

Complicaciones Microvasculares y Disfunción Autonómica Cardíaca en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1

Fernando K. Almeida^{1,2}, Jorge L. Gross^{1,2}, Tician C. Rodrigues¹

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre¹, Universidade Federal do Rio Grande do Sul², Porto Alegre, RS - Brasil

Abstract

Background: LA presencia de neuropatía autonómica cardíaca (NAC) en pacientes con diabetes mellitus (DM) está asociada a aumento de la mortalidad y a complicaciones crónicas microvasculares de diabetes.

Objective: Investigar una posible asociación entre hallazgos sugestivos de NAC durante la realización de la prueba ergométrica (PE) y nefropatía y retinopatía en pacientes con DM tipo 1.

Methods: Realizamos un estudio transversal con 84 pacientes con DM tipo 1. Todos los pacientes fueron sometidos a evaluación clínica y laboratorio y llevaron a cabo PE, siendo que aquellos que presentaron hallazgos sugestivos de isquemia miocárdica fueron excluidos del análisis de los datos (n = 3). La evaluación de complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía) se realizó en la muestra.

Results: Los pacientes con nefropatía y aquellos con retinopatía alcanzaron una frecuencia cardíaca (FC) durante el nivel máximo de ejercicio (FC máxima) menor y presentaron aumento menor de FC con relación al reposo (Δ FC pico) cuando comparados con aquellos sin estas complicaciones. Estos pacientes también presentaron una menor reducción de la FC en el segundo y 4º minutos tras el final de la prueba (Δ FC recuperación 2 y 4 minutos). Tras la realización de análisis multivariado con control para los posibles factores de confusión, los Δ FC recuperación en dos y 4 minutos, FC máxima y el Δ FC pico permanecieron significativamente asociados a la retinopatía; y los Δ FC recuperación en el segundo y 4º minutos permanecieron asociados a la presencia de nefropatía.

Conclusion: Se puede considerar la PE como un instrumento adicional para la detección precoz de NAC y para identificar pacientes en un mayor riesgo para complicaciones microvasculares de la diabetes. (Arq Bras Cardiol 2011;96(6):484-489)

Keywords: Diabetes mellitus tipo 1/complicaciones, neuropatías diabéticas, angiopatías diabéticas, prueba de esfuerzo.

Introducción

La neuropatía autonómica es una complicación crónica que resulta de la presencia de la diabetes mellitus (DM) y está asociada a un control glicémico inadecuado¹⁻³. Sin embargo, a pesar de su elevada prevalencia y del significativo impacto que sus síntomas conllevan sobre la calidad de vida de los individuos afectados, ella sigue siendo subdiagnosticada. La gran variedad de manifestaciones clínicas y la complejidad de los métodos de evaluación contribuyen a la poca identificación de los pobres de la neuropatía autonómica. Además, se demostró que su presencia aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad en pacientes con DM^{3,4}. La neuropatía autonómica cardíaca (NAC) tiene una estrecha asociación con mortalidad de origen cardiovascular^{4,5} y, más recientemente, las evidencias han indicado una asociación entre NAC y complicaciones microvasculares, posiblemente relacionadas a una alteración del control vasomotor de los

pequeños vasos⁶. Con relación a NAC, hay diversos métodos de evaluación bien validados, muchos de ellos disponibles en el consultorio, como la respuesta autonómica al ortostatismo postural, la maniobra de Valsalva y la variación de la frecuencia cardíaca (FC) durante los ciclos de inspiración profunda⁴.

Entre las manifestaciones típicas de la neuropatía autonómica se incluyen: pérdida de la percepción de hipoglucemias, alteraciones gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, incontinencia fecal y gastroparesia), alteraciones urinarias (vejiga neurogénica, incontinencia como se manifiesta por la retención de orina), disfunciones sexuales, alteraciones de las glándulas sudoríparas (piel seca) y las enfermedades cardiovasculares. Las alteraciones autonómicas cardiovasculares se reflejan más precozmente en una reducción de la variabilidad de la FC, un fenómeno que, un fenómeno que predispone a la hipotensión postural, la intolerancia al ejercicio y la inestabilidad cardiovascular transoperatoria y la taquicardia en reposo⁴. Hay, a la vez, una menor reducción en los niveles de la presión arterial diastólica nocturna, fenómeno que podría estar implicado también en el desarrollo de lesiones de órganos-blancos^{7,8}. La frecuencia de NAC aumenta con el avance la edad y con el tiempo de duración del diabetes, y su presencia se asocian con retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica^{3,4,9,10}.

