

ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS E ÍNDICES DE VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS COM HIPERGLICEMIA

THIAGO DE AGUIAR CALOTI*, RODRIGO VAREJÃO ANDREÃO†, MÁRIO SARCINELLI FILHO*

**Departamento de Engenharia Elétrica, Universidade Federal do Espírito Santo UFES
Avenida Fernando Ferrari, 514 29075910 Vitória-ES, Brasil*

†*Coordenadoria de Engenharia Elétrica, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia IFES
Avenida Vitória, 1729 29040780 Vitória-ES, Brasil*

Emails: thiagoaguiarcaloti@gmail.com, rodrigova@ifes.edu.br, mario.sarcinelli@ufes.br

Abstract— Indexes computed from series of heart rate variability (HRV) are used to assess the relation of HRV with fasting glucose in subjects with blood glucose between 100 and 140 mg/dL. We examined the stationarity of the HRV series, generated HRV indexes and made the analysis of the first principal components. The results show that there is a tendency to reduce the variability due to the increase of the glucose value.

Keywords— Pattern Recognition, Principal Components Analysis, Heart Rate Variability, Hyperglycemia.

Resumo— Índices calculados sobre séries de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) são utilizados para avaliar a relação da VFC com a glicemia de jejum em indivíduos com glicemia entre 100 e 140 mg/dL. Analisa-se a estacionariedade das séries de VFC, geram-se índices de VFC e faz-se a análise das primeiras componentes principais. Os resultados mostram que há uma tendência de diminuição da variabilidade em função do aumento do valor de glicemia.

Palavras-chave— Reconhecimento de Padrões, Análise de Componentes Principais, Variabilidade da Frequência Cardíaca, Hiperglicemia.

1 Introdução

A análise de sinais fisiológicos pode fornecer informações importantes a respeito da dinâmica dos sistemas, identificando diferentes situações fisiológicas. Sabe-se que a complexidade dos sistemas fisiológicos diminui com a presença de patologias e com o envelhecimento, diminuindo a capacidade de adaptação desses organismos a situações adversas (Goldberger et al., 2002; Acharya et al., 2006).

O sistema cardiovascular é um exemplo de sistema fisiológico complexo e o sinal de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem encontrado grande aplicabilidade clínica na avaliação de sua regulação por meio do sistema nervoso autônomo (modulação simpática e parassimpática). A análise da VFC tem sido utilizada como um preditor de riscos de mortalidade em pacientes com distúrbios metabólicos e cardiovasculares, tais como diabetes e infarto do miocárdio (Singh et al., 2000; Acharya et al., 2006; Faust et al., 2011). Além disso, há indícios que baixa VFC esteja associada ao aumento da morbidade cardiovascular em indivíduos com hiperglicemia (Singh et al., 2000). Portanto, a detecção precoce de disfunção autonômica em indivíduos com hiperglicemia é importante para a estratificação e gestão de risco de morbidade cardiovascular e mortalidade.

Uma série temporal de VFC consiste dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR), refletindo a dinâmica da regulação do sistema cardiovascular no período de análise. Vários métodos são utilizados para avaliar

os sinais de VFC. Métodos baseados em modelos lineares, nos domínios do tempo e da frequência, são os mais usados (Task Force, 1996). Contudo, por se tratarem de sinais complexos, métodos não lineares podem ser mais adequados para avaliação de sua dinâmica. Nos últimos anos, vários métodos não lineares foram propostos para análise de sinais de VFC (Voss et al., 2009).

O objetivo deste trabalho é verificar a viabilidade de utilizar a análise de componentes principais, sobre características extraídas de séries RR, para separação de indivíduos com distintos valores de glicemia. Assim, investigou-se a estacionariedade das séries RR, calcularam-se índices de VFC, lineares e não lineares, obtidos das séries RR originais, e fez-se a análise das componentes principais dos dados, observando a relação qualitativa entre tais componentes e os valores de glicemia de jejum.

2 Materiais e Métodos

2.1 Base de Dados

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciência da Saúde da UFES. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Dados foram coletados de registros de participantes do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA) com o objetivo de verificar diferenças em índices de VFC, lineares e não lineares, em indivíduos com alterações na glicemia de jejum (GJ). As investigações foram realizadas em uma subamostra da base de dados.

