

CONTROL GLUCÉMICO Y NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.

Reina Oliveros, Rossana ⁽¹⁾ Zapata Ávila, Yolanda ⁽²⁾

RESUMEN

1) Médica Cirujana.
Residente de tercer
nivel del postgrado de
Medicina Interna de la
Universidad del Zulia.
I.V.S.S. Hospital “Dr.
Adolfo Pons”,
Maracaibo-Zulia.

2) Especialista en
Medicina Interna.
Adjunto del Servicio de
Medicina Interna,
I.V.S.S. Hospital “Dr.
Adolfo Pons”,
Maracaibo-Zulia.

CONTACTO

yolandazapata2008@gmail.com

Teléfono: +58 424-6821341

rossana.r21@gmail.com

Teléfono: +58 412-6428568

Enviado: Marzo 2019

Aprobado: Agosto 2019



LINK

<https://revistas.uclave.org/index.php/sac>

Objetivo: Demostrar la relación entre el control glucémico y la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos que acudieron a la consulta de diabetes del Hospital “Dr. Adolfo Pons”. **Material y método:** Se realizó una investigación de tipo prospectiva, descriptiva, correlacional y transversal, con un diseño no experimental, cuya muestra estuvo conformada por diabéticos de ambos géneros entre 18 y 75 años. Se designaron los pacientes en dos grupos de estudio con pobre control glucémico (HbA1c $\geq 7\%$) o controlados (HbA1c $< 7\%$) y fueron evaluados para NAC usando tres pruebas diagnósticas distintas: la medición de la frecuencia cardíaca (FC) en reposo, la detección de hipotensión ortostática y la medición del intervalo QT corregido; luego se correlacionaron las variables mediante el análisis de correlación de Pearson. **Resultados:** La edad promedio fue de $43,25 \pm 14,71$ años, predominando el género femenino en ambos grupos de estudio. La NAC tuvo una incidencia del 43%, evidenciándose en 6 pacientes controlados y 20 no controlados ($P=0,00$), la FC en reposo fue anormal en 10 pacientes controlados y 18 no controlados ($P=0,03$) se detectó hipotensión ortostática en 6 pacientes controlados y 15 no controlados ($P=0,01$), y el QTc fue prolongado en 6 pacientes controlados y 18 no controlados ($P=0,00$). Al correlacionar las variables hubo una asociación altamente significativa ($P=0,00$). **Conclusión:** El pobre control glucémico está asociado a mayor incidencia de neuropatía autonómica cardiovascular. Así mismo, existe una relación positiva entre la HbA1c y los parámetros de valoración de NAC en los pacientes diabéticos.

Palabras clave: neuropatía autonómica cardiovascular, hipotensión ortostática, intervalo QTc, hemoglobina glicada.

GLYCEMIC CONTROL AND CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY INDIABETIC PATIENTS ABSTRACT

Objective: To demonstrate the relationship between glycemic control and cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients who attended the diabetes office of the "Dr. Adolfo Pons" hospital. **Material and method:** A prospective, descriptive, correlational and transversal research was carried out, with a non experimental design; whos esample consisted of diabetics of both genders between 18 and 75 years old. Patients were assigned to two study groups with poor glycemic control (HbA1c $\geq 7\%$) or well controlled (HbA1c $< 7\%$) and were evaluated for CAN using three different diagnostic tests: measurement of heart rate (HR) at rest, the detection of orthostatic hypotension and the measurement of the corrected QT interval; then the variables were correlated using the Pearson correlation analysis. **Results:** The average age was 43.25 ± 14.71 years, predominantly of female gender in both study groups. The CAN hadan incidence of 43%, evidenced in 6 controlled patients and 20 un controlled patients ($P = 0.00$), the HR at rest was abnormal in 10 controlled patients and 18 uncontrolled ($P = 0.03$), orthostatic hypotension was detected in 6 controlled patients and 15 uncontrolled patients ($P = 0.01$); and QTc was prolonged in 6 controlled patients and 18 uncontrolled ($P = 0.00$). When correlating the variables there was a highly ignificant association ($P = 0.00$). **Conclusion:** Poor glycemic control is associated with a higher incidence of cardiovascular autonomic neuropathy. Likewise, there is a positive relations between HbA1c and the parameters of CAN assessment in diabetic patients.