Correspondencia: Tician C. Rodrigues •

Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Bom Fim - 90035-903 - Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: ticianacr@yahoo.com.br

Artículo recibido el 17/10/10; revisado recibido el 23/12/10; aceptado el 11/01/11.

En los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1), las alteraciones cardíacas autonómicas, según lo determinado por el índice de la FC en la inspiración/expiración y por la respuesta cardíaca durante la inducción de ortostatismo, se relacionaron con el desarrollo de la nefropatía diabética (ND) a lo largo de los años¹¹. También ya se demostró que trastornos autonómicos detectados por pupilometría aumentan el riesgo de enfermedad renal futura¹². Pacientes con nefropatía y variación anormal de la FC durante el ciclo de inspiración/expiración presentan un riesgo de eventos cardiovasculares fatal y no fatal mayor que aquellos solamente con nefropatía y sin los trastornos autonómicos¹³.

La variación de la FC con relación al nivel pico del ejercicio y a los primeros minutos de recuperación tras la prueba ergométrica (PE) ya se validó como factor pronóstico cardiovascular^{14,15}. Sin embargo, la asociación de este marcador de disfunción autonómica cardíaca con complicaciones de riñón del DM no se evidenció todavía. El objetivo del presente trabajo ha sido describir la asociación de la variación del cronotropismo con la enfermedad microvascular en pacientes con DM1.

Metodología

Realizamos un estudio transversal con pacientes con DM1, los cuales fueron seleccionados de una cohorte con más de 300 pacientes seguidos ambulatorialmente en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre¹⁶. El Comité de Ética en investigación del hospital (proyecto 08-329) aprobó previamente la investigación y todos los pacientes, antes de participar en este estudio, firmaron el formulario de consentimiento informado. Todos los pacientes seleccionados se habían sometido a la PE según lo establecido en el protocolo de investigación, y como criterio de inclusión fue necesario que los pacientes no demostraran la presencia de isquemia de miocardio o arritmias cardíacas durante el examen. Este criterio fue utilizado porque los pacientes con isquemia miocárdica estaban en uso de medicamentos con la interferencia en la frecuencia cardíaca y han limitado el esfuerzo físico máximo. Para ser el sujeto considerado elegible, él debería también tener prueba de sensibilidad periférica (monofilamento) normal y no presentar síntomas de neuropatía autonómica o hipotensión postural durante la evaluación clínica. Por estos criterios, se obtuvo una muestra conformada de 84 pacientes.

Las variables demográficas y antropométricas en este grupo se obtuvieron mediante entrevista y examen clínico. Los pacientes también fueron evaluados para detectar la presencia de nefropatía diabética (ND) y la retinopatía diabética (RD). La presencia de la RD se evaluó por oftalmoscopia después de midriasis realizada por un mismo oftalmólogo. Los pacientes con algún grado de retinopatía durante el examen fueron clasificados como positivos para la presencia de esta variable. Los pacientes fueron clasificados como presencia de nefropatía por el análisis de orina o muestra de orina en 24 horas, se consideraron aquellos con nefropatía los con la excreción urinaria de albúmina superior a 17 mg/dl en la muestra o superior a 20 g/min en la orina de 24 horas¹⁵, confirmada en al menos dos muestras con intervalo de 06 meses.

La prueba se realizó según el protocolo Bruce¹⁶. Informaciones sobre los síntomas, el ritmo, la FC y la presión arterial se

recolectaron en el basal y durante los estadios del protocolo: el ejercicio máximo, 1, 2 y 4 minutos después del término del examen. La carga de trabajo se evaluó por el número de equivalentes metabólicos alcanzados (METs), que se define en las tablas estandarizadas y que corresponden a 3,5 ml de la obtención de oxígeno por kilogramo de peso al minuto¹⁷. El aumento de la FC se definió como la diferencia entre la FC del ejercicio máximo y del reposo basal (ΔFC pico). La FC de recuperación se definió como la diferencia entre el nivel pico del ejercicio y la FC de las fases de recuperación con 1, 2 y 4 minutos tras el término del examen (ΔFC recuperación 1, 2 y 4 minutos). Del mismo modo, se puede calcular el aumento de la presión arterial sistólica y diastólica hasta el nivel pico de ejercicio y la recuperación de PA en 1, 2 y 4 minutos después de la finalización del esfuerzo (ΔPAS pico, recuperación 1, 2 y 4 minutos; ΔPAD pico, recuperación 1, 2 y 4 minutos).