A subamostra contém dados de 198 indivíduos com glicemia de jejum entre 100 e 140 mg/dL (75% do sexo masculino e 25% do sexo feminino), no caso, com glicemia de jejum (GJ) na faixa $100 < GJ < 140$ mg/dL (média e desvio padrão: $120,4 \pm 12,1$ mg/dL). A faixa etária do grupo é de 35 a 72 anos (média e desvio padrão: $51,3 \pm 7,9$ anos). Esse grupo é composto por 99 indivíduos com intolerância a glicose ($100 < GJ < 125$ mg/dL) e 99 indivíduos classificados como diabéticos pela GJ ($126 \leq GJ \leq 139$ mg/dL).

A coleta dos dados foi realizada por meio de registros eletrocardiográficos (eletrocardiógrafo digital Micromed, taxa de amostragem de 250 Hz) nos indivíduos em posição supina, em um ambiente silencioso com temperatura controlada ($\simeq 23$ °C). Os eletrodos foram posicionados nos membros e uma série de intervalos RR de aproximadamente 10 minutos foi gerada (software Wincardio 4,4) a partir da derivação de maior amplitude da onda R (no caso, D_{II}) (Aquino et al., 2012). Durante a coleta, um filtro digital foi aplicado para eliminação de ruídos decorrentes de tremores musculares, oscilações periódicas da rede elétrica (frequência de 60 Hz) e para minimizar as variações da linha de base.

Realizou-se o pré-processamento dos intervalos RR para eliminação de artefatos e batimentos ectópicos. Intervalos com duração superior a 2 s e inferior a 0,5 s foram suprimidos. Intervalos cuja diferença foi superior a 20% da média dos dez últimos intervalos RR normais foram removidos. Todos os valores irregulares foram substituídos por valores sintéticos por meio da interpolação linear (Task Force, 1996).

2.2 Índices de VFC

Nos últimos anos, observa-se interesse crescente no desenvolvimento de métodos que possam descrever o comportamento das oscilações cardiovasculares. Entre os vários métodos disponíveis para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca destacam-se os métodos no domínio do tempo e no domínio da frequência. Além disso, métodos de abordagem não linear também têm sido desenvolvidos (Task Force, 1996; Acharya et al., 2006).

Os índices de VFC, ou características extraídas das séries RR, que foram utilizados nesse trabalho são 26, a saber:

1. RR_{mean} : Média de todos intervalos RR, em ms,

$$RR_{\text{mean}} \equiv \overline{RR} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (RR_i); \quad (1)$$

2. SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos

RR, em ms,

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2}; \quad (2)$$

3. RMSSD: Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR adjacentes, em ms,

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}; \quad (3)$$

4. pNN50: Número de pares de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms (NN50) dividido pelo número total de intervalos RR, ou porcentagem de NN50 em relação ao registro, em %, a saber

$$pNN50 = \frac{NN50}{N-1} \times 100\%; \quad (4)$$

5. *Triangular index* (Δ *index*): Número total de intervalos RR dividido pelo número de intervalos RR com frequência modal (classe mais frequente do histograma de duração dos intervalos RR) ou altura do histograma;
6. VLF: Potência na faixa de muito baixa frequência ($f \leq 0,04$ Hz), em ms^2 ;
7. LF: Potência na faixa de baixa frequência ($0,04 < f \leq 0,15$ Hz), em ms^2 ;
8. LF_{norm} : Potência na faixa de baixa frequência em unidades normalizadas, em n.u.

$$LF_{\text{norm}} = 100 \times \frac{LF}{\text{Potência Total} - VLF}; \quad (5)$$

9. HF: Potência na faixa de alta frequência ($0,15 < f \leq 0,4$ Hz), em ms^2 ;
10. HF_{norm} : Potência na faixa de alta frequência em unidades normalizadas, em n.u.

$$HF_{\text{norm}} = 100 \times \frac{HF}{\text{Potência Total} - VLF}; \quad (6)$$

11. LF/HF: Razão $\frac{LF[ms^2]}{HF[ms^2]}$;
12. SD1: Desvio padrão da projeção sobre a linha perpendicular a linha identidade ($y = -x + 2 \times \overline{RR}$). Reflete a variabilidade instantânea da série (Brennan et al., 2001), em ms, tal que
$$\mathbf{x} = (RR_1, RR_2, \dots, RR_N); \quad (7)$$
13. SD2: Desvio padrão da projeção do gráfico sobre a linha identidade ($y = x$), em ms;

14. SD1/SD2: Razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR (Acharya et al., 2006);
15. SDRR: Raiz quadrada da variância de toda a série temporal, em ms,

$$SDRR = \sqrt{\text{var}(\mathbf{x})} \equiv \text{std}(\mathbf{x}); \quad (8)$$