Keywords: cardiovascular autonomic neuropathy, orthostatic hypotension, QTc interval, glyciated hemoglobin.



INTRODUCCIÓN

El notable aumento en la prevalencia de diabetes mellitus ha permitido catalogar esta enfermedad como uno de los principales retos del siglo XXI para el sector salud a nivel mundial¹. Latinoamérica y Venezuela presentan una prevalencia similar, de 8,9% y 8,8% respectivamente, constituyendo uno de los desórdenes endocrino-metabólicos más comunes en nuestra región². En este sentido, la hiperglucemia crónica y sostenida que acompaña a la diabetes se ha asociado al desarrollo de complicaciones macro y microvasculares³, responsables de la muerte de casi 5 millones de personas durante el año 2015, de acuerdo a los datos publicados por la Federación Internacional de Diabetes (IDF)⁴.

Dentro de las complicaciones microvasculares se encuentran la nefropatía diabética, la retinopatía diabética y la neuropatía diabética, la cual a su vez se subdivide en somática y autonómica. Esta afectación autonómica puede manifestarse como disfunción de uno o más sistemas, tales como el gastrointestinal, genitourinario, sudomotor, ocular y cardiovascular⁵, siendo la neuropatía autonómica diabética cardiovascular la más importante ya que representa una seria y potencial amenaza para la vida con una prevalencia mundial reportada que varía entre 20% y 65%^{6,7}, y a la vez subestimada en nuestra región, en relación a la poca información disponible sobre la epidemiología de la misma en poblaciones diabéticas latinoamericanas y, particularmente, en la población venezolana^{8,9}.

A pesar de que no están totalmente claros los mecanismos fisiopatológicos detrás de esta entidad, la NAC se caracteriza por una alteración en la regulación del sistema cardiovascular por parte del sistema nervioso autónomo, debido a una destrucción progresiva de las fibras nerviosas autonómicas mediada por procesos metabólicos inducidos por la hiperglucemia, los cuales incluyen alteración en la vía de los polioles, aumento de la producción de radicales libres, acumulación de productos avanzados de glicación y activación de la proteincinasa C con disminución en los niveles de óxido nítrico, vasoconstricción y daño isquémico a nivel del tejido nervioso⁷.

Este daño ocasionado a las fibras nerviosas autonómicas que inervan el corazón y los vasos sanguíneos resulta en anormalidades en el control de la frecuencia cardíaca, así como defectos en la

dinámica vascular central y periférica, asociándose a hipotensión ortostática, mala tolerancia al ejercicio y la anestesia, prolongación del intervalo QT, arritmias cardíacas, isquemia miocárdica silente, síncope y muerte súbita^{3,5,10}.

Con base en esto, el tamizaje para neuropatía autonómica cardiovascular está recomendado al momento del diagnóstico de diabetes mellitus y concretamente en pacientes con historia de mal control glucémico pesar de la escasez de datos epidemiológicos en diabéticos pobremente controlados y la relación entre los mismos^{11, 12}. Además, se ha descrito un efecto perjudicial de las fluctuaciones de la glucemia a corto plazo sobre el desarrollo de neuropatía autonómica diabética y, en particular, de respuestas reguladoras inadecuadas del sistema cardiovascular, estando poco explorada su relación con la medida de la glucemia a largo plazo¹³.

Es por esto que el propósito del presente estudio fue demostrar la relación entre el control glucémico y la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos. De encontrarse esta asociación, el control intensivo de la glucemia podría ser considerado como una herramienta fundamental en la disminución de la incidencia de esta complicación diabética microangiopática.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio.

Se realizó una investigación de tipo prospectiva, descriptiva, correlacional y transversal, con un diseño no experimental, cuya población estuvo conformada por pacientes con diagnóstico clínico de diabetes mellitus que fueron atendidos en la consulta de Diabetes adscrita al servicio de Medicina Interna del Hospital "Dr. Adolfo Pons" del municipio Maracaibo del estado Zulia, en el período comprendido entre enero y junio de 2018.

