

Neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético

María Eugenia Niño Mantilla, MD, Msc*

César Augusto Ortiz Gualdrón **

Catalina Gómez Peñaloza **

Resumen

La disfunción del sistema nervioso autónomo es un serio problema en los pacientes diabéticos, la neuropatía autonómica cardiovascular es considerada la disfunción más importante por su implicación en el incremento de la mortalidad en los pacientes diabéticos. Su etiopatogenia es consecuencia de un proceso multifactorial a causa de la hiperglucemia crónica, resultando en daño de las fibras autonómicas encargadas de inervar el corazón y los vasos sanguíneos, produciendo un control disfuncional de la frecuencia cardíaca y a una dinámica vascular anormal. Las manifestaciones clínicas asociadas incluyen hipotensión ortostática, intolerancia al ejercicio, inestabilidad cardiovascular intraoperatoria e isquemia o infarto de miocardio. Siendo importante su reconocimiento, existen pruebas cuantitativas para evaluar la función cardiovascular, valorar su evolución y los efectos de su tratamiento, siendo más empleadas las pruebas de variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda, la maniobra de Valsalva, y el ortostatismo. El manejo de esta entidad es difícil y solo el alcance y mantenimiento de la normoglucemia es el tratamiento más eficaz para prevenirla. [Niño ME, Ortiz CA, Gómez C. *Neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético. MedUNAB 2007; 10:201-211*].

Palabras clave: Neuropatía autonómica cardiovascular, Neuropatía diabética, Neuropatía autonómica, Diabetes mellitus, Sistema nervioso autónomo, Hipotensión ortostática, Variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Summary

The dysfunction of the autonomic nervous system is a serious problem in diabetic patients. The cardiovascular autonomic neuropathy is the most important autonomic dysfunction for its implication in the increase of the mortality rate in diabetic patients. Its etiopathogenesis is the result of a multifactorial process caused by chronic hyperglycemia, ending up in damage of the autonomic fibers that innervate the heart and blood vessels, leading to dysfunctional heart rate control and abnormal vascular dynamics. The associated clinical manifestations include orthostatic hypotension, exercise intolerance, intraoperative cardiovascular liability and silent myocardial ischemia. Being important its recognition, quantitative tests to evaluate the cardiovascular function, to value its evolution and the effects of the treatment should be done, being the most used, the heart rate response to deep breathing test, the heart rate response to standing test, and the Valsalva maneuver. The handling of this entity is done improving control of glucose blood levels its the most effective way to prevent the cardiovascular autonomic neuropathy in the diabetic patients. [Niño ME, Ortiz CA, Gómez C. *Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. MedUNAB 2007; 10:201-211*].

Key words: Cardiovascular autonomic neuropathy, Diabetic neuropathy, Autonomic neuropathy, Diabetes mellitus, Autonomic nervous system, Orthostatic hypotension, Heart rate variability.

*Profesor Asociado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

**Estudiante, Programa de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dra. Niño, Calle 157 # 19-55, Cañaveral Parque, Facultad de Ciencias de la Salud, Campus El Bosque, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia. E-mail: mnino@unab.edu.co.

Artículo recibido: 16 de agosto de 2006; aceptado: julio 23 de 2007.

Introducción

La neuropatía autonómica diabética (NAD) es una complicación grave y común en los pacientes diabéticos de larga evolución, que afecta la regulación del sistema nervioso autónomo (SNA) de los sistemas cardiovascular, termorregulador, gastrointestinal, genitourinario, pupilo-motor y endocrino-metabólico (tabla 1).¹ En Colombia no existen estudios de prevalencia de esta complicación, pero si tenemos en cuenta que en población general ocho de cada cien tienen diabetes mellitus (3,380,000 habitantes), el impacto económico del tratamiento y prevención de ésta y otras complicaciones podría ser grande y subestimado.

La historia natural de la NAD no es completamente conocida, pero al parecer se caracteriza primero por una disfunción termorreguladora, seguida de disfunción eréctil y vesical, luego la aparición de síntomas y signos cardiovasculares, y por ultimo anhidrosis, hipotensión ortostática, hipoglucemia inadvertida y alteraciones gastrointestinales.²

Quizás una de las complicaciones que más se pasa por alto sea la neuropatía autonómica cardiovascular (NAC), que afecta de forma silenciosa a una elevada proporción de diabéticos, entre el 7 al 27%, causando anormalidades en el control de la frecuencia cardiaca (FC) y de la dinámica vascular. Estas se asocian con taquicardia en reposo,

Tabla 1. Signos y síntomas en la neuropatía autonómica diabética

Cardiovasculares
Taquicardia en reposo
Intolerancia al ejercicio
Hipotensión ortostática
Isquemia de miocardio silente
Gastrointestinales
Dismotilidad esofágica
Gastroparesia diabetorum
Constipación
Diarrea
Incontinencia fecal
Genitourinarias
Vejiga neurogénica
Disfunción eréctil
Eyaculación retrógrada
Disfunción sexual femenina
Sudomotoras
Anhidrosis/Hipohidrosis
Intolerancia al calor
Sudación gustativa
Hiperhidrosis
Pupilares
Nictalopía
Pupila de Argyll-Robertson
Metabólicas
Hipoglucemia inadvertida
Hipoglucemia por falla autonómica

intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, inestabilidad cardiovascular intraoperatoria, incremento en la incidencia de isquemia silente o infarto de miocardio, y disminución de la probabilidad de sobrevivir a estados de estrés donde se requiere una respuesta adaptativa del SNA sobre el control cardiovascular.¹

Dado que el curso de esta complicación es irreversible, se hace imprescindible su reconocimiento para aplicar medidas terapéuticas tempranas, porque solo el estricto control de la normoglucemia puede frenar su progresión.³

Epidemiología

En las últimas décadas se ha observado que la prevalencia reportada de neuropatía autonómica cardiovascular varía dependiendo de la cohorte estudiada, y de los criterios usados para definirla, debido a los distintos instrumentos utilizados en los estudios para evaluar la función autonómica cardiovascular.⁴ Para permitir una visión global del grado de afectación de esta complicación, se estableció en consenso una batería de pruebas no invasivas,⁵ propuestas por Ewing y Clarke, que evalúan la respuesta autonómica cardiovascular.⁶

O'Brien *et al*⁷ reportaron una prevalencia de NAC del 26% en pacientes diabéticos insulino-dependientes (DMID), al considerar un puntaje ≥ 2 como anormal en las pruebas de variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV), que se correlaciona con la duración de la diabetes ($p < 0.0001$) pero no con la edad ($p = 0.06$). Neil *et al*⁸ informaron una prevalencia similar del 16.7% en pacientes diabéticos tipo 1 y 2, al definir NAC por la presencia de 1 anormalidad en las pruebas de HRV.