La excreción urinaria de albúmina (EUA) se midió en muestras casuales o en recolecciones de 24 horas por inmunoturbidimetría (MicroAlb Sera-Pak® imuno microalbuminuria, Roche®, USA) en por lo menos dos mediciones con intervalos de 06 meses¹⁸. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se midió por cromatografía líquida de alta performance (valores de referencia entre 4,7% y 6,0%; Merck-Hitachi 9100, Alemania). La glucemia en ayunas se midió por el método enzimático colorimétrico de la glucosa-peroxidasa (Biodiagnostics, Brasil). La creatinina sérica se midió por el método de Jaffé y el colesterol total y los triglicéridos séricos se midieron por métodos colorimétricos enzimáticos (Merck Diagnóstica, Boehringer Mannheim, Alemania). Para la medida del colesterol HDL, se utilizó el método directo homogéneo (*autoanalyzer*, ADVIA 1650, Siemens *Healthcare Diagnostics*, Alemania). El colesterol LDL fue calculado por la fórmula Friedwald¹⁹.

Análisis estadístico

Para el análisis de las variables clínicas y de laboratorio se utilizaron las pruebas *t* de *student* para las variables cuantitativas (presentadas como media \pm desviación estándar) y la prueba de chi-cuadrado para variables cualitativas (presentada como porcentaje del total de la muestra). Las variables cuantitativas sin distribución normal fueron log transformadas y se presentan como mediana y valor mínimo-máximo. El análisis multivariado se realizó con las variables de variación de la FC como variables independientes y la presencia de retinopatía o nefropatía como las variables dependientes. Las comparaciones múltiples se ajustaron por posibles factores de confusión. Fueron considerados como estadísticamente significativos valores de *p* inferiores a 0,05.

Resultados

La muestra estuvo constituida por 84 pacientes con DM1, tres pacientes fueron excluidos después de la prueba debido a que había signos sugestivos de cardiopatía isquémica durante el examen. De la muestra, 81 pacientes permanecieron: 54,3% (n = 44) hombres, 17,2% (n = 14) eran fumadores en el momento de este estudio y el 46,9% (n = 38) tenía el diagnóstico previo de la hipertensión arterial (HAS). Los pacientes tenían un promedio de $17,6 \pm 11,2$ años de

duración de la enfermedad y la edad media de $40,5 \pm 10,8$ años. Después de la investigación de las complicaciones microvasculares de la diabetes, el 54,3% ($n = 44$) de los pacientes presentaron algún grado de retinopatía y el 33,3% ($n = 27$) de ellos fueron considerados como portadores de nefropatía por el resultado de la microalbuminuria. De los pacientes con nefropatía, el 37,0% ($n = 10$) tenía niveles de excreción de albúmina en orina en niveles de macroalbuminuria. Por otra parte, entre los pacientes con retinopatía, 20 (45,5%) tenían retinopatía no proliferativa leve, dos (4,5%) presentaron la forma no proliferativa moderada, 06 (13,6%) tenía retinopatía no proliferativa severa y 16 (36,4%) tenían retinopatía proliferativa.

Los datos clínicos y de laboratorio de pacientes estratificados según la presencia de la RD se muestran en la Tabla 1. Pacientes con presencia de retinopatía diabética presentaban una mayor duración del diabetes que aquellos sin RD ($11,4 \pm 7,8$ vs $23,4 \pm 11,3$ años; $p < 0,01$). La prevalencia del diagnóstico previo de HAS también fue mayor entre los pacientes con RD (28,1% vs 59,1%, $p = 0,014$), además de mayores niveles séricos de creatinina y mayor EUA. El control glucémico, evaluado por la hemoglobina glicosilada, no se asoció con esta complicación ($8,15\% \pm 1,9$ vs $8,7\% \pm 1,7$; $p = 0,24$). No hubo diferencia con relación a la edad, sexo o uso del tabaco. Durante la PE, se observó que aquellos pacientes que no presentaban alteraciones en la retina alcanzarían los más altos valores de la FC (FC máx) durante el ejercicio, y también un mayor aumento de la FC en respuesta al ejercicio en relación con la FC basal en reposo (Δ FC pico), cuando comparados con aquellos que presentaron RD. Del mismo modo, el Δ FC recuperación en 2 y 4 minutos fue también mayor en aquellos que no tenían RD.

