



## Původní sdělení | Original research article

# Variabilita srdeční frekvence při diagnostice kardiální autonomní neuropatie u diabetiků 2. typu

(Heart rate variability evaluation in the assessment of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes)

Rudolf Metelka, Lubica Cibičková, Jaromíra Gajdová, Ondřej Krystýník

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

## INFORMACE O ČLÁNKU

## Historie článku:

Došel do redakce: 25. 1. 2017

Přijat: 1. 5. 2017

Dostupný online: 2. 6. 2017

## Klíčová slova:

Diabetes mellitus

Funkční věk

Kardiální autonomní neuropatie

Spektrální analýza variability srdeční frekvence

Test leh-stoj-leh

## SOUHRN

**Úvod:** Variabilita srdeční frekvence (VSF) je uznávaným ukazatelem při diagnostice kardiální autonomní neuropatie (KAN) a je využitelná jako nezávislý prognostický ukazatel rizika náhlé smrti na arytmií. Přes důležitost včasné diagnostiky je zjištění KAN, zejména u diabetiků, často pozdní diagnózou. Důvodem vedle dlouhé subklinické fáze je i velká diverzifikace metodik, absence jednotných normálových hodnot, zejména co se týče VSF stanovené metodou spektrální analýzy (SAVSF) v krátkých záznamech elektrokardiogramu (EKG).

**Cíl:** Cílem práce bylo pomocí průřezové studie u diabetiků 2. typu posoudit potenciál metodiky diagnostikující KAN pomocí SAVSF v krátkých záznamech EKG při autonomní zátěži – ortoklinostatickém testu (test leh1-stoj-leh2, pětiminutové záznamy) v modifikaci rozdílných normativních přístupů k postprocessingové analýze získaných dat podle tří různých autorů.

Sekundárními cíli bylo zhodnotit význam přidatné autonomní zátěže hlubokou ventilací a porovnat naměřená data VSF s vybranými klinickými a laboratorními ukazateli vyšetřovaných pacientů.

**Materiál a metody:** Soubor tvořilo 43 diabetiků 2. typu (12 žen, 31 mužů, průměrný věk  $51,1 \pm 10,7$  roku) bez manifestních projevů KAN, bez závažné kardiovaskulární anamnézy, výjima nekomplikované hypertenze. Pomocí diagnostického systému DiANS PF8 s telemetrickým přenosem EKG a dechové frekvence byla provedena série reflexních zkoušek podle Ewinga a SAVSF (fourierovská analýza tachogramu, okno 256) při autonomní zátěži při testu leh1-stoj-leh2 (test LSL) a při pětiminutové frekvenčně kontrolované neprohlubované ventilaci 12 cyklů/min. Získané spektrální ukazatele byly porovnávány s normativy tří různých autorů používajících sice stejný algoritmus záznamu EKG (test LSL), ale rozdílné postprocessingové zpracování dat: 1. stanovení závažnosti KAN podle porovnání komplexního ukazatele – tzv. funkčního věku autonomního nervového systému (ANS) vyšetřovaného a věkové normy, 2. hodnocení závažnosti KAN podle věkové stratifikovaných hodnot mediánu a percentilů, 3. hodnocení závažnosti KAN podle kumulativního spektrálního výkonu v průběhu celého testu (cumLFHF).

**Výsledky:** Hodnocením podle celkového Ewingova skóre (ETS) bylo bez podezření na KAN (ETS = 0) 11,6 %, s možnou KAN (ETS = 1) 32,6 %, s manifestní KAN (ETS = 2–3) u 55,8 % pacientů. Byla prokázána střední korelační závislost mezi ETS a jednotlivými ukazateli SAVSF po ortoklinostáze (test LSL) v poloze leh2 ( $ms^2$ ): TP (celkový výkon,  $f = 0,02–0,5$  Hz):  $r = -0,4$ ,  $p < 0,006$ , komponenta LF (nízké frekvence,  $0,05–0,15$  Hz):  $r = -0,31$ ,  $p < 0,04$ , komponenta HF (vysoké frekvence,  $0,15–0,5$  Hz):  $r = -0,45$ ,  $p < 0,003$  i za podmínek kontrolované ventilace (PB), a to pro TP ( $ms^2$ ):  $r = -0,56$ ,  $p < 0,0001$ , LF:  $r = -0,38$ ,  $p < 0,018$ , HF:  $r = -0,52$ ,  $p < 0,001$ . Byla nalezena střední korelační závislost mezi ETS a hodnocením VSF pomocí komplexního ukazatele – „funkční věk ANS“ ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,015$ ), ETS a cumLFHF, ETS a  $\ln(\text{cumLFHF})$  ( $ms^2$ ):  $r = -0,46$ ,  $p < 0,002$ . Byl potvrzen významný rozdíl mezi „funkčním věkem ANS“ a kalendářním věkem u většiny pacientů (průměr  $21,8 \pm 12,9$  roku, medián 23,5 roku,  $p < 0,0001$ ). Nepodařilo se aplikovat hodnocení závažnosti KAN podle věkové stratifikovaných hodnot mediánu a percentilů ukazatelů TP, LF, HF, LF/HF.

Mezi ukazateli SAVSF a klinickými ukazateli (antropometrické, echokardiografické, QTc, laboratorní testy) vynikala střední závislost mezi hodnotou glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) a základními ukazateli SAVSF (TP, LF, HF, LF/HF), „funkčním věkem ANS“ a cumLFHF ( $r = 0,36–0,53$ , při  $p < 0,0004$  až  $p < 0,02$ ).

**Adresa:** MUDr. Rudolf Metelka, Ph.D., III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: [rudolf.metelka@fnol.cz](mailto:rudolf.metelka@fnol.cz)

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.05.001

**Závěr:** Pro diagnostiku KAN pomocí VSF je optimální a v praxi dobře průchodnou metodikou SAVSF analyzovaná z krátkodobých záznamů EKG v podmínkách autonomní zátěže pomocí ortoklinostatického testu leh-stoj-leh, a to metodikou stratifikující závažnost KAN pomocí komplexního ukazatele – tzv. funkčního věku ANS. V detailním posouzení sympatovagální rovnováhy doplňuje diagnostiku pomocí reflexních autonomních testů (Ewingova baterie).

Vedle ortoklinostatické zátěže je doporučeno ke zvýšení výtěžnosti metody SAVSF doplnění vyšetřovacího algoritmu o vagovou provokaci frekvenčně kontrolovaným neprohlubovaným dýcháním 12 cyklů/min.

Hodnocení závažnosti KAN podle kumulativního ukazatele celkové VSF (cumLFHF) ukázalo dobrou diskriminační schopnost pro prvotní screeningovou diagnostiku KAN, i když bez možnosti rozlišení poruchy mezi sympatickou a vagovou větví ANS.

Prezentovaná průřezová práce na souboru diabetiků 2. typu prokázala významnou autonomní dysfunkci u většiny souboru bez závislosti na délce trvání diabetu. Jednoznačně podporuje doporučení, že posouzení integrity ANS u diabetu 2. typu má být provedeno již při stanovení diagnózy choroby v rámci vstupního stagingu nemoci. Závažnost postižení KAN dobře koreluje s metabolickou kompenzací diabetu vyšetřovanou pomocí  $HbA_{1c}$ .

© 2017, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

## ABSTRACT

**Introduction:** Heart rate variability (HRV) is a respected measure used in the assessment of cardiac autonomic neuropathy (CAN) and it can serve as an independent prognostic indicator of sudden arrhythmic death risk. Despite the importance of early detection, the diagnosis of CAN is often made too late, especially in diabetics. Beside the long subclinical phase of CAN, reasons for this include great diversification of employed diagnostic methods and absence of universally accepted normal values; the latter applies mostly in HRV evaluated using short-term spectral analysis (SAHRV).

**Aim:** The aim of this cross-sectional study involving patients with type 2 diabetes was to summarize the real potential of using a testing method for CAN diagnosis by short-term SAHRV, including an autonomic load imposed during an orthoclinostatic test (Supine1 – Standing – Supine2, short 5-min recordings). Three different normative approaches to the postprocessing analysis of acquired data described by different authors were employed. Secondary aim of the study was to assess the benefit of rate-controlled breathing. The next aim was to compare the HRV data measured with the selected clinical and laboratory indices in patient examined.