16. s : Área da elipse (variabilidade total), dado por

$$s = \pi \times SD1 \times SD2; \quad (9)$$

17. ApEn: Entropia aproximada. Medida estatística de regularidade que quantifica a imprevisibilidade das flutuações em uma série temporal, de acordo com (Pincus, 1991),

$$\text{ApEn}(m, r, N) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln[C_i^m(r)] - \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} \ln[C_i^{m+1}(r)] \quad (10)$$

onde:

- N é o comprimento da série temporal \mathbf{x} ;
- m é o comprimento das sequências (sub-séries da série original) que serão comparadas;
- r é a tolerância para aceitação de correspondência das sequências;
- $C_i^m(r)$ é a probabilidade que qualquer vetor $\mathbf{x}_m(j)$ esteja a uma distância menor ou igual a r de $\mathbf{x}_m(i)$;
- $C_i^{m+1}(r)$ é a probabilidade que qualquer vetor $\mathbf{x}_{m+1}(j)$ esteja a uma distância menor ou igual a r de $\mathbf{x}_{m+1}(i)$.

18. SampEn: Entropia amostral. Amostragem de informações sobre a regularidade da série temporal (Acharya et al., 2006),

$$\text{SampEn}(m, r, N) = -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right], \quad (11)$$

onde:

- $A^m(r) = (N - m)^{-1} \sum_{i=1, i \neq j}^{N-m} A_i^m(r)$;
- $B^m(r) = (N - m)^{-1} \sum_{i=1, i \neq j}^{N-m} B_i^m(r)$;
- $A_i^m(r)$ como $(N - m - 1)^{-1}$ vezes o número de vetores $\mathbf{x}_{m+1}(i)$ distantes a menos de r de $\mathbf{x}_{m+1}(j)$, com $1 \leq i \leq N - m$ e $i \neq j$;
- $B_i^m(r)$ é igual a $(N - m - 1)^{-1}$ vezes o número de vetores $\mathbf{x}_m(i)$ distantes a menos de r de $\mathbf{x}_m(j)$, tal que $1 \leq i \leq N - m$, e $i \neq j$ para eliminar *self-matches*;

19. FD: Dimensão Fractal. Mede o grau de complexidade de uma estrutura, avaliando o quão rápido as medidas aumentam ou diminuem em função da escala. Utilizando o algoritmo de Katz (Katz, 1988), temos

$$FD = \frac{\log_{10}(L/a)}{\log_{10}(d/a)}, \quad (12)$$

onde:

- L é o comprimento total da curva ou a soma das distâncias entre pontos sucessivos;
- d é o diâmetro estimado como a distância do primeiro ponto da sequência ao ponto que provê a maior distância;
- a é o passo médio ou distância média entre pontos sucessivos.

DFA: Análise das flutuações destendenciadas. O cálculo da DFA baseia-se em encontrar os coeficientes α_1 e α_2 que irão caracterizar o sinal de VFC e as influências do sistema nervoso sobre o ritmo cardíaco. No caso, uma sequência de passos é aplicada sobre as séries RR (Peng et al., 1995; Leite et al., 2010), de acordo com a Figura 1.

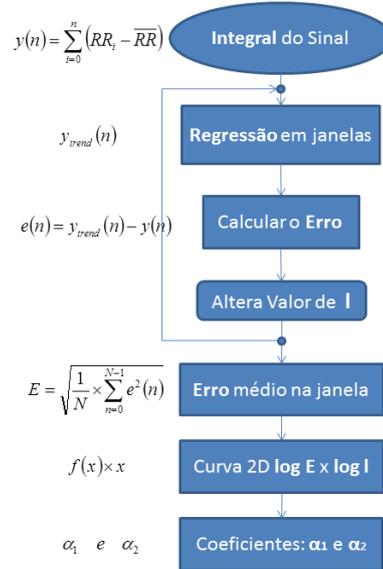


Figura 1: Passo a Passo - Cálculo da DFA

Dois coeficientes são obtidos em função do fenômeno de *crossover* observado no cálculo. Os passos para obtenção da DFA, sobre as séries RR, são descritos em (Peng et al., 1995; Leite et al., 2010).

20. α_1 : Coeficiente calculado para as janelas cujo tamanho varia entre 4 e 16 batimentos;
21. α_2 : Coeficiente calculado para janelas com tamanhos superiores a 16 batimentos (Peng

et al., 1995).

