

정상혈당자에서 운동중단 후 심박동수 감소와 인슐린 저항성의 연관성

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과학교실,¹ 진단검사의학교실²

서현일¹ · 성기철¹ · 신현섭¹ · 황상준¹ · 박성근¹ · 김병진¹ · 김범수¹
강진호¹ · 이만호¹ · 박정로¹ · 이은정¹ · 이원영¹ · 김선우¹ · 금동극²

Relationship between Heart Rate Reduction and Insulin Resistance in Normoglycemic Individuals

Hyun Il Seo, M.D.,¹ Ki Chul Sung, M.D.,¹ Hun Sub Shin, M.D.,¹ Sang Jun Hwang, M.D.,¹
Sung Keun Park, M.D.,¹ Byung Jin Kim, M.D.,¹ Bum Soo Kim, M.D.,¹ Jin Ho Kang, M.D.,¹
Man Ho Lee, M.D.,¹ Jung Ro Park, M.D.,¹ Eun Jung Rhee, M.D.,¹
Won Young Lee, M.D.,¹ Sun Woo Kim, M.D.¹ and Dong Geuk Keum, M.D.²

¹Department of Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : It is well known that, regardless of whether a person has cardiovascular diseases, the reduction of heart rate after exercise reflects the impairment of the autonomic nervous system. It is also a predictive factor of death rate and it correlates to insulin resistance. Therefore, we assessed these correlations in normoglycemic subjects. **Subjects and Methods :** Exercise stress testing was performed according to the Bruce protocol. Anthropometric indices of adiposity, metabolic variables, blood pressure (BP) and several cardiovascular risk factors were measured. The HOMA index was used as the insulin resistance, and the impairment of the autonomic nervous system was assessed by measuring the reduction of heart rate for 2 minutes after the cessation of exercise. **Results :** The reduction of heart rate during 2 minutes after the cessation of exercise statistically correlated with the HOMA index, gender, age, body mass index, the waist circumference, heart rate during rest, the maximum heart rate, serum total cholesterol concentration, serum high density lipoprotein cholesterol concentration and serum low density lipoprotein cholesterol concentration, ($p < 0.05$). However, on multiple regression analysis, the HOMA index, gender, heart rate during rest, and the maximum heart rate significantly correlated to the reduction of heart rate during 2 minutes after the cessation of exercise. **Conclusion :** In individuals with normal serum glucose levels, even after adjustment was made for other factors, the reduction of heart rate after the cessation of exercise correlated to insulin resistance. Hence, in individuals with normal serum glucose levels, efforts to improve insulin resistance have to be made, and prospective study on this subject is required. (Korean Circulation J 2005;35:228-232)

KEY WORDS : Insulin resistance ; Autonomic dysfunction.

서론

관상동맥질환에 있어서 운동능력 저하, 좌심실기능 이상,

논문접수일 : 2004년 11월 1일

심사완료일 : 2005년 1월 17일

교신저자 : 성기철, 110-746 서울 종로구 평동 108

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과학교실

전화 : (02) 2001-2402 · 전송 : (02) 2001-2400

E-mail : kcmd.sung@samsung.com

인슐린 저항성등과 함께 자율신경계부전은 관상동맥질환의 재발 또는 높은 사망률과 관계 있는 것으로 알려져 있다.¹⁻³⁾ 또한 자율신경계부전에 의한 교감신경계의 과항진이나 부교감신경계의 저활성화는 관상동맥 질환의 유무와 관계없이 사망률의 중요한 예측인자이다.⁴⁻⁹⁾

이러한 자율신경계부전을 측정하는 방법으로는 심박동수-다양성(Heart rate variability), 압수용체반응(baroreceptor reflex), 심박수교란(turbulence)등이 이용되고 있으며,¹⁰⁾ 1995

년 Imai 등¹¹⁾은 운동 시 심박동수의 변화에 대한 연구를 통해 운동중단 후 수분동안 심박동수가 감소하는 동안에 약 30 초에 걸쳐 심박수가 빠르게 감소하는 구간이 있다는 것을 발견하였다. 또한 이러한 현상이 아트로핀(atropine) 주사 후에 사라지는 것을 관찰함으로써 부교감신경의 활성화가 심박동수 감소에 중요한 역할을 하는 것을 발견하였다.