La selección de la muestra se realizó utilizando un muestreo probabilístico intencional. Se incluyeron en el estudio pacientes masculinos y femeninos, con edad entre 18 y 65 años, con diabetes mellitus tipo 1 y 2, índice de masa corporal (IMC) ≥ 20 y < 30 , que desearon participar en el estudio. Se excluyeron pacientes con hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica aguda y crónica, arritmias cardíacas y bloqueos de conducción, patología tiroidea, enfermedad renal crónica, fiebre y procesos infecciosos, enfermedad sistémica severa, enfermedades malignas, bajo medicación que afecte el sistema nervioso

autónomo como vasodilatadores, diuréticos, antiarrítmicos, betabloqueantes, alfa agonistas o alfa bloqueantes, antidepressivos y antihistamínicos, y aquellos que no firmaron el consentimiento informado.

Evaluación de los pacientes.

Los datos fueron recolectados a través de un instrumento diseñado por las autoras, el cual se aplicó a cada paciente incluido en el estudio. Dicho instrumento fue un formulario tipo encuesta para cada paciente, a quien se le solicitó autorización para su inclusión mediante la firma del consentimiento informado. Además, se solicitaron niveles de hemoglobina glicada, medidos en el mismo laboratorio a través de un método de inmunoanálisis enzimático. Así mismo, se designaron los pacientes de estudio en dos grupos con pobre control glucémico (HbA1c $\geq 7\%$) o bien controlados (HbA1c $< 7\%$).

Evaluación de la neuropatía autonómica cardiovascular.

A todos los pacientes incluidos se les indicó evitar actividad física extenuante, consumo de tabaco, alcohol y bebidas cafeinadas y estimulantes durante las 12 horas previas a la valoración y fueron evaluados para neuropatía autonómica cardiovascular usando tres pruebas diagnósticas distintas: la medición de la frecuencia cardíaca en reposo, la prueba para hipotensión ortostática y el intervalo QTc en un registro electrocardiográfico. La aplicación e interpretación de dichas pruebas fue realizada por el mismo examinador de la siguiente forma:

- Una frecuencia cardíaca en reposo de 10 minutos igual o mayor a 100 latidos por minuto fue considerada como anormal.
- La presión arterial fue medida inicialmente utilizando un esfigmomanómetro anerode con el paciente en posición supina después de 10 minutos de reposo y fue medida de nuevo después de 2 minutos del pasaje del decúbito alortostatismo; de esta forma, una disminución en la presión arterial sistólica (PAS) > 20 mmHg y/o en la presión arterial diastólica (PAD) > 10 mmHg fue considerada anormal.
- El registro en el electrocardiograma (ECG) de un intervalo QTc prolongado > 440 ms (0,44 s) fue considerado anormal. El QTc se calculó utilizando la fórmula de Bazett ($QTc = [\text{intervalo QT} / \sqrt{\text{intervalo RR}}]$).

Finalmente, con base en los criterios de diagnóstico del panel de consenso en Toronto del año 2010 para NADC¹⁴, cuando los hallazgos en dos o más de estas pruebas fueron anormales, se estableció el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular.

Análisis estadístico.

Los resultados se presentaron en tablas y figuras y fueron expresados como media \pm DE y otros en cifras absolutas y porcentajes. Se utilizó la prueba de t de Student para establecer las diferencias significativas entre las variables continuas y chi cuadrado para las variables categóricas. La correlación entre las variables se estableció mediante el análisis de correlación de Pearson. El nivel alfa fue fijado en 0.05. Todos los análisis se realizaron mediante el uso del Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS), versión 23.

RESULTADOS

El total de la muestra fue de 60 pacientes distribuidos en dos grupos de estudio según estuviesen metabólicamente controlados (HbA1c $< 7\%$) o no controlados (HbA1c $\geq 7\%$), cuyas características demográficas y clínicas se presentan en la tabla 1, evidenciándose que en el grupo con HbA1c $< 7\%$ la edad promedio fue de $39,97 \pm 15,54$ años e incluyó 14 pacientes del género masculino (46,7%) y 16 del género femenino (53,3%); por su parte, en el grupo con HbA1c $\geq 7\%$ la edad tuvo una media de $46,53 \pm 13,28$ años, con 11 pacientes de género masculino (36,7%) y 19 de género femenino (63,3%) ($P < 0,05$).

