

Alteraciones de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, de la Dispersión del QT y arritmias asintomáticas en Diabetes Tipo 2

Jorge MITELMAN⁽¹⁾ Luisa GIMENEZ⁽¹⁾ Claudio GONZALEZ⁽²⁾

Reblampa 78024-420

Mitelman J, Gimenez L, Gonzalez C. Alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, de la dispersión del QT y arritmias asintomáticas en diabetes tipo 2. Reblampa 2006; 19(4): 238-243.

RESUMEN: Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia frecuentemente con alteraciones cardiovasculares potencialmente severas. Las importantes alteraciones metabólicas provocan cambios precoces disautonómicos no siempre detectados precozmente en la clínica. **Objetivos:** Estudiar la posible asociación entre arritmias ventriculares, alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la dispersión del QT con la presencia de diabetes mellitus. **Material y métodos:** Se incluyeron 99 pacientes con DM2 asintomáticos (49 varones) y 31 controles, no diabéticos (19 varones. Edad: media 48.4 ± 10.8 años en diabéticos vs 42.0 ± 12.7 controles, $p < 0.05$). En ellos se determinó la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y la presencia de arritmias ventriculares (AV) mediante Holter de 24 Hs, dispersión del QT mediante electrocardiograma 12 derivaciones sucesivas, perfil lipídico y análisis de rutina. Métodos estadísticos: Chi², t de Student (muestras independientes), correlación de Spearman, Regresión Logística Múltiple (Máxima verosimilitud, "quasi-Newton"). Modelo logístico para el análisis de la asociación de arritmias ventriculares y otros covariados. Se consideró significativo todo valor de $p < 0.05$ (dos colas). **Resultados** Se registró una diferencia significativa entre controles y diabéticos en dispersión del QT y especialmente en SDNN. La presencia de arritmias ventriculares fue más frecuente en diabéticos (26,3% vs 9,7%) aunque tal diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0.09$). En la regresión logística la dispersión del QT y SDNN resultaron asociados con la condición diabética aún ajustada por edad. **Conclusiones:** El valor pronóstico de estos hallazgos deberían explorarse en estudios prospectivos, porque podrían contribuir al diagnóstico precoz de la Cardiopatía autonómica diabética.

DESCRITORES: chagas indeterminado, cardiopatía tipo A, variabilidad de la frecuencia cardíaca, anticuerpos antireceptores a neurotransmisores, dispersión del QT.

INTRODUCCION

La diabetes tipo 2 del adulto representa el 90 al 95% de la totalidad de los diabéticos¹. Alrededor de 15.7 millones padecen de diabetes tipo 2 solo en

EEUU donde se tienen estadísticas fehacientes, de estos unos 5.4 millones desconocen que tienen la enfermedad. Entre el año 2000 y el 2030 se supone que la cantidad de sujetos con diabetes aumentará

(1) Hospital Municipal de Agudos Teodoro Alvarez - Unidad Cardiología - Instituto de Ciencias de la Salud - Facultad de Medicina - Fundación Barcelo, Buenos Aires. Argentina.

(2) Departamento de Farmacología - Facultad de Medicina - Uba, Buenos Aires. Argentina.

Dirección: Av Belgrano 2124- 6 P A Ciudad Autónoma Bs As Argentina.

Trabalho recebido em 09/2006 e publicado em 12/2006.

a más del doble²⁻⁴. La diabetes tipo 2 ha sido ampliamente estudiada en sus complicaciones tanto de la macrovasculatura, microvasculatura, neuropatía que conlleva⁵⁻⁷. Sin embargo no existen estudios importantes referidos a las arritmias en el diabético, sino más bien la expresión coronaria de la enfermedad. ya que esta constituye un factor de riesgo respecto a morbilidad y mortalidad^{8,9}.

La neuropatía autonómica diabética afecta al total del 20 al 40% de los diabéticos tipo 2, sin embargo los sintomáticos solo alcanzan el 20%¹⁰.

El compromiso del SNA (Sistema Nervioso Autónomo) es el motivo de recientes estudios en la diabetes, en las miocardiopatías y en la insuficiencia cardíaca, otorgándosele gran importancia a l desbalance parasimpático- simpático en la génesis de la isquemia silente y de las arritmias (indicadores precoces del compromiso miocárdico y qué en su evolución llevan a la falla ventricular y a la muerte súbita)¹¹⁻¹³. Las importantes alteraciones metabólicas que ocurren en la diabetes tipo 2 provocan alteraciones precoces disautonómicas no siempre detectadas precozmente en la clínica. La utilidad de los estudios de la alteración de la variabilidad de la frecuencia y la dispersión del QT como indicadores precoces de alteración autonómica y aparición de arritmias graves han proporcionado información importante en diversas cardiopatías¹⁴⁻¹⁶.