**Materials and methods:** The study included 43 patients with type 2 diabetes (12 women, 31 men, mean age  $51.1 \pm 10.7$  y) and no history of manifest CAN or serious cardiovascular illness, except uncomplicated hypertension. Using a diagnostic system DiANS PF8 with telemetric transfer of ECG and respiratory rate, series of reflex tests according to Ewing and SAHRV (Fourier tachogram analysis, window 256) during autonomic load imposed by Supine1 – Standing – Supine2 test (SSS test) and during 5 minutes of rate-controlled, non-deepened breathing (PB, 12 cycles/min) were performed. Acquired spectral indices were analyzed and compared with normatives of 3 authors using the same recording algorithm, SSS test, but different data postprocessing analysis. These were 1. so called “functional age” of autonomic nervous system (ANS), 2. assessment of CAN severity according to age-stratified medians and percentiles, 3. assessment of CAN severity according to cumulative spectral power during the entire test (cumLFHF).

**Results:** According to the total Ewing score (ETS), 11.6% patients were categorized as CAN-free (ETS = 0), 32.6% were diagnosed with possible CAN (ETS = 1), and 55.8% labeled with manifest CAN (ETS = 2 to 3). Moderate correlation between ETS and individual SAHRV parameters following orthoclinostasis (test SSS) in Supine2 position was described [ $ms^2$ ]: TP (total power,  $f = 0.02-0.5$  Hz):  $r = -0.4$ ,  $p < 0.006$ ; LF component (low frequency,  $0.05-0.15$  Hz):  $r = -0.31$ ,  $p < 0.04$ ; HF component (high frequency,  $0.15-0.5$  Hz):  $r = -0.45$ ,  $p < 0.003$  and the same applied to rate-controlled breathing PB (TP, [ $ms^2$ ]:  $r = -0.56$ ,  $p < 0.0001$ ; LF:  $r = -0.38$ ,  $p < 0.018$ ; HF:  $r = -0.52$ ,  $p < 0.001$ ). Moderate correlation was also found between ETS and HRV assessment using a complex indicator – “functional age of ANS” ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.015$ ), ETS a cumLFHF, ETS a  $\ln(\text{cumLFHF})$  [ $ms^2$ ]:  $r = -0.46$ ,  $p < 0.002$ . In most patients, significant difference between functional age of ANS and calendar age was confirmed (mean  $21.8 \pm 12.9$  y, median 23.5 years,  $p < 0.0001$ ). An attempt to assess the severity CAN using age-stratified medians and percentiles of TP, LF, HF, and LF/HF was not successful.

As for SAHRV and clinical indices (anthropometric, echocardiographic, QTc, laboratory), moderate correlation between the glycated haemoglobin on one side and basic SAHRV indices (TP, LF, HF, LF/HF), functional age of ANS and cumLFHF on the other side was prominent ( $r = 0.36$  to  $0.53$ ,  $p < 0.0004$  to  $p < 0.02$ ).

**Conclusion:** Assessment of CAN using evaluation of HRV can optimally be performed (and simply realized in clinical practice) using SAHRV based on short ECG recordings during autonomic load imposed by orthoclinostatic test (Supine1 – Standing – Supine2) and on postprocessing data analysis using complex indicator called “functional age of ANS”. In the detailed evaluation of sympathovagal balance, it complements the screening assessment with cardiovascular reflex tests (Ewing’s battery). Beside the orthoclinostatic load, pronounced vagal provocation using rate-controlled, non-deepened breathing (12 cycles/min) represents a recommended facultative load option increasing the yield of the SAHRV method.

The detection and assessment of CAN severity while applying the cumulative indicator of HRV (cumLFHF) showed a good discrimination power in the frontline screening for CAN, albeit without the possibility to distinguish between the sympathetic and vagal branch of ANS.

Presented cross-sectional study in type 2 diabetes mellitus demonstrated a significant autonomic dysfunction in the majority of patients examined, independently of diabetes duration. It supports the recommendation to assess the ANS integrity in type 2 diabetes already at diagnosis, within the initial staging of the illness. The severity of CAN correlates well with metabolic control of diabetes as evaluated by  $HbA_{1c}$ .

## Keywords:

Cardiac autonomic neuropathy  
Diabetes mellitus  
Functional age of ANS  
Spectral analysis of heart rate variability  
Supine-Standing-Supine test

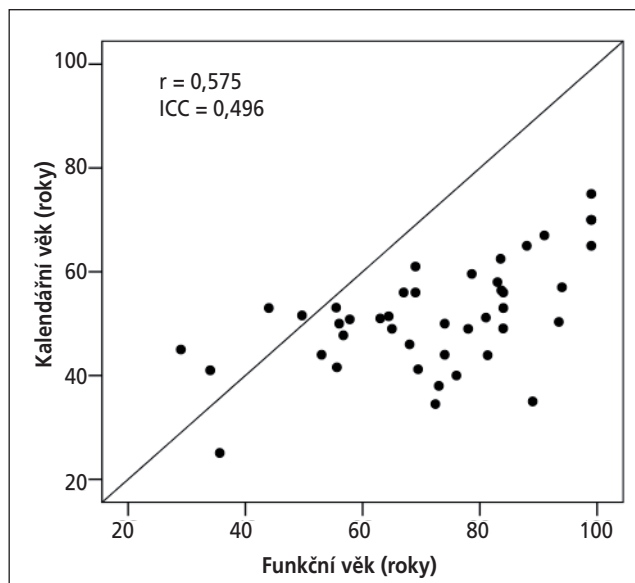
## Úvod

Dostupná data uvádějí prevalenci diabetické autonomní neuropatie (DAN) 1,6–90 %, prevalenci kardiální autonomní neuropatie (KAN) 1–90 % u diabetiků 1. typu a 20–73 % u diabetiků 2. typu [1–3]. Za příčinu obrovského rozpětí záchytu DAN lze označit pestrou symptomatologii, dlouhou fázi subklinického průběhu DAN vedoucí k pozdní diagnóze orgánově specifické neuropatie, nejednotnost při výběru zkoumaného populačního vzorku diabetiků, různorodost metodik pro diagnostiku a absenci jednotných normativních dat. V tomto kontextu je vyvíjeno velké úsilí pro stanovení norem (věkově stratifikovaných normativních dat) pro záchyt KAN ještě v subklinickém průběhu s cílem předejít ireverzibilním změnám a rozšířit prostor pro včasnou intervenci.

Za základ a „zlatý standard“ jsou považovány reflexní testy na autonomní funkce podle Ewinga [4,5]. V těchto reflexních zkouškách jsou autonomní kardiovaskulární funkce hodnoceny jednoduchými indexy podle změn srdeční frekvence při hluboké ventilaci, ortostatickém testu, Valsalvově manévru, popř. handgripu. Od nich se historicky odvíjejí metodiky analyzující podrobněji stav sympatovagální rovnováhy prostřednictvím variability srdeční frekvence (VSF) charakterizované jako fyziologické oscilace trvání intervalu R-R na elektrokardiogramu (EKG), mezi mnohými nejčastěji stanovením VSF pomocí spektrální analýzy VSF (SAVSF). Základním konsensuálním metodickým materiálem pro stanovení VSF je „Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use“ z roku 1996 [5].

Z nejobsáhlejších studií zabývajících se stanovením normálních hodnot výstupních ukazatelů SAVSF v krátkých záznamech EKG lze uvést studii Agelinka a spol. (2001) [6] na souboru 309 zdravých dobrovolníků a metaanalýzu autorů Nunan a spol. (2010) [7] shrnující badatelské výsledky dalších 44 studií publikovaných v průběhu let 1996–2008 (21 438 probandů). Základním metodickým rysem zmíněných studií je použití klidových krátkodobých záznamů EKG s analýzou tachogramů R-R v poloze vleže. Přes obrovskou snahu se nepodařilo stanovit jednotné normy, podle kterých by bylo možno dobře posuzovat a monitorovat kardiovaskulární autonomní funkce.