Ziegler y Gires⁹ encontraron una prevalencia del 23.5% y de 34.3% en pacientes diabéticos tipo 1 y 2, respectivamente, al considerar anormal la alteración de dos de las pruebas de función autonómica realizadas. Utilizando criterios más estrictos, al considerar anormal tres alteraciones, la prevalencia de NAC fue del 16.8% y 22.1% en pacientes diabéticos tipo 1 y 2 respectivamente ($p < 0.05$). Dannehl *et al*¹⁰ encontraron una prevalencia del 46.6% al considerar anormal la presencia de tres o más alteraciones en las pruebas realizadas.

El estudio EURODIAB IDDM¹¹ informó una prevalencia de NAC del 36% en sujetos diabéticos, lo que se correlacionó con un incremento en la edad ($p < 0.003$), la duración de la diabetes ($p < 0.0001$) y de la HbA_{1c} ($p < 0.0001$). Valensi *et al*¹² encontraron una prevalencia de NAC del 51%, siendo la más alta en relación a la otras complicaciones. Además, se encontró además que la obesidad lleva a un empeoramiento de la NAC en sujetos diabéticos tipo 2.

Tabla 2. Prevalencia de NAC en pacientes diabéticos

Autor	Tipo de pacientes	Sujetos	Pruebas usadas	% Anormalidad
O'Brien <i>et al</i> ⁷	DMID	506	VRP, VMV, RPO	26.0
Neil <i>et al</i> ⁸	DM1	43	VRP, VMV	12.0-21.9
	DM2	202		
Ziegler <i>et al</i> ⁹	DM1	647	VRP, VMV, RPO	25.0
	DM2	524		
Dannehl <i>et al</i> ¹⁰	DM con NP	261	VRP, VMV, VOT, RPO	46.6
EURODIAB ¹¹	DM1	3250	VOT, RPO	36.0
Valensi <i>et al</i> ¹²	DM1	245	VRP, VMV, VOT	51.0
	DM2	151		
Lluch <i>et al</i> ¹³	DM1	100	RPO, RPH, RV, 30:15	40.0
Veglio <i>et al</i> ¹⁴	DMNID	221	VRP, RPO	69.0
Ratzmann <i>et al</i> ¹⁵	DM2 de reciente diagnóstico	95	VRP, VMV, VOT	2.1-7.3
Thi N <i>et al</i> ¹⁶	DM1	50	VRP, VMV, VOT RPO, RPH	80.0 54.6
	DM2	55		

Abreviaturas. VRP: variación de la frecuencia cardíaca (FC) a la respiración profunda; VMV: variación de la FC a la maniobra de Valsalva; VOT: variación de la FC al ortostatismo; RPO: respuesta de la presión arterial sistólica al ortostatismo; RPH: respuesta de la presión arterial con handgrip; RV: razón de Valsalva; 30:15: razón 30:15; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DMID: diabetes mellitus insulino-dependiente; DMNID: diabetes mellitus no insulino-dependiente.

La tabla 2⁸⁻¹⁶ resume la prevalencia reportada en algunos estudios realizados en series de pacientes diabéticos, observándose que el porcentaje de alteraciones en las pruebas de función cardiovascular varían ampliamente. La mayoría de los estudios demuestran una fuerte asociación de NAC con una mayor edad del individuo, un tiempo más largo de duración de la diabetes, niveles de HbA_{1c} altos, una reducción del colesterol HDL, el aumento de los triglicéridos en ayunas, la presencia de microalbuminuria, y la presencia de retinopatía, neuropatía periférica y enfermedad cardiovascular.

Fisiopatología

La fisiopatología de la NAD es pobremente entendida y no existe un proceso único que explique las alteraciones de la hiperglucemia crónica a nivel de las fibras nerviosas del SNA. La alteración se produciría por la interacción de múltiples procesos metabólicos, isquémicos, inmunológicos y por déficit de factores neurohormonales (figura 1).¹⁷

Se ha mostrado correspondencia entre los resultados neuropatológicos en animales experimentales y en sujetos humanos, demostrando que en los axones y las dendritas de los ganglios simpáticos existe pérdida axonal distal y alteraciones presinápticas, en ausencia de pérdida significativa de neuronas.¹⁸ También se evidencian axones distróficos y sinapsis displásicas de las vías parasimpáticas y simpáticas. Este parece representar el sello neuropatológico característico de la neuropatía diabética.¹⁹

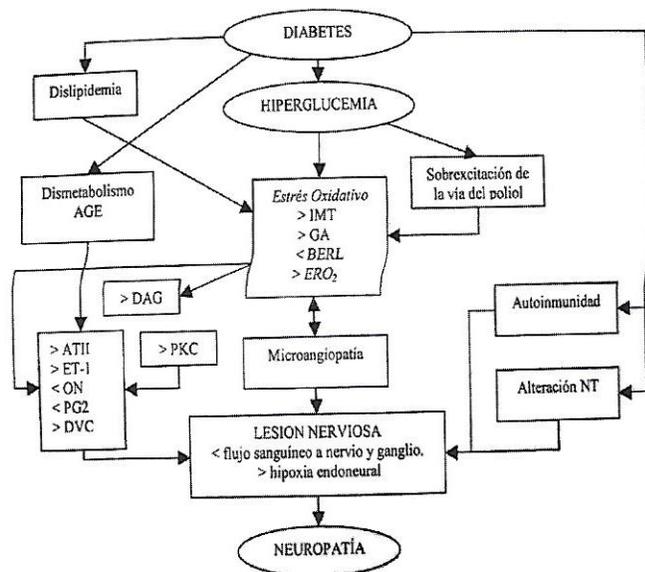


Figura 1. Esquema sobre los procesos fisiopatológicos en la neuropatía autonómica diabética. IMT: iones metálicos de transición; GA: glucosilación avanzada; BERL: barredores endógenos de radicales libres; AGE: ácidos grasos esenciales; ATII: angiotensina II; ET-1: endotelina 1; ON: óxido nítrico; PG2: prostaciclina; DVC: daño vascular crónico. DAG: diacilglicerol; PKC: proteincinasa C; NT: neurotrófica. Adaptado de Cameron NE, Eaton SE. *Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy.* *Diabetologia* 2001; 44:1973-88.