그리고 이러한 부교감신경의 활성화는 심박동수의 조절뿐만 아니라 치명적인 부정맥 발생의 억제에도 중요 할 것으로 생각되고 있다.¹²⁾

자율신경계부전의 한 지표인 심박동수-다양성의 이상소견은 인슐린 저항성의 증가와 연관 있으며 이는 당뇨병이 없는 경우에도 연관성을 보인다.¹³⁾

이러한 자율신경계부전이 당뇨병에서 발생할 수 있다는 많은 보고들이 있었고,¹⁴⁾¹⁵⁾ ‘대사증후군’의 위험인자인 인슐린 저항성이 자율신경계부전과 연관이 있다는 가설이 주장되어 왔으며 70세 남자들을 대상으로 시행한 연구에서 자전거운동(bicycle exercise)후 심박동수회복정도는 대사증후군 및 심박동수-다양성과 연관성이 있다는 보고가 있다.¹⁵⁾

이에 본 저자는 중년의 당뇨병 및 내당능장애가 없는(normal glucose tolerance) 사람을 대상으로 Homeostasis model assessment(HOMA) index와 운동중단 후 2분간 감소한 심박동수를 이용하여 정상혈당자에서 인슐린 저항성과 자율신경계부전의 관계를 알아보고자 하였으며, 아울러 좌심실 기능 및 대사성증후군의 여러 지표들을 함께 관찰 하였다.

대상 및 방법

대 상

2003년 1월 3일부터 2003년 12월 31일 까지 강북삼성병원에서 건강검진을 시행한 사람들 중 당뇨병 또는 내당능장애에 해당되는 사람을 제외한 정상혈당자중 운동부하 검사를 통한 심장정밀검사를 시행한 184명을 대상으로 하였다.

방 법

모든 환자를 대상으로 키, 몸무게 및 허리둘레 등의 기본 사항을 기록 및 측정하였다. 체질량지수(Body mass index; BMI)는 키와 몸무게를 이용하여 계산하였다($BMI = kg/m^2$).

혈액채취는 12시간 이상의 공복을 확인 후 시행하였으며 혈청 포도당 및 인슐린 농도, 혈청 총 콜레스테롤 농도, 혈청 중성지방 농도, 혈청 고밀도지단백콜레스테롤 농도, 혈청 저밀도지단백콜레스테롤 농도를 측정하였다.

혈청 총 콜레스테롤 농도, 혈청 중성지방 농도, 혈청 고밀도지단백콜레스테롤 농도, 혈청 저밀도지단백콜레스테롤 농

도는 Bayer사의 자동분석기(Advia 1650)를 사용하였다. 혈청 인슐린은 방사면역계수특정법(immunoradiometric assay, Biosource, Belgium)으로 측정하였고 변이계수는 intra-assay 2.1~4.5%, inter assay 4.7~12.2%였다.

인슐린저항성의 지표로서 HOMA index를 이용하였고 계산공식은 다음과 같다.

HOMA index: $[fasting\ insulin(uIU/mL) * fasting\ glucose(mmol/L)] / 22.5$

심박동수의 변화는 우선 휴식 시 의자에 앉은 상태로 심박동수를 측정후 브루스 프로토콜(Bruce's protocol)을 이용한 운동부하검사를 시행하면서 최고심박동수와 운동중단 2분 후 심박동수를 측정하여 운동중단 후 2분간 감소한 심박동수를 계산 하였으며 심박동수와 함께 수축기 및 이완기혈압을 측정하였다.

심장초음파를 이용하여 심실중격 두께(inter ventricular septal dimension; IVSD), 좌심실 이완기 내경(Left ventricular end diastolic diameter; LVEDD), 좌심실 수축기 내경(Left ventricular end systolic diameter; LVESD), 좌심실 용적(Left ventricular mass index; LVMI), 후벽 두께(posterior wall thickness; PWT), 좌심방 내경(left atrial dimension; LA-dimension), 구혈률(Ejection fraction; EF), 초기유입혈류의 최고속도(E), 후기 유입혈류의 최고속도(A), E/A 비, 유입혈류의 최고속도로부터 기저선까지의 감속시간(deceleration time; DT), 등적이완시간(isovolumic relaxation time; IVRT)등을 측정하였다.

심장초음파는 Agilent Technologies사 sonos5500 기종의 2.5 MHz probe를 이용하여 운동전에 측정하였다.