Así mismo, se observó que en el grupo con HbA1c $< 7\%$ hubo 11 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (36,7%) y 19 con diabetes mellitus tipo 2 (63,3%), mientras que en el grupo con HbA1c $\geq 7\%$ hubo 4 pacientes con diabetes tipo 1 (13,3%) y 26 con diabetes tipo 2 (86,7%) ($P = 0,03$). En el grupo con HbA1c $< 7\%$, 11 pacientes tuvieron una duración de la diabetes ≤ 5 años (36,6%) y 19 pacientes una duración > 5 años (63,4%); en el grupo con HbA1c $\geq 7\%$ 10 pacientes presentaron una duración de la enfermedad ≤ 5 años (33,3%) y 20 pacientes una duración mayor de 5 años (66,7%) ($P = 0,06$). El IMC en el grupo con HbA1c $< 7\%$ fue de $22,97 \pm 1,75$ y en el grupo con HbA1c $\geq 7\%$ fue de $23,77 \pm 2,08$ ($P = 0,11$).

A todos los pacientes se les aplicaron las pruebas de valoración de neuropatía autonómica cardiovascular y se estableció su diagnóstico en

26 de ellos, evidenciándose una incidencia del 43% en el total de la muestra; de estos pacientes con NAC, 6 pertenecían al grupo metabólicamente controlado y 20 al grupo no controlado con $HbA1c \geq 7\%$ ($P = 0,00$).

En este sentido, la prueba de la frecuencia cardíaca en reposo resultó anormal en 10 pacientes del grupo con $HbA1c < 7\%$ y en 18 pacientes del grupo con $HbA1c \geq 7\%$ ($P = 0,03$); la hipotensión ortostática se detectó en 6 pacientes del grupo con $HbA1c < 7\%$ y en 15 pacientes con $HbA1c \geq 7\%$ ($P = 0,01$); por último, el intervalo QTc se encontró anormal en 6 pacientes del grupo con $HbA1c < 7\%$ y en 18 pacientes con $HbA1c \geq 7\%$ ($P = 0,00$).

En este orden de ideas, la figura 1 muestra la asociación entre $HbA1c$ y FC en reposo, hipotensión ortostática e intervalo QTc en el género masculino, evidenciándose una asociación significativa ($P = 0,01$, $P = 0,01$ y $P = 0,00$, respectivamente). De igual forma, se encontró asociación significativa entre estos parámetros dentro del género femenino ($P = 0,04$, $P = 0,02$ y $P = 0,03$, respectivamente). (Figura 2).

Finalmente, al realizar el análisis de correlación de Pearson entre NAC, $HbA1c$, edad, duración de la diabetes y los parámetros de valoración de neuropatía autonómica cardiovascular, se observó una relación positiva altamente significativa para las todas variables ($P < 0,05$).

DISCUSIÓN

La neuropatía autonómica cardiovascular es una forma de presentación de microangiopatía, la cual es altamente prevalente tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2, sin embargo se encuentra sub diagnosticada y es de destacar que la disminución en su incidencia con control intensivo de la glucemia es un tema aún debatido con hallazgos discordantes entre distintos autores^{6, 7, 15}.

En los trabajos publicados por Kuzu (2018)¹⁶ y Nganou et al. (2018)², se evidenció una distribución estadísticamente similar a la encontrada en este estudio en cuanto a edad y género en ambos grupos, con predominio del género femenino. Así mismo, predominó la diabetes mellitus tipo 2, lo cual concuerda con los datos epidemiológicos publicados sobre la enfermedad¹.

En el presente estudio se determinó una alta incidencia de NAC, la cual fue significativamente mayor en el grupo con $HbA1c \geq 7\%$ y coincide con la encontrada por Zafar (2014)¹² y

Nagalakshmi et al. (2016)⁵, sugiriendo que el pobre control glucémico podría afectar de forma negativa la modulación cardíaca autonómica. Así mismo, se encontró asociación significativa entre la $HbA1c$ en ambos géneros y la incidencia de NAC o sus parámetros de valoración.

En este estudio se utilizaron pruebas no invasivas simples, rápidas y sensibles que mostraron una relación positiva y altamente significativa con la NAC, los niveles de $HbA1c$, la edad y la duración de la diabetes, lo cual muestra su beneficio en el diagnóstico de esta entidad en sujetos diabéticos, implicando a la vez un menor coste con ahorros eventuales tanto para los pacientes como para el sistema de salud.