Se han investigado varias teorías acerca de como la hiperglucemia puede producir neurotoxicidad, entre estas están:

Hiperactivación de la vía del polirol. La vía del polirol es una reacción que forma sorbitol y fructosa a glucosa, mediante la acción de las enzimas aldosa reductasa y sorbitol deshidrogenasa.¹⁷ La hiperactividad de estas enzimas a causa de la elevación intracelular de los niveles de glucosa, produce una acumulación intracelular de sorbitol y fructosa que conducen a la disminución de mioinositol, con la subsiguiente alteración de la fosfoinositida, y la reducción de la síntesis de diacilglicerol (DAG) y de la estimulación de la proteincinasa C (PKC), generando alteraciones en la transducción de señales celulares, y reducción de la actividad de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa.^{17,20}

La reducción de la NADPH celular causado por la sobreexpresión de la acción de la aldosa reductasa puede disminuir la generación de óxido nítrico (ON) en las células endoteliales y alterar el balance celular de oxidoreducción, generando un estrés oxidativo al cual se somete el nervio.^{20,22} Por otro lado, la sobreexpresión de la sorbitol deshidrogenasa, llevar a un aumento en el cociente NADH/NAD^+ que altera las actividades enzimáticas y también contribuir al desarrollo de complicaciones.²¹

Microangiopatía. El endotelio vascular es particularmente vulnerable, a causa de la injuria metabólica de la diabetes, que altera el balance entre la vasodilatación y la vasoconstricción, conduciendo a un estado de isquemia e hipoxia del nervio, e incrementa la generación de radicales libres de oxígeno.^{17,20} Theriault *et al*²³ demostraron que existe una reducción del flujo sanguíneo neural en estadios tempranos de la neuropatía, generando hipoxia con la subsiguiente disfunción del nervio. Investigaciones de material de biopsia muestran que la enfermedad microvascular proviene del adelgazamiento y la reduplicación de la membrana basal de los capilares, que llevan a reducción del área luminal, siendo más severas en los capilares endoneurales que en el epineuro.²⁴

Intermediarios reactivos de oxígeno. La hiperglucemia crónica puede incrementar el estrés oxidativo a través de los procesos enzimáticos y no enzimáticos, para la formación especies oxígeno reactivas (EOR). Las EOR afectan el endotelio vascular, dañando la célula como también el DNA mitocondrial, alterando sus funciones específicas.²⁵ El ON es un importante blanco para las EOR, así que el incremento de las EOR reduce los niveles de óxido nítrico,²⁴ dañando las proteínas celulares, y promueve la adhesión de leucocitos al endotelio, mientras que inhibe la función de los barredores de radicales libres.²⁷

Productos finales de la glucosilación avanzada. Los ácidos grasos esenciales (AGE) se producen a nivel intracelular y a través de una reacción conocida como reacción de Maillard, glucosilación no enzimática de proteínas o

glicación.²⁸ La consecuencia común de los AGEs es la formación de enlaces covalentes cruzados que afectan las proteínas de vida media larga, produciendo daño celular por alteración y modificación de proteínas estructurales e intracelulares.^{29,30} El rol de la glicación en el desarrollo de la neuropatía autonómica parece deberse a la disfunción vascular por acumulación de AGEs en la *vassa vasorum* llevando al engrosamiento de la pared, a oclusión, a isquemia, y a daño de la mielina. También la glicación de las proteínas del citoesqueleto axonal genera atrofia, degeneración y transporte axonal retardado. Además, la glicación de laminina, un importante constituyente de la lámina basal de las células de Schwann, deteriora su capacidad de promover la regeneración de la fibra del nervio. La glicación también afecta los factores de crecimiento del nervio, causando pérdida de la función.³¹

Proteincinasa C. La PKC es activada por los elevados niveles de glucemia que incrementan la vía glucolítica llevando a una elevación de los niveles de gliceraldehído-3-fosfato que estimulan la síntesis de novo del DAG. La elevación crónica de los niveles de DAG puede, alternadamente, activar la PKC, produciendo alteraciones neurovasculares provocadas por el estrés oxidativo, y la inducción de la expresión de factores de crecimiento y de moléculas de señalización celular que provocan daño y disfunción celular.^{17,21}

Otro factor neurotóxico a tener en cuenta, es la alteración metabólica de los AGE. El compromiso en la formación de los ácidos grasos esenciales ω -6 y ω -3, γ -linoleico y ácido araquidónico, por la limitada disponibilidad de Δ 6-desaturación debido a la hiperglucemia crónica, hace que se produzca una inversión del cociente $\text{PGI}_2/\text{tromboxano-A}_2$ y una reducción en la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados, además estos ácidos grasos esenciales son un blanco mayor para las EOR, que en conjunto derivarían en alteraciones de la membrana neuronal.³²

Características clínicas

Los síntomas clínicos de la NAD generalmente no se presentan sino hasta después de un largo tiempo de instauración de la diabetes. Sin embargo, la neuropatía autonómica subclínica puede ocurrir dentro del año siguiente al diagnóstico de la DM2 o a los dos años en pacientes con diagnóstico de DM1.³³ Las manifestaciones asociadas a la NAC constituyen los principales síntomas y signos detectables en los pacientes diabéticos.