Por lo tanto ha sido **objetivo** de este trabajo estudiar la posible asociación entre arritmias ventriculares, alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la dispersión del QT con la presencia de diabetes mellitus.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población: En un estudio observacional, transversal, aleatorio simple se incorporaron 130 individuos, 99 pacientes con diabetes tipo 2; (considerándose tales sujetos que cumplían con los criterios de la American Diabetes Association): antigüedad (por lo menos cinco años de diagnóstico); con valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 7,5% y 10%, glucemia posprandial > 126 mg/dl, prueba de tolerancia a la glucosa alterada (> 200 mg/dl a los 120' posterior a la sobrecarga de 75 g de glúcidos), sobrepeso (grado I Body Mass Index entre 25-29, 9); hipertensión grado I medicados con inhibidores de la enzima convertidora (IECA); colesterol HDL>35, triglicéridos > 200 mg% edad 35 a 53 años. Como grupo control fueron incluidos 31 sujetos sanos, edad 35 a 50 (promedio 46.6 ± 5.1 años). Fueron excluidos del estudio los individuos que presentaron factores de riesgo cardiovasculares importantes (hipertensión arterial grado II y III, dislipemia, (Colesterol total >240,LDL >140 HDL< 35 obesidad, (BMI superior a 29,9 tabaquismo), miocardiopatías (según WHO/ISFC de 1995), insuficiencia cardíaca, alcoholismo, embarazo, endocrinopatía u otro tipo de enfermedad con repercusión

cardíaca o renal (nefropatías, insuficiencia renal, hematuria, infección urinaria).

A toda la población incluida en el estudio se le realizó examen clínico, análisis de laboratorio de rutina, glucemia en ayunas, postprandial, hemoglobina glicosilada total, orina completa, dosaje de creatinina, coeficiente albúmina/creatinina, micro albuminuria, perfil lipídico completo (colesterol total, HDL y LDL colesterol, triglicéridos), electrocardiograma de 12 derivaciones, radiografía de tórax, ecocardiograma bidimensional, cicloergometría, estudio de Holter de 24 horas, variabilidad de la frecuencia cardíaca y dispersión del QT.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Holter: Se registró durante 24 horas mediante un grabador de estado sólido de tres canales, marca Galix modelo GBI-3 con tarjeta de memoria. Para las arritmias se utilizó la clasificación de Lown (arritmias simples grado I y II; y ventriculares complejas grado III, IV A, IV B y V)¹⁷.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca: fue registrada durante 24 horas mediante el mismo grabador Holter. Las mediciones se efectuaron en dominio de tiempo y en dominio de frecuencia de acuerdo con las recomendaciones de la Fuerza de Tareas del Comité de Electrocardiografía y Electrofisiología¹⁸⁻²².

En dominio de tiempo se obtuvieron el valor medio del intervalo RR, el desvío estándar del total de los intervalos RR (SDNN; VN: 141 ± 39 ms), el desvío estándar de la media de los intervalos RR registrados cada 5 minutos (SDANN; VN: 127 ± 35 ms.), la raíz cuadrada media de la diferencia de intervalos R-R consecutiva (RMSSD; VN: 27 ± 12), y la diferencia porcentual entre intervalos RR consecutivos mayor de 50 ms. (pNN50; VN: >15% como alta variabilidad y < 4% como baja variabilidad).

En dominio de frecuencia se realizó el análisis espectral y del poder espectral de cada una de las frecuencias: muy baja (VLF debajo 0.04 Hz), baja (LF 0.04 – 0.40 Hz), y alta (HF 0.15 – 0.40 Hz). Para la relación LF/HF se consideró VN: de 1.5 – 2.0.

La dispersión del QT (dQT = QT máximo menos QT mínimo) se midió en un ECG computado de 12 derivaciones simultáneas registrados a una velocidad de 25 mm/seg y un estándar de 0,1 mV/mm, examinados por 3 observadores independientes; cada uno de ellos desconocía los datos obtenidos por los anteriores. Las mediciones fueron realizadas en forma manual. Los valores se expresan en milisegundos (mseg), como promedio y desvío estándar (DS).