Teniendo en cuenta que las mediciones de la presión arterial durante el ejercicio, los pacientes con RD mostraron mayores valores de presión arterial sistólica y diastólica en reposo, y también hubo un mayor aumento en la presión sistólica hasta el nivel pico del ejercicio (Δ PAS pico). No hubo diferencia en el número de MET alcanzados por los dos grupos. Los valores correspondientes a la prueba ergométrica en pacientes con y sin RD están detallados en la Tabla 1.

Cuando se estratificó a los pacientes por diversos grados de RD, se observó que los pacientes con la forma RD no proliferativa (RDNP) leve tuvieron una mayor Δ FC pico que los con RDNP moderada; los pacientes sin RD mostraron mayor Δ FC pico que los con RDNP moderada y la RD proliferativa. Por otra parte, los pacientes sin RD tuvieron mayor FC máxima, mayor Δ FC 2 min y mayor Δ FC 4 que aquellos con RD proliferativa.

Los pacientes con nefropatía diabética tuvieron una mayor duración del DM por ocasión de la PE que aquellos sin nefropatía ($11,4 \pm 7,8$ vs $23,4 \pm 11,3$ años, $p < 0,01$). Valores más elevados de triglicéridos y creatinina también presentaron una asociación con esta complicación. La prevalencia de HAS fue mayor en aquellos pacientes con nefropatía (34% vs 73,1%, $p = 0,04$), sin diferencias por sexo y uso del tabaco. En esta comparación, no se encontraron diferencias en el control glucémico en los pacientes con nefropatía (8,15%

Tabla 1 - Características clínicas y de laboratorio de pacientes sin y sin retinopatía

	Presencia de Retinopatía Diabética		
	No (n = 37)	Sí (n = 44)	p
Edad (años)	37,8 ± 10,4	42,4 ± 10,2	0,062
Duración de DM (años)	11,4 ± 7,8	23,4 ± 11,3	<0,01
Sexo masculino (%)	62,50%	48,90%	0,237
Tabaquismo (%)	21,40%	19,00%	0,937
IMC (kg/m ²)	24,6 ± 3,3	24,9 ± 3,5	0,52
Cintura (cm)	83,8 ± 8,5	84,3 ± 8,4	0,519
Hipertensión (n)	28,10%	59,10%	0,014
Colesterol total (mg/dl)	179,6 ± 42,7	178,9 ± 40,6	0,575
Colesterol HDL (mg/dl)	57,1 ± 14,9	58,5 ± 19,4	0,606
Triglicéridos * (mg/dl)	1,92 ± 0,3	1,92 ± 0,3	0,902
HbA1c (%)	8,15 ± 1,9	8,7 ± 1,7	0,244
Creatinina* (mg/dl)	0,03 ± 0,09	0,05 ± 0,18	0,018
EUA* (µg/min)	0,94 ± 0,5	1,28 ± 0,7	0,033
PAS reposo (mmHg)	114,3 ± 18,2	125,2 ± 17,5	0,01
PAD reposo (mmHg)	74,5 ± 11,4	79,3 ± 9,7	0,048
FC reposo (bcm)	79,9 ± 14,5	84,3 ± 16,5	0,235
PAS máxima (mmHg)	175,7 ± 30,5	176,7 ± 30,6	0,89
PAD máxima (mmHg)	76,0 ± 12,8	80,1 ± 14,4	0,205
FC máxima (bcm)	173,5 ± 20,5	155,2 ± 23,4	0,01
DPAS pico (mmHg)	61,4 ± 22,1	50,6 ± 23,1	0,046
Δ PAD pico (mmHg)	2,0 ± 10,3	1,0 ± 8,4	0,637
Δ FC pico (bcm)	93,6 ± 23,7	72,5 ± 21,8	<0,01
DPAS 1 min (mmHg)	6,4 ± 18,1	2,4 ± 12,3	0,308
Δ PAD 1 min (mmHg)	4,5 ± 8,5	4,4 ± 7,5	0,611
Δ FC 1 min (bcm)	8,7 ± 14,4	10,4 ± 12,7	0,6
DPAS 2 min (mmHg)	27,8 ± 22,7	26,6 ± 20,2	0,799
Δ PAD 2 min (mmHg)	4,3 ± 8,5	4,4 ± 7,5	0,942
Δ FC 2 min (bcm)	53,6 ± 13,6	45,0 ± 15,5	0,017
Δ PAS 4 min (mmHg)	52,1 ± 24,0	43,6 ± 29,1	0,194
Δ PAD 4 min (mmHg)	5,3 ± 10,1	3,7 ± 8,6	0,493
Δ FC 4 min (bcm)	69,1 ± 15,7	54,7 ± 15,7	<0,01
METs	11,5 ± 2,8	11,5 ± 10,9	0,998