Falta de variabilidad de la frecuencia cardiaca. Es considerada el indicador más temprano y el hallazgo más frecuente de la NAC, siendo marcador patognomónico de desnervación cardiaca.³⁴ Se presenta taquicardia en reposo, una FC fija que no varía con el ejercicio moderado, los cambios posturales, la respiración o la maniobra de Valsalva. Inicialmente estas alteraciones son debidas a lesiones de las fibras parasimpáticas, pero en estadios avanzados se

presenta una FC disminuida por compromiso de las fibras parasimpáticas y simpáticas.³⁵

Intolerancia al ejercicio. La NAC limita la tolerancia al ejercicio, por la alteración de la respuesta parasimpática y simpática que en condiciones normales realzan el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo a la musculatura esquelética.^{36,37} En pacientes diabéticos se presenta una reducción en el ritmo cardíaco y de la presión arterial (PA) durante el ejercicio,³⁸ como también una fracción de eyección reducida, una disfunción sistólica y una disminución del llenado diastólico como resultado de la neuropatía autonómica.³⁶ Por lo tanto, es importante que los pacientes diabéticos sean evaluados mediante pruebas de estrés cardíaco antes de incluirlos en programas de ejercicio.³⁶

Hipotensión ortostática. Definida como una caída en la PA sistólica ≥ 20 mmHg o de la diastólica ≥ 10 mmHg en respuesta a un cambio desde la posición decúbiteo a una posición de pie, manifestándose con fatiga, debilidad, mareo, vértigo, visión borrosa, e incluso síncope.³⁹ La hipotensión ortostática (HO) tiene una prevalencia que varía del 17% al 43%, pero la prevalencia de HO sintomática es menor del 1%.^{40,41} Generalmente es de inicio tardío en el curso de la enfermedad. La lesión principal se debe probablemente en el arco barorreflejo resultado de la degeneración de las fibras simpáticas vasomotoras eferentes del lecho vascular esplácnico, muscular y de la piel.⁴² Además, puede aumentarse por una respuesta reducida de la renina y norepinefrina plasmática al ortostatismo.^{42,43} La fluctuación en la intensidad y la presentación se debe a variaciones del lecho vascular relacionados con la ingesta de alimentos, ciertas horas de la mañana, temperaturas ambientales altas y alteraciones en la autorregulación cerebral.^{41,44}

Isquemia miocárdica silente. Es una de las principales causas de muerte en los pacientes diabéticos, especialmente en los diabéticos tipo 2.⁴⁵ Con una prevalencia reportada del 22%,⁴⁶ existiendo una asociación consistente entre la isquemia miocárdica silente y la presencia de NAC.^{1,47} La inhabilidad para detectar el dolor, puede imposibilitar el reconocimiento del cuadro de isquemia, que puede evolucionar con mayor facilidad hacia un infarto de miocardio.^{1,48} Los mecanismos patogénicos no han sido totalmente entendidos,

se ha sugerido una alteración de las fibras aferentes conductoras del dolor, y de las fibras autonómicas, que determinan la ausencia del dolor durante la isquemia, y la aparición de arritmias de consecuencias fatales por disfunción vagal respectivamente.⁴⁸ Esto justificaría el tamizaje mediante métodos no invasivos para la detección temprana y prevención de la enfermedad coronaria isquémica.⁴⁹

Inestabilidad cardiovascular intraoperatoria. Los pacientes diabéticos con NAC presentan una maladaptación a situaciones de anestesia general y a las variaciones hemodinámicas intraoperatorias, que representa una morbimortalidad 2 a 3 veces mayor en relación a no diabéticos.⁵⁰ Burgos *et al*⁵¹ demostraron que la inducción de la anestesia causa un gran declinamiento de la FC y la PA en sujetos diabéticos con NAC, siendo la administración de vasopresores más frecuentemente usada para el mantenimiento de la PA. Kitamura *et al*⁵² encontraron una asociación entre NAC e hipotermia intraoperatoria severa, que generaría una disminución del metabolismo del fármaco y problemas en la curación de la herida. Asimismo, Sobotka *et al*⁵³ mostraron que algunos pacientes diabéticos con neuropatía autonómica tienen una reducción de la respuesta ventilatoria hipóxica inducida. Por consiguiente, la pesquisa de la NAC en todo paciente diabético que deba ser sometido a cirugía es primordial para identificar aquellos que presentan riesgo, y así planificar cuidadosamente el tratamiento anestésico del paciente.

Diagnóstico

Ewing *et al* propusieron una batería de pruebas, simples, no invasivas y reproducibles, basadas en los arcos reflejos cardiovasculares, para evaluar el estado de funcionalidad autonómica. Esta batería incluye la medición de la variación de la FC con la respiración profunda, con la maniobra de Valsalva y con el ortostatismo (razón 30:15), la respuesta de la presión arterial sistólica al ortostatismo (*Lying to standing test*) y la respuesta de la presión arterial diastólica al ejercicio muscular isométrico al sostener un dinamómetro de mano (*handgrip test*).⁵ Las tres primeras evalúan la función parasimpática, mientras que las dos últimas miden la función simpática (tabla 3).

Tabla 3. Batería de pruebas de reflejos cardiovasculares

Método	Parámetro	Valor normal	Valor borderline	Valor anormal
Pruebas para investigar la función parasimpática (respuesta de la frecuencia cardíaca)				
Inspiración y espiración profunda	Variación latido a latido	≥ 15 latidos/min	11-14 latidos/min	≤ 10 latidos/min
Maniobra de Valsalva	Razón de Valsalva	≥ 1.21	1.11-1.20	≤ 1.10
Lying to standing test	Razón 30:15	≥ 1.04	1.01-1.03	≤ 1.00
Pruebas para investigar la función simpática (respuesta de la presión arterial)				
Lying to standing test	Reducción en la presión sistólica	≤ 10 mmHg	11-29 mmHg	≥ 30 mmHg
Handgrip test	Incremento de la presión diastólica	≥ 16 mmHg	11-15 mmHg	≤ 10 mmHg

Adaptado de Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8:491-8.

Variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda. La respuesta de la FC durante la respiración profunda es influenciada en gran parte por la actividad parasimpática, por lo que la pérdida de la variación latido a latido de la FC durante la respiración profunda es un indicador directo de disfunción parasimpática.^{54,55}

Maniobra de Valsalva. Es un arco reflejo complejo que involucra vías simpáticas y parasimpáticas al corazón, al árbol vascular, y a los barorreceptores. Técnicamente la prueba consiste en hacer que el sujeto, el cual está en reposo en la posición de decúbito supino, espire contra un sistema cerrado, como por ejemplo una columna de mercurio, hasta alcanzar un gradiente de presión de 40 mm de Hg durante 15 segundos. En sujetos con NAC se observa una respuesta atenuada en la FC y una declinación mas baja que lo normal en la PA durante la maniobra, seguida por una recuperación lenta con el cese de esta.^{1,55,56}

La respuesta de la frecuencia cardíaca al ortostatismo. Evalúa la respuesta cardiovascular conseguida por el cambio desde una posición decúbite a una posición de pie. En sujetos normales hay un rápido aumento de la FC en respuesta al adoptar la posición de pie, siendo máxima alrededor del latido 15. Esto va seguido de una bradicardia relativa que es máxima alrededor del latido 30 después de estar de pie. En pacientes con NAC se presenta un aumento gradual de la frecuencia.^{1,55}

Lying to standing test. Mide la función autonómica simpática, evaluando la respuesta de la PA sistólica al ortostatismo. En sujetos sanos, el cambio desde una posición decúbite a una posición de pie, hace que se presente un acúmulo inmediato de sangre en la circulación dependiente, resultando en una caída de la PA < 10 mmHg en 30 segundos que es corregida rápidamente por la taquicardia y la vasoconstricción periférica mediada por una respuesta barorrefleja, pero en pacientes diabéticos con NAC, esta respuesta barorrefleja esta alterada.^{1,56}

Handgrip test. Mide también la función simpática. En esta prueba, la contracción sostenida del músculo al apretar fuertemente un dinamómetro de mano, con el fin de realizar un ejercicio isométrico, causa un incremento en la presión sistólica y diastólica, y de la FC. Se calcula entonces la diferencia entre la presión diastólica mayor durante la prueba y la media de dos tomas antes de la prueba.^{55,56}

Se debe prestar atención a la estandarización del procedimiento con respecto a la hora y a la distancia entre la ingesta de comida o la aplicación de insulina en el que se realice la prueba.⁵⁷ La ingesta de café o de alcohol y el uso del cigarrillo debe suspenderse previo a la prueba. La enfermedad coronaria, y el uso de medicamentos como antihipertensivos, diuréticos y antidepressivos, pueden interferir y alterar la interpretación y el resultado de la batería de pruebas.^{57,58}

La medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) es un método útil en el diagnóstico, estratificación, y la detección temprana de la NAC, que consiste en el análisis de las variaciones en la duración del intervalo de tiempo que transcurre entre latido y latido consecutivos del corazón (intervalos R-R).^{59,61} Para su estudio se utilizan fundamentalmente dos tipos de procesamientos: métodos en el dominio del tiempo y métodos en el dominio de la frecuencia (análisis espectral), siendo los últimos los más aceptados.⁶¹ Se ha demostrado que en pacientes diabéticos sin evidencia aún de signos y síntomas de neuropatía autonómica, se observa una disminución de los componentes del análisis espectral, de gran importancia pronóstica.⁶²

La prolongación del intervalo QT, es uno de los hallazgos que se han reportado en pacientes NAD.⁵⁷ Estas anomalías electrocardiográficas son la consecuencia de un desbalance de la inervación parasimpática, que genera una inestabilidad eléctrica, reduciendo el umbral para la fibrilación ventricular, facilitando la aparición de arritmias ventriculares malignas y muerte.⁶³ Se considera prolongado un intervalo QT corregido >440 ms.⁵⁷ Actualmente, la medida de la dispersión del intervalo QT sustituye más la medida del intervalo QT, porque refleja la inestabilidad eléctrica del ventrículo izquierdo.^{3, 57} La prolongación del intervalo o el incremento de la dispersión del intervalo QT es característica de la presencia de NAC, considerándose un marcador específico pero no sensible, porque el intervalo QT puede afectarse por otros factores, como desbalance sérico de electrolitos y otras enfermedades cardíacas.⁶⁴

La escintigrafía con metayodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG) es un método directo, in vivo no invasivo, utilizado recientemente para determinar la integridad de la inervación cardíaca en pacientes diabéticos con NAC.⁶⁵ Como en los estadios tempranos de la NAC existe una estimulación del sistema nervioso simpático, se utiliza la guanidina, un análogo fisiológico de la noradrenalina, marcada con un radioisótopo de ¹²³I que es captado por las terminaciones simpáticas sin metabolizarse, para obtener imágenes cardíacas con SPECT.⁶⁶ Diversos estudios demuestran que las pruebas autonómicas tradicionalmente usadas para el diagnóstico de NAC son menos sensible que la escintigrafía con ¹²³I-MIBG, particularmente en estadios tempranos de la enfermedad.^{67,68} Aunque el método es atractivo porque puede diagnosticar tempranamente, todavía se requieren más estudios para que sea validado y solamente se utiliza para fines investigativos.⁶⁶

Tratamiento

Varios estudios han demostrado, que el alcance y mantenimiento de cifras cercanas a la normoglucemia es fundamental para retrasar el deterioro de la función autonómica en pacientes diabéticos. *The Diabetes Control*

and Complications Trial Research Group⁶⁹ demostró que una terapia intensiva (automonitoreo de la glucemia al menos 4 veces al día y 3 o más inyecciones de insulina al día o tratamiento con infusión de insulina) a diferencia de la terapia convencional (una o dos inyecciones de insulina por día), previene o al menos retarda el deterioro de la variación R-R en el tiempo ($p < 0.005$). Larsen *et al*⁷⁰ demostraron que el mantenimiento de una $HbA_{1c} < 8.4\%$ alcanzada con un tratamiento intensivo de insulina a largo plazo, mejora significativamente los resultados de las pruebas de función cardiovascular. Al igual que Ohkubo *et al*⁷¹ quienes investigaron que los pacientes manejados con terapia intensiva de insulina obtuvieron una mejoría en las pruebas de función autonómica mientras que en pacientes con terapia convencional se notó un deterioro en dichas pruebas.