En este sentido, al evaluar la FC en reposo se evidenció que la misma tuvo una relación altamente significativa con la NAC y los niveles de $HbA1c$, de forma similar a lo encontrado por Nganou et al. (2018)² y Zafar (2014)¹², lo cual se explica porque la neuropatía diabética afecta primero las fibras nerviosas más largas, de manera que la manifestación más temprana de NAC tiende a estar relacionada con daño al nervio vago causando taquicardia en reposo mientras el tono simpático se vuelve dominante, reflejando disfunción del sistema nervioso autónomo.

Adicionalmente, esta investigación demostró la relación positiva entre los niveles de $HbA1c$ e hipotensión ortostática, lo que coincide con la relación entre estas variables encontrada previamente por Khoharo et al. (2012)¹⁷. Dicha disminución de la presión arterial observada con el ortostatismo se debe a la incapacidad de activación de los mecanismos compensatorios para incrementar la resistencia vascular periférica con la finalidad de aumentar el retorno venoso al corazón y el gasto cardíaco como parte de la adaptación durante el paso del decúbito a la posición de pie, lo que refleja disautonomía cardíaca en los diabéticos con un mal control glucémico.

Finalmente, estudios recientes han comprobado que un intervalo QTc anormal es un indicador de disfunción del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático y es predictor de aumento de la mortalidad y disminución de la supervivencia debido a arritmias ventriculares en pacientes diabéticos¹⁸. De esta forma, al poner de manifiesto la fuerte relación entre el control de la diabetes, reflejado en los niveles de $HbA1c$, con los valores del intervalo QTc en este estudio, aumenta la importancia de este parámetro en la evaluación de la NAC, constituyendo el hallazgo más fuerte de esta investigación y sugiriendo que una mejoría en

el control glucémico podría ser una medida preventiva importante contra arritmias cardíacas. Esta relación también fue demostrada por Sernet al. (2016)¹⁹, y Kobayashiet al. (2018)²⁰, quienes encontraron intervalos QTc más prolongados a medida que aumentaron los niveles de HbA1c.

CONCLUSIONES

Se determinó una elevada incidencia de neuropatía autonómica diabética cardiovascular, similar a la establecida en la literatura internacional.

El pobre control glucémico está asociado a mayor incidencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes de ambos géneros con diabetes mellitus. Así mismo, la edad y la duración de la diabetes aumentan la incidencia de esta condición.

Existe una relación positiva entre los niveles de HbA1c y los parámetros de valoración de NAC como la frecuencia cardíaca en reposo, la prueba de hipotensión ortostática y el intervalo QTc, constituyendo métodos útiles, simples, confiables y reproducibles para la medición de NAC en pacientes diabéticos.

RECOMENDACIONES

Enfocar el control glucémico como meta fundamental para la disminución de la incidencia y progresión de NAC en pacientes diabéticos.

Usar estas rápidas pruebas diagnósticas de forma sistemática para identificar de forma temprana a los pacientes diabéticos con mayor riesgo de arritmias cardíacas, muerte súbita y otras repercusiones directas de la NAC.