통계분석

자료의 통계분석은 SPSS(version 11.0)를 이용하였고, 모든 값은 평균±표준편차로 제시하였다. Pearson의 상관관계, 단계선택 다중 회귀분석을 시행 하였고, $p < 0.05$ 미만을 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

기록 및 측정을 완료한 184명(남자 151명, 여자 33명)을 대상으로 연구 분석하였다. 연구대상자의 임상적 특징 및 혈액채취 결과를 보면 남자가 82%에 해당하는 151명이었으며 평균 연령 46.6 ± 8.6 세(남자 46.5 ± 8.4 세, 여자 47.0 ± 10.0 세), 허리둘레 81.6 ± 7.5 cm(남자 83.6 ± 6.7 cm, 여자 74.9 ± 6.6 cm), 체질량지수 23.95 ± 2.49 kg/m^2 (남자 24.05 ± 2.43 kg/m^2 , 여자 23.50 ± 2.73 kg/m^2), HOMA값 1.63 ± 0.65 (남

Table 1. General characteristics and metabolic data of study population

	Total (n=184)	Men (n=151)	Women (n=33)
Age (year)	46.6±8.6	46.5±8.4	47.0±10.0
Waist circumference (cm)	81.61±7.54	83.55±6.66	74.93±6.57
BMI	23.95±2.49	24.05±2.43	23.50±2.73
HOMA index	1.63±0.65	1.64±0.66	1.52±0.59
Insulin (uIU/mL)	7.30±2.55	7.33±2.59	7.13±2.33
T-cholesterol (mg/dL)	209.11±34.50	211.8±35.7	196.4±25.0
Triglyceride (mg/dL)	139.20±77.44	144.2±79.2	115.8±64.4
HDL-C (mg/dL)	56.16±15.43	55.4±15.2	59.2±16.0
LDL-C (mg/dL)	124.20±29.48	126.6±29.0	112.7±29.3
Glucose (mg/dL)	90.19±8.66	91.1±8.6	85.9±7.6

BMI: body mass index=kg/m², HOMA index: [fasting insulin (uIU/mL)*fasting glucose (mmol/L)]/22.5, T-cholesterol: total cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol

자 1.64±0.66, 여자 1.52±0.59), 공복 시 혈청 인슐린 농도 7.3±2.6 uIU/mL(남자 7.3±2.6 uIU/mL, 여자 7.1±2.3 uIU/mL), 혈청 총콜레스테롤 농도 209.1±34.5 mg/dL(남자 211.8±35.7 mg/dL, 여자 196.4±25.0 mg/dL), 혈청 중성지방 농도 139.2±77.4 mg/dL(남자 144.2±79.2 mg/dL, 여자 115.8±64.4 mg/dL), 혈청 고밀도지단백콜레스테롤 농도 56.2±15.4 mg/dL(남자 55.4±15.2 mg/dL, 여자 59.2±16.0 mg/dL), 혈청 저밀도지단백콜레스테롤 농도 124.2±29.5 mg/dL(남자 126.6±29.0 mg/dL, 여자 112.7±29.3 mg/dL), 공복 시 혈당 90.2±8.7 mg/dL(남자 91.1±8.6 mg/dL, 여자 85.9±7.6 mg/dL)이었다(Table 1).

또한 심박동수 및 혈압의 변화를 보면 휴식 시 심박동수 73±11회/분(남자 73±12회/분, 여자 74±8회/분)이며, 최대 심박동수 159±14회/분(남자 159±15회/분, 여자 158±12회/분), 운동중단 2분 후 심박동수 105±15회/분(남자 106±15회/분, 여자 98±13회/분)로 운동중단 후 2분간 감소한 심박동수는 54.5±14.5회(남자 53.2±14.4회, 여자 60.0±14.0회)로 측정되었다(Table 2).

운동중단 후 2분간 감소한 심박동수와 다른 지표들간의 통계학적인 상관관계를 Table 3에 나타내었다. HOMA index, 나이, 체질량지수, 허리둘레, 휴식 시 심박동수, 혈청 총콜레스테롤 농도, 혈청 저밀도지단백콜레스테롤 농도, 중성지방/고밀도지단백콜레스테롤 비 등은 심박동수 감소와 음의 상관관계를 보였고, 최고심박동수와 고밀도지단백콜레스테롤 농도는 양의 상관관계를 보였다. 그리고 여성에서 의미있게 심박동수 감소가 더 크게 나타났다. 반면에 심장초음파로 측정된 좌심실근질량지수, 좌심실구혈률, 좌심방 내경과 유입 혈류의 감속시간(DT)등은 통계학적으로 의미있는 상관관계