Una amplia variedad de fármacos han sido probados pero solo unos pocos se han investigado extensamente en ensayos clínicos controlados para el tratamiento de la NAC en pacientes diabéticos. El fundamento para el uso de estos fármacos se basa en la interrupción de los procesos patogénicos de la neuropatía diabética. Entre ellos están:

Ácido α -lipoico. Es un antioxidante, que actúa reduciendo la formación de radicales libres. Tankova *et al*⁷² encontraron que en pacientes diabéticos tipo 2, el uso de ácido α -lipoico a una dosis oral de 800 mg/día, mejoró los resultados de las pruebas de función autonómica después de 4 meses de tratamiento. Por otro lado, Ziegler *et al*⁷³ demostraron una mejoría en pacientes diabéticos tipo 1, al ser tratados durante 10 días con ácido α -lipoico a dosis de 600 mg/día endovenoso, seguido por una dosis oral de 600 mg/día durante 60 días.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Aumentan el flujo sanguíneo neuronal a través de la vasodilatación, al prevenir la generación de angiotensina II (AT_2). Se ha demostrado que el uso de quinalapril durante 3 meses, reduce el riesgo de arritmias ventriculares malignas, por incremento de la actividad parasimpática.⁷⁴ Mientras que su uso durante 12 meses, demuestra alguna mejoría en las pruebas de función autonómica cardiovascular.⁷⁵ Sin embargo, un estudio reportó que el uso de trandolapril durante 12 meses año no mejoró función autonómica cardiovascular.⁷⁶

Bloqueadores de los receptores de la angiotensina I. Bloquean el efecto lesivo producido por la AT_2 . Maser *et al*⁷⁷ investigaron que el uso de 50 mg de losartan no mejora de manera significativa la disminución de la variación R-R. Por el contrario, Didangelos *et al*⁷⁸ encontraron que el uso de 100 mg de losartan durante 1 año, mejoró la función autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos, y que al adicionar quinalapril a 20 mg/día mejoró un poco más dicha función.

Bloqueadores de aldosterona. Bloquean el efecto lesivo de la aldosterona sobre el SNA, que se caracteriza por la activación simpática e inhibición parasimpática, disfunción

de la respuesta barorrefleja, y disminución de la complacencia vascular. Aunque la espironolactona ha mostrado mejorar la HRV en sujetos sanos y en no diabéticos con falla cardíaca congestiva,³⁶ Davies *et al*⁷⁹ encontraron un leve empeoramiento, pero significativo en la HRV en pacientes diabéticos manejados con 50 mg de espironolactona durante 1 mes.

Calcioantagonistas. Mejoran la función parasimpática, tras deprimir el sistema simpático. Aunque mejora la función parasimpática y la HRV en sujetos no diabéticos, parece no tener un efecto benéfico sobre la HRV en pacientes diabéticos.⁸⁰

Betabloqueadores. Mejoran el tono parasimpático y restauran el balance parasimpático-simpático. Aunque se cuestiona su uso por enmascarar signos y síntomas de hipoglucemia, se ha demostrado que la adición de metoprolol en pacientes diabéticos tipo 1 con albuminuria y enfermedad cardiovascular asociada tratados con IECA, se observa una mejoría de la disfunción autonómica.⁸¹

Metformina. Disminuyen la resistencia a insulina y reducen los ácidos grasos libres que interfieren con el metabolismo de la glucosa. El manejo con metformina en pacientes diabéticos tipo 2, ha mostrado una disminución de la resistencia a la insulina y de los ácidos grasos libres, que se asocia con el mejoramiento del balance simpátovagal.⁸²

Inhibidores de la aldosa reductasa. Reducen la actividad en la vía del poliol. Estos fármacos no son comercializados en Norteamérica, por falta de seguridad y eficacia, sin embargo el epalrestat es comercializado en Japón.⁸³ La utilización de tolrestat ha mostrado mejorar el resultado de las pruebas de función autonómica cardiovascular, pero un pequeño porcentaje de pacientes desarrolla una elevación importante de las transaminasas hepáticas.⁸⁴ Por otro lado, el uso de epalrestat ha demostrado seguridad y mejoría en la función autonómica cardiovascular en sujetos diabéticos con NAC,^{85,86} siendo su efecto más evidente en aquello con un adecuado control de su glucemia y con microangiopatía limitada.⁸⁷ Fidarestat, un nuevo IAR, ha mostrado ser efectivo, pero continúa en investigación.⁸⁸

El rol del ejercicio en el mejoramiento de la función autonómica cardiovascular no es muy claro. Howorka *et al*⁸⁹ encontraron que en pacientes sin NAC y con NAC en estadio temprano, la realización de ejercicios de resistencia muscular incrementó la HRV, mientras que en pacientes con NAC severa, este tipo de ejercicio no tuvo efecto sobre la HRV. En otro estudio, Loimaala *et al*⁹⁰ demostraron que los ejercicios de resistencia muscular no tuvieron efecto sobre la HRV, mientras que si mejoraron la sensibilidad barorrefleja y el control de la glucosa.

La HO habitualmente necesita tratamiento sintomático, debido a la posible coexistencia de hipertensión arterial,

existe la posibilidad de empeorarla con el tratamiento.⁹¹ La fludrocortisona, un mineralocorticoide sintético, es el fármaco de primera elección, a una dosis oral inicial de 0,1 mg una o dos veces al día (dosis máxima entre 0,4-1 mg diarios). Infortunadamente puede llegar a producir hipokalemia, hipomagnesemia, edema periférico, insuficiencia cardíaca progresiva, e hipertensión supina.⁹² La midodrina, un α -agonista selectivo de acción periférica, puede considerarse un fármaco de primera elección junto con la fludrocortisona. Una dosis oral de 10 mg/día, es segura y efectiva en el mejoramiento de los síntomas.⁹³ En algunos casos, la adopción de medidas no farmacológicas como dormir con cabecera elevada (20 cm), el uso de prendas compresivas en extremidades inferiores, la realización de ejercicio aeróbico, la toma de café (200 mg/día) y la suspensión de medicamentos hipotensores son útiles.⁹¹

Pronóstico

Un metanálisis de 15 estudios,⁹⁴ demostró que existe una asociación entre la presencia de NAC y el incremento en el riesgo de mortalidad. La asociación fue más fuerte para aquellos estudios que usaron dos o más medidas para definir la NAC (RR 3.45, IC 95% 2.66-4.47; $p < 0.001$), comparada con 1.20 (IC95% 1.02-1.41, $p = 0.003$) para estudios que usaron una sola medida.

