

# Microalbuminuria, Arritmia Ventricular y trastornos Disautonomicos de la Presión Arterial en Diabetes Mellitus Tipo 2

Jorge MITELMAN<sup>1</sup> Luisa GIMENEZ<sup>2</sup> Cláudio GONZALEZ<sup>3</sup> Luciano ACUÑA<sup>4</sup>

Relampa 78024-494

Mitelman J, Gimenez L, Gonzalez C, Acuña L. Microalbuminuria, arritmia ventricular y trastornos disautonomicos de la presión arterial en diabetes mellitus tipo 2. Relampa 2010;23(2):61-66.

**RESUMEN: Introducción:** La diabetes tipo 2 presenta manifestaciones disautonomicas precoces que son causa de arritmias y muerte súbita. **Objetivos:** Evaluar la asociación entre la presencia de micro albuminuria y manifestaciones de disautonomia tales como arritmias ventriculares tipo II de Lown y alteraciones de la presurometria (estado *non-dipper*) en diabéticos tipo 2 (DBT2). **Material y Métodos:** En un estudio observacional, transversal, se incorporaron Se incorporaron 121 pacientes con diabetes tipo 2 (edad media 51.7 + 9.2 años, 35.0% sexo masculino) y 120 controles (edad media 30.2 + 11.1 años; 35.5% sexo masculino). A todos ellos se los estudio con examen clínico, exámenes de laboratorio, ECG, monitoreo ambulatorio de la presión arterial, Holter y dosaje de microalbuminuria. **Resultados:** En los diabéticos, el estado *non-dipper* fue significativamente más frecuente cuando se compara con no diabéticos ( $p < 0.001$ ); también la presencia de arritmias y de microalbuminuria lo fue ( $p < 0.001$  en ambos casos). La presencia de microalbuminuria se registró con mas frecuencia en pacientes *non-dipper* (49% *dipper* vs 57% *non-dipper*)  $p < 0.001$ ; del mismo modo la proporción de arritmia ventricular fue mayor en *non-dipper* (5,8% vs 48,5%)  $p < 0.001$ . En el análisis multivariado por regresión logística, la presencia de arritmia se asoció significativamente con el estado *non-dipper* (OR: 5.81; IC95% 2.07-16.3;  $p < 0.001$ ) y con la edad (OR: 1.07 por año; IC95%: 1.02-1.11;  $p < 0.003$ ), pero no con la presencia de diabetes. **Discusión:** La denervación autonómica del corazón, primero parasimpática y luego simpática es una complicación de diabetes en el cual la neuropatía sería el origen de la isquemia silente y predeciría un riesgo aumentado en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Nuevas herramientas diagnosticas utilizadas precozmente facilitara un tratamiento adecuado.

**DESCRIPTORES:** diabetes tipo 2, disautonomia, arritmias, monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes no insulino-dependiente (DMNID) constituye uno de los mayores problemas de salud pública, debido al gran número de pacientes afectados y el riesgo de enfermedades asociadas,

fundamentalmente coronarias y vasculares. Diversos estudios confirmaron el mayor riesgo cardiovascular del diabético<sup>1-4</sup>.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: enfermedad coronaria aguda, muerte súbita e insu-

(1) Medico Jefe Cardiologia Hospital Alvarez Prosecretario de Ciencia y Tecnica IUCS - Fundacion HA Barcelo.

(2) Medica Investigadora Instituto Universitario de Ciencias de la Salud - Fundacion Barcelo.

(3) Medico Departamento de Farmacologia - Facultad de Medicina - Uba, Buenos Aires.

(4) Medico Instituto de Ciencias de la Salud - Facultad de Medicina - Fundacion Barcelo, Buenos Aires.

Dirección para correspondencia: Avenida Belgrano 2124 6° A. Capital Federal-Buenos Aires Argentina.

Trabalho submetido em 06/2010 e publicado em 06/2010.

ficiencia cardíaca<sup>5-8</sup>. La neuropatía autonómica cardiovascular constituye un factor de mal pronóstico en cuanto a mortalidad. A medida que se van comprometiendo las fibras eferentes pequeñas del sistema simpático se instala la disautonomía, la cual se presenta en los 5 años siguientes de iniciado este proceso, siendo su manifestación clínica principal la hipotensión ortostática, con una alta tasa de mortalidad de 50% a los tres años, siendo un tercio por muerte súbita<sup>9</sup>. El incremento del tono simpático inicial sería causa de arritmias<sup>10</sup>. La alteración de la percepción de los síntomas y no valorar los mismos por parte del paciente permite una mayor mortalidad sin el adecuado diagnóstico y tratamiento<sup>10</sup>. La alteración del comportamiento nocturno de la presión arterial en los diabéticos ha sido vinculado a la disfunción autonómica, evidenciable por el monitoreo ambulatorio de 24h de la presión arterial (MAPA)<sup>11</sup>.

Asimismo la micro albuminuria en diabéticos asociada a elevada morbimortalidad cardiovascular, relacionada con la disfunción autonómica<sup>12,13</sup>, podría estar vinculada con la presencia de arritmias ventriculares (AV) y alteraciones de la presión arterial. De lo expuesto surge la necesidad de contar con marcadores precoces de disautonomía una vez que es comprobable por alteraciones de la curva de presión arterial<sup>14-17</sup>.

