

A szívfrekvencia-variabilitás jelentősen csökken nem diabeteses hipertoniás betegek körében

Nagy Krisztina ▪ Sipos Evelin ▪ El Hadj Othmane Taha dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Kardiológia részleg, Budapest

Bevezetés: A szívfrekvencia-variabilitás csökken hipertoniában vagy diabetes mellitusban szenvedők körében. A hipertonia és a diabetes mellitus egymással gyakori komorbiditást mutatnak. Nincs elegendő adat arról, hogy a kontrollhoz képest diabetes mellitusban nem szenvedő hipertoniás betegek körében hogyan változik a szívfrekvencia-variabilitás.

Célkitűzés: A szerzők hipertoniában szenvedő diabeteses és nem diabeteses betegekben, valamint kontrollcsoportban a szívfrekvencia-variabilitás vizsgálatát tűzték ki célul. *Módszer:* 130 hipertoniában, 48 hipertoniában és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget, valamint 87 kontrollszemélyt vontak be a vizsgálatba. A minimális, átlagos és maximális szívfrekvenciát, valamint az egymást követő RR-intervallumok időtartamának és 5 perces szegmensekben mért átlagának szórását határozták meg. *Eredmények:* Az átlagos minimális szívfrekvencia szignifikánsan nem különbözött a csoportok között. A kontrollhoz képest a többi paraméter szignifikánsan csökkent mind a hipertoniában, mind a hipertoniában és diabetesben szenvedő betegek csoportjában. A hipertoniás csoporthoz képest a hipertoniában és diabetesben szenvedő csoportban a paraméterek nem különböztek szignifikánsan. *Következtetések:* Diabetes mellitusban nem szenvedő hipertoniás betegek körében a szívfrekvencia-variabilitás jelentősen beszűkül. Úgy tűnik, hogy hipertoniás betegek körében a 2-es típusú diabetes mellitus szignifikánsan már nem csökkenti tovább a szívfrekvencia-variabilitást. *Orv. Hetil., 2014, 155(22), 865–870.*

Kulcsszavak: hipertonia, diabetes mellitus, szívfrekvencia-variabilitás

Heart rate variability is significantly reduced in non-diabetic patients with hypertension

Introductions: Heart rate variability is reduced among patients with hypertension or those with diabetes mellitus. Hypertension and diabetes show frequent co-morbidity, but it is still not entirely clear whether heart rate variability is reduced in non-diabetic patients with hypertension. *Aim:* The aim of the authors was to evaluate the heart rate variability in hypertensive patients with and without diabetes and in control subjects. *Method:* 130 patients with hypertension, 48 patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus, and 87 control subjects were involved in the study. Minimum, mean and maximum heart rate, and parameters of heart rate variability were measured. *Results:* The mean of minimum heart rate did not differ significantly between the three groups. However, all other parameters were significantly reduced in patients with hypertension with and without diabetes as compared to the control group. No significant differences were observed between hypertensive patients with and without diabetes mellitus. *Conclusions:* Heart rate variability is significantly reduced in non-diabetic patients with hypertension. It seems that type 2 diabetes results in no further significant reduction of heart rate variability in patients with hypertension.

Keywords: hypertension, diabetes mellitus, heart rate variability

Nagy, K., Sipos, E., El Hadj, O. T. [Heart rate variability is significantly reduced in non-diabetic patients with hypertension]. *Orv. Hetil., 2014, 155(22), 865–870.*

(Beérkezett: 2014. február 10.; elfogadva: 2014. március 9.)