La asociación de mortalidad y disfunción autonómica cardiovascular indica que los sujetos con pruebas de función autonómica anormal sean candidatos para una vigilancia cercana. Se recomienda la realización de una determinación de la función autonómica cardiovascular en el momento del diagnóstico de la DM2, y después de 5 años del diagnóstico de la DM1.³⁷

Conclusiones

El estado de hiperglucemia crónica de la diabetes contribuye con el desarrollo de complicaciones microvasculares que incluyen la NAD, en especial la NAC, generando una amplia gama de consecuencias clínicas muy graves, incluida la muerte cardiovascular. Se debe prestar atención a los síntomas y signos de la NAC, y considerarla como la complicación más severa de la diabetes, ya que tiene un pronóstico muy pobre. El diagnóstico temprano de la NAC es de gran importancia para la prevención de los estadios sintomáticos más avanzados. El manejo de estos pacientes es difícil en algunos casos, y solo cuando se logra y se mantiene a largo plazo una cifra cercana a la normoglucemia, resulta ser la estrategia más eficaz para prevenir la NAC en los pacientes diabéticos.

Referencias

1. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology*. 1995; 45:773-80.

2. Jermendy G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. *Acta Diabetol* 2003; 40 Suppl 2:S370-4.
3. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Morphological and biochemical measures. *Neurology* 1992; 42:1825-6.
4. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8:491-8.
5. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F, et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. *Diabetes Metab* 1993; 19:143-51.
6. O'Brien I, O'Hare JP, Lewin IG, Corral RJ. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med* 1986; 61:957-67.
7. O'Brien I, O'Hare JP, Lewin IG, Corral RJ. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med* 1986; 61:957-67.
8. Neil HA, Thompson AV, John S, et al. Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diabet Med* 1989; 6:20-4.
9. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. J Diabetes Complications* 1992; 6:49-57.
10. Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992; 9:806-14.
11. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; 19:900-9.
12. Valensi P, Paries J, Attali JR; French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications—the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52: 815-20.
13. Lluch I, Hernández A, Real JT, Morillas C, Tenes S, Sánchez C, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1998, 42:35-40.
14. Veglio M, Carpano-Maglioli P, Tonda L, Quadri R, Giannella R, Rosa C, et al. Autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetic patients: correlation with age, sex, duration and metabolic control of diabetes. *Diabetes Metab* 1990; 16:200-6.
15. Ratzmann KP, Raschke M, Gander I, Schimke E. Prevalence of peripheral and autonomic neuropathy in newly diagnosed type II (noninsulin-dependent) diabetes. *J Diabet Complications* 1991; 5:1-5.
16. Thi NN, Paries J, Attali JR, Valensi P. High prevalence and severity of cardiac autonomic neuropathy in Vietnamese diabetic patients. *Diabet Med* 2005; 22:1072-8.
17. Cameron NE, Eaton SE. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44:1973-88.

18. Schmidt RE. Neuropathology and pathogenesis of diabetic autonomic neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 257-92.
19. Bruna J, Navarro X. Neuropatía autonómica en la diabetes mellitus. *Rev Neurol* 2005; 40:102-10.
20. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 Suppl 2:S31-7.
21. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288:2579-88.
22. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54:1615-25.
23. Theriault M, Dort J, Sutherland G, Zochodne DW. Local human sural nerve blood flow in diabetic and other polyneuropathies. *Brain* 1997; 120 (Pt 7):1131-8.
24. Giannini C, Dyck PJ. Basement membrane reduplication and pericyte degeneration precede development of diabetic polyneuropathy and are associated with its severity. *Ann Neurol* 1995; 37:498-504.
25. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19:257-67.
26. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19:257-67.
27. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280:C719-41.
28. Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56:1-21.
29. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129-46.
30. McCarthy AD. Glicosilación no enzimática de proteínas: su rol en las complicaciones crónicas de la diabetes y el envejecimiento. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 1995; 29:173-90.
31. Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1043:598-604.
32. Jamal GA. Pathogenesis of diabetic neuropathy: the role of the n-6 essential fatty acids and their eicosanoid derivatives. *Diabet Med* 1990; 7:574-9.
33. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensink JW, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984; 7:447-53.
34. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127:1376-81.
35. Pfeifer MA, Peterson H. Cardiovascular autonomic neuropathy. En: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte AD (eds). *Diabetic neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders, 1987:122-33.
36. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5896-903.
37. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleveland Clin J Med* 2001; 68:928-30, 932, 934-44.
38. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1986; 9:389-94.
39. Purewal TS, Watkins PJ. Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: a review. *Diabet Med* 1995; 12:192-200.
40. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42: 1164-70.
41. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 2003; 27: 646-61.
42. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980; 92(2 Pt 2): 308-11.
43. Jacob G, Costa F, Biaggioni I. Spectrum of autonomic cardiovascular neuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2174-80.
44. Mankovsky BN, Piolot R, Mankovsky OL, Ziegler D. Impairment of cerebral autoregulation in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy and orthostatic hypotension. *Diabet Med* 2003; 20: 119-26.
45. Airaksinen KE. Silent coronary artery disease in diabetes a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia* 2001; 44: 259-66.
46. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27:1954-61.
47. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001; 24:339-43.
48. Shakespeare CF, Katritsis D, Crowther A, Cooper IC, Coltart JD, Webb-Peploe MW. Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia. *Br Heart J* 1994; 71: 22-9.
49. Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *BMJ* 1990; 301: 92-5.
50. Milaskiewicz RM, Hall GM. Diabetes and anaesthesia: the past decade. *Br J Anaesth* 1992; 68: 198-206.
51. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70:591-7.
52. Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. *Anesthesiology* 2000; 92:1311-8.
53. Sobotka PA, Liss HP, Vinik AI. Impaired hypoxic ventilatory drive in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:658-63.
54. Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, Tice D, Reenan A, Swedine S, et al. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes* 1982; 31(4 Pt 1):339-45.
55. May O, Arildsen H. Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: how many tests to use? *J Diabetes Complications* 2000; 14:7-12.
56. Maser RE. Autonomic neuropathy: patient care. *Diabetes Spectrum* 1998; 11:224-7.
57. Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2):S67-76.

