

Neuropatía autonómica cardiovascular en diabetes

ESPECIAL

DIABETES

Dr. José Aníbal Manfredi Carabetti

Resumen

La neuropatía autonómica cardiovascular (NACV), una de las manifestaciones de microangiopatía en pacientes con diabetes, es altamente prevalente tanto en diabetes tipo 1 como tipo 2. Sin embargo, está subdiagnosticada. El diagnóstico se establece mediante pruebas que inducen modificaciones en la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La NACV es responsable de síntomas y manifestaciones clínicas severas tales como hipotensión arterial y síncope ortostático, hipotensión arterial posprandial, hipertensión arterial (HTA) nocturna, taquicardia en reposo y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, mala tolerancia al esfuerzo y a la anestesia, isquemia e infarto de miocardio silentes, intervalo QT prolongado, arritmias y muerte súbita. También puede empeorar el pronóstico del paciente al asociarse a las demás manifestaciones de microangiopatía diabética y de macroangiopatía como la aterotrombosis coronaria, entre otras, a apnea obstructiva del sueño y a mortalidad cardiovascular. El tratamiento intensivo multifactorial y personalizado de la diabetes y de las manifestaciones clínicas puede mejorar la calidad de vida y el pronóstico.

Palabras clave: DIABETES MELLITUS
NEUROPATÍAS DIABÉTICAS
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Frecuencia

La prevalencia de NACV se ha reportado de 16% a 65% en diferentes poblaciones de personas con diabetes tipo 1 y tipo 2^(1,2). Aumenta con los años de enfermedad y la presencia de otras manifestaciones de microangiopatía diabética⁽³⁾. Al momento del diagnóstico de diabetes, su prevalencia es mayor en diabetes tipo 2 que en diabetes tipo 1. Como la incidencia anual de nuevos casos de NACV es de 2% en diabetes tipo 2 y de 6% en diabetes tipo 1, luego de varios años de evolución su prevalencia es mayor en diabetes tipo 1⁽⁴⁾. Son predictores de NACV y de su progresión: el pobre control glicémico y los otros factores de riesgo cardiovascular (CV), como obesidad, HTA, dislipemia y tabaquismo, así como la presencia de otras manifestaciones de microangiopatía: retinopatía, microalbuminuria y nefropatía diabética y polineuropatía diabética⁽³⁾.

En el estudio randomizado de tratamiento Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) la incidencia de NACV de pacientes con diabetes tipo 1 fue la mitad en el grupo de control intensivo de la glicemia en un período de 6,5 años que en el grupo

de tratamiento convencional,⁽⁵⁾ y ese beneficio se mantuvo luego de 14 años de concluido el estudio, a pesar de que habían desaparecido las diferencias en hemoglobina glicosilada⁽⁶⁾.

En el Steno Study 1 la incidencia de NACV también fue menor (OR 0,37) en el grupo de tratamiento multifactorial intensivo con dieta, ejercicio, cesación de tabaquismo, estatinas, ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), que en el grupo de tratamiento multifactorial convencional, en diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, durante 7,8 años de tratamiento⁽⁷⁾, y dicho beneficio se mantuvo luego de 5,5 años de finalizado el estudio (OR 0,57 en el grupo de tratamiento intensivo) en el Steno Study 2, en el cual el tratamiento multifactorial intensivo también se asoció a menor incidencia de complicaciones cardiovasculares (OR 0,43) y de mortalidad total (0,54)⁽⁸⁾.

Síntomas y manifestaciones

En la mitad de los casos la NACV puede estar presente sin síntomas por varios años⁽⁹⁾, o acompañarse de

síntomas y signos clínicos: taquicardia de reposo, hipotensión arterial ortostática sintomática con presíncope o síncope ortostático, hipotensión arterial posprandial, intolerancia al esfuerzo, HTA nocturna detectada por monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA), arritmias con intervalo QT corregido (QTc) prolongado (mayor de 0,44 s en el electrocardiograma basal o de esfuerzo y en el estudio Holter), intolerancia a anestesia y muerte súbita, isquemia e infarto silentes y también en el Holter disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca⁽⁴⁾.