El intervalo QT fue medido desde el comienzo del QRS hasta el final de la onda T por medio de un método tangencial (El final de la onda T está formado por la intersección de la línea isoelectrica, con la

tangente descendente desde la cima de la onda T y el punto más declive de dicha onda). Cuando la onda U estaba presente, el intervalo QT fue medido desde el vértice de la curva entre la onda T y la onda U, también por medio de un método tangencial.

De las 12 derivaciones analizadas el QT_{máx} fue considerado el que tenía mayor duración y el QT_{mín} el de menor duración. En concordancia con la Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology decidimos, utilizar como cifras normales los valores inferiores a 60 ms²³⁻²⁹.

METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

La diferencia entre medias se exploró a través del empleo del test t de Student o del de Mann-Whitney según la distribución de la variable cuantitativa. La diferencia entre datos cualitativos se estudió a través del test de Chi 2 con correlación de Yates. La correlación entre variables ordinales se exploró empleando la técnica de Spearman. La regresión logística múltiple se utilizó a manera de función discriminante en el análisis de la asociación entre la presencia de diabetes y los diversos covariados independientes que resultaran significativos en el análisis univariado. Se empleó el modelo logístico para el análisis de la asociación entre presencia de arritmias ventriculares y otros covariados. Se consideró significativo todo valor de $p < 0.05$ (dos colas). El software empleado fue CSS/Statisca.1993.

RESULTADOS

Se incluyeron 99 diabéticos tipo 2 (40 varones) y 31 controles no diabéticos (19 varones). No se registró diferencia entre grupos respecto del sexo, ($p=0,794$). La edad media fue 48.4 ± 10.8 años en los diabéticos y 42.0 ± 12.7 en no diabéticos ($p < 0.05$), la colesterolemia (en diabéticos $204.8 \pm 27,8$ mg/dl: en controles 180.9 ± 12.7 mg/dl) y la glucemia en diabéticos $124,7 \pm 30,6$ mg/dl, en controles $87,1 \pm 8.4$ mg/dl) difirió significativamente entre grupos.

Los diversos indicadores de variabilidad de la frecuencia y la dispersión del qt se muestran en la tabla 1.

Se registró una diferencia significativa entre controles y diabéticos en QTd y, especialmente, SDNN. La diferencia en HF no fue significativa $p=0,079$.

El valor del pNN50 resultó significativamente diferente en diabéticos y controles $2,84 \pm 4,35$ mseg versus $0,55 \pm 0,75$ mseg (Mann-Whitney, $p=0.0013$). La presencia de arritmias ventriculares fue más frecuente en diabéticos (26,3% vs 9,7%), aunque tal diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,09$).

En la regresión logística (empleada como función discriminante), incluidas como variables independientes la edad, QTd, SDNN, y pNN50, sólo QTd y SDNN resultaron significativamente asociadas con la condición diabética. Entonces, QTd y SDNN resultaron asociadas con diabetes aun ajustadas por edad.

En el análisis univariado la presencia de arritmias se asoció con dispersión QT, SDNN; pNN50; LH/LF ($r= 0,22$; $p= 0,01$); SDNN ($r= 0,44$; $p < 0,0001$), pNN50 ($r= 0,30$; $p= 0,0004$); LH/HF ($r= 0,25$ $p= 0,0004$).

En el análisis multivariado la única variable que persistió significativamente asociada con la presencia de arritmia SDNN (odd ratio: 1,05, IC 95% entre 1,2 y 1,07; $p < 0.01$).

DISCUSION

Algunos autores han postulado que la presencia de las alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la dispersión del QT, podrían ser utilizados como marcadores precoces de disfunción autonómica, y que su presencia podría estar asociada con la presencia de arritmias ventriculares severas⁹⁻¹⁶. La relevancia clínica de la VFC se demostró a partir de los años 80 cuando se confirmó que era un factor predictivo de mortalidad después del infarto agudo de miocardio, en la población general y con riesgo de eventos cardíacos en sujetos con factores de riesgo tales como diabetes como en aquellos sin enfermedad conocida (The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study estudio longitudinal de investigación en enfermedades cardiovasculares en 15, 800 individuos)³⁰. Su utilidad en diabetes fue establecida por la Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología y la

TABLA 1
DISPERSIÓN DEL INTERVALO QT Y VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA EN CONTROLES Y DIABÉTICOS.