V podmínkách ČR jsou studiemi zaměřenými na normativní data SAVSF v celém věkovém rozmezí práce Stejskala a spol. [8] z roku 2002 (216 probandů ve věkovém rozmezí 12–70 let) a Vlčkové a spol. [9] z roku 2010 (167 zdravých probandů ve věkovém rozmezí 20–80 let). K nim lze přiřadit metodickou práci autorů Howorka a spol. (1998) [10] zaměřenou na stratifikaci míry postižení KAN u skupiny 119 diabetiků průměrného věku  $52 \pm 9$  let. Na rozdíl od světových autorů, analyzujících VSF pomocí SAVSF pouze z klidového záznamu tachogramu R-R vleže po předchozí desetiminutové relaxaci, autoři v těchto třech studiích vycházejí z metodiky podle Salinger a spol. (1998) [11] používající z Ewingovy sestavy reflexních testů na autonomní kardiovaskulární funkce modifikovaný ortostatický test (ortoklinostatický test leh-stoj-leh) jako standardní autonomní zátěž, umožňující posoudit reaktivitu obou složek autonomního nervového systému (ANS), tj. sympatiku i vagu. Při testování působí ortoklinostatická



Obr. 1 – Porovnání funkčního věku ANS a kalendářního věku. Podle Stejskala a spol. [8].

zátěž, v provedení leh1-stoj-leh2 (test LSL), postupně jako „resetující“ (ve stoji) a poté vagově „provokující“ prvek (opětovné položení, L2) testující sympatovagální a baroreceptorovou souhru odráženou v sympatiku a vagem modulované variabilitě srdeční frekvence (obr. 1).

## Cíle práce

V návaznosti na doporučení České diabetologické společnosti pro diagnostiku DAN (poslední verze z roku 2016) [12], s potřebou zajistit jednotnou metodiku při diagnostice KAN v diabetologickém centru FN Olomouc a s využitím předchozí zkušenosti s vyšetřováním VSF pomocí SAVSF s aplikací autonomní zátěže metodikou podle Salinger a spol. [11], byla u diabetiků 2. typu provedena pilotní studie s cílem posoudit reálný potenciál použití v úvodu zmíněných tří metodik [8–10] a jimi používaných normativních přístupů a dat při SAVSF pro záchyt KAN ještě v její subklinické fázi. Sekundárními cíli bylo zhodnotit význam přídatné autonomní zátěže hlubokou ventilací a porovnat naměřená data VSF s vybranými klinickými a laboratorními ukazateli vyšetřovaných pacientů.

## Soubor, metodika

Do souboru pacientů bylo z početné populace diabetiků sledovaných na III. interní klinice FN Olomouc zařazeno 43 diabetiků 2. typu (12 žen, 31 mužů, průměrný věk  $51 \pm 10,7$  roku) s přidruženými onemocněními v rámci metabolického syndromu, ale bez klinicky manifestní KAN a bez zásadní kardiovaskulární anamnézy (bez rezistentní komplikované hypertenze, manifestního kardiálního onemocnění, fibrilace a flutteru síní, stavů po cévní mozkové příhodě, kladiváckých či trofických defektů dolních končetin), bez pokročilé plicní nemoci, autoimunitní systémové choroby, bez závažné manifestní psychické poruchy.

**Tabulka 1 – Základní klinická a laboratorní data souboru diabetiků 2. typu**

	Průměr	SD	Medián	Max.	Min.
Věk (roky)	51,1	10,7	51	75	25
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32,2	4,3	32,5	40,4	24,8
Obvod pasu (cm)	110,1	10,2	107	130	90
Trvání diabetu (roky)	5,2	6,7	2	32	0
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	58,6	23,0	49	118	29
Celk. cholesterol (mmol/l)	4,57	1,37	4,56	1,07	8,54
TG (mmol/l)	2,47	2,52	1,62	0,60	13,54
HDL-C (mmol/l)	1,11	0,31	1,10	0,54	1,88
LDL-C (mmol/l)	2,49	0,87	2,45	0,78	5,85
ApoB (g/l)	0,99	0,28	0,97	0,51	1,81
GF (ml/s/1,73 cm <sup>2</sup> )	1,4	0,2	2	2	1
ACR (mg/mmol/l)	0,9	1,1	0	4	0
PWV (cm/s)	9,4	2,3	8,7	16,1	6,0

ACR – poměr albumin/kreatinin v moči; ApoB – apolipoprotein B; BMI – index tělesné hmotnosti (body mass index); koncentrace v séru: HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin, celkový cholesterol; GF – glomerulární filtrace; HDL-C – HDL cholesterol; LDL-C – LDL cholesterol; PWV – rychlost pulsových vln; TG – triglyceridy.

Mezi přidruženými onemocněními byla nejčastější obezita (96 % pacientů, BMI do 24,9 = 4,6 %, BMI 25–29,9 = 27,9 %, BMI 30–34,9 = 37,2 %, BMI 35–39,9 = 25,6 %, BMI > 40 = 4,6 %), hypertenze (58 %), hyperlipidemie (44 %, parametr „triglyceridový pas“ splňovalo 39 %). Periferní diabetická neuropatie byla prokázána u 9 (20 %), retinopatie u 4 (9 %), nefropatie u 4 (9 %) pacientů. Zastoupení kuřáků bylo 32 %. Základní klinická a laboratorní data jsou uvedena v tabulce 1. V léčbě byla zastoupena perorální antidiabetika 51 %, inzulinoterapie 44 %, jejich kombinace 20 %, pouze diabetická dieta 14 %, beta-blokátory 23 %, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) a sartany 53 %.

### **Variabilita srdeční frekvence a kardiovaskulární reflexní testy – snímání dat a analýza**

Pro splnění primárního cílového ukazatele – hodnocení tří metod lišících se v postprocessingové analýze dat – jsme k získání základních dat u všech pacientů použili metodu popsanou Salingerem a spol. [11]. Tato metodika umožňuje jak provedení základní Ewingovy baterie testů, tak SAVSF spočívající ve zpracování po sobě následujících pětiminutových tachogramů (300 normálních R-R) během ortoklinostatického testu LSL klasickou fourierovskou analýzou. Naměřená data byla porovnáována s publikovanými – jasně definovanými – normálními hodnotami ukazatelů SAVSF podle zmíněných autorů [8–10].

Pro splnění sekundárního cílového ukazatele práce byly uvnitř studovaného souboru zkoumány funkční závislosti ukazatelů VSF na některých klinických a laboratorních ukazatelích, v tomto smyslu nebylo potřebné vytvářet kontrolní soubor.

Všichni pacienti byli vyšetřeni po lehké snídani s vyloučením kofeinu a teinů, minimálně 12 hodin bez kouření, 24 h po poslední dávce kardiovaskulárně aktivních léků. Vyšetření probíhalo dopoledne mezi 8.–11. hodinou při příjemné pokojové teplotě (22–24 °C) v klidné místnosti po poučení o principu vyšetření. Nejprve byl proveden klidový záznam EKG, poté vyšetření autonomních funkcí, echokardiografie. Po vyšetření ANS trvajícím přibližně 40–45 min byl vyplněn dotazník na poruchy autonomních funkcí [12].

Profil zkoumaného souboru pacientů byl doplněn o laboratorní a klinická data z posledních ambulantních kontrol: glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), glomerulární filtrace (GF), poměr albumin/kreatinin v moči (ACR), lipidogram. Z antropometrických parametrů byl hodnocen index BMI, obvod pasu, triglyceridový pas (TG pas). Část pacientů v jiném termínu absolvovala vyšetření měřením rychlosti pulsových vln (PWV) přístrojem Sfygmocor f.AtCor Medical.

Při vyšetření autonomních funkcí byl použit diagnostický systém Dians PF8/PF 7 firmy Dimea Group sro. [13] s telemetrickým přenosem jednostopého EKG signálu (hrudní pás) a dechové frekvence do počítače. S využitím metodiky dle Salinger a spol. [11] pacienti našeho souboru postupně absolvovali podle Ewinga test s hlubokou ventilací vsedě (6 c/min), po pětiminutové pauze vleže byl proveden ortostatický test (leh-stoj), poté po pětiminutové pauze byl vleže při spontánní ventilaci proveden záznam tachogramu pro účely spektrální analýzy v průběhu ortoklinostatického testu (provedení leh1-stoj-leh2, LSL). Během záznamu tachogramu pro spektrální analýzu probíhá monitorace EKG, dechové frekvence i online spektrální analýza, celý záznam je po filtraci artefaktů, včetně EKG, archivován. Při tomto testu je spektrální analýza tachogramu prováděna z úseku po ustálení stavu (1 min) po změně polohy. Analyzovaná délka záznamu pro spektrální analýzu v okně 256 byla 300 normálních intervalů R-R, tj. přibližně pět minut.