O gráfico de recorrência de uma série temporal de N pontos $x(n)$, é uma matriz " $N \times N$ " preenchida por pontos brancos e pretos. O ponto preto, chamado de ponto recorrente, é colocado na matriz de recorrência com coordenadas (i, j) somente se a distância $d(i, j)$ no instante $n = i$ e $n = j$ for menor que o raio ϵ , fixado no centro do estado corrente (Eckmann et al., 1987).

22. REC: Mede a densidade dos pontos de recorrência no gráfico de recorrência e é definida como

$$\text{REC} = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N \vec{R}_{i,j}^{m,\epsilon}; \quad (13)$$

23. DET: Razão entre o número de pontos de recorrência que formam as estruturas diagonais e todos os pontos de recorrência. Está relacionado com a previsibilidade do sistema e é definido como

$$\text{DET} = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N l \times P^\epsilon(l)}{\sum_{i,j}^N \vec{R}_{i,j}^{m,\epsilon}}, \quad (14)$$

onde l é o tamanho da estrutura diagonal, $P^\epsilon(l)$ é a probabilidade dessa estrutura diagonal ocorrer dentro do gráfico de recorrência e l_{\min} é o número mínimo de estruturas diagonais que se deseja contabilizar dentro do gráfico de recorrência (normalmente escolhe-se $l_{\min} = 2$);

24. L: Comprimento médio das linhas diagonais, ou tempo médio que dois segmentos de uma trajetória estão próximos um do outro, podendo ser interpretado como o tempo médio de predição e é calculado da seguinte maneira

$$L = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N l \times P^\epsilon(l)}{\sum_{l=l_{\min}}^N P^\epsilon(l)}; \quad (15)$$

25. L_{\max} : Comprimento máximo das linhas diagonais, definido como:

$$L_{\max} = \max(l_i; i = 1, \dots, N_l); \quad (16)$$

26. ShanEn: Representa a distribuição de frequências dos comprimentos das linhas diagonais e reflete a complexidade da estrutura determinística presente no sistema, sendo definida da seguinte maneira:

$$\text{ShanEn} = - \sum_{l=l_{\min}}^N p(l) \ln p(l), \quad (17)$$

$$\text{tal que: } p(l) = \frac{P^\epsilon(l)}{\sum_{l=l_{\min}}^N P^\epsilon(l)}.$$

2.3 Teste de Estacionariedade

Antes dos cálculos dos índices de VFC, aplicouse um teste para avaliar a estacionariedade das séries utilizadas. O teste mostrou que todas as séries RR de 10 minutos são não estacionárias. Depois analisaram-se séries RR de 5 minutos, constatando-se que apenas cerca de 2% eram estacionárias. Assim, de acordo com (Task Force, 1996), desconsidera-se a análise de estacionariedade e utilizam-se séries RR de 5 minutos de duração para a geração dos índices de VFC dos indivíduos da base de dados.

Teste KPSS-ADF

Foi implementado um teste que combina os testes complementares *Kwiatkowski Phillips-Schmidt Shin test* (KPSS) (Kwiatkowski et al., 1992) e *Augmented Dickey Fuller test* (ADF) (Dickey and Fuller, 1979) para determinação da estacionariedade da série RR. Os testes KPSS e ADF são testes de hipótese nula complementares baseados na tentativa de rejeição de uma hipótese inicial ($H_0 = 1$). Se o teste não for capaz de rejeitar a hipótese nula ($H_0 = 0$), então, nenhuma conclusão pode ser tirada.

A hipótese nula do teste KPSS é que o sinal é estacionário em torno de uma tendência determinística, contra a alternativa de que o sinal seja um processo não estacionário de raiz unitária. Já a hipótese nula do teste ADF é que o sinal é um processo não estacionário de raiz unitária, contra a alternativa de que o sinal seja estacionário em torno de uma tendência determinística.

Dessa forma, conclusões podem ser tomadas somente quando:

1. a hipótese nula de KPSS é confirmada e a hipótese nula de ADF é rejeitada, ou seja, $\text{KPSS}|H_0 = 0$ e $\text{ADF}|H_0 = 1$. Neste caso, o sinal é considerado estacionário;
2. a hipótese nula de KPSS é rejeitada e a hipótese nula de ADF é confirmada, ou seja, $\text{KPSS}|H_0 = 1$ e $\text{ADF}|H_0 = 0$. Neste caso, o sinal é considerado não estacionário.

Nesse trabalho considerou-se o intervalo de confiança de $\alpha = 5\%$ (Kwiatkowski et al., 1992).