58. Airaksinen KE, Koistinen MJ, Ikaheimo MJ, Pirttiaho H, Huikuri HV, Takkenen JT. Effect of coronary artery disease on parasympathetic cardiovascular reflexes in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13:83-6.
59. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127:1376-81.
60. Bellavere F, Balzani I, De Masi G, Carraro M, Carezza P, Cobelli C, et al. Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 4:633-40.
61. Gallo JA, Farbiarz, Álvarez DL. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. *Iatreia* 1999; 12:61-71.
62. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. A comparison with standard tests of autonomic function. *Arch Neurol* 1991; 48:185-90.
63. Jermendy G, Toth L, Voros P, Koltai MZ, Pogatsa G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiol* 1991; 46:189-200.
64. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2000; 23:241-7.
65. Freeman MR, Newman D, Dorian P, Barr A, Langer A. Relation of direct assessment of cardiac autonomic function with metaiodobenzylguanidine imaging to heart rate variability in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 80:247-50.
66. Scott LA, Kench PL. Cardiac autonomic neuropathy in the diabetic patient: does ¹²³I-MIBG imaging have a role to play in early diagnosis? *J Nucl Med Technol* 2004; 32:66-71.
67. Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K, Vanninen E, Lansimies E, et al. Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using [¹²³I]metaiodobenzylguanidine. *Diabetes* 1992; 41:1069-75.
68. Kreiner G, Wolzt M, Fasching P, Leitha T, Edlmayer A, Korn A, et al. Myocardial m-[¹²³I]iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac innervation in patients with IDDM. Comparison with cardiovascular reflex tests and relationship to left ventricular function. *Diabetes* 1995; 44: 543-9.
69. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41:416-23.
70. Larsen JR, Sjöholm H, Berg TJ, Sandvik L, Brekke M, Hanssen KF, et al. Eighteen years of fair glycemic control preserves cardiac autonomic function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:963-6.
71. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103-17.
72. Tankova T, Cherninkova S, Koev D. Treatment for diabetic mononeuropathy with alpha-lipoic acid. *Int J Clin Pract* 2005; 59:645-50.
73. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care* 1997; 20: 369-73.
74. Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, Papageorgiou AA, Avramidis MJ, Mayroudi MC, Karamitsos DT. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 355-61.
75. Athyros VG, Didangelos TP, Karamitsos DT, Papageorgiou AA, Boudoulas H, Kontopoulos AG. Longterm effect of converting enzyme inhibition on circadian sympathetic and parasympathetic modulation in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Acta Cardiol* 1998; 53: 201-9.
76. Malik RA, Williamson S, Abbott C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W, Boulton AJ. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352:1978-81.
77. Maser RE, Lenhard MJ. Effect of treatment with losartan on cardiovascular autonomic and large sensory nerve fiber function in individuals with diabetes mellitus: a 1-year randomized, controlled trial. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 286-91.
78. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Georga SD, Karatzas ND. Effect of quinapril or losartan alone and in combination on left ventricular systolic and diastolic functions in asymptomatic patients with diabetic autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006; 20:1-7.
79. Davies JI, Band M, Morris A, Struthers AD. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1687-94.
80. Pinar E, Garcia-Alberola A, Llamas C, Vicente T, Lopez-Candel J, Rojo JL, et al. Effects of verapamil on indexes of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81:1085-9.
81. Ebbelohj E, Poulsen PL, Hansen KW, Knudsen ST, Moggaard H, Mogensen CE. Effects on heart rate variability of metoprolol supplementary to ongoing ACE-inhibitor treatment in type 1 diabetic patients with abnormal albuminuria. *Diabetologia* 2002; 45: 965-75.
82. Manzella D, Grella R, Esposito K, Giugliano D, Barbagallo M, Paolisso G. Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration. *Am J Hypertens* 2004; 17:223-7.
83. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:956-62.
84. Didangelos TP, Karamitsos DT, Athyros VG, Kourtoglou GI. Effect of aldose reductase inhibition on cardiovascular reflex tests in patients with definite diabetic autonomic neuropathy over a period of 2 years. *J Diabetes Complications* 1998; 12:201-7.
85. Ikeda T, Iwata K, Tanaka Y. Long-term effect of epalrestat on cardiac autonomic neuropathy in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 193-8.

86. Okamoto H, Nomura M, Nakaya Y, Uehara K, Saito K, Kimura M, et al. Effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic neuropathy and gastroparesis. *Intern Med* 2003; 42:655-64.
87. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri Y, et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006; 29:1538-44.
88. Asano T, Saito Y, Kawakami M, Yamada N; Fidarestat Clinical Pharmacology Study Group. Fidarestat (SNK-860), a potent aldose reductase inhibitor, normalizes the elevated sorbitol accumulation in erythrocytes of diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2002; 16:133-8.
89. Howorka K, Pumprla J, Haber P, Koller-Strametz J, Mondrzyk J, Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34:206-14.
90. Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52:1837-42.
91. Robertson D, Davis TL. Recent advances in the treatment of orthostatic hypotension. *Neurology* 1995; 45(4 Suppl 5):S26-32.
92. Hussain RM, McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Fludrocortisone in the treatment of hypotensive disorders in the elderly. *Heart* 1996; 76:507-9.
93. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *Midodrine Study Group. JAMA* 1997; 277:1046-51.
94. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26:1895-901.