Continuar la línea de investigación con estudios a mayor escala que contribuyan a confirmar que el control glucémico se relaciona con la NAC, lo que permitiría elaborar un esquema terapéutico adecuado así como mejorar las estrategias de prevención y evitar complicaciones en sujetos diabéticos.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (2016) Informe mundial sobre la diabetes. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16_3_spa.pdf [Consultado el 29.11.2017]
2. Nganou-Gnindjio, C.; MaadjhouMba, C.; Azabji-Kenfack, M.; Dehayem, M.; Mfeukeu-Kuate, L.; Mbanya, J. & Sobngwi, E. (2018). Poor glycemic control impacts heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Res Notes* 11:599 Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6102889/pdf/13104_2018_Article_3692.pdf [Consulta do el 25.10.2018]
3. Moțățăianu, A.; Maier, S.; Bajko, Z.; Voidazan, S.; Bălașa, R. & Stoian, A. (2018) Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients. *BMC Neurology* 8:126.
4. Ogurtsova, K.; Da Rocha, J.; Huang, Y.; Linnenkamp, U.; Guariguata, L. & Cho, N. (2017) IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*; 128:40–50. Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(17\)30375-3/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(17)30375-3/fulltext) [Consultado el 10.12.2017]
5. Nagalakshmi, V.; Smruthi, V.; Shama; Rathnakarashetty, G. & Nallulwar, S. (2016) Cardiac Autonomic Neuropathy in Type II Diabetes Mellitus Patients and its Association with the Age of the Patient, Duration of Disease and Glycemic Control. *Indian J Physiol Pharmacol*; 60(3):222-29 Disponible en: https://www.ijpp.com/IJPP%20archives/2016_6_0_3/222-229.pdf [Consultado el 09.12.2017]
6. Manfredi, J. (2016) Neuropatía autonómica cardiovascular en diabetes. *Revista Uruguaya de Cardiología*; 31(3):515-521 Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v31n3/v31n3a13.pdf> [Consultado el 09.12.2017]
7. Duque, M.; Díaz, J.; Molina, D.; Gómez, E.; Márquez, G.; López, P.; Melgarejo, E. & Duque, L. (2013) Neuropatía autonómica diabética cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol*; 20(2): 80-87 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563313700317/pdf?md5=7ff6395413d018f512d10d30f1dea3c4&pid=1-s2.0-S0120563313700317-main.pdf> [Consultado el 29.11.2017]
8. Gutiérrez, A.; Montes, M.; Jiménez, J. (2012) Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y estandarización en población mexicana por medio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Rev Mex Med Fis Rehab*; 24(2):45-55 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/fisica/mf-2012/mf122e.pdf> [Consultado el 29.11.2017]
9. Romano, E. (2005) Neuropatía Autonómica Cardíaca. *Cardiovascular Diabética, "Diabetes Mellitus"*. Editorial Akadia, 3ra. Edic. 529-530.

10. Zoppini, G.;Cacciatori, V.; Raimondo, D.; Gemma, M.; Trombetta, M.; Dauriz, M.; Brangani, C.;Pichiri, I.; Negri, C.;Stoico, V.; Bergamini, C.;Targher, G.;Santi, L.;Thomaseth, K.;Bellavere, F.;Bonadonna, R.&Bonora, E.(2015) Prevalence of CardiovascularAutonomicNeuropathy in a Cohortof Patients With Newly DiagnosedType 2 Diabetes: The VeronaNewly Diagnosed Type 2 DiabetesStudy (VNDS). *Diabetes Care*; 38:1487–1493. Disponibleen:<http://care.diabetesjournals.org/content/38/8/1487.full-text.pdf> [Consultado el 30.11.2017]
11. Benichou, T.; Pereira, B.; Mermillod, M.; Tauveron, I.;Pfabigan, D.; Maqdasy, S. (2018)Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *PLOS ONE* 13(4): e0195166. Disponibleen:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5880391/pdf/pone.0195166.pdf> [Consultado el 11.11.2018]
12. Zafar, A.; Imran, A.;Naila, M. (2014) Cardiovascular autonomicneuropathy in patients of type 2 diabetes mellitus: Atertiary care hospital based study. *Indian Heart Journal*; 66: 751–754.Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311000/pdf/main.pdf>[Consultado el 10.11.2017]
13. Yang, Y.; Lee, E.;Cho, J.;Park, Y.;Ko, S.;Yoon, K.; Kang, M.;Cha, B.& Lee, S. (2018)Cardiovascular Autonomic Neuropathy Predicts Higher HbA1c Variability in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus.*Diabetes Metab J*. Disponible en:<https://e-dmj.org/Synapse/Data/PDFData/2004DMJ/dmj-42-e35.pdf> [Consultado el 30.10.2018]
14. Carrasco, J.; Vicente, M.; Martín, J.; García S.; Muñoz, I.; Mengual, J. (2010) Complicaciones de la Diabetes: neuropatía diabética. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación.56 p.;24 cm. Disponible en: http://www.iacs.es/wp-content/uploads/2017/04/446_Neuropat%C3%ADa_diabetes_IACS.pdf[Consultado el 05.11.2017]
15. Duckworth, W.; Abaira, C.; Moritz, T.;Reda, D.; Emanuele, N.;Readen, P. (2009)Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 360 (2):129–39. Disponibleen:<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0808431> [Consultado el 05.11.2017]
16. Kuzu, F. (2018) The effect of type 2 diabetes on electrocardiographic markers of significant cardiac events. *Pak J MedSci*; 34 (3):-626-632. Disponibleen:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6041533/pdf/PJMS-34-626.pdf>[Consultadoel 15.09.2018]
17. Khoharo, H.;Halepoto, A. (2012) QTc-interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicatorof cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *J Pak Med Assoc*; 62(4): 328-331Disponibleen:<http://jpma.org.pk/PdfDownload/3351.pdf> [Consultado el 30.10.2017]
18. Ukpabi, O.;Onwubere, B. (2017)QTc prolongation in Black diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy.*AfriHealthSci*; 17(4): 1092-1100. Disponibleen:<https://www.ajol.info/index.php/ahs/article/download/164369/153884> [Consultado el 02.11.2018]
19. Stern, K.;Cho, P.; Benitez, A.; Jenkins, M.; McGill, P.; Mitchell, P.;Keech, A. &Donaghue, K. (2016) QT interval, corrected for heart rate, is associated withHbA1c concentration and autonomic function in diabetes. *Diabet. Med.* 33, 1415–1421Disponible en:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/dme.13085> [Consultado el 31.10.2018]
20. Kobayashi, S.; Nagao, M.; Asai, A.; Fukuda, I.; Oikawa, S. & Sugihara, H. (2018) Severity and multiplicity of microvascularcomplications are associated with QT intervalprolongation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*; 9: 946–951. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6031516/pdf/JDI-9-946.pdf> [Consultado el 01.11.2018]