Rövidítések

HRV = szívfrekvencia-variabilitás; HT = hypertóniában szenvedő betegek; HT-DM = hypertóniában és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek; max. HR = maximális szívfrekvencia; mean HR = átlagos szívfrekvencia; min. HR = minimális szívfrekvencia; SDANN = NN-intervallumok 5 perces szegmensekben mért átlagának szórása a teljes megfigyelési idő alatt; SDNN = NN-intervallumok időtartamának szórása

A szívfrekvencia-variabilitás (HRV) mérése nem invazív és egyszerű módszer a szív működés autonóm szabályozásának jellemzésére, amelynek során az egymást követő RR-intervallumok (más néven NN-intervallumok) időbeli hosszának variabilitását értékeljük. Az NN-intervallumok folyamatos változásáért az autonóm idegrendszer felelős, a sinuscsomó receptorain kifejtett direkt hatása által. Minden olyan kórállapot, amely megváltoztatja a vegetatív idegrendszer aktivitását, módosíthatja az NN-intervallumok variabilitását [1]. A szívfrekvencia variabilitásának mértéke információt nyújt a perifériás idegek működéséről és a szív válaszkészségéről.

Az elmúlt két évtizedben számos tanulmány írt le szignifikáns összefüggést az autonóm idegrendszer működése és a cardiovascularis mortalitás, valamint a hirtelen szívhalál gyakorisága között [2]. A hirtelen szívhalálhoz vezető terminális ritmuszavar kifejlődésének hátterében leggyakrabban ischaemia, elektroliteltérések és az autonóm aktivitás ingadozása áll [3].

A cukorbetegség vegetatív diszfunkció kialakulásához vezet, ami többek között felelőssé tehető a hirtelen szívhalál bekövetkeztéért ebben a betegcsoportban. Diabetikus betegek körében normális perifériás neuropathia-

teszt ellenére csökkent HRV-t írtak le [4]. A kardiális autonóm funkció elégtelensége már a diabetikus neuropathia tüneteinek jelentkezése előtt megfigyelhető volt a cukorbeteg közt [5].

Az artériás baroreflex hatással van a kardiális vaguságak aktivitására. Ennek következtében a HRV összefügg a baroreflexérzékenységgel, amely utóbbi csökkent mértékű hypertóniában. A baroreflexérzékenység csökkenése megfigyelhető hypertóniában és diabetesben, valamint összefügg e kórképekben a balkamra-hypertrophia mértékével, ezáltal a HRV szignifikánsan csökken azoknál a betegeknél, akiknél a bal kamra hypertrophia magas vérnyomás-betegség miatt alakult ki [3]. Több tanulmány eredménye szerint hypertóniában a HRV csökken [6], emellett a vérnyomásértékek széles skáláját tekintve a szisztémás vérnyomásértékek és a HRV mértéke között korreláció figyelhető meg [7]. Más vizsgálatok a HRV csökkenését írták le diabetikus betegek körében, függetlenül a cukorbetegség típusától [8, 9].

A hypertonia és a diabetes mellitus egymással gyakori komorbiditást mutatnak. Hypertóniás vagy diabetes mellitusban szenvedő betegek körében a HRV tekintetében elvégzett tanulmányokban nem kerültek kizárásra a hypertonia-diabetes komorbiditással rendelkező betegek. Vagyis felmerül annak a lehetősége, hogy a HRV esetében a komorbiditás befolyásolhatta a vizsgálatok végeredményét. Kevés adat áll rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy hypertonia-diabetes komorbiditás kizárása után miképpen hat a hypertonia és a diabetes mellitus külön-külön a HRV-re. Továbbá azt sem vizsgálták korábban, hogy hypertóniás betegek körében az egyidejűleg jelen lévő diabetes mellitus jelent-e már többletkockázatot a HRV csökkenése szempontjából.