Valores expresados como media ± desviación estándar. Los valores de los triglicéridos, creatinina y los EUA (*) fueron log transformados. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos, después de realizar la prueba t de Student para variables continuas y la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas. HbA1c - hemoglobina glicosilada, EUA - excreción urinaria de albúmina, PAS - presión arterial sistólica, PAD - presión arterial diastólica, FC - frecuencia cardíaca, MET - equivalentes metabólicos. Δ pico - diferencia entre valores de pico de ejercicio y de reposo, Δ 1 min - diferencia entre valores de pico de ejercicio y tras 1 minuto de recuperación, Δ 2 min - diferencia entre valores en el pico de ejercicio y tras 2 minutos de recuperación, Δ 4 min - diferencia entre valores en el pico de ejercicio y tras 4 minutos de recuperación.

$\pm 1,9$ vs $8,7\% \pm 1,7$; $p = 0,38$). Sujetos sin ND también presentaron una mayor Δ FC pico, mayor FC máxima y mayor Δ FC reposo en 2 y 4 minutos. En este caso, se encuentra una Δ PAD en reposo en 2 y 4 minutos significativamente mayor entre los pacientes sin nefropatía, un hallazgo que no se había observado con relación a la retinopatía. Una vez más, el número de MET alcanzado ha sido muy semejante entre los grupos (Tabla 2).

Se realizó una regresión logística para controlar posibles factores de confusión a fin de verificar si los resultados de variación del cronotropismo previamente asociados con la RD se mantendrían estadísticamente significativos. Tras el control para la presencia de HAS y tiempo de DM, los Δ FC recuperación en 2 y 4 minutos, la FC máxima y el Δ FC pico siguieron significativamente asociados con la retinopatía; la Δ PAS pico perdió la significancia tras este ajuste (Tabla 3).

En relación con la ND, el análisis también se realizó con el control para la presencia de HAS y duración del DM. Solamente el Δ FC recuperación en 2 y 4 minutos presentó significancia estadística en este análisis (Tabla 4).

La diferencia entre los valores de FC del pico de ejercicio para el reposo basal mostró correlación negativa con la presión arterial sistólica (PAS), durante el día y la noche en los 67 pacientes de la muestra que se sometieron al monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) ($r = -0,367$, $p = 0,003$; $r = -0,412$, $p = 0,001$, respectivamente). Del mismo modo, la diferencia entre la FC en el nivel pico y después de 4 minutos de la recuperación también mostró correlación negativa con la PAS diurna y nocturna en estos pacientes ($r = -0,329$, $p = 0,009$, $r = -0,359$, $p = 0,004$, respectivamente).

Discusión

Una respuesta cronotrópica cardíaca inadecuada a la actividad física sugiere fuertemente una disfunción vagal²⁰. Los pacientes con diabetes y disautonomía cardíaca tienen reconocidamente una tolerancia reducida al ejercicio y menor variabilidad de la FC en diversas situaciones⁴. Kramer et al⁶ observaron la asociación entre una baja respuesta de la FC al ejercicio físico con la presencia de RD en un grupo de pacientes con DM1 y DM2. En este mismo estudio, la variabilidad en el PE presentó una correlación significativa con la variabilidad de la FC en pruebas estándares para NAC⁶. Nuestros datos confirmaron los hallazgos de Kramer; la presencia de RD se asoció a la menor variación de la FC en la PE, y adicionalmente encontramos el mismo hallazgo para la nefropatía. La menor recuperación de la FC, en el segundo y 4^o minutos de reposo tras el término del PE, presentó una significativa asociación con la presencia de nefropatía. El hecho de que el aumento de la FC del basal hasta el pico de ejercicio ha demostrado la asociación con retinopatía, solamente, y no con nefropatía puede ser debido a la mayor prevalencia de la retinopatía en nuestra muestra de pacientes.