Table 2. Echocardiographic finding and exercise test result

	Total (n=184)	Men (n=151)	Women (n=33)
IVSD (cm)	0.90±0.06	0.90±0.06	0.85±0.04
LVEDD (cm)	4.98±0.26	5.00±0.26	4.80±0.22
LVESD (cm)	3.32±0.24	3.34±0.24	3.20±0.19
LVMI (g/m ²)	90.3±16.2	90.5±16.5	89.1±14.9
PWT (cm)	0.90±0.07	0.91±0.07	0.85±0.06
LA-dimension (cm)	3.57±0.29	3.59±0.30	3.43±0.20
EF (%)	61.6±3.6	61.6±3.7	62.1±2.7
E/A ratio	1.16±0.27	1.17±0.27	1.12±0.27
DT (sec)	0.22±0.14	0.22±0.15	0.19±0.04
IVRT (sec)	1.08±8.87	1.26±9.61	0.07±0.01
Workload (METs)	11.96±2.14	12.3±2.0	10.1±1.4
Max SBP (mmHg)	175±19	176±18	171±21
Max DBP (mmHg)	99±12	99±12	97±11
Max HR (beat/min)	159±14	159±15	158±12
Resting SBP (mmHg)	126±16	127±15	122±19
Resting DBP (mmHg)	83±10	84±9	79±14
Resting HR (beat/min)	73.3±11.8	73±12	74±8
HR-reduction (beat/2min)	54.5±14.5	53.2±14.4	60.0±14.0

Values are expressed as mean±SD. IVSD: inter-ventricular septal dimension, LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter, LVESD: left ventricular end-systolic diameter, LVMI: left ventricular mass index, PWT: posterior wall thickness, LA-dimension: left atrial dimension, EF: ejection fraction, E/A ratio: peak mitral flow velocity of the early rapid filling wave/peak velocity of late filling wave ratio, DT: deceleration time, the interval from the peak of the E velocity to its extrapolation to baseline, IVRT: isovolumic relaxation time, METs: metabolic equivalent, Max. SBP: maximum systolic blood pressure, Max. DBP: maximum diastolic blood pressure, Max. HR: maximum heart rate, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, HR-reduction: heart rate reduction during 2minutes after termination of exercise

Table 3. Pearson's correlation of heart rate reduction with other parameters

	Pearson's coefficients	p
HOMA index	-0.254	0.001
Sex	0.181	0.01
Age	-0.172	0.02
BMI	-0.254	0.001
Waist circumference	-0.328	<0.001
Resting HR	-0.158	0.032
Max-HR	0.402	<0.001
T-cholesterol	-0.184	0.013
HDL-cholesterol	0.203	0.006
LDL-cholesterol	-0.193	0.009
TG/HDL cholesterol ratio	-0.166	0.025

HOMA index: [fasting insulin (uIU/mL)*fasting glucose (mmol/L)]/22.5, BMI: body mass index=kg/m², Resting HR: resting heart rate, Max-HR: maximum heart rate, T-cholesterol: total cholesterol, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, TG/HDL ratio: triglyceride/high density lipoprotein cholesterol ratio

를 보이지 않았다.

여러 가지 측정지표들 중 자율신경계기능을 반영하는 운동중단 후 2분간 감소한 심박동수와 독립적으로 연관성이 있는 검사 수치를 알아보고자 단계선택 다중회귀분석을 시행한 결

Table 4. Stepwise multiple linear regression analysis for HR-reduction as dependent variable

	B	SE (B)	p
HOMA	-3.959	-0.183	0.043
Sex	10.966	0.313	0.001
Age	0.157	0.114	0.300
Resting-HR	-0.468	-0.435	<0.001
Max-HR	0.459	0.493	<0.001
Exercise	-1.459	-0.036	0.659
Smoking	2.782	0.050	0.550
Waist circumference	3.908	0.022	0.832
Triglyceride	-2.0	-0.118	0.232
HDL-cholesterol	2.984	0.031	0.751
T-cholesterol	-7.2	-0.168	0.068

Adjust for HOMA index, sex, age, resting-HR, Max-HR, exercise, smoking, waist circumference, triglyceride, HDL-cholesterol, T-cholesterol, resting systolic BP, resting diastolic BP, maximum systolic BP and maximum diastolic BP. HOMA index: [fasting insulin (uIU/mL)*fasting glucose (mmol/L)]/22.5, Resting-HR: resting heart rate, Max. HR: maximum heart rate, B: regression coefficient, SE (B): standard error of regression coefficient, HDL: high density lipoprotein, T: total

과 HOMA index, 성별, 휴식 시 심박동수 및 최고 심박동수가 통계적으로 유의한 연관성을 보였다(Table 4).