	Media Diabéticos	Desvío Estandar Diabéticos	Media Controles	Desvío Estandar Controles	p
QTd	54,82	9,42	50,22	6,97	0,013
SDNN	117,45	26,60	136,41	11,92	0,000
RMSDD	30,07	7,00	30,41	6,28	0,804
TP	3499,60	848,73	3398,39	756,73	0,553
LH	816,47	402,88	942,16	375,43	0,126
HF	458,48	242,53	545,86	231,81	0,079
LH/HF	1,83	0,31	1,76	0,22	0,245

TABLA 2
ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES, EDAD, DISPERSIÓN DEL QT Y SDNN (VARIABLE DEPENDIENTE DIABETES, REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE, MÁXIMA VEROSIMILITUD, QUASI-NEWTON)

	Const.B0	Edad	QTd	SDNN
Estimador	1,082	0,02910	0,065	-0,03929
Error Standard	3,016	0,01988	0,032	0,01828
t (125)	0,359	1,46372	2,050	-2,14915
Valor de p	0,720	0,14578	0,042	0,03355

norteamericana de marcapasos y electrofisiología^{18,26}. En cuanto a la dispersión del QT, un estudio prospectivo (The Strong Heart Study)³¹ estableció que podría ser un predictor de mortalidad y vulnerabilidad para las arritmias. En el reporte de la Task Force sobre muerte súbita de la Sociedad Europea de cardiología se informa sobre las limitaciones de ambos métodos y los valores considerados normales²⁶.

La presencia de arritmias y las alteraciones autonómicas en pacientes diabéticos, nos llevó a realizar este trabajo para establecer si esta asociación era significativa. En la literatura hay numerosos trabajos que estudian estas herramientas en forma separada con conclusiones satisfactorias en cuánto a la información obtenida³²⁻³⁹.

Las arritmias estuvieron asociadas en nuestro trabajo a la diabetes tipo 2 y a la presencia de alteración de la VFC, no así con la dispersión del QT que no mostró significación estadística, seguramente porque el tamaño muestral fue insuficiente, a pesar

de la importancia que en muchos trabajos se le da como indicador de pronosis en la muerte súbita⁹. Sin embargo, no se puede excluir que estén asociadas como lo demuestran otros estudios⁴⁰⁻⁴³, pero nosotros sólo lo hallamos en el análisis estadístico univariado y no en el multivariado.

La denervación autonómica del corazón, primero parasimpática y luego simpática es una complicación de la diabetes en el cual la neuropatía sería el origen de la isquemia silente y predeciría un riesgo aumentado en la morbilidad y mortalidad cardiovascular¹².

Las alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca detectadas por Holter de 24 hs estuvieron presentes más frecuentemente en los diabéticos que en los controles lo cual podría sugerir disautonomía precoz. Se han informado alteraciones de la variabilidad de la frecuencia en diabéticos con diversas pruebas (Scores de Ewing, pararse, Valsalva, respiración profunda y handgrip)¹⁹.

Entre las principales limitaciones de este trabajo podemos señalar el tamaño reducido de la muestra y el tipo de diseño empleado (transversal). Estudios prospectivos con mayor población incluida deberán probar si la asociación entre VFC y arritmias ventriculares así como su relación con la presencia de dispersión del QT constituyen un marcador confiable, precoz e indicativo de cardioneuropatía autonómica diabética y muerte súbita. lo que se verá en el seguimiento longitudinal de estos pacientes. De ser así, tendría implicancias no sólo diagnósticas y pronósticas sino también terapéuticas.

Reblampa 78024-420

Mitelman J, Gimenez L, Gonzalez C. Alterations of the heart rate variability, QT dispersion and the ventricular arrhythmias in type 2 diabetes asymptomatic patients. Reblampa 2006; 19(4): 238-243.