La hipotensión ortostática, el intervalo QTc prolongado y el *dipping* inverso son específicos marcadores de NACV pero son poco sensibles. La taquicardia de reposo (más de 100 latidos por minuto en reposo de 10 minutos), si se descartan otras causas como fiebre, insuficiencia cardíaca o respiratoria e hipertiroidismo, permite plantear posible NACV. La disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca detectada en el Holter puede perseguir alteraciones autonómicas precoces. Estas alteraciones son debidas a predominio del tono simpático sobre el parasimpático.

La hipotensión ortostática se define como la disminución de la presión arterial sistólica de 20 mmHg o mayor en respuesta al pasaje del decúbito al ortostatismo. Puede ser sintomática con mareos, astenia, presíncope o síncope, incluso a veces con traumatismo grave. La hipotensión posprandial se detecta en especial por MAPA, es poco reconocida y puede ser muy severa si el paciente se mantiene en posición sentado.

La HTA nocturna se detecta por MAPA durante el reposo nocturno y puede configurar *dipping* inverso si el aumento de la presión arterial supera las cifras diurnas, o *non dipper*, si la presión arterial no disminuye con respecto a las cifras diurnas. La HTA nocturna es frecuente en pacientes con diabetes, en especial si asocian NACV o apnea obstructiva del sueño y se asocia a mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares y mortalidad.

El intervalo QTc prolongado se asocia a mayor incidencia de arritmias y muerte súbita aun durante procedimientos con anestesia.

La inestabilidad hemodinámica cardiovascular intraoperatoria se debe a inadecuada compensación de la vasodilatación producida por la anestesia. Puede ser mayor la incidencia de hipotermia intraoperatoria.

La tolerancia al ejercicio en la NACV está disminuida por menor respuesta de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca y por disfunción sistólica y diastólica al esfuerzo. Si se sospecha NACV, se debe realizar una prueba ergométrica antes de comenzar un programa de ejercicios. La persona con diabetes

y NACV puede experimentar isquemia miocárdica e infarto agudo de miocardio silentes: sin dolor o incluso sin otros síntomas. La denervación cardíaca en la NACV puede explicar que no experimenten dolor; la falta de reconocimiento de dichas situaciones puede implicar un mayor riesgo de muerte^(4,9).

Pronóstico

La mortalidad en pacientes con diabetes se incrementa en presencia de los siguientes factores: taquicardia de reposo, diagnóstico de NACV, hipotensión ortostática e intervalo QTc prolongado^(4,9). La NACV en diabéticos se asocia a mortalidad y eventos cardiovasculares micro y macrovasculares⁽⁴⁾. Tanto la presencia de NACV en diabéticos tipo 1 y tipo 2, como el intervalo QTc prolongado, deben ser investigados en diabéticos porque ambos se asocian en forma independiente a morbilidad y mortalidad^(4,10,11).

La NACV es un marcador de riesgo de mortalidad CV y total, de accidente cerebrovascular, eventos coronarios, infarto de miocardio silente, insuficiencia cardíaca, arritmias, síncope, traumatismos, muerte súbita y progresión de nefropatía^(4,9-13). La NACV diabética se asocia también a mayor incidencia de amputaciones⁽⁴⁾.

En el estudio DIAD de pacientes sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria, los factores más relacionados con incidencia de eventos primarios cardiovasculares –infarto de miocardio y muerte cardiovascular– fueron: presencia de enfermedad vascular periférica (OR 4,6) y disfunción autonómica cardíaca (OR 4,3). La disfunción autonómica cardíaca fue la que más se asoció a isquemia silente⁽¹³⁾.

Pruebas diagnósticas

La NACV se puede diagnosticar utilizando múltiples pruebas para valoración de reflejos autonómicos cardiovasculares^(4,15), cinco respuestas clínicas de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial y dos determinaciones de variabilidad de la frecuencia cardíaca en el estudio Holter (en el dominio de la frecuencia y en el dominio del tiempo).

La respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda y a la maniobra de Valsalva, así como las respuestas de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial al pasar de la posición decúbito a la posición vertical, son consideradas las reglas de oro de las pruebas clínicas para NACV^(4,8) y se recomiendan para el estudio longitudinal del sistema autonómico cardiovascular⁽¹⁷⁻²¹⁾.

La respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda es la más comúnmente utilizada

por su alta reproducibilidad y especificidad y ser fácil de realizar^(4,16).

Pruebas para el estudio de reflejos autonómicos cardiovasculares

1. Respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda: con una frecuencia de seis respiraciones por minuto, se calcula el promedio de la frecuencia cardíaca más alta durante la inspiración y la más baja durante la espiración en tres ciclos consecutivos. Se considera anormal si la diferencia entre los promedios es ≤ 10 latidos/minuto.
2. Maniobra de Valsalva: el paciente sopla mediante un conector acoplado a un tensiómetro de mercurio hasta ≥ 40 mmHg durante 15 segundos. Se calcula el promedio del intervalo RR más largo después del procedimiento y el más corto durante el procedimiento, en tres ciclos consecutivos, y luego se obtiene la razón. Se considera anormal $\leq 1,10$. Se recomienda no realizar la maniobra de Valsalva si el paciente tiene retinopatía proliferativa por el riesgo aumentado de hemorragia retiniana⁽⁴⁾.
3. Respuesta de la frecuencia cardíaca al ortostatismo: durante monitoreo electrocardiográfico continuo se miden los intervalos RR al latido 15 y al latido 30 luego de adoptar la posición de pie. Normalmente se registra taquicardia seguida de bradicardia. La razón 30/15 es normal $> 1,03$.
4. Hipotensión ortostática: se considera anormal la caída de la presión arterial sistólica > 20 mmHg, después de uno, tres y cinco minutos de pasar de la posición decúbito dorsal a la de pie. La actividad parasimpática se explora midiendo la variabilidad de la frecuencia cardíaca en respuesta a la respiración profunda, bipedestación o maniobra de Valsalva. La integridad simpática se explora midiendo la presión arterial en respuesta a la bipedestación y al esfuerzo isométrico⁽⁹⁾.

Se debe estandarizar la realización de las pruebas y pesquisar y minimizar la influencia de factores de confusión, interurrencias o factores agregados que pueden alterar algunas manifestaciones como la taquicardia, la hipotensión ortostática, el *dipping* inverso y el intervalo QTc prolongado. Dichos factores agregados son la deshidratación, la hipovolemia, la anemia, las disonias y los fármacos⁽⁴⁾.

El MAPA no debe ser empleado de rutina para el diagnóstico de NACV. Puede detectar ausencia de descenso nocturno de la presión arterial (patrón *non dipper*) o ascenso nocturno de la presión arterial (*dipping* inverso) que se asocian a mayor riesgo

cardiovascular, permiten sospechar la presencia de NACV y pueden orientar el ajuste del tratamiento antihipertensivo⁽⁴⁾ y la distribución de dicho tratamiento en las 24 horas o “cronoterapia”.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca en el Holter y la centellografía cardíaca pueden hacer posible el diagnóstico en etapa subclínica⁽²²⁾ y así permitir la instauración precoz de medidas de prevención de su progresión y de tratamiento⁽⁹⁾. Mediante centellografía cardíaca con estudio multigatillado se han detectado, en forma precoz, alteraciones de la distribución de la inervación simpática cardíaca en personas con diabetes y NACV⁽²²⁾, pero su limitada disponibilidad y poca estandarización en pacientes con neuropatía autonómica determina que no se utilicen con fines diagnósticos⁽⁴⁾.

Diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular en diabetes

El panel de consenso en Toronto, en 2010, estableció los siguientes criterios de diagnóstico y estadificación de la NACV diabética⁽⁴⁾.