ANEXOS

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

	HbA1c < 7%	HbA1c ≥ 7%	P
Edad (años)	39,97 ± 15,54	46,53 ± 13,28	0,08
Género			0,43
Masculino n (%)	14 (46,7%)	11 (36,7%)	
Femenino n (%)	16 (53,3%)	19 (63,3%)	
Tipo de diabetes			0,03
Tipo 1 n (%)	11 (36,7%)	4 (13,3%)	
Tipo 2 n (%)	19 (63,3%)	26 (86,7%)	
Duración de la diabetes (años)			0,08
≤ 5 años n (%)	11 (36,6%)	10 (33,3%)	
> 5 años n (%)	19 (63,4%)	20 (66,7%)	
IMC (kg/m ²)	22,97 ± 1,75	23,77 ± 2,08	0,11
NAC			0,00
Ausente	24	10	
Presente	6	20	
FC en reposo			0,03
Normal	20	12	
Anormal	10	18	
Prueba de HO			0,01
Normal	24	15	
Anormal	6	15	
Intervalo QTc			0,00
Normal	24	12	
Anormal	6	18	

HbA1c: hemoglobina glicada

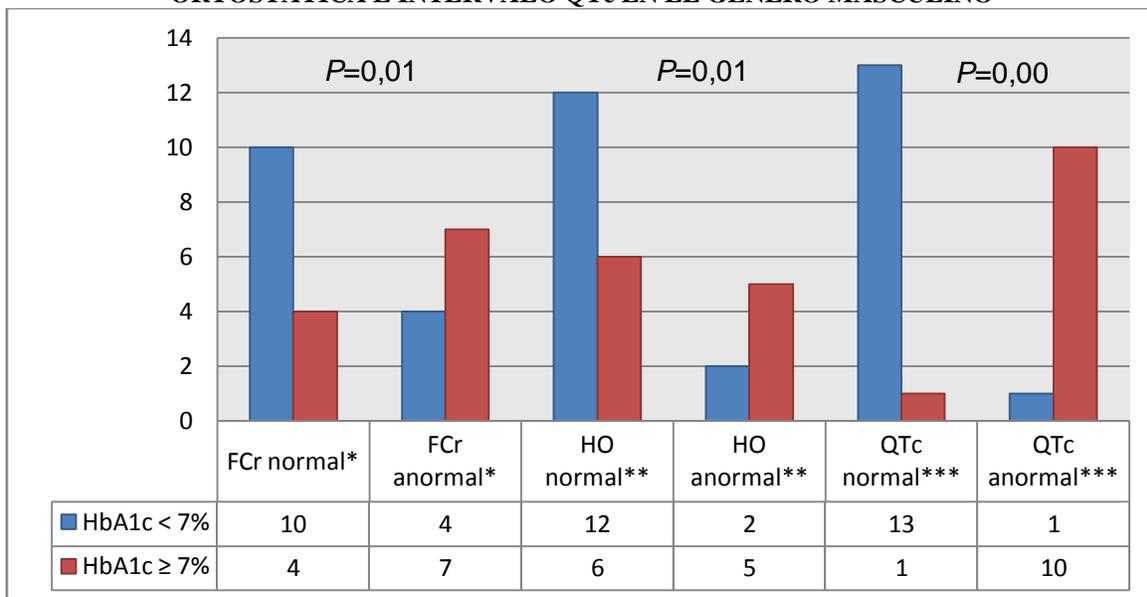
IMC: índice de masa corporal

NAC: neuropatía autonómica cardiovascular

FC: frecuencia cardíaca

HO: hipotensión ortostática

FIGURA 1
ASOCIACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLICADA Y FC EN REPOSO, HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA E INTERVALO QTc EN EL GÉNERO MASCULINO