1. táblázat | Átlagéletkor és laboratóriumi értékek vizsgálati csoportonként

Változó	Egység	Kontroll		HT		HT-DM	
		Átlag	SD (±)	Átlag	SD (±)	Átlag	SD (±)
Életkor	év	65,4	18,9	64,2	14,1	68,2	11,8
Nátrium	mmol/l	140,7	2,8	140,7	2,8	140,4	2,8
Kálium	mmol/l	4,2	0,4	4,2	0,4	4,2	0,4
Összkoleszterin	mmol/l	5,1	1,2	5,1	1,2	4,9	1,4
LDL-koleszterin	mmol/l	2,9	1,0	2,9	1,1	2,6	0,9
HDL-koleszterin	mmol/l	1,5	0,5	1,4	0,5	1,3	0,45
Triglicerid	mmol/l	1,6	1,4	1,3	0,7	2,4	3,4
HgA _{1c}	%	5,5	0,5	5,7	0,4	6,8	1,1
Éhomi glükóz	mmol/l	5,1	1,1	5,3	1,0	7,57	2,7
Hemoglobin	g/l	137,3	17,2	136,0	18,1	136,3	14,8
Kreatinin	μmol/l	75,7	18,4	83,8	27,4	84,3	23,6
Urea	mmol/l	5,1	1,8	6,3	2,9	6,9	2,6
CRP	mg/l	7,1	15,9	7,2	12,1	6,4	10,9
TSH	mIU/L	1,9	4,0	1,6	1,2	2,5	3,9

HT = hypertóniában szenvedő betegek; HT-DM = hypertóniában és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek.

2. táblázat | Nemek szerinti megoszlás és anamnesztikus adatok vizsgálati csoportonként

N	Kontroll		HT		HT-DM	
	n	%	n	%	n	%
Nők	43	49,4	77	59,2	27	56,3
Dohányzás	19	21,8	22	16,9	7	14,6
ISZB	6	6,9	30	23,1	16	33,3
MI	3	3,4	3	2,3	1	2,1
Stroke	5	5,7	20	15,4	6	12,5
PVÉB	7	8	31	23,8	15	31,3
BB	23	26,4	57	43,8	22	45,8
Carvedilol	1	4,4	5	8,8	4	18,2
Nebivolol	3	13,0	8	14	3	13,6
Bisoprolol	12	52,3	30	52,6	12	54,6
Metoprolol	7	30,3	14	24,6	3	13,6

BB = béta-blokkoló; HT = hypertóniában szenvedő betegek; HT-DM = hypertóniában és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek; ISZB = ischaemiás szívbetegség; MI = myocardialis infarctus; PVÉB = perifériás verőérbetegség.

Tanulmányunk célja annak felderítése volt, hogy a kontroll személyekhez képest hogyan változik a HRV 2-es típusú diabetes mellitusban nem szenvedő hypertóniás betegek körében, és hogy milyen hatással van a 2-es típusú diabetes mellitus a HRV idő-domén paramétereire hypertóniával diagnosztizált betegek körében.

Módszer

Betegek és kontrollszemélyek

Tanulmányunkba 299 beteget vontunk be. 34 beteg kizárásra került pitvarfibrilláció diagnózisa miatt. 265 (130 hypertóniában, 48 hypertóniában és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg és 87 kontrollszemély) sinusritmusú, AV-blokk és szárblokk nélküli egyént vizsgáltunk. A kontrollcsoportba azokat soroltuk, akiknél bizonyítottan nem állt fenn sem hypertonia, sem diabetes mellitus. A hypertóniás csoportba az alanyok a klinikai diagnózis és kezelés alapján kerültek be, függetlenül az aktuális vérnyomásértékektől és alkalmazott terápiától. Mind a hypertóniában, mind a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek a legfrissebb szakmai ajánlásoknak megfelelő kezelést kaptak a terápiás tartományok elérése érdekében. A hypertonia és a 2-es típusú diabetes mellitus aktuális gyógyszeres kezelésén nem módosítottunk. A minimális szívfrekvencia, a maximális szívfrekvencia, az átlagos szívfrekvencia, az NN-intervallumok 5 perces szegmensekben mért átlagának szórása a teljes megfigyelési idő alatt (SDANN) és az NN-intervallumok időtartamának szórása (SDNN) mindhárom csoportban meghatározásra került. A három csoport klinikai jellemzőit és laboratóriumi leleteit az 1. és 2. táblázatban foglaltuk össze. A vizsgálati protokollt a helyi etikai bizottság jóváhagyta.