- La presencia de una prueba cardiovagal anormal identifica posible o precoz NACV, que se debe confirmar en la evolución.
- Dos pruebas cardiovagales anormales es el mínimo requerido para confirmar el diagnóstico de NACV.
- En el caso de que el diagnóstico se establezca por la presencia de hipotensión ortostática asociada al menos a una prueba anormal de respuesta de la frecuencia cardíaca, la NACV se considera severa o avanzada.
- Si se detecta una progresiva anormalidad en las pruebas el pronóstico es peor.

Indicación de las pruebas diagnósticas de neuropatía autonómica cardiovascular

Debido a la alta prevalencia de la NACV, su importancia pronóstica y su influencia en la conducción del tratamiento, se ha propuesto realizar pruebas para estudio de los reflejos autonómicos cardiovasculares en las siguientes situaciones clínicas⁽⁴⁾.

- En el momento del diagnóstico de diabetes tipo 2.
- A los cinco años de diabetes tipo 1.
- Si están presentes síntomas o manifestaciones compatibles con NACV, como taquicardia de reposo, hipotensión ortostática, intervalo QTc prolongado, patrón *non dipper* o *dipping* inverso en el MAPA.

Si las pruebas diagnósticas detectan alteración de la función autonómica se plantea repetir las

anualmente para valorar su progresión, asociada a peor pronóstico como se mencionó⁽⁴⁾. También se ha propuesto realizarlas en las siguientes situaciones^(4,9):

- Pacientes con historia de mal control glucémico^(23,24).
- Al inicio de la pubertad.
- Presencia de otros factores de riesgo para neuropatía (HTA, tabaquismo, dislipidemia).
- Existencia de microalbuminuria.
- Al iniciar un programa de actividad física.
- Pacientes con diabetes y neuropatía autonómica en otros territorios o neuropatía periférica.
- En la valoración preoperatoria de pacientes con pobre control glicémico y enfermedad coronaria^(9,10).
- Como principal componente de un patrón específico de la diabetes para identificar en quienes la pesquisa de la enfermedad aterosclerótica coronaria es más efectiva⁽¹⁴⁾.
- Luego del infarto agudo de miocardio, para estratificación del riesgo de muerte súbita.

Algunos aspectos de la etiopatogenia

El pobre control glicémico es uno de los factores determinantes de la progresión de la disfunción nerviosa autonómica en diabéticos⁽²³⁾. La variabilidad aumentada de la glicemia en diabéticos recién diagnosticados fue un predictor independiente de la presencia de NACV⁽²⁴⁾. Tanto el pobre control glicémico, como la variabilidad aumentada de la glicemia, pueden actuar junto a los productos de glicación avanzada, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial⁽²⁵⁾ y microvascular⁽⁹⁾, produciendo alteración de la perfusión neurovascular y disfunción y apoptosis celular⁽²⁶⁾. Participan del desarrollo de la NACV la resistencia a la insulina y la microangiopatía.

La NACV se asocia con frecuencia al desarrollo de la nefropatía diabética y de la enfermedad vascular aterosclerótica, en especial la enfermedad coronaria y la cardiomiopatía diabética.

Cuando se asocian NACV y apnea obstructiva del sueño, la severidad de ambas es mayor⁽⁹⁾.

La NACV tiene un rol importante en el desarrollo de la cardiomiopatía diabética^(27,28) y en la isquemia silente⁽⁹⁾. La cardiomiopatía diabética se acompaña de alteración de la relación simpático/parasimpático, esto es de NACV. Predomina inicialmente la disfunción diastólica⁽²⁹⁾.

Más allá de que el diagnóstico de diabetes tipo 2 puede ser tardío y esto explicar por qué al momento del diagnóstico ya tiene éste daño de órgano blanco, se debe reconocer que la resistencia a la insulina y sus múltiples consecuencias metabólicas y vascula-

res fisiológicas pueden determinar NACV, alteración funcional diastólica del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía, aun antes del desarrollo de diabetes, lo que podría vincular a la obesidad con la cardiomiopatía, incluso en forma independiente de la diabetes.