Po testu leh-stoj-leh (LSL) byl proveden vleže další záznam tachogramu 300 normálních intervalů R-R pro spektrální analýzu při nehluboké frekvenčně kontrolované ventilaci (označujeme PB, 12 c/min). Vyšetření bylo zakončeno záznamem tachogramu během Valsalvova manévru vsedě. Žádný z pacientů neměl těžkou hypertenzi ani pokročilou diabetickou retinopatii, představující kontraindikaci provedení Valsalvova manévru. Na konci vyšetření lze po krátké pauze některé testy opakovat.

V průběhu testování byl měřen krevní tlak k záchytu hypotenze, a to před provedením testu a po provedení testu, v průběhu ortoklinostatického testu navíc v pauze po záznamu po 5 minutách vestoje, samozřejmě před provedením záznamu tachogramu při Valsalvově manévru i po provedení záznamu tachogramu při Valsalvově manévru.

Hodnocenými indexy kardiovaskulárních testů na autonomní funkce podle Ewinga byly v testu hlubokou ventilací I-E (rozdíl průměrné hodnoty srdeční frekvence [SF] mezi inspiřiem a expiřiem), I/E (poměr průměrné hodnoty SF v inspiřiu a expiřiu), v ortostatickém testu R-R max/min (poměr nejdelšího a nejkratšího R-R vestoje), BI (brake index, %,  $BI = (RR_{\max} - RR_{\min}) / RR_{\text{klid}} \times 100$ ), při Valsalvově manévru VR (Valsalva ratio, nejvyšší hodnoty SF během výdechu proti odporu a nejnižší hodnoty SF po skončení výdechu proti odporu) [14]. Naměřené hodnoty byly srovnány s dostupnými věkovými normami [12,14].



Za základ pro hodnocení v předkládané práci bylo vybráno tzv. celkové Ewingovo skóre (ETS, počet testů s abnormálním nálezem) [12].

Spektrální analýza tachogramu R-R (SAVSF) [11] v každé periodě záznamu za ustáleného stavu (300 normálních R-R) byla provedena Fourierovou transformační analýzou v okně 256 R-R ve frekvenčním rozsahu 0,02–0,5 Hz s rozdělením výkonového spektra na frekvenční komponenty VLF (very low frequency, velmi nízké frekvence, 0,02–0,05 Hz), LF (low frequency, nízké frekvence 0,05–0,15 Hz), HF (high frequency, vysoké frekvence, 0,15–0,5 Hz).

Získané záznamy byly hodnoceny jak kvalitativně (vizuálně) posouzením dynamiky spektrálního výkonu jednotlivých spektrálních komponent v 3D grafu, tak kvantitativně pomocí tzv. spektrálního výkonu jednotlivých základních ukazatelů v průběhu každé pětiminutové fáze ortoklinostatického testu (Leh1-stoj-leh2, LSL) a při frekvenčně kontrolované neprohlubované ventilaci (12 dechových cyklů/min). Hodnocenými ukazateli spektrální analýzy byly v průběhu testu LSL tyto spektrální ukazatele: celkový spektrální výkon v rozsahu 0,02–0,5 Hz (total power, TP), spektrální výkony nízkofrekvenční (LF) a vysokofrekvenční (HF) komponenty, poměr výkonů LF/HF a tzv. normalizované komponenty LFnu a HFnu představující poměrné zastoupení komponent LF a HF na spektrálním výkonu po odečtení nehodnocené komponenty VLF (0,02–0,05 Hz) z celkového výkonu TP. Výpočet pro LFnu =  $(PwrLF / Total Pwr - PwrVLF) \times 100$ , pro HFnu =  $(PwrHF / Total Pwr - PwrVLF) \times 100$ . Měřené ukazatele jsou nejčastěji udávány v lineárních hodnotách, popř. převedením na přirozený logaritmus ( $ms^2$ ). Vedlejšími hodnocenými ukazateli byly: délka intervalu R-R (R-R [ms]), průměrná dechová frekvence (DF, [c/min,  $Hz^{-1}$ ]).

Dynamické změny jednotlivých základních ukazatelů SAVSF (TP, LF, HF, LF/HF, R-R, DF) byly v podmínkách testu LSL hodnoceny vestoje a v poslední fázi ortoklinostatického testu po položení (Leh2) a při pětiminutové frekvenčně kontrolované ventilaci (PB). Vestoje dochází k maximálnímu útlumu vagu, resp. vagové modulační SF a převažuje sympatický vliv na SF a baroreflexně navozená presorická stimulace. Snižuje se TP, a to nejvíce u ukazatelů HF, menší měrou LF. Po opětovném položení (Leh2) a při dýchání (PB) se projevuje v nejvyšší míře modulační vliv vagu na srdeční frekvenci absolutním zvýšením nebo jen redistribucí celkového spektrálního výkonu v oblasti HF (HF a HFnu), má se výrazně snížit výkon LF, LFnu a index LF/HF [14,15]. Iniciální polohu vleže (Leh1) považujeme za adaptační, nedostatečně standardizovatelnou a nebyla vyhodnocována [16]. Ukazatel VLF ve shodě s většinou autorů nebyl hodnocen [5].

Studované metodiky autorů Stejskal a spol., Vlčková a spol., Howorka a spol. [8–10] se odlišují až v následném zpracování výše uvedených výstupních spektrálních ukazatelů SAVSF získaných metodikou Salingera a spol. [11].

Základem metodického postupu podle Stejskala a spol. [8] je posouzení na věku závislých (v rozmezí 12–70 let) při testu LSL se sdružením do několika komplexních ukazatelů, charakterizujících sympatovagální interakci. Jsou to s věkem klesající ukazatel vagové aktivity (VA), s věkem rostoucí ukazatel sympatovagální rovnováhy (SVB). Sloučením těchto ukazatelů je stanoveno tzv. celkové skóre (CS), z něhož je vztažením ke kalendářnímu věku vypo-

čten reprezentativní parametr označovaný jako „funkční věk autonomního nervového systému (ANS)“. Posouzení aktuálního stavu autonomních kardiovaskulárních funkcí spočívá v posouzení normality naměřených komplexních ukazatelů (CS, VA, SVB) vzhledem k hodnotám patřícím kalendářnímu věku jedince na bodové škále (od +5 do –5): normální hodnota–hraniční hodnota–abnormální hodnota daného ukazatele. Data normálové databáze podle Stejskala a spol. [8] jsou součástí softwaru systému Dians PF8/PF7. Výsledným parametrem použitým v námi prezentované práci při hodnocení metodiky podle Stejskala a spol. [8] byla hodnota rozdílu mezi tzv. funkčním věkem ANS a kalendářním věkem.

Při posuzování normality naměřených dat metodou podle Vlčkové a spol. [9] byly naměřené hodnoty spektrálních ukazatelů (TP, LF, HF – [ $ms^2$ ], poměr LF/HF) u každého pacienta bez možnosti využití statistického šetření porovnávány s publikovanými normativy odpovídajících věkových dekád. Pro nepravidelné rozložení dat s očekávanou velkou intraindividuální variabilitou byly použity hodnoty normy vyjádřené mediánem a odstupňované hodnocení podle percentilů. Hodnoty v rozmezí od mediánu do 15. percentilu odpovídají věkové normě. Snížení hodnoty pod 15. percentil lze přiřadit možné (časné, mírné formě) KAN, hodnoty pod 5. percentil označují definitivní (závažnou) formu KAN.

Pro třetí typ analýzy byl podle metodiky autorů Howorka a spol. [10] vypočten parametr „cumLFHF“, reprezentující celkovou VSF a definovaný jako součet spektrálního výkonu komponent LF + HF ve všech třech polohách ortoklinostatického testu ( $cumLFHF = LF_{Leh1} + HF_{Leh1} + LF_{Stoj} + HF_{Stoj} + LF_{Leh2} + HF_{Leh2}$ ) v lineárních hodnotách ( $ms^2$ ), jejich součet poté převeden do hodnot přirozeného logaritmu  $\ln(cumLFHF)$  ( $ms^2$ ). Pro srovnání výsledků každého pacienta s věkovou normou byl použit nomogram zpracovaný autory metodiky v lineárních a logaritmovaných jednotkách. Rozlišovány jsou možnosti: bez KAN, časná KAN, závažná KAN.