2.4 Análise de Componentes Principais

De um ponto de vista estatístico, a análise de componentes principais (do inglês, *Principal Component Analysis* ou PCA) é um método de projeção, ou seja, uma combinação linear dos dados originais para a maximização de algumas características de interesse.

Assim, os vetores de dados são representados por combinações lineares de uma base de vetores

ortonormais. Tal que há uma mudança do sistema de coordenadas na qual os eixos definem as “componentes principais” de um conjunto de vetores. A PCA é uma transformação ótima em se tratando de concentrar a máxima variância de um sinal em um menor número de componentes.

Cada uma das 199 séries RR, representadas por 26 índices de VFC, foi decomposta através da PCA em duas componentes contendo mais de 85% da energia.

3 Resultados

Para verificar a viabilidade da utilização das componentes da PCA na separação de indivíduos com distintos valores de glicemia, foram feitos gráficos que comparam GJ com as duas primeiras principais componentes obtidas de uma transformação linear sobre os índices de variabilidade de frequência cardíaca em direções ortogonais de máxima variância, no caso, da PCA, ilustrando a relação entre índices de VFC e GJ, para GJ entre 100 e 140 ($100 < GJ < 140$ mg/dL).

Observa-se que não é possível inferir uma relação explícita do valor de GJ com as componentes da PCA. De fato, observa-se uma diminuição do valor da componente principal em função do valor de glicemia. Isto é ilustrado no gráfico da Figura 2 uma vez que há uma sutil tendência entre GJ e a primeira componente da PCA, tal que maiores valores de glicemia implicam em menores valores da primeira componente da PCA na faixa de glicemia entre 100 e 140 mg/dL. Ainda na Figura

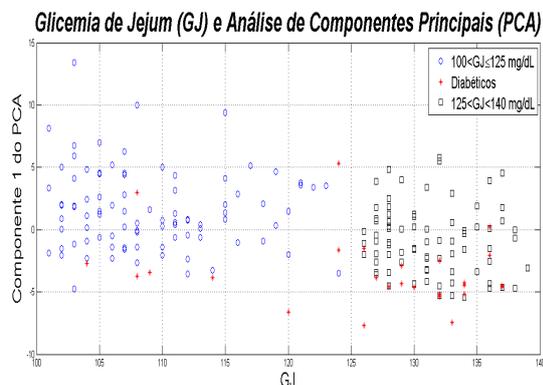


Figura 2: GJ e primeira componente da PCA

2, observa-se que os diabéticos identificados pelo classificador possuem, no geral, valores menores de componente principal.

A Figura 3 ilustra a relação entre GJ com as duas primeiras componentes principais da PCA. Assim, as Figuras 2 e 3 exemplificam a dificuldade de se classificar indivíduos com valores de GJ caracterizados como pré-diabéticos e diabéticos, ou ainda, indivíduos com valores de glicemia intermediária na faixa de GJ entre 100 e 140 mg/dL.

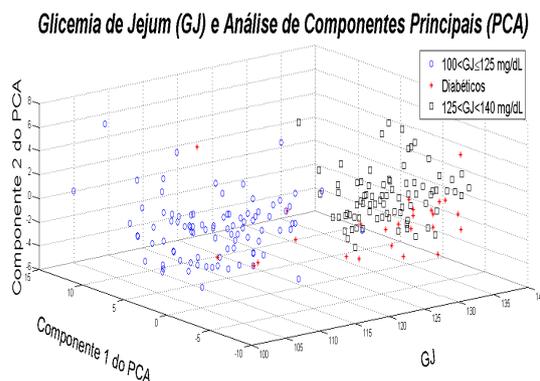


Figura 3: GJ e primeiras componentes da PCA

4 Discussão

Esse trabalho analisa se os índices de VFC implementados podem ser relacionados com o valor de glicemia em jejum de indivíduos com GJ entre 100 e 140 mg/dL. Sendo assim, tem como originalidade: a implementação de alguns índices não lineares pouco utilizados na análise de séries temporais, aplicação das técnicas desenvolvidas numa base de dados brasileira e integração dos índices de VFC com a análise de componentes principais.

Nos testes realizados com o sistema, a base com as séries de intervalos RR serve de argumento à entrada do sistema, passando, inicialmente, pela análise de estacionariedade, geração de índices de VFC e, em seguida, pela PCA. Após essas etapas, faz-se uma análise qualitativa da relação entre GJ e as primeiras componentes das PCA, concluindo que não é possível inferir uma relação explícita do valor de GJ com as componentes da PCA, na faixa de glicemia intermediária. E ainda, o valor de glicemia está associada à uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca observada pelas componentes principais (PCA). Isso indica uma variação do valor de alguns índices de VFC em função de alterações do valor de glicemia, conforme observado na literatura (Singh et al., 2000; Acharya et al., 2006; Faust et al., 2011).