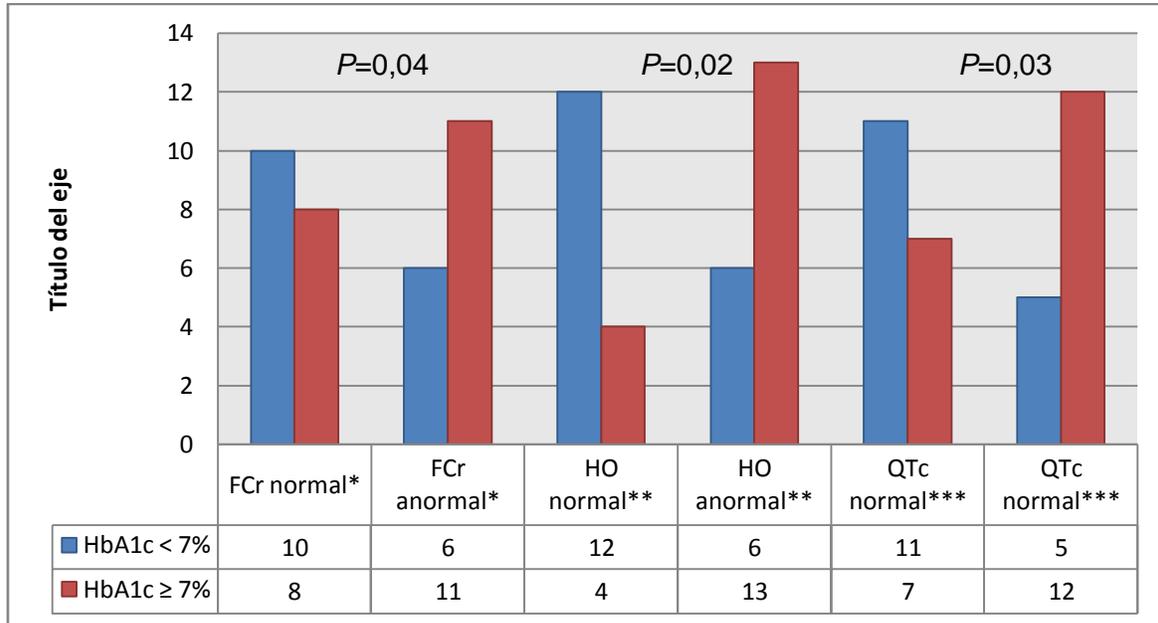


*Chi cuadrado de Pearson = 5,074

**Chi cuadrado de Pearson = 4,884

*** Chi cuadrado de Pearson = 17,542

FIGURA 2
ASOCIACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLICADA Y FC EN REPOSO, HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA E INTERVALO QTc EN EL GÉNERO FEMENINO



*Chi cuadrado de Pearson = 3,799

**Chi cuadrado de Pearson = 4,378

*** Chi cuadrado de Pearson = 3,942

TABLA 2
CORRELACIÓN ENTRE HbA1c, EDAD, DURACIÓN DE LA DIABETES, INCIDENCIA DE NAC Y PARÁMETROS PARA EVALUAR NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR

	HbA1c	Edad	Duración de la DM
NAC	,796*	,617*	,891*
FC en reposo	,743*	,479*	,627*
Hipotensión ortostática	,770*	,536*	,778*
Intervalo QTc	,630*	,272**	,358*

* $P=0,000$. ** $P=0,03$

NAC: neuropatía autonómica cardiovascular

HbA1c: hemoglobina glicada

DM: diabetes mellitus

FC: frecuencia cardiaca