Tratamiento

El control intensivo de la glicemia en diabetes tipo 1^(5,6) y el tratamiento multifactorial intensivo de los factores de riesgo CV y metabólico en diabetes tipo 2^(7,8) han demostrado su poder para prevenir a mediano y largo plazo el desarrollo de NACV. Basado en ese beneficio y en la disminución de la incidencia de las demás complicaciones micro y macroangiopáticas que logran dichas estrategias, se debe implementar un plan de tratamiento integral e intensivo multifactorial de los factores de riesgo metabólico y cardiovascular⁽³⁰⁾.

El tratamiento debe dirigirse a lograr una nutrición con menor índice glicémico, mejorar y de ser posible optimizar la actividad física, el peso corporal y la grasa visceral⁽³¹⁾, la resistencia a la insulina, la función endotelial, la presión arterial y los metabolismos glucídico⁽³²⁾ y lipídico.

La intervención sobre el estilo de vida hacia cambios saludables en nutrición y actividad física puede mejorar los índices de función autonómica en personas con obesidad, prediabetes o diabetes. Los cambios hacia hábitos saludables de vida pueden mejorar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en personas con diabetes.

El ejercicio debe ser adecuado a la tolerancia personal al mismo y luego de una prueba de esfuerzo limitada por síntomas. En presencia de NACV severa ciertos tipos de ejercicios intensos isométricos pueden estar contraindicados o predisponer a lesiones⁽³⁰⁾.

Debe realizarse un tratamiento integral multifactorial de prevención de lesiones de órgano blanco^(7,8) dirigido al control de la presión arterial, los lípidos, la hemoglobina glicosilada A1C⁽³¹⁾, normalización de la presión arterial con cronoterapia personalizada y adaptada al MAPA.

Cuando existe NACV, la determinación de las cifras de presión arterial debe realizarse no solo en posición sentado, sino también en decúbito y parado, y en el período posprandial y nocturno, lo que también se requiere para el ajuste del tratamiento antihipertensivo⁽⁴⁾.

El tratamiento farmacológico integral de prevención cardiovascular debe incluir AAS, IECA, estatinas y fármacos para lograr los objetivos de control de la diabetes.

El tratamiento farmacológico de control glucémico debe ser conducido por especialista endocrinólogo o diabetólogo. Sin embargo, es de destacar que la disminución de la incidencia de NACV en diabetes tipo 2 con el control intensivo de la glicemia no se ha demostrado aún⁽³²⁾.

La detección y el tratamiento dirigido a los hechos clínicos: taquicardia, hipotensión arterial ortostática, *non dipper* y QTc prolongado, podría mejorar el pronóstico de los pacientes. Dichos hechos clínicos pueden estar alterados o influenciados por intercorrientes o factores agregados como deshidratación, hipovolemia, anemia, disionias o fármacos asociados, cuyo tratamiento puede asociarse a mejoría sintomática y del pronóstico. Es el caso del soporte elástico en miembros inferiores (MMII) para la hipotensión ortostática y la cronoterapia en la HTA nocturna y la hipotensión posprandial.

Se debe evitar la utilización de fármacos con consecuencias autonómicas adversas como pindolol, clonidina y bloqueantes- α 1 y 2 que pueden empeorar el cuadro de disfunción autonómica⁽⁴⁾. También se deben evitar, en la medida de que sea posible, los fármacos con potencial de prolongar el intervalo QTc⁽⁴⁾.

Numerosas drogas pueden afectar el tono autonómico, con reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el consecuente potencial efecto pro arritmico. Se ha descrito, con alguna controversia, mejoría de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en diabetes con IECA, ARA II, betabloqueantes cardioselectivos sin actividad simpaticomimética intrínseca (como metoprolol, nebivolol, bisoprolol), digoxina y verapamil. La taquicardia de reposo asociada a la NACV puede tratarse con betabloqueantes cardioselectivos⁽⁴⁾. Betabloqueantes como el bisoprolol mejoraron la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca⁽³³⁾. El agregado de espirolactona a enalapril, furosemide y digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca mejoró la disfunción autonómica⁽³⁴⁾.