고 찰

본 연구에서 당뇨와 내당능장애가 없는 사람에서도 운동 중단 후 감소한 심박동수는 HOMA index와 연관성을 보여 정상혈당자에서도 자율신경계부전과 인슐린 저항성이 연관성이 있음을 보였다. 이는 당뇨병이나 내당능장애가 있는 사람을 대상으로 시행한 이전의 많은 연구결과와 부합하는 결과이며, 일반인을 대상으로 심박동수 다양성과 공복 시 혈당을 이용하여 시행한 연구결과와도 일관성을 보인다.⁷⁾ 또한 감소한 심박동수는 인슐린 저항성과 연관성을 보였을 뿐만 아니라 휴식 시 심박동수 및 최고 심박동수와도 연관성을 보였다. 이는 비교적 고령인 70세 남자를 대상으로 시행하여 운동 후 1분간 감소한 심박동수와 인슐린 저항성의 관계를 관찰한 연구에서와 유사한 소견이다.¹⁵⁾

자율신경계부전과 인슐린저항성은 모두 심혈관계 사망률의 중요한 예측인자라는 점에서 주목받아 왔으며 최근까지의 여러 연구결과를 보면 자율신경계 부전과 인슐린 저항성의 연관관계는 나이, 당뇨 또는 내당능장애 등과 무관하게 독립적인 것으로 생각된다. 하지만 2가지 현상간의 상관관계 및 선후관계에 대한 명확한 설명이 아직까지는 없다. 주로 당뇨병자를 대상으로 한 몇몇 연구들을 살펴보면 2가지 현상 간의 상관관계에 대한 몇 가지 증거들을 제시하고 있다.¹⁴⁾¹⁵⁾ 당뇨가 없는 사람에서도 척수손상으로 인한 교감

신경계의 향진이 발생한 경우 인슐린 저항성이 나타나고, 갈색세포종(Pheochromocytoma) 환자에서 증가된 혈중 노르에피네프린(norepinephrine)에 의한 인슐린 저항성을 보이며 종양 제거 시 인슐린 저항성이 호전되는 것을 보고한 연구가 있다.¹⁶⁾¹⁷⁾ 분자생물학적으로 베타-아드레날린 자극(β -adrenergic stimulation)자체가 인슐린 작용에 필수적인 insulin signaling molecules(insulin receptor substrates)을 억제 함으로서 인슐린 저항성이 발생한다는 보고도 있다.¹⁸⁾

앞에서 설명한바와 같이 자율신경계 부전과 인슐린 저항성의 연관관계는 나이, 당뇨 또는 내당능장애 등과 무관하게 독립적인 것으로 생각된다. 따라서 일반적으로는 비교적 건강한 사람이라 하더라도 심박동수와 같이 측정하기 쉬운 방법을 통해 자율신경계부전과 인슐린 저항성 및 그에 따른 심혈관질환의 위험성 및 사망위험성을 어느 정도 예측할 수 있다.