### Statistické hodnocení

K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics version 22. Závislost mezi kvantitativními parametry byla posouzena pomocí Spearmanovy korelační analýzy. Párová data byla porovnána pomocí Wilcoxonova párového testu. K posouzení závislosti mezi kvalitativními parametry (pohlaví, přítomnost periferní neuropatie, oční změny, ledvinová neuropatie, léčba beta-blokátory, ACEI, kouření) a kvantitativními parametry, resp. k porovnání vybraných skupin pacientů v kvantitativních parametrech byl použit Mannův–Whitneyho U test. K porovnání skupin pacientů v kvalitativních parametrech byl použit Fisherův přesný test. Normalita dat byla testována pomocí Shapirova–Wilkova testu. Všechny testy byly prováděny na hladině významnosti 0,05.

Při hodnocení výsledků věkem poměrně homogenního souboru (věk  $51,1 \pm 10,7$  roku) nebyla průkazná u žádného z hodnocených parametrů (indexy Ewingovy baterie, všechny ukazatele spektrální analýzy, výsledky klinických vyšetření, např. echokardiografie) závislost na kalendářním věku jedince, což umožnilo provést statistické šetření napříč celým souborem ( $n = 43$ ). Přesto pro zpětnou kontrolu u některých parametrů při zjištění signifikantního

rozdílu bylo doplněno hodnocení i po dekádách (41–50 let:  $n = 15$ , 51–60 let:  $n = 15$ ).

## Výsledky

### Kardiovaskulární reflexní testy

Při analýze souboru hodnocením podle hodnot celkového Ewingova skóre (ETS) [12] bylo bez podezření na KAN (ETS = 0) 11,6 %, na možnou KAN (ETS = 1) ukazovaly testy u 32,6 %, na manifestní KAN (ETS = 2–3) u 55,8 % pacientů. Během testování u žádného pacienta nebyla prokázána hypotenzní reakce nebo manifestní ortostatismus.

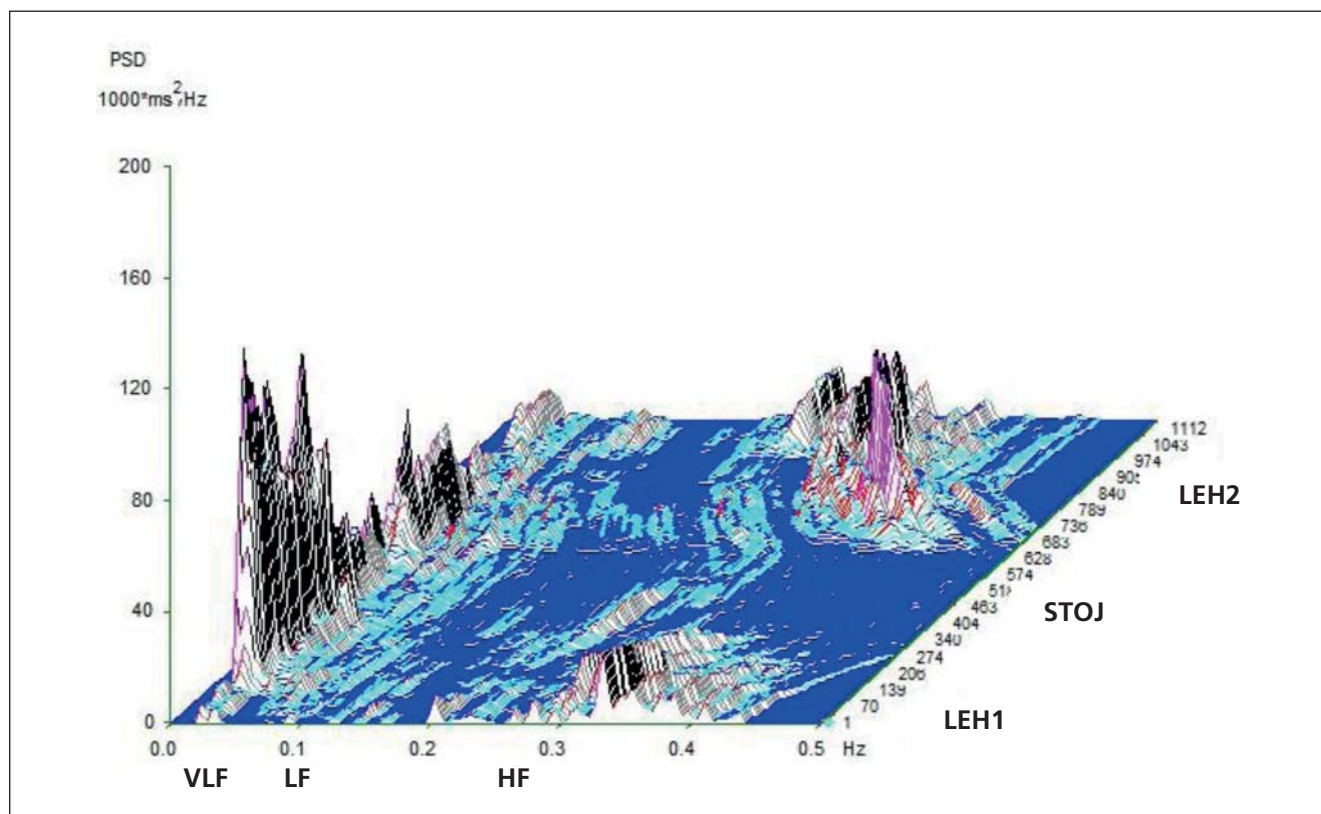
### Spektrální analýza – aplikace různých metodik

Při hodnocení SAVSF metodikou podle Stejskala a spol. [8] se většina probandů velmi výrazně odchylovala od věkové normy (obr. 2). Rozdíl mezi tzv. funkčním a kalendářním věkem celého souboru byl vysoce signifikantní (průměr  $21,8 \pm 12,9$  roku, medián 23,5 roku,  $p < 0,0001$ ). Tento výsledek byl podle subjektivního hodnocení autora práce v souladu s kvalitativním vizuálním hodnocením dynamiky jednotlivých ukazatelů v průběhu testu leh1-stoj-leh2 podle 3D grafu. Graf porovnání funkčního a kalendářního věku ukazuje na první pohled významné zastoupení pokročilejší formy KAN. Popisné charakteristiky jednotlivých

vých spektrálních ukazatelů (TP, LF, HF, LFnu, HFnu, LF/HF, DF, R-R v LSL) nejpočetněji zastoupené skupiny 41- až 50letých a 51- až 60letých vyšetřeneho souboru jsou shrnuty v tabulce 2.

Vedle testu LSL byla při SAVSF použita u pacientů vyšetřovaného souboru frekvenčně kontrolovaná neprohlubovaná ventilace (PB,  $f = 12$  cyklů/min) s očekáváním fyziologického zvýraznění dechově závislé vagově modulované složky HF. V rámci celé skupiny byl nalezen signifikantní rozdíl ve spektrálních ukazatelích LF, HF, LF/HF a LFnu HFnu ve prospěch výraznějšího absolutního i relativního navýšení hodnoty ukazatele HF a snížení hodnoty LF při dýchání (PB), než tomu bylo po ortoklinostáze. Ukazatel HF při dýchání (PB) tvořil dominantní část zvýšení celkového spektrálního výkonu (TP), jeho zvýšení přitom nebylo nesignifikantní. Jestliže zvýšení mediánu v L2 proti potlačenému HF vestoje bylo minimálně dvojnásobné, pak PB způsobilo další přibližně dvojnásobné navýšení spektrálního výkonu HF! Tuto rezervu modulace SF vagem jsme prokázali u 45 % pacientů, kteří absolvovali současně test leh-stoj-leh a následně test s frekvenčně kontrolovanou ventilací ( $n = 37$ ). Popisné charakteristiky tohoto jevu jsou uvedeny v tabulce 2.