ABSTRACT: Introduction: Type 2 diabetes mellitus is frequently associated with potentially severe cardiovascular alterations. Important metabolic alterations provoke precocious disautonomic changes that are not always detected early in the clinic. **Objectives:** Studying the possible association between ventricular arrhythmias, the alterations of the heart rate variability and the QT dispersion in the presence of diabetes mellitus. **Materials and methods:** 99 asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus were included (49 males) and 31 non-diabetic controls (19 were male). The average age was 48.4 ± 10.8 years old in diabetic patients vs. 42.0 ± 12.7 of those with controls, p<0.05). In these patients, the heart rate variability (HRV) and the presence of ventricular arrhythmias (VA) were determined by means of a 24- hour Holter, the QT dispersion by means of a standard 12-lead electrocardiogram, a lipid profile and a routine analysis. Statistics: Chi2 and Student's t- distribution (independent samples); Spearman's rank correlation and multiple logistic regressions (Maximum verosimilarity, "quasi-Newton"). The logistic method was used for the association of ventricular arrhythmias and other covariables. A significant total value of p<0.05 (2 tails) was considered. **Results:** A significant difference between the controls and diabetics in QT dispersion and especially in SDNN (standard derivation of normal-to-normal RR intervals) was registered. The presence of ventricular arrhythmias was more frequent in diabetics (26.3% vs. 9.7%) even though the difference was not significant (p=0.09). In the logistic regression adjusted by age, the QT dispersion and the SDNN was significantly associated. **Conclusions:** The prognostic value of these findings should be explored in prospective studies due to the fact that they could contribute to the early diagnosis of diabetic autonomic cardioneuropathy.

DESCRIPTORS: Type 2 diabetes, ventricular arrhythmias, QT dispersion, heart rate variability.

Mitelman J, Gimenez L, Gonzalez C. Alterações da variabilidade da frequência cardíaca, da dispersão do QT e arritmias assintomáticas no diabetes Tipo 2. Reblampa 2006; 19(4): 238-243.

RESUMO: Introdução: O diabetes Tipo 2 associa-se freqüentemente com alterações potencialmente severas. As importantes alterações metabólicas provocam mudanças precoces disautônomicas nem sempre detectadas de maneira precoce na clínica. **Objetivos:** Estudar a possível associação entre arritmias ventriculares, alteração da variabilidade da frequência cardíaca e da dispersão do QT com a presença do diabetes. **Material y métodos:** Foram incluídos 99 pacientes com DM2 assintomáticos (49 homens) e 31 controles, não diabéticos (19 homens. Idade média 48.4 ± 10.8 anos em diabéticos vs 42.0 ± 12.7 controles, $p < 0.05$). Neles se encontrou a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a presença de arritmias ventriculares (AV) mediante Holter de 24 Hs, dispersão do QT mediante eletrocardiograma 12 derivações sucessivas), perfil lipídico e análise de rotina. Métodos estatísticos: Chi2, t de Student (amostras independentes), co-relação de Spearman, Regressão Logística Múltipla (Máxima verossimilitude, "quase-Newton"). Modelo logístico para análise da associação de arritmias ventriculares e outros co-variados. Considerou-se significativo todo o valor de $p < 0.05$ (duas filas). **Resultados** Registrou-se uma diferença significativa entre controles e diabéticos na dispersão do QT e especialmente no SDNN. A presença de arritmias ventriculares foi mais freqüente em diabéticos (26,3% vs 9,7%) apesar de tal diferença não alcançar uma significação estatística ($p = 0.09$). Na regressão logística da dispersão do QT y SDNN resultaram associados com a condição diabética ainda ajustada pela idade. **Conclusões:** O valor prognóstico destas descobertas deveria ser explorado em estudos prospectivos, porque poderiam contribuir ao diagnóstico precoce da cardiopatologia autonômica diabética.