Szívfrekvencia-variabilitás

A szívfrekvencia-variabilitás paramétereit 24 órás EKG-monitorozás segítségével (EC-GO Full Disclosure ECG Holter System, V3.8, Meditech Ltd.) határoztuk meg. Az idő-domén paraméterek közül a minimális szívfrekvencia, a maximális szívfrekvencia, az átlagos szívfrekvencia (a minimális és maximális szívfrekvencia átlaga), SDANN és SDNN kerültek meghatározásra.

3. táblázat | A HT és HT-DM csoport közötti különbségek a klinikai és laboratóriumi jellemzők tekintetében

Változó	Egység	HT	HT-DM	p
Átlagéletkor	év	64,2	68,2	NS
Nő	%	59,2	56,3	NS
Átlagos szisztolés BP	Hgmm	139	136	NS
Átlagos diasztolés BP	Hgmm	81	79	NS
BB	%	43,8	45,8	NS
Éhomi glükóz	mmol/l	5,3	7,57	<0,0001
HgA _{1c}	%	5,7	6,8	<0,01

BB = béta-blokkoló; BP = vérnyomás; HT = hypertóniában szenvedő betegek; HT-DM = hypertóniában és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek; NS = nem szignifikáns, amennyiben P>0,05.

Statisztikai analízis

Az adatok elemzését SPSS statisztikai program segítségével végeztük. A folytonos változókat átlag (szórás) formában fejeztük ki. Az adatok összehasonlítását Student-féle t-próbával végeztük el. A 95%-os konfidencia-intervallum alsó és felső határértékét vettük figyelembe a Student-féle t-teszt során. A három csoport eredményeinek összehasonlításakor statisztikailag szignifikánsnak a

4. táblázat | HRV-paraméterek átlagai vizsgálati csoportonként

		min. HR (ütés/perc)	mean HR (ütés/perc)	max. HR (ütés/perc)	SDNN	SDANN
Kontroll	Átlag	49,87	72,20	126,22	122,03	109,38
	SD (±)	7,44	9,59	19,54	48,54	43,59
HT	Átlag	50,43	68,06	110,43	101,43	90,76
	SD (±)	7,37	10,65	24,77	38,02	38,60
HT-DM	Átlag	50,90	67,27	109,42	96,56	82,50
	SD (±)	10,06	10,44	22,64	43,79	35,61

HR = szívfrekvencia; HT = hypertóniában szenvedő betegek; HT-DM = hypertóniában és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek; max. HR = maximális szívfrekvencia; mean HR = átlagos szívfrekvencia; min. HR = minimális szívfrekvencia; SD = szórás; SDANN = az NN-intervallumok 5 perces szegmensekben mért átlagának szórása a teljes megfigyelési idő alatt; SDNN = az NN-intervallumok időtartamának szórása.

5. táblázat | HRV-paraméterek csoportok közötti különbségeinek összehasonlítása

	Átlag	SD (±)	Átlag standard hiba	Különbségek 95%-os CI-je		t	p
				Alsó	Felső		
min. HR kont. – min. HR HT	-1,46	11,80	1,26	-3,97	1,05	-1,15	0,252
min. HR kont. – min. HR HT-DM	-0,29	11,89	1,71	-3,74	3,16	-0,17	0,866
min. HR HT – min. HR HT-DM	-0,41	13,77	1,98	-4,41	3,58	-0,21	0,835
mean HR kont. – mean HR HT	3,48	15,72	1,69	0,117	6,86	2,05	0,04
mean HR kont. – mean HR HT-DM	3,40	11,79	1,72	6,86	0,06	1,97	0,04
mean HR HT – mean HR HT-DM	1,83	14,04	2,02	-2,24	5,91	0,90	0,371
max. HR kont. – max. HR HT	15,67	31,16	3,34	9,03	22,32	4,69	<0,0001
max. HR kont. – max. HR HT-DM	16,47	26,49	3,82	8,78	24,17	4,30	<0,0001
max. HR HT – max. HR HT-DM	4,27	35,11	5,06	-5,92	14,46	0,84	0,404
SDNN kont. – SDNN HT	25,94	61,28	6,60	12,80	39,08	3,92	<0,0001
SDNN kont. – SDNN HT-DM	25,53	67,31	9,81	5,76	45,29	2,60	0,01
SDNN HT – SDNN HT-DM	-2,06	66,99	9,67	-21,51	17,39	-0,21	0,832
SDANN kont. – SDANN HT	23,65	57,94	6,24	11,22	36,07	3,78	<0,0001
SDANN kont. – SDANN HT-DM	25,25	55,67	8,12	8,90	41,60	3,11	0,003
SDANN HT-DM – SDANN HT	5,93	61,46	8,87	-11,91	23,78	0,66	0,507