Hodnocení SAVSF podle Vlčkové a spol. [9] nestatistickým porovnáním námi naměřených hodnot ukazatelů spektrální analýzy u jednotlivých pacientů s mediánem



Obr. 2 – Spektrální analýza variability srdeční frekvence u zdravého (50letého) v podmínkách testu leh-stoj-leh

Osa x – frekvence (Hz). Analyzovaný rozsah 0,02–0,5 Hz podle metodiky Salinger a spol., 1998 [11]. HF – vysoká frekvence (0,15–0,5 Hz); LF – nízká frekvence (0,05–0,15 Hz); VLF – velmi nízká frekvence (0,02–0,05 Hz).

Osa y – Spektrální hustota, amplituda (PSD) ( $\text{ms}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$ )

Osa z – Zobrazení v čase (s), leh1 (není hodnoceno), stoj (hodnocená fáze), leh2 (hodnocená fáze). Spektrální výkon komponenty (power;  $\text{ms}^2$ ) reprezentuje integrální plocha definovaná amplitudou (osa y) a frekvenčním rozsahem komponenty (osa x).

Tabulka 2 – Spektrální ukazatele SAVSF skupiny 41- až 60letých v podmínkách testu leh1-stoj-leh2 a při kontrolovaném dýchání – lineární hodnoty [ms<sup>2</sup>]

STOJ	Věk		LEH2		Věk		TEST VENTILACE 12 c/min		Věk	
	41–50 let		51–60 let		41–50 let		51–60 let		41–50 let	
TP lineární (ms <sup>2</sup> )	Průměr	256,2	258,8		Průměr	483,2	297,7	TP	Průměr	394,9
	SD	177,3	333,7		SD	479,3	183,7		SD	318,2
	Medián	197,0	116,9		Medián	318,5	293,7		Medián	278,3
LF (ms <sup>2</sup> )	Průměr	105,5	148,2		Průměr	158,0	82,8	LF	Průměr	94,0
	SD	82,8	302,4		SD	124,9	41,4		SD	71,0
	Medián	93,0	52,9		Medián	98,0	78,7		Medián	88,3
HF (ms <sup>2</sup> )	Minimum	8,9	8,4		Minimum	19,6	8,4		Minimum	23,5
	Maximum	304,3	1263,8		Maximum	384,2	156,7		Maximum	262,9
	Průměr	54,9	24,9		Průměr	197,6	112,3	HF	Průměr	264,4
LF/HF	SD	54,4	25,9		SD	371,4	121,4		SD	252,7
	Medián	36,1	14,5		Medián	85,0	62,8		Medián	185,9
	Průměr	2,74	5,62		Průměr	1,50	1,72	LF/HF	Průměr	0,76
LFnu	SD	2,18	4,40		SD	1,27	1,89		SD	0,83
	Medián	2,20	4,11		Medián	1,18	1,06		Medián	0,37
	Průměr	65,2	81,1		Průměr	51,5	51,9	LFnu	Průměr	34,0
HFnu	SD	16,4	25,1		SD	20,2	20,3		SD	22,0
	Medián	68,5	81,2		Medián	53,9	51,3		Medián	26,6
	Průměr	34,7	23,0		Průměr	48,5	48,1	HFnu	Průměr	66,0
Dechová frekvence Hz <sup>-1</sup>	SD	16,4	14,8		SD	20,2	20,3		SD	21,9
	Medián	31,5	18,8		Medián	46,1	48,7		Medián	73,4
	Průměr	0,24	0,28		Průměr	0,25	0,24	Dech. frekv. Hz <sup>-1</sup>	Průměr	0,20
	SD	0,08	0,05		SD	0,05	0,05		SD	0,00
	Medián	0,26	0,27		Medián	0,24	0,24		Medián	0,20

Stanoveno ve věkových skupinách 41–50 let, n = 15 a 51–60 let, n = 15. Test: leh1-stoj-leh2: uvedeny popisné charakteristiky ve fázi stoj, leh2 – po opětovném položení, TEST VENTILACE: během 5 min frekvenčně kontrolované, neprohlubované ventilace 12 c/min vleže (0,2 Hz<sup>-1</sup>). Ukazatele spektrální analýzy variability srdeční frekvence (SAVSF) (ms<sup>2</sup>). HF – vysokofrekvenční komponenta (high frequency, 0,15–0,5 Hz); LF – nízkofrekvenční komponenta (low frequency, 0,05–0,15 Hz); TP – celkový spektrální výkon (total power, v rozsahu 0,02–0,5 Hz), poměr LF/HF a tzv. normalizované komponenty LFnu a HFnu představující poměrné zastoupení komponent LF a HF na hodnotě výkonu po odečtení nevhodných komponent VLF (0,02–0,05 Hz) z celkového výkonu TP. Dechová frekvence v dané poloze [Hz<sup>-1</sup>].

**Tabulka 3 – Normativní data po ortoklinostáze, spektrální analýza variability srdeční frekvence**

Poloha LEH2	Normativní data SAVSF (lineární hodnoty), podle Vlčkové a spol. [9], test leh1-stoj-leh2		
	Pro věk	41–50 let	51–60 let
TP (ms <sup>2</sup> )	Medián	574	289
	15. percentil	147	102
	5. percentil	95	60
LF (ms <sup>2</sup> )	Medián	315	126
	15. percentil	59	38
	5. percentil	45	24
HF (ms <sup>2</sup> )	Medián	209	131
	15. percentil	71	35
	5. percentil	34	19
LF/HF	Medián	1,57	0,78
	15. percentil	0,63	0,30
	5. percentil	0,15	0,16

LF – nízkofrekvenční komponenta; HF – vysokofrekvenční komponenta; SAVSF – spektrální analýza variability srdeční frekvence; TP – celkový spektrální výkon. Jednotky (ms<sup>2</sup>).

a percentily věkové normy provedené současně u všech spektrálních parametrů selhalo. Řada pacientů nebyla zařaditelných, protože hodnoty jednotlivých ukazatelů byly často rozptýleny do více diagnostických pásem podle percentilů. Srovnávání bylo tedy provedeno pro dva klíčové parametry, a to TP (celkový spektrální výkon) a HF (vysokofrekvenční komponenta) pouze ve fázi po opětovném položení (L2). Podle hodnot TP-L2 a HF-L2 celých 51 % pacientů splňovalo parametry uváděné pro populační normu, tj. s hodnotami TP a HF mezi mediánem a 15. percentilem, 28 % pacientů bylo hodnoceno postižením mírnou formou KAN (mezi 15. a 5. percentilem), 21 % závažnou formou KAN (méně než 5. percentil). Hodnoty mediánu, 15. a 5. percentilu publikované Vlčkovou a spol. [9] uvádí tabulka 3.

Při použití spektrální analýzy s hodnocením závažnosti postižení KAN pomocí kumulativního ukazatele SAVSF „cumLFHF“ metodikou podle autorů Howorka a spol. [10] bylo jen 9,3 % pacientů bez postižení KAN, 72 % hodnoceno jako postižení mírnou (časnou) formou KAN, 18,6 % závažnou formou KAN.

### Korelační analýza Ewingovy testy a SAVSF

Při výpočtu vzájemných korelací mezi ukazateli SAVSF a indexy z Ewingových testů byla recipročně prokázána dobrá diskriminační schopnost ve screeningu podpořit podezření na narušenou VSF (KAN) pomocí reflexních zkoušek dle Ewinga průkazem střední korelační závislosti mezi Ewingovým celkovým skóre (ETS) a jednotlivými parametry SAVSF vyjádřenými jak lineárními (ms<sup>2</sup>), tak logaritmickými (ln(cumLFHF) [ms<sup>2</sup>]) jednotkami výkonu za podmínek ortoklinostázy (pro leh2 [ms<sup>2</sup>]: TP  $r = -0,4$ ,  $p < 0,006$ , LF:  $r = -0,31$ ,  $p < 0,04$ , HF:  $r = -0,45$ ,  $p < 0,003$ ) i za podmínek

kontrolované ventilace (TP [ms<sup>2</sup>]:  $r = -0,56$ ,  $p < 0,0001$ , LF:  $r = -0,38$ ,  $p < 0,018$ , HF:  $r = -0,52$ ,  $p < 0,001$ ).