## OBJETIVOS

Evaluar la asociación entre la presencia de micro albuminuria y manifestaciones de disautonomía, tales como arritmias ventriculares tipo II de Lown y alteraciones de la presurometría (estado *non-dipper*) en diabéticos tipo 2 (DBT2).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Población

En un estudio observacional, transversal, se incorporaron 121 pacientes con diabetes tipo 2 (edad media 51.7 ± 9.2 años, 35.0% sexo masculino) y 120 controles (edad media 30.2 ± 11.1 años; 35.5% sexo masculino). (Se consideraron diabetes tipo 2 aquellos que tuvieran glucemia plasmática preprandial >130 mg/dl, glucemia postprandial >180 mg/dl, HBA1C>7), sobrepeso (Body Mass Index) entre 25-35), hipertensión grado I y edad 35 a 55 años medicados con inhibidores de la enzima convertidora (IECA) (41) y aspirina; colesterol LDL <140 medicado con estatinas (10 mg).

Fueron excluidos del estudio los individuos que presentaron hipertensión arterial grado 2 (160-179/100-109) y HTA Grado 3 (> o igual de 180/110), (41), dislipemia (Colesterol total >240, LDL >140, HDL<40, triglicéridos > 200 mg/dl), (42,43); obesidad (considerando un Body Mass Index superior a 35), tabaquismo,

miocardiopatías, insuficiencia cardíaca (44), alcoholismo, embarazo, endocrinopatía u otro tipo de enfermedad con repercusión renal (nefropatías, insuficiencia renal, hematuria, infección urinaria). A toda la población incluida en el estudio se le efectuó examen clínico completo (con mediciones de presión de pie 1'2'3' después del cambio de posición), análisis de laboratorio de rutina, glucemia en ayunas, postprandial, hemoglobina glicosilada total, orina completa, dosificación de creatinina, coeficiente albúmina/creatinina, microalbuminuria, perfil lipídico completo (colesterol total, HDL y LDL colesterol, triglicéridos), electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma bidimensional, cicloergometría escaleriforme, estudio de Holter de 24 horas, monitoreo ambulatorio de 24 horas de la presión arterial (MAPA).

### Criterios de hipertensión arterial

Se considerarán hipertensos grado 1 - según guías de la OMS/SIH 1999 (41), modificado por el Joint Nacional Committee VII (guidelines for the Management of arterial hypertension), para mayores de 18 años, una Presión Sistólica de 140-159 mmHg y una presión diastólica de 90-99 mmHg reevaluado dentro de un período de 2 meses<sup>18</sup>.

### Descripción de los 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)<sup>19</sup>.

### Criterios de aceptabilidad del MAPA:

- Equipo con validación publicada de la AAMI y de BHS;
- Validación intraestudio: diferencia de promedios <10/5 mmHg (sistólica/diastólica);
- Número de mediciones válidas >70 en 24h y/o el 80% del total de mediciones;
- Mediciones erróneas: no más del 20%;
- Duración: 24h (un mínimo de 2 mediciones por hora);
- Actividad del día del estudio equiparable a la actividad habitual;
- Diario del paciente con información acerca de actividad, sueño y medicación en sus horarios.

### Criterio diagnóstico principal:

- Presión nocturna y ritmo circadiano de presión arterial (diferencia día/noche de presión arterial media < o igual 9 mmHg) en cuyo caso se trata de un ritmo circadiano de la presión alterado, configurando un patrón nondipper; inversión del patrón circadiano normal. Este

estudio será conducido según las normas de la Declaración de Helsinki<sup>20</sup> y los participantes debieron firmar un consentimiento informado por escrito en pleno conocimiento de los objetivos de la investigación, métodos a utilizarse, la duración de la misma y los beneficios y riesgos a que pudieran estar expuestos, firmado en presencia de un testigo y de uno de los investigadores. Se solicitó la autorización correspondiente a los comités de docencia e investigación, así como al comité de ética de la institución.

**Detección de microalbuminuria:** Se utilizó el ensayo inmuno turbidimétrico para la determinación cuantitativa, tomándose como valores de microalbuminuria entre 30-300 mg/24h (ELISA de Roche Diagnostics). Se controló que la toma fuese realizada correctamente sin actividad física durante el período de recolección con la entrega total del volumen de orina, evitando la contaminación vaginal las mujeres. La presencia de microalbuminuria fue confirmada en dos estudios positivos, de tres determinaciones.

**Métodos estadísticos:** Las diferencias univariadas entre grupos de datos cualitativos fueron evaluadas a través del empleo del test de Chi2 con corrección de Yates. Las diferencias entre grupos de datos cuantitativos fueron exploradas mediante el test t de Student para muestras independientes. Para el análisis multivariado de los datos se empleó la técnica de regresión logística múltiple (quasi-Newton; modelo de máxima verosimilitud). Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ , para dos colas.

Los software empleados fueron: CSS/Statistica, StatSoft, Tulsa, USA, 1993; Epi Info versión 6.0.

## RESULTADOS

En los diabéticos, el estado *non-dipper* fue significativamente más frecuente cuando se compara con no diabéticos ( $p < 0.001$ ), (tabla 1); también la presencia de arritmias y de microalbuminuria lo fue ( $p < 0.001$  en ambos casos). La presencia de microalbuminuria se registró con más frecuencia en pacientes *non-dipper* (49% *dipper* vs. 57% *non-dipper*;  $p < 0,001$ ); del mismo modo la proporción de arritmia ventricular fue mayor en *non-dipper* (5,8% vs. 48,5%;  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariado por regresión logística, la presencia de arritmia se asoció significativamente con el estado *non-dipper* (OR: 5.81; IC95% 2.07-16.3;  $p < 0.001$ ) y con la edad (OR: 1.07