HR = szívfrekvencia; HT = hypertóniában szenvedő betegek; HT-DM = hypertóniában és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek; kont. = kontroll; max. HR = maximális szívfrekvencia; mean HR = átlagos szívfrekvencia; min. HR = minimális szívfrekvencia; SD = szórás; SDANN = az NN-intervallumok 5 perces szegmensekben mért átlagának szórása a teljes megfigyelési idő alatt; SDNN = az NN-intervallumok időtartamának szórása.

$p < 0,05$ -ot értékeltük. A vizsgált változók közti lineáris összefüggést Pearson-féle korrelációs koefficienssel jellemeztük.

Eredmények

A három csoport klinikai jellemzőit és laborparamétereit az 1. és 2. táblázatban foglaltuk össze. A hypertóniában szenvedők csoportja (HT), valamint a hypertóniában és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedők csoportja (HT-DM) között nem volt szignifikáns eltérés az életkor, nemek szerinti megoszlás, szisztolés és diasztolés

vérnyomás, illetve béta-blokkolók alkalmazása tekintetében (3. táblázat). A HT-csoporthoz képest a HT-DM csoportban szignifikánsan magasabb volt az átlagos éhomi vércukorszint és az átlagos HgA_{1c}-szint. A minimális szívfrekvencia (min. HR), a maximális szívfrekvencia (max. HR), az átlagos szívfrekvencia (mean HR), az SDNN- és SDANN-értékek átlagait kiszámítottuk az egyes csoportokban, és ezeket összehasonlítottuk (4. és 5. táblázat).

A min. HR-értékek átlaga nem különbözött szignifikánsan a három csoportban. Ezzel szemben a többi paraméter (max. HR, mean HR, SDNN és SDANN) ala-

csenyebb volt a HT és HT-DM csoportokban a kontrollcsoporthoz képest, és ez a különbség szignifikáns mértékű volt a csoportok között (kontroll-HT és kontroll-HT-DM csoportok között a p -érték: mean HR esetén 0,04 és 0,04, max. HR esetén $<0,0001$ és $<0,0001$, SDNN esetén $<0,0001$ és 0,01, illetve SDANN esetén $<0,0001$ és 0,003 volt).

Amikor azonban a HT és HT-DM csoportok között hasonlítottuk össze a HRV-paraméterek átlagait, megfigyeltük, hogy a HRV-paraméterek átlagai nem különböztek szignifikánsan a két csoport között (minden paraméter esetében a $p > 0,05$ volt).

Megbeszélés

A HRV-t jellemző idő-domén paraméterek többsége (max. HR, mean HR, SDNN, SDANN) szignifikánsan csökkent mind a HT, mind a HT-DM csoportban a kontrollcsoporthoz képest, azonban amikor a HRV-paramétereket a HT és HT-DM csoportok között hasonlítottuk össze, nem találtunk szignifikáns különbséget. Ez a megfigyelés arra enged következtetni, hogy a diabetes komorbiditással nem rendelkező hipertóniás betegeknek a HRV jelentősen beszűkül, azonban úgy tűnik, hogy a 2-es típusú diabetes mellitus nem jelent további kockázatot a HRV további beszűkülésének tekintetében hipertóniás betegek körében.