DESCRITORES: diabetes Tipo 2, arritmias ventriculares, dispersão do QT, variabilidade da frequência cardíaca.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
- 2 Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniel SR, et al. Aumento de la incidencia de diabetes mellitus no-insulino-dependiente entre los adolescentes. *J Pediatr* 1996; 128: 608-15.
- 3 Thom TJ. Costo económico de las neoplasias, arteriosclerosis y diabetes en los Estados Unidos. *In Vivo* 1996; 10: 255-60.
- 4 Simon D. Epidémiologie du diabète de type II. Eléments de prévention. *Rev Prat* 1992; 42: 979-83.
- 5 Zimmet P. Type II (non-insulin-dependent) diabetes. An epidemiological overview. *Diabetologia*. 1982; 22: 399-411.
- 6 Scherthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31: S3-S13.
- 7 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
- 8 Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 339-43.
- 9 Potolochnaia MD, Burvalova GI. The incidence of heart rhythm disorders in Diabetes Mellitus (based on Holter electrocardiographic monitoring data). *Likars'ka Sprava* 1999; 6: 27-31.
- 10 Myerburg RJ, Interian A, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997; 80: 10F-9F.
- 11 Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-51.
- 12 Schwartz PJ, La Rovere MT, Mortara A, Vanoli E. The autonomic nervous system and sudden cardiac death: a rational basis for post-myocardial infarction risk stratification in Sudden Cardiac. *Br Heart J* 1992; 67: 129-37.
- 13 Death. En: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN, editores. Sudden cardiac death. Filadelfia: Williams & Wilkins, 1998; 102-27.
- 14 Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Karagounis LA, et al. Is QT dispersion predictive of mortality in patients with severe congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 132A.
- 15 Elming H, Holm E, Jun L, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of danish citizens. *Eur Heart J* 1998; 19(1): 1.391-1.400.
- 16 Gottsater A, Ahlgren AR, Taimour S, Sundkvist G. Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Clin Auton Res* 2006; 16(3): 228-34.

- 17 Lown B, Graboyes R. Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1977; 39: 910.
- 18 Marek M. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
- 19 Low PA. Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46: 873-80.
- 20 American Diabetes Association, American Academy of Neurology: Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988; 11: 592-7.
- 21 Ducher M, Cerutti K, Gustin MP, et al. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1999; 22: 388-93.
- 22 Consensus Statement. Diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1996; 19: S103-S106.
- 23 Hill JA, Friedman PL. Measurement of QT interval and QT dispersion. *Lancet* 1997; 349: 894-95.
- 24 Glancy JM, Weston PJ, Bhullar HK, Garrat CJ, Woods KN, DeBono DP. Reproducibility and automatic measurement of QT dispersion. *Eur Heart J* 1996; 17: 1.035-9.
- 25 Priori SG, Aliot E, Blomstrom C, Lundqvist L. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2001; 22: 1378-85.
- 26 Bayés de Luna A, Viñolas X. QT dispersion and heart rate variability. *Eur Heart J* 1996; 17: 65-166.
- 27 Faber TS, Jeron A, Würth A, Just H, Zehender M. Do we need correction for heart rate when assessing QT dispersion for risk stratification? *Eur Heart J* 1998; 18: 199.
- 28 Bonnar CE, MacFadyen RJ, Robson JM, Duncan AM, Struthers AD. QT dispersion is related to autonomic tone in patients with stable chronic heart failure *Eur Heart J* 1998; 18: 200.
- 29 Monmeneu JV, Bodí V, Marín F, et al. Dispersión del intervalo QT en pacientes con insuficiencia cardíaca. Determinantes y valor pronóstico. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 563-9.
- 30 The Aric Study *Int J Epidemiol* 1989; 18(3): S88-98.
- 31 Lee E, Welty TK, Fabsitz R. Strong Heart Study Prediction of Coronary Heart Disease in a Population With High Prevalence of Diabetes. *Circulation* 2006; 113: 2897-902.
- 32 Liao D, Sloan R, Cascio W, et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. *Diabetes Care* 1998; 21: 2116-22.
- 33 Burger AJ, et al. Effect of glycemic control on heart rate variability in type 1 diabetic patients with cardiac autonomic cardiopathy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 687-91.
- 34 Bellavere F, Balzani I, De Masi G, et al. Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 41: 633-40.
- 35 Freeman R, et al. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. *Arch Neurol* 1991; 48: 185-90.
- 36 Shumer MP, Joyner SA, Pfeifer MA. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum* 1998; 11(4): 227-31.
- 37 Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
- 38 Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
- 39 Gimenez L, Mitelman J. Presencia de inmunoglobulinas antirreceptores autonómicos y alteraciones del ritmo cardíaco en diabéticos tipo 2. *Rev Argent Cardiol* 2002; 70: 384-90.
- 40 Wei K, Dodrían P, Newman D. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 859-63.
- 41 Abdul A, Naas O, et al. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non insulin dependent diabetes cohort study. *BMJ* 1998; 316: 746-74.
- 42 Gottsater A, Ahlgren AR, Taimour S, Sundkvist G. Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Clin Auton Res* 2006; 16(3): 228-34.
- 43 Ali T, Jarvis B, Leary M. The Strong Heart Study. Assessment of QT interval and QT dispersion for predictor of all cause and cardiovascular mortality in American Indians. *Circulation* 2000; 101: 61.