En la hipotensión ortostática se recomienda evaluar si existe deplección de volumen y corregirla. Se deben suspender los psicotrópicos, diuréticos y otras drogas que agravan la hipotensión ortostática. Se recomienda la implementación de medidas no farmacológicas, como la elevación de la cabecera de la cama, el empleo de medias elásticas, la suplementación con cloruro de sodio y evitar los cambios posturales bruscos⁽⁴⁾. En casos severos de hipotensión ortostática sintomática o si fracasan las medidas no farmacológicas, pueden utilizarse fármacos^(4,35). La midodrina fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para esta indicación⁽³⁵⁾. Si se

utiliza la fluorhidrocortisona se debe pesquisar si produce HTA en decúbito⁽³⁶⁾. La eritropoyetina puede mejorar el cuadro clínico. Otros fármacos que han sido utilizados son la metoclopramida, la indometacina y un análogo de la somatostatina⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Existe evidencia del efecto beneficioso del ácido alfa-lipoico sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca⁽⁴⁰⁾. En pacientes con diabetes tipo 2, el antioxidante específico ácido alfa lipoico mejoró la NACV en un estudio randomizado controlado⁽⁴⁰⁾. Mejoró la variabilidad de la frecuencia cardíaca y otros parámetros de disfunción autonómica⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾. La cafeína y el acarbose son útiles en atenuar la hipotensión arterial posprandial en la disfunción autonómica⁽³⁵⁾.

La implementación de las medidas diagnósticas y terapéuticas no farmacológicas y farmacológicas tiende a mejorar la función autonómica, la calidad de vida y el pronóstico del paciente.

Bibliografía

1. **Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, Rathmann W, Spüler M, Lessmann F, et al.** Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan multicenter study group. *Diabetes Metab.* 1993; 19(1 Pt.2): 143-51.
2. **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(7): 815-20.
3. **Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al.** Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care.* 2004; 27(12): 2942-7.
4. **Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy.** Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Oct;27(7):639-53. doi: 10.1002/dmrr.1239.
5. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia.* 1998 Apr;41(4):416-23.
6. **Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman el, et al.** Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC).

- Circulation 2009; 119(22): 2886-93. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369>.
7. **Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O.** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003 Jan;348(5):383-93.
 8. **Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O.** Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Feb 7; 358(6):580-91. doi: 10.1056/NEJMoa0706245.
 9. **Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ.** Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014 Feb 15; 5(1): 17-39. doi:10.4239/wjd.v5.i1.17.
 10. **Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R.** Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care.* 2003 May; 26(5):1553-79. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.5.1553>.
 11. **Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving H-H.** Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2006 Feb 1; 29(2): 334-9. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1242>.
 12. **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 Jun ; 26(6): 1895-901. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.6.1895>.
 13. **Wheeler SG, Ahroni JH, Boyko EJ.** Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 Nov; 58(2): 131-8. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227\(02\)00128-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227(02)00128-6).
 14. **Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al; DIAD Investigators.** Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes The DIAD Study: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Apr 15;301(15):1547-55. doi:10.1001/jama.2009.476.
 15. **Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF.** The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 year experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985 Sep 1; 8(5):491-8. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/diac.8.5.XXXVIII>.
 16. **Low PA, Denq J-C, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM.** Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve.* 1997 Dec; 20(12): 1561-8. doi:10.1002/(SICI)1097-4598(199712)20:12<1561::AID-MUS11>3.0.CO;2-3.
 17. **American Diabetes Association, American Academy of Neurology.** Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care.* 1988 Jul; 11(7): 592-7. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.11.7.592>.
 18. **American Diabetes Association, American Academy of Neurology.** Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1992 Aug; 15 Suppl 3:1080-107.
 19. Assessment: clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996 Mar; 46: 873-80.
 20. **American Diabetes Association, American Academy of Neurology.** Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes.* 1988 Jul; 37(7):1000-4. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.37.7.1000>.
 21. **Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al.** Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005 Apr; 28(4): 956-62. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.4.956>.
 22. **Vinik AI, Ziegler D.** Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation.* 2007 Jan 23; 115(3):387-97.
 23. **Mustonen J, Uusitupa M, Mäntysaari M, Länsimies E, Pyörälä K, Laakso M.** Changes in autonomic nervous function during the 4 year follow-up in middle-aged diabetic and nondiabetic subjects initially free of coronary heart disease. *J Intern Med.* 1997 Mar; 241(3):231-9. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.102116000.x .
 24. **Xu W, Zhu Y, Yang X, Deng H, Yan J, Lin S, et al.** Glycemic variability is an important risk factor for cardiovascular autonomic neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 15; 215:263-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.078>.
 25. **Maarek A, Gandhi PG, Rao GHR.** Identifying Autonomic Neuropathy and Endothelial Dysfunction in Type II Diabetic Patients. *EC Neurology.* 2015; 2(2): 63-78.
 26. **Sayeski PP, Kudlow JE.** Glucose metabolism to glucosamine is necessary for glucose stimulation of transforming growth factor-alpha gene transcription. *J Biol Chem.* 1996 Jun 21; 271:15237-43. doi: 10.1074/jbc.271.25.15237.
 27. **Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, Jenkins C, Coombes JS, Marwick TH.** Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol Img.* 2010 Dic 3;3(12):1207-15. doi:10.1016/j.jcmg.2010.09.014.