A cukorbetegség és a magasvérnyomás-betegség együttes előfordulása gyakoribb, mint azt a véletlen indokolná [10]. Diabeteses betegek körében a hipertonia kétszer gyakrabban fordul elő, mint a nem diabeteses populációban [10]. Azokban a tanulmányokban, amelyekben a HRV csökkenését írták le diabeteses egyéneknél, a vizsgálati alanyok jelentős hányada egyidejűleg hipertóniában is szenvedett [11]. Azokban a tanulmányokban, ahol a HRV változását hipertóniás egyéneknél vizsgálták, nem történt meg az egyidejűleg diabeteses alanyok elkülönítése vagy kizárása, továbbá a diabetesben szenvedők arányát sem tüntették fel a vizsgálati csoportokban [12].

Számos további tanulmány elemezte, hogyan módosítja a diabetes és a hipertonia a HRV-t. Kimutatták, hogy a HRV szignifikánsan csökken mind hipertóniában, mind diabetes mellitusban [6, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Megjegyzendő azonban, hogy ezek közül csupán néhány tüntette fel az egyidejűleg hipertóniás betegek arányát a vizsgált diabeteses betegcsoportban [8, 19], és csak kevés tanulmány vizsgálta a diabetes HRV-re gyakorolt hatását hipertóniás betegek körében [22, 23]. Sőt, amikor diabeteses betegek csoportját hasonlították össze kontrollcsoporttal, a hipertóniások aránya számottevően magasabb volt a diabeteses csoportban, mint a kontrollok közt [8, 19]. Ez a jelenség felveti a kérdést, vajon a vizsgált betegcsoportban a HRV változása elsősorban a diabetes mellitus vagy a hipertonia következménye. Adataink választ szolgáltatva e kérdésre igazolják, hogy hipertonia-diabetes komorbiditás-

sal nem rendelkező hipertóniás betegek körében a HRV jelentősen beszűkül, megerősítve a tényt, hogy a hipertonia csökkenti a HRV-t.

Boer-Martins és munkatársai [22] egy 25 fős hipertóniás betegcsoportot vizsgálva azt találták, hogy az SDNN- és SDANN-értékek szignifikánsan alacsonyabbak az egyidejűleg diabeteses betegek körében, mint a csak hipertóniásoknál. Ugyanakkor a HRV frekvencia-domén paramétereinek összehasonlításakor már nem mutatkozott szignifikáns különbség a vizsgált csoportok között. Ezen eredményeket figyelembe véve felmerült, hogy a diabetes mellitus jelenthet többletkockázatot a HRV csökkenésének tekintetében. E tanulmány értékét azonban lényegesen korlátozza annak nagyon alacsony és nem demonstratív betegsáma. Adataink, nagyobb beteg- és kontrollcsoportot bevonva, nem erősítették meg a fenti megállapítást; a HT és HT-DM csoport között szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk a HRV-paraméterek tekintetében. Úgy tűnik, hogy a hipertonia okozta HRV-beszűkülést a diabetes mellitus már jelentősen nem ronthatja tovább.

Következtetések

Kimutattuk, hogy a diabeteses komorbiditástól mentes hipertóniás betegeknek a HRV jelentősen beszűkül. Továbbá igazoltuk, hogy bár a kontrollszemélyekhez képest a HRV szignifikánsan csökken a 2-es típusú diabetes mellitusban és hipertóniában szenvedők körében, a 2-es típusú diabetes mellitus jelenléte hipertóniás egyéneknél nem jelent többletkockázatot a HRV további csökkenésére nézve. Úgy tűnik, egyedül a hipertonia felelős a HRV csökkenéséért 2-es típusú diabetes mellitusban és hipertóniában szenvedők körében. A diabetes mellitus és a HRV kapcsolatának feltárása érdekében hipertóniás alanyok körében további vizsgálatok elvégzése szükséges.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat elkészítése során a hipotézisek kidolgozásában, a vizsgálat lefolytatásában, a statisztikai elemzések elkészítésében, és a kézirat megszövegezésében a szerzők egyenlő mértékben vettek részt. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation*, 1996, 93(5), 1043–1065.
- [2] Schwartz, P. J., Priori, S. G.: Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes, D. P., Jalife, J. (eds.): *Cardiac elec-*