La asociación entre NAC y la nefropatía se ha demostrado previamente en pacientes con diabetes^{9-12,20,21}, sin embargo, métodos más complejos se utilizaron para detectar la

Tabla 2 - Características clínicas y laboratoriales de pacientes sin y con nefropatía

	Presencia de Nefropatía Diabética		
	No (n = 54)	Sí (n = 27)	p
Edad (años)	40,1 \pm 9,7	41,7 \pm 11,4	0,515
Duración DM (años)	11,4 \pm 7,8	23,4 \pm 11,3	<0,01
Sexo masculino (%)	53,70%	55,60%	0,875
Tabaquismo (%)	11,80%	34,80%	0,065
IMC (kg/m ²)	83,5 \pm 8,0	85,0 \pm 8,9	0,743
Cintura (cm)	24,9 \pm 3,0	24,4 \pm 3,7	0,815
Hipertensión (n)	34%	73,10%	0,04
Colesterol total (mg/dl)	180,7 \pm 35,7	175,3 \pm 49,2	0,945
Colesterol HDL (mg/dl)	58,4 \pm 17,3	56,3 \pm 17,3	0,747
Triglicéridos * (mg/dl)	1,9 \pm 0,2	2,0 \pm 0,3	0,01
HbA1c (%)	8,15 \pm 1,9	8,7% \pm 1,7	0,38
Creatinina* (mg/dl)	0,02 \pm 0,09	0,11 \pm 0,22	0,19
EUA* (μ g/min)	0,9 \pm 0,2	1,8 \pm 0,7	<0,01
PAS reposo (mmHg)	118,8 \pm 16,1	125,2 \pm 21,7	0,139
PAD reposo (mmHg)	76,7 \pm 9,4	79,5 \pm 13,3	0,212
FC reposo (bcm)	82,2 \pm 15,9	84,4 \pm 15,7	0,561
PAS máxima (mmHg)	176,0 \pm 28,5	174,3 \pm 33,0	0,815
PAD máxima (mmHg)	77,8 \pm 10,5	79,3 \pm 18,3	0,642
FC máxima (bcm)	168,0 \pm 18,6	148,9 \pm 32,9	0,01
DPAS pico (mmHg)	57,2 \pm 22,2	47,5 \pm 25,4	0,087
Δ PAD pico (mmHg)	1,9 \pm 8,9	0,1 \pm 11,6	0,393
Δ FC pico (bcm)	85,9 \pm 22,5	67,0 \pm 26,6	<0,01
DPAS 1 min (mmHg)	4,3 \pm 15,8	2,8 \pm 12,4	0,68
Δ PAD 1 min (mmHg)	4,6 \pm 9,9	2,1 \pm 3,8	0,115
Δ FC 1 min (bcm)	11,0 \pm 13,9	7,6 \pm 11,4	0,298
DPAS 2 min (mmHg)	28,1 \pm 20,4	24,0 \pm 23,4	0,431
Δ PAD 2 min (mmHg)	6,1 \pm 10,6	1,5 \pm 4,1	0,02
Δ FC 2 min (bcm)	52,2 \pm 14,8	38,8 \pm 12,8	<0,01
DPAS 4 min (mmHg)	48,5 \pm 25,3	40,9 \pm 31,8	0,263
Δ PAD 4 min (mmHg)	6,1 \pm 10,6	1,5 \pm 4,1	<0,01
Δ FC 4 min (bcm)	64,9 \pm 15,1	50,0 \pm 17,7	<0,01
METs	10,8 \pm 2,6	12,4 \pm 14,0	0,554

Valores expresados como media \pm desviación estándar. Los valores referentes a los triglicéridos, a la creatinina y a los EUA (*) fueron log transformados. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos, después de realizar la prueba t de Student para variables continuas y la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas. HbA1c - hemoglobina glucosilada, EUA - excreción urinaria de albúmina, PAS - presión arterial sistólica, PAD - presión arterial diastólica, FC - frecuencia cardíaca, MET - equivalentes metabólicos. Δ pico - diferencia entre valores de pico de ejercicio y de reposo, Δ 1 min - diferencia entre valores de pico de ejercicio y tras 1 minuto de recuperación, Δ 2 min - diferencia entre valores en el pico de ejercicio y tras 2 minutos de recuperación, Δ 4 min - diferencia entre valores en el pico de ejercicio y tras 4 minutos de recuperación.