본 연구에서는 자율신경계부전을 보기 위해 이전의 다른 연구와는 다르게 운동중단 후 2분간 감소한 심박동수를 측정하였다. 이는 운동 후 심박동수 감소가 주로 부교감신경의 활성화에 의해 수분동안에 걸쳐 일어나고 그 중 비교적 빠르게 감소하는 시간이 약 30초정도 존재하므로 자율신경계부전을 측정하는데 문제가 없다고 판단되고 임상에서 측정하기에 적절하다고 생각되기 때문이다. 또한 최근의 한 연구에서도 운동중단 2분 후 심박동수를 이용하여 측정한 심박동수 감소는 인슐린 저항성지표로 이용한 TG/HDL ratio와 연관성이 있다는 비슷한 연구 결과를 보고하였다.¹⁹⁾ 본 연구에서도 운동중단 후 2분간 감소한 심박동수와 TG/HDL ratio는 의미 있는 연관성을 보였다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 인슐린 저항성 지표로 가장 이상적인 euglycemic clamp를 이용하지 않고 HOMA index를 이용하였는데, 이것은 본 연구의 대상이 당뇨나 내당능장애가 없는 비교적 건강한 사람이고 질병을 진단하기 위해서가 아니라 질병발생의 위험성을 예측하여 예방적 치료를 하기위한 선별적 검사이므로 측정 방법이 간편한 HOMA index가 보다 적절하기 때문이다.²⁰⁾ 둘째, 본 연구가 단면적 연구이고 대상군의 남녀비가 남자에 치중되어 있다는 점이다. 따라서 우리가 임상에서 쉽게 측정 가능한 심박동수를 이용하여 대사성 증후군의 위험인자인 인슐린 저항성과 심혈관질환의 위험성을 예측 할 수 있으나 일반인에서 이러한 측정 결과들이 실제적으로 어떠한 임상적 중요성을 갖는지는 좀더 많은 사람과 긴 시간의 추적관찰을 통해 연구되어야 할 것이며, 당뇨병 및 내당능장애가 없는 정상혈당자에서도 인슐린 저항성을 줄이기 위한 노력이 필요하다고 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

관상동맥 질환의 유무와 상관없이 사망률 예측인자인 자율신경계부전을 반영하는 운동 후 심박동수 감소가 인슐린 저항성과 연관이 있다는 것은 이미 알려진 사실로서 당뇨와 내당능장애가 모두 없는 정상 혈당자에서도 이러한 연관성을 보이는지 알아보려고 하였다.

방 법 :

건강검진 상 당뇨와 내당능 장애가 없는 사람을 대상으로 브루스 프로토콜에 따른 운동부하검사를 시행하며 심박동수와 혈압 등을 측정하였으며, 혈액검사를 통한 여러 가지 대사지표도 측정하였다. 인슐린 저항성지표로는 HOMA index를 이용하였으며 자율신경계부전은 운동중단 후 2분간 감소한 심박동수를 이용하여 측정하였다.

결 과 :

운동중단 후 2분간 감소한 심박동수는 HOMA index, 성별, 나이, 체질량지수, 허리둘레, 휴식 시 심박동수, 최고 심박동수, 혈청 총콜레스테롤 농도, 혈청 고밀도지단백 콜레스테롤 농도 및 혈청 저밀도콜레스테롤 농도와 통계적인 연관성을 보였으나($p < 0.05$) 단계선택 다중회귀분석결과 HOMA index, 성별, 휴식 시 심박동수 및 최고 심박동수가 운동중단 후 2분간 감소한 심박동수와 통계적인 연관성을 보였다 (Table 4).

결 론 :

정상 혈당자에서도 운동중단 후 심박동수 감소는 다른 요소를 보정한 후에도 인슐린 저항성과 연관이 있다. 따라서 정상 혈당자에서도 인슐린 저항 개선을 위한 노력이 필요하며, 향후 이들에 대한 전향적 연구가 시행되어야 하겠다.

중심 단어 : 인슐린저항성 ; 자율신경계부전.

REFERENCES

- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-8.
- Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21:360-7.
- la Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:478-84.
- Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-97.
- Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-6.
- Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86:309-12.
- Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1376-81.
- Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. *Circulation* 1994;90:878-83.
- Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999;353:1390-6.
- Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1529-35.
- Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132:552-5.
- van de Borne P, Hausberg M, Hoffman RP, Mark AL, Anderson EA. Hyperinsulinemia produces cardiac vagal withdrawal and nonuniform sympathetic activation in normal subjects. *Am J Physiol* 1999;276:R178-83.
- Vinik AI, Holland MT, le Beau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992;15:1926-75.
- Lind L, Andre B. Heart rate recovery after exercise is related to the insulin resistance syndrome and heart rate variability in elderly men. *Am Heart J* 2002;144:666-72.
- Wiesner TD, Bluhm M, Windgassen M, Paschke R. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3632-6.
- Karlsson AK. Insulin resistance and sympathetic function in high spinal cord injury. *Spinal Cord* 1999;37:494-500.
- Klein J, Fasshauer M, Ito M, Lowell BB, Benito M, Kahn CR. Beta (3)-adrenergic stimulation differentially inhibits insulin signaling and decreases insulin-induced glucose uptake in brown adipocytes. *J Biol Chem* 1999;274:34795-802.
- Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Lauer MS. Association of triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with heart rate recovery. *Diabetes Care* 2004;27:936-41.
- Wallace TM, Matthews D. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002;19:527-34.