- trophysiology: From cell to bedside. WB Saunders Co, Philadelphia, 1990.
- [3] Acharya, U. R., Joseph, K. P., Kannathal, N., et al.: Heart rate variability: a review. *Med. Bio. Eng. Comput.*, 2006, 44(12), 1031–1051.
- [4] Pfeifer, M. A., Cook, D., Brodsky, J., et al.: Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes*, 1982, 31(4), 339–345.
- [5] Villareal, R. P., Liu, B. C., Massumi, A.: Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2002, 4(2), 120–127.
- [6] Mussalo, H., Vanninen, E., Ikäheimo, R., et al.: Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin. Physiol.*, 2001, 21(5), 594–604.
- [7] Fagard, R. H., Pardaens, K., Staessen, J. A.: Relationships of heart rate and heart rate variability with conventional and ambulatory blood pressure in the population. *J. Hypertens.*, 2001, 19(3), 389–397.
- [8] Schroeder, E. B., Chambless, L. E., Liao, D., et al.: Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*, 2005, 28(3), 668–674.
- [9] Jaiswal, M., Urbina, E. M., Wadwa, R. P., et al.: Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Care*, 2013, 36(1), 157–162.
- [10] Teuscher, A., Egger, M., Herman, J. B.: Diabetes and hypertension: Blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch. Intern. Med.*, 1989, 149(9), 1942–1945.
- [11] Stoičkov, V., Ilić, S., Ilić, M. D., et al.: Impact of diabetes on heart rate variability and left ventricular function inpatients after myocardial infarction. *Medicine Biol.*, 2005, 12(3), 130–134.
- [12] Virtanen, R., Jula, A., Kuusela, T., et al.: Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity. *J. Hum. Hypertens.*, 2003, 17(3), 171–179.
- [13] Li, L. X., Tang, W., Chen, B. J., et al.: Cross-sectional study of relation between blood pressure and heart rate variability in patients with peritoneal dialysis. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2011, 43(6), 849–854.
- [14] Celik, A., Koç, F., Kadi, H., et al.: Inflammation is related to unbalanced cardiac autonomic functions in hypertension: an observational study. *Anadolu Kardiyol. Derg.*, 2012, 12(3), 233–240.
- [15] Xhyheri, B., Manfrini, O., Mazzolini, M., et al.: Heart rate variability today. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2012, 55(3), 321–331.
- [16] Singh, J. P., Larson, M. G., Tsuji, H., et al.: Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 1998, 32(2), 293–297.
- [17] Schroeder, E. B., Liao, D., Chambless, L. E., et al.: Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension*, 2003, 42(6), 1106–1111.
- [18] Pavithran, P., Nandeesha, H., Sathiyapriya, V., et al.: Short-term heart variability and oxidative stress in newly diagnosed essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2008, 30(7), 486–496.
- [19] Singh, J. P., Larson, M. G., O'Donnell, C. J., et al.: Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.*, 2000, 86(3), 309–312.
- [20] Turker, Y., Aslantas, Y., Aydin, Y., et al.: Heart rate variability and heart rate recovery in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Cardiol.*, 2013, 68(2), 145–150.
- [21] Ahamed Seyd, P. T., Paul, K. J., Jeevamma, J.: Automated diagnosis of diabetes using heart rate variability signals. *J. Med. Syst.*, 2012, 36(3), 1935–1941.
- [22] Boer-Martins, L., Figueiredo, V. N., Demacq, C., et al.: Leptin and aldosterone in sympathetic activity in resistant hypertension with or without type 2 diabetes. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2012, 99(1), 642–648.
- [23] Sipahioglu, M. H., Kocuyigit, I., Unal, A., et al.: Effect of serum electrolyte and bicarbonate concentration changes during hemodialysis sessions on heart rate variability. *J. Nephrol.*, 2012, 25(6), 1067–1074.

(Nagy Krisztina,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: nagy.krisztina.014@gmail.com)