Byla prokázána střední korelační závislost mezi ETS a hodnocením VSF pomocí komplexního ukazatele – „funkčního věku ANS“ ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,015$ ), ETS a hodnocením VSF podle kumulativního výkonu LF + HF vyjádřeným v lineárních nebo logaritmovaných jednotkách (cumLFHF, resp. ln(cumLFHF),  $r = -0,46$ ,  $p < 0,002$ ).

### Klinické ukazatele

Nepodařilo se prokázat signifikantní závislost mezi ETS nebo ukazateli SAVSF při testu LSL nebo při ventilaci (PB) a mezi těmito klinickými nebo laboratorními parametry: známá délka trvání diabetu 2. typu, BMI, obvod pasu, triglyceridový pas, přítomnost retinopatie, periferní neuropatie nebo nefropatie (dle GF, ACR), hodnota QTc na EKG.

Nebyly prokázány signifikantní korelace mezi parametry SAVSF a kuřáctvím, léčbou beta-blokátory či ACEI.

Z echokardiografických parametrů byla prokázána signifikantně častější diastolická dysfunkce (s absolutní převahou lehké poruchy) u pacientů se sníženou VSF posuzovanou podle základních ukazatelů TP, LF ( $p < 0,01$  až  $p < 0,009$ ) ve fázi leh2, podle komplexního ukazatele „funkčního věku ANS“ ( $p < 0,03$ ) i podle kumulativního ukazatele cumLFHF testu leh-stoj-leh ( $p < 0,04$ ).

Nebyla zjištěna signifikantní vazba mezi parametry SAVSF a dalšími echokardiografickými parametry – globální longitudinální a cirkulární strain a množstvím epikardiálního tuku.

Jedinou stálou a vysoce signifikantní závislostí byl průkaz kladné střední až středně silné závislosti ( $r = 0,44$ – $0,53$ , při  $p < 0,001$ – $0,02$ ) mezi hodnotou HbA<sub>1c</sub> a základními spektrálními ukazateli SAVSF v ortoklinostáze pro leh2 (TP:  $r = -0,47$ ,  $p < 0,001$ ; LF:  $r = -0,38$ ,  $p < 0,01$ ; HF:  $r = -0,43$ ,  $p < 0,004$ ), při frekvenčně kontrolovaném dýchání (PB; TP:  $r = -0,46$ ,  $p < 0,004$ ; LF:  $r = -0,36$ ,  $p < 0,02$ ; HF:  $r = -0,53$ ,  $p < 0,001$ ). Také mezi HbA<sub>1c</sub> a VSF stanovenou pomocí tzv. funkčního věku ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,0004$ ) i podle kumulativního výkonu cumLFHF ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,003$ ).

### Frekvenčně kontrolované dýchání

Při použití frekvenčně kontrolovaného dýchání (PB) jsme rozdělili skupinu pacientů, u kterých byl proveden jak ortoklinostatický, tak ventilační test PB ( $n = 37$ ), podle toho, zda při ventilačním testu došlo k výraznému nárůstu HF komponenty (pracovní označení jako „vagová rezerva“), za hraniční hodnotu jsme zvolili nárůst HF-PB proti HF-L2 o více než 100 %. U pacientů, kde byla při PB rezerva průkazná, byla signifikantně lepší kompenzace diabetu podle stanovení HbA<sub>1c</sub>. Medián HbA<sub>1c</sub> se zachovanou rezervou ( $n = 16$ ), ve výkonu HF komponenty při PB činil 46 mmol/mol, bez této rezervy ( $n = 21$ ) byl 56 mmol/mol. V ostatních klinických charakteristikách žádný rozdíl při použití PB při SAVSF nebyl nalezen.

## Diskuse

### Metodika

Problém absence věkově stratifikovaných normativních dat provází celou historii měření SAVSF [7]. Ukazuje se, že jakkoli pokročily metodické postupy a možnosti počí-



tačového zpracování směrem k jednoduššímu provedení a rychlejší interpretaci, je potřeba pečlivě dodržovat standardizované podmínky vyšetření a interpretace hodnot jednotlivých ukazatelů VSF vyžaduje metodickou i klinickou zkušenost. Provádění kompletního testování, tj. celé Ewingovy baterie testů a současně spektrální analýzy, trvá přibližně 40 min. Přes náročnost metodiky Ewingových testů na spolupráci s pacientem je z výsledků prezentované studie patrné, že oba přístupy k vyšetření ANS (Ewingova baterie testů, SAVSF) si ve výsledku nekonkurují, ale doplňují cenné informace o kardiovaskulární autonomní reaktivitě.

Výsledky prezentované práce se signifikantními dynamickými změnami spektrálního výkonu potvrdily jednoznačný přínos provedení SAVSF v podmínkách autonomní zátěže (leh1-stoj-leh2), znamenající navíc prokazatelně kvalitnější standardizaci vyšetření než pouhá klidová relaxace před jediným záznamem vleže. Postavení v testu LSL znamená „reset“ velké většiny rušivých vlivů, test LSL navíc umožňuje posoudit spektrální analýzu po jasné vagové stimulaci, kterou je klinostáza (položení).

Prezentovaná práce poukázala v soulase s pozorováním jiných autorů [17,18] na málo využívanou možnost potencovat „autonomní zátěž“ výraznou vagovou stimulací pomocí frekvenčně kontrolovaného neprohlubovaného dýchání (PB), v prezentované práci 12 dechových cyklů/min! Výhodou a podmínkou tohoto standardního provedení je, že lze pořídit záznam tachogramu pro spektrální analýzu v potřebné délce 300 intervalů R-R bez hemodynamické a respirační alterace pacienta.

Naměřené signifikantně vyšší hodnoty HF-PB než HF-leh2 dokládají reálnou možnost využití k odhalení „vagové rezervy“ i tam, kde klasické vyšetření SAVSF po opětovném položení při ortoklinostatickém testu (LSL) vykazuje minimální „vagovou“ modulaci SF v oblasti HF. Vliv kontrolované frekvence dýchání (PB) i změn dechového objemu na SAVSF, na modální frekvenci komponenty HF, LF a využití PB na odlišení splyvající HF a LF komponenty u probandů s velmi nízkou dechovou frekvencí (pod 10 c/min) byl již zmíněn [6,7,17,18]. Zařazení standardizovaného frekvenčně kontrolovaného neprohlubovaného dýchání (5 min, 12 c/min) jako součást diagnostiky a kvantifikace stupně KAN pomocí SAVSF (včetně kvantifikace popsané tzv. vagové rezervy) nebylo dosud v literatuře publikováno.

### Normativní data

Aplikace metodiky se podle Stejskala a podle názoru autorů práce osvědčila a poskytuje kvalitní nástroj pro zachyt i malých změn v parametrech SAVSF, využitelný zejména v longitudinálním vyšetřování pacientů a po léčebných intervencích. Použití ostatních výstupních parametrů této metodiky (TS, VA, SVB) nebylo v práci analyzováno pro malý rozsah souboru. Jejich zařazení do analýzy je plánováno po rozšíření studie na prospektivní sledování se zařazením léčebné intervence.

Použití dostupných normativních dat podle studie zdravé populace Vlčkové a spol. (hodnocení podle mediánu a percentilů) [9] při stejné procesní metodě dle Salinger [11] se pro průkaz KAN nepodařilo aplikovat, a to zejména pro příliš široké normálové rozmezí, přičemž hranice mezi možnou a definitivní je příliš těsná (tabulka 3).

Hodnocení VSF podle autorů Howorka a spol. [10] použitím výpočtu kumulativního výkonu LF + HF složek ve všech fázích testu LSL (cumLFHF) podle stratifikujícího nomogramu se jeví pro screeningové vyšetřování KAN přínosné, metodika je rychlá a robustní. Validita metodiky byla v prezentované práci ověřena středně silnou korelací cumLFHF s výsledky testů podle Ewinga (ETS,  $r = -0,46$ ,  $p < 0,002$ ). Nevýhodou použití kumulativního ukazatele cumLFHF je nižší potenciál pro longitudinální sledování, umožňuje postihnout kvantitativně pouze větší změny celkové VSF, ne pro kvantifikaci změn jednotlivých větví ANS (sympatiku a vagu).