5 Conclusões

Neste trabalho, diversos índices de VFC, obtidos de séries de intervalos RR são utilizados na análise de indivíduos com hiperglicemia, a saber: cinco medidas no domínio do tempo (média dos intervalos RR, SDNN, RMSSD, pNN50 e o $\Delta index$), seis índices no domínio da frequência (VLF, LF, HF, LF_{norm} , HF_{norm} e LF/HF) e quinze índices não lineares (ApEn, SampEn, SD1, SD2, SD1/SD2, s, SDRR, α_1 , α_2 , FD, REC, DET, L_{mean} , L_{max} e Sha-nEn).

Os resultados mostram que a relação entre índices de VFC e GJ com base nas Figuras 2 e

3 é não trivial na faixa de glicemia intermediária ($100 < GJ < 140$ mg/dL), tal que há uma diminuição do valor das componentes principais, obtidas da PCA, em função do valor de glicemia. Isso indica que a utilização de um classificador, em conjunto com todos os índices de VFC implementados, permite, no mínimo, a separação de indivíduos em algumas faixas determinadas pelo valor de glicemia em jejum.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES, ao CNPq e ao Ministério da Ciência e Tecnologia (Finep, Convênio 01.06.0300-00) pelo suporte financeiro a esta pesquisa.

Referências

- Acharya, U. R., Joseph, K. P., Kannathal, N., Lim, C. and Suri, J. (2006). Heart rate variability: a review, *Medical and Biological Engineering and Computing* **44**: 1031–1051.
- Aquino, E. M. L., Barreto, S. M., Bensenor, I. M., Carvalho, M. S., Chor, D., Duncan, B. B., Lotufo, P. A., Mill, J. G., del C. Molina, M., Mota, E. L. A., Passos, V. M. A., Schmidt, M. I. and Szklo, M. (2012). Brazilian longitudinal study of adult health (elsa-brasil): Objectives and design, *Am J Epidemiol.* **175**: 315–324.
- Brennan, M., Palaniswami, M. and Kamen, P. (2001). Do existing measures of poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability?, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **48**: 1342–1347.
- Dickey, D. A. and Fuller, W. A. (1979). Distribution of the estimators for autoregressive time series with a unit root, *Journal of the American Statistical Association* **74**: 427–431.
- Eckmann, J. P., Kamphorst, S. and D.Ruelle (1987). Recurrence plots of dynamical systems, *Europhys. Lett.* **56**(5): 973–977.
- Faust, O., Acharya, U. R., Molinari, F., Chattopadhyay, S. and Tamura, T. (2011). Linear and non-linear analysis of cardiac health in diabetic subjects, *Biomedical Signal Processing and Control*.
- Goldberger, A. L., Peng, C. K. and Lipsitz, L. A. (2002). What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease?, *Neurobiology of Aging* **23**: 23–26.
- Katz, M. J. (1988). Fractals and analysis of waveforms, *Comput Biol Med* **18**(3): 145–156.
- Kwiatkowski, D., Phillips, P. C. B., Schmidt, P. and Shin, Y. (1992). Testing the null hypothesis of stationarity against the alternative of a unit root, *Journal of Econometrics* **54**: 159–178.
- Leite, F. S., Carvalho, J. L. A. and da Rocha, A. F. (2010). Matlab software for detrended fluctuation analysis of heart rate variability, *Biosignals*, INSTICC Press, pp. 225–229.
- Peng, C. K., Havlin, S., Stanley, E. H. and Goldberger, A. L. (1995). Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* **5**(1): 82–87.
- Pincus, S. M. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**: 2297–2301.
- Singh, J. P., Larson, M. G., Donnell, C. J. O., Wilson, P. F., Tsuji, H., Lloyd-Jones, D. M. and Levy, D. (2000). Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (the framingham heart study), *The American Journal of Cardiology* **86**: 309–312.
- Task Force (1996). 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 and Electrophysiology, *Circulation* **93**(5): 1043–1065.
- Voss, A., Schulz, S., Schroeder, R., Baumert, M. and Caminal, P. (2009). Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability, *Philosophical Transactions of the Royal Society A* **367**(277–296).