Tabla 3 - La odds ratio para la presencia de retinopatía

	Odds ratio para la presencia de retinopatía		
	OR	IC 95%	p
ΔFC pico *	0,95	0,92 - 0,99	0,01
ΔFC 2 min**	0,94	0,90 - 0,99	0,03
ΔFC 4 min**	0,91	0,86 - 0,96	0,002
FC máxima****	0,95	0,92 - 0,99	0,04
ΔPAS pico	0,99	0,95 - 1,01	0,25

OR - Odds ratio. 95% intervalo de confianza de 95%. ΔFC pico - diferencia entre la FC en el nivel pico de ejercicio y en el reposo, ΔFC 2 min - diferencia entre la FC en el nivel pico de ejercicio en tras 2 minutos de recuperación, ΔFC 4 min - diferencia entre la FC en el nivel pico de ejercicio y tras 4 minutos de recuperación, FC máxima - FC en el nivel pico de ejercicio, ΔPAS pico - diferencia entre la PAS en el pico de ejercicio y en el reposo. Valores $p < 0,05$ se consideraron como estadísticamente significativos. Análisis controlada para los factores de confusión siguientes: tiempo de DM y la presencia de HAS. *Duración DM: 1,22 (1,08 - 1,37), $p = 0,001$; HAS: 1,92 (0,47 - 7,84), $p = 0,36$. **Duración DM: 1,24 (1,10 - 1,40), $p < 0,001$; HAS: 2,53 (0,66 - 9,64), $p = 0,17$. ***Duración DM: 1,27 (1,11 - 1,45), $p < 0,001$; HAS: 2,0 (0,46 - 9,00), $p = 0,34$. ****Duración DM: 1,21 (1,09 - 1,36), $p < 0,001$; HAS: 2,14 (0,55 - 8,25), $p = 0,26$.

Tabla 4 - La odds ratio para la presencia de nefropatía

	Odds ratio para la presencia de nefropatía		
	OR	IC 95%	p
ΔFC pico	0,98	0,95 - 1,00	0,10
ΔFC 2 min*	0,92	0,88 - 0,97	0,004
ΔFC 4 min**	0,94	0,90 - 0,98	0,01
FC máxima	0,97	0,94 - 1,00	0,12
ΔPAD 2 min	0,92	0,83 - 1,01	0,08
ΔPAD 4 min	0,91	0,83 - 1,00	0,07

OR - Odds ratio. IC 95% - intervalo de confianza de 95%. ΔFC pico - diferencia entre la FC en el nivel pico de ejercicio y en el reposo, ΔFC 2 min - diferencia entre la FC en el nivel pico de ejercicio en tras 2 minutos de recuperación, ΔFC 4 min - diferencia entre la FC en el nivel pico de ejercicio y tras 4 minutos de recuperación, FC máxima - FC en el nivel pico de ejercicio, ΔPAD 2 min - diferencia entre la PAS en el pico de ejercicio y tras 2 minutos de recuperación, ΔPAD 4 min - diferencia entre la PAD de nivel pico y tras 4 minutos de recuperación. Valores $p < 0,05$ se consideraron como estadísticamente significativos. Análisis controlada para los factores de confusión siguientes: tiempo de DM y la presencia de HAS. *Duración DM: 1,00 (0,94 - 1,08), $p = 0,8$; HAS: 6,4 (1,64 - 24,9), $p = 0,007$. **Duración DM: 1,00 (0,93 - 1,08), $p = 0,81$; HAS: 5,45 (1,47 - 20,0), $p = 0,01$.

neuropatía autonómica. La presencia de NAC también está asociada a la menor reducción de la presión arterial nocturna en pacientes DM1^{20,21}. Tal hecho nos permite considerar la menor variabilidad de presión arterial durante el ciclo sueño-vigilia en pacientes con neuropatía autonómica como uno de los posibles mecanismos fisiopatogénicos para la mayor prevalencia de nefropatía en estos individuos. En nuestra muestra, se observó que un menor aumento de la FC durante el ejercicio y una reducción menor de la FC después de 4 minutos del término del ejercicio se correlacionó con mayores mediciones de la PAS durante el día y la noche en aquellos pacientes que realizaron MAPA. Un análisis más detallado de

estos hallazgos puede contribuir a una mejor comprensión de la relación entre NAC y las complicaciones microvasculares.

De entre las limitaciones de nuestro estudio, podemos citar el tamaño de la muestra y el diseño de corte transversal. Este último nos impide establecer relaciones de causa y efecto entre las variables y de comprender mejor la influencia de los factores de riesgo anteriores sobre los resultados (por ejemplo, el mal control glucémico y las complicaciones microvasculares). Esperamos solucionar estas limitaciones a través de una muestra mayor y la realización de un análisis prospectivo de estos pacientes.