### Výběr pacientů

Je známo, že KAN doprovází široké spektrum nemocí [19]. Účel studie byl především metodologický, tj. přispět k nejnotnějšímu postupu při diagnostice KAN v rutinní praxi, s možností kvantifikace změn KAN v čase, a to bez ohledu na její příčinu podle základního onemocnění. Proto byl výběr souboru pacientů modelově soustředěn na skupinu s nejvyšší pravděpodobností subklinické formy KAN. Tu nejlépe reprezentuje diabetes mellitus 2. typu jako součást metabolického syndromu. Zařazení přidružených onemocnění, rovněž ovlivňujících VSF, tedy nebylo v rozporu s cíli studie. Vyloučení byli pouze pacienti se závažným strukturálním onemocněním srdce. Metodicky a z etických hledisek byly podmínky vyšetření upraveny tak, aby diagnostický postup byl standardizován a přitom nenarušil zásadním způsobem léčbu a zdravotní stav vyšetřovaných.

### Klinické aspekty studie

Za daných podmínek vyšetření nebyly prokázány signifikantní korelace mezi parametry SAVSF na jedné straně a přidruženými onemocněními, kuřáctvím, léčbou beta-blokátory či ACEI na straně druhé, což umožnilo splnit další dílčí cíl studie. Prezentovaná průřezová práce na malém vzorku souboru diabetiků 2. typu prokázala významnou autonomní dysfunkci u většiny souboru bez závislosti na délce trvání diabetu. Jednoznačně tak podporuje doporučení, že posouzení aktivity ANS u diabetu 2. typu má být provedeno již při stanovení diagnózy choroby v rámci vstupního stagingu nemoci [12]. Velmi pozitivně v tomto smyslu vyznívá ve studii zjištěná střední kladná korelace ukazatelů spektrální analýzy VSF při použití LSL i PB (resp. zjištěné závažnosti KAN), s hodnotou glykovaného hemoglobinu. V interpretaci to znamená, že signifikantně lepší VSF (možnost parciální regrese KAN) je v soulase s lepší docílenou kompenzací diabetu dle  $HbA_{1c}$  a poukazuje na souběh metabolické i funkční (ANS) dějové linky nemoci s potřebou sledovat od počátku obě hlediska paralelně.

### Závěry

1. Autoři potvrzují dobrou procesní průchodnost vyšetření VSF pomocí SAVSF v krátkých záznamech EKG metodikou podle Salinger a spol. [11] v podmínkách provedení autonomní zátěže pomocí ortoklinostatického testu leh-stoj-leh, stejně tak jako využití této metodiky pro provedení reflexních autonomních kardiovaskulárních testů (Ewingovy baterie).

Jednoznačně potvrzují pozitivní přínos a nutnost použití autonomní zátěže při vyšetření SAVSF pro kvalitnější posouzení kardiovaskulární reaktivity ANS i jako standardizující prvek. Základní typ zátěže pro SAVSF představuje ortoklinostatický test v provedení leh-stoj-leh. Fakultativní zátěží zvyšující výtěžnost metody SAVSF je vagová provokace frekvenčně kontrolovaným neprohlubovaným dýcháním 12 c/min.

2. Prozkoumáním možností dostupných metodik v ČR pro vyšetření kardiovaskulární reaktivity byla nalezena optimální metodická varianta pro kvantifikaci míry poruchy/normality VSF, tj. hodnocení SAVSF během ortoklinostatického testu (test LSL) se stanovením komplexního ukazatele tzv. funkčního věku ANS podle Stejskala a spol. [8].
3. Hodnocení přítomnosti a stanovení závažnosti KAN s aplikací kumulativního ukazatele celkové VSF metodikou dle autorů Howorka a spol. [10] ukázalo velmi dobrou diskriminační schopnost pro prvotní screeningovou diagnostiku KAN, i když bez možnosti rozlišení postižení sympatické a vagové větve ANS. Její použitelnost pro prospektivní sledování bude potřebné ověřit při delší prospektivní studii.
4. Prezentovaná průřezová práce na souboru diabetiků 2. typu prokázala významnou autonomní dysfunkci u většiny souboru bez závislosti na délce trvání diabetu. Jednoznačně tak podporuje doporučení, že posouzení aktivity ANS u diabetu 2. typu má být provedeno již při stanovení diagnózy choroby v rámci vstupního stagingu nemoci. Stupeň postižení KAN dobře koreluje s metabolickou kompenzací diabetu. V návaznosti na splnění hlavních cílů prezentované studie lze uvažovat o rozšíření této průřezové studie na prospektivní a prověřit hypotézu o částečné reverzibilitě KAN pomocí léčebné intervence.

#### Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají žádný střet zájmů.

#### Financování

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví České republiky, zaměřeným na koncepční rozvoj výzkumných organizací (Fakultní nemocnice Olomouc, FNOL 00098892).

#### Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Výzkum byl proveden v souladu s etickými zásadami Helsinské deklarace.

#### Informovaný souhlas

Všichni pacienti před zařazením do studie podepsali informovaný souhlas.

#### Literatura

- [1] V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman, et al., Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy, Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 27 (2011) 639–653.
- [2] A.I. Vinik, T. Erbas, C.M. Casellini, Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease, *Journal of Diabetes Investigation* 4 (2013) 4–18.
- [3] G. Dimitropoulos, A.A. Tahrani, M.J. Stevens, Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus, *World Journal of Diabetes* 5 (2014) 17–39.
- [4] D.J. Ewing, C.N. Martyn, R.J. Young, et al., The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes, *Diabetes Care* 8 (1985) 491–498.
- [5] 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. Special report, *Circulation* 93 (1996) 1043–1065.
- [6] M.W. Agelink, R. Malessa, B. Baumann, et al., Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate, *Clinical Autonomic Research* 11 (2001) 99–108.
- [7] D. Nunan, G.R. Sandercock, D.A. Brodie, A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 33 (2010) 1407–1417.
- [8] P. Stejskal, R. Šlachta, M. Elfmark, et al., Spectral analysis of heart rate variability: new evaluation method, *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Gymnica* 32 (2002) 13–18.
- [9] E. Vlčková, J. Bednařík, Š. Buršová, et al., Spektrální analýza variability srdeční frekvence – normativní data, *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 73/106 (2010) 663–672.
- [10] K. Howorka, J. Pumpřla, A. Schabmann, Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, *Journal of the Autonomic Nervous System* 69 (1998) 164–172.
- [11] J. Salinger, J. Opavský, P. Stejskal, et al., The evaluation of heart rate variability in physical exercise by using the telemetric VariaPulse TF 3 system, *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Gymnica* 28 (1998) 13–23.
- [12] S. Lacigová, Z. Rušavý, A. Jirkovská, et al., Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie (2016), (Recommendation for the diagnosis and treatment of diabetic neuropathy. Standards of Czech diabetes association (2016)), *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa* 19 (2016) 57–63.
- [13] J. Salinger, M. Gwozdziwicz, Systémy používané pro vyšetření krátkodobé variability srdeční frekvence (Systems for assessment of short-term heart rate variability) in: K. Javorka (Ed.), *Variabilita frekvence srdce: Mechanismy, hodnotenie, klinické využitie*, Martin: OSVETA, 2008, 57–60.
- [14] J. Opavský, Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. Klinické aspekty a diagnostika, Praha: Galén, 2002.
- [15] P. Stejskal, J. Salinger, Spektrální analýza srdeční frekvence, *Medicina Sportiva Bohemica & Slovaca* 2 (1996) 33–42.
- [16] P. Stejskal, R. Šlachta, M. Elfmark, et al., The effect of age on short-term heart rate variability, *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Gymnica* 29 (1999) 7–17.
- [17] E. Žujová, P. Stejskal, A. Jakubec, et al., Respiration frequency and spectral analysis of heart rate variability, *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Gymnica* 34 (2004) 43–47.
- [18] T.E. Brown, L.A. Beightol, J. Koh, et al., Important influence of respiration on human R-R interval power spectra in largely ignored, *Journal of Applied Physiology* 75 (1993) 2310–2317.
- [19] R. Freeman, Cardiac autonomic syndromes, in: M. Malik (Ed.), *Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests*, Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1998:357–391.