28. **Flotats A, Carrió I.** Is Cardiac Autonomic Neuropathy the Basis of Nonischemic Diabetic Cardiomyopathy?. *J Am Coll Cardiol Img.* 2010;3(12):1216-8. doi:10.1016/j.jcmg.2010.11.006.
29. **Dinh W, Füh R, Lankisch M, Bansemir L, Nic-ki W, Scheffold T, et al.** Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography. *Diabetic Med.* 2011; 28: 311-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03221.x.
30. **Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al.** Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation.* 2007 Jan; 115(1): 114-26. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179294>.
31. **Maser RE, Lenhard MJ.** An overview of the effect of weight loss on cardiovascular autonomic function. *Curr Diabetes Rev.* 2007 Aug 3;3(3): 204-11.
32. **Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Readen PD, et al; VADT Investigators.** Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 Jan 8;360(2):129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
33. **Pousset F, Copie X, Lechat P, Jaillon P, Boissel JP, Hetzel M, et al.** Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure *Am J Cardiol.* 1996 Mar 15;77(8):612-7.
34. **Korkmaz ME, Mùderrisoglu H, Ulucam M, Ozin B.** Effects of spironolactone on heart rate variability and left ventricular systolic function in severe ischemic heart failure. *Am J Cardiol.* 2000 Sep 15;86(6): 649-53.
35. **Freeman R.** Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med.* 2008 Feb 7; 358(6): 615-24. doi: 10.1056/NEJMcp074189.
36. **Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF.** 9-Alpha-fluorohydrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes.* 1975 Apr; 24(4):381-4. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.24.4.381>.
37. **Kuchel O, Buu NT, Gutkowska J, Genest J.** Treatment of severe orthostatic hypotension by metoclopramide. *Ann Intern Med.* 1980; 93(6):841-843. doi: 10.7326/0003-4819-93-6-841.
38. **Kocher MS, Itskovitz HD, Albers JW.** Treatment of orthostatic hypotension with indomethacin. *Am Heart J.* 1979 Aug; 98(2):271. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(79\)90233-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(79)90233-3).
39. **Hoeldtke RD, O'Dorisio TM, Boden G.** Treatment of autonomic neuropathy with a somatostatin analogue SMS-201-995. *Lancet.* 1986 Sep 13; 328(8507):602-605. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)92428-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(86)92428-1).
40. **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 months randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie.* *Diabetes Care.* 1997 Mar; 20(3):369-73.
41. **Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W, et al.** Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): A two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radic Res.* 1999;31(3):171-9.
42. **Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA.** Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany. Current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999; 107(7):421-30.
43. **Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K.** Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy.* *Diabetes Care.* 1999 Aug; 22(8):1296-301.
44. **Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al.** Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 Trial. *Diabetes Care.* 2006 Nov; 26(11):2365-70.