La ventaja de usar la PE para la evaluación de NAC es que es un método diagnóstico que a menudo se utiliza para otros fines en la atención médica a los pacientes con DM. La observación cuidadosa de los datos del examen, en especial la variación de la FC, ennoblece la evaluación del paciente, lo que permite sospechar la presencia de neuropatía autonómica y reconocer a los pacientes en mayor riesgo de complicaciones microvasculares. Esto puede ampliar las informaciones clínicamente relevantes obtenidas cuando los pacientes ya realizaron los exámenes, aunque estos no se hacen específicamente para esta indicación. Por lo tanto, si se utiliza correctamente, sería posible reconocer las primeras alteraciones autonómicas cardíacas, ya que las pruebas específicas para NAC no se realizan rutinariamente por la mayoría de los médicos debido a su complejidad de ejecución.

La relevancia de este hallazgo se pone de manifiesto no sólo por los síntomas involucrados con esta enfermedad, sino también por un mayor riesgo vascular ya reconocidos en estos pacientes. Por lo tanto, los pacientes en los que se identificaran las alteraciones sugestivas de disfunción autonómica, incluso las iniciales, deberían ser investigados más cuidadosamente para complicaciones microvasculares y tener sus factores de riesgo modificables, como la presión arterial y control de la glucemia, más bien controlados.

Conclusión

La alteración del cronotropismo cardíaco evaluado por PE representa una manifestación de NAC y está asociada con la presencia de complicaciones microvasculares, más específicamente RD y ND. Se necesitan estudios adicionales para conocer cuáles son los valores de la variación de la FC que pueden indicar un mayor riesgo de la presencia o el desarrollo de estas complicaciones.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

FAPERGS, FIPE y PRONEX financiaron el presente estudio.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de línea de investigación e iniciación científica de Fernando K. Almeida por el Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Referencias

1. Ko SH, Park SA, Cho JH, Song KH, Yoon KH, Cha BY, et al. Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1832-6.
2. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):341-50.
3. Rolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):e24-31.
4. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
5. 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(6):1895-901.
6. Kramer CK, Leitão CB, Azevedo MJ, Valiatti FB, Rodrigues TC, Canani LH, et al. Diabetic retinopathy is associated with early autonomic dysfunction assessed by exercise-related heart rate changes. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(12):1110-5.
7. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes RS, Ferlin EL, Gross JL. Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23(7):989-93.
8. Garcia C, Mayaudon H, Bordier L, Le Berre JP, Dupuy O, Bauduceau B. Modifications of 24-h blood pressure profile associated with reduction of the heart rate variability in type 1 diabetic patients. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007;100(8):699-703.
9. Bilal N, Erdogan M, Ozbek M, Cetinkalp S, Karadeniz M, Ozgen AG, et al. Increasing severity of cardiac autonomic neuropathy is associated with increasing prevalence of nephropathy, retinopathy, and peripheral neuropathy in Turkish type 2 diabetics. *J Diabetes Complications*. 2008;22(3):181-5.
10. Chen HT, Lin HD, Won JG, Lee CH, Wu SC, Lin JD, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, autonomic symptoms and diabetic complications in 674 type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(2):282-90.
11. Forsén A, Kangro M, Sterner G, Norrgren K, Thorsson O, Wollmer P, et al. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in Type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med*. 2004;21(8):852-8.
12. Maguire AM, Craig ME, Craighead A, Chan AK, Cusumano JM, Hing SJ, et al. Autonomic nerve testing predicts the development of complications: a 12-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2007;30(1):77-82.
13. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2006;29(2):334-9.
14. Leeper NJ, Dewey FE, Ashley EA, Sandri M, Tan SY, Hadley D, et al. Prognostic value of heart rate increase at onset of exercise testing. *Circulation*. 2007;115(4):468-74.
15. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1980-7.
16. Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K, et al. Characterization of patients with type 1 diabetes mellitus in southern Brazil: chronic complications and associated factors. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):67-73.
17. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Haertley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards: a statement for health care professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1995;91(2):580-615.
18. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-76.
19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
20. Monteagudo PT, Nóbrega JC, Cezarini PR, Ferreira SR, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB, et al. Altered blood pressure profile, autonomic neuropathy and nephropathy in insulin-dependent diabetic patients. *Eur J Endocrinol*. 1996;135(6):683-8.
21. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care*. 1994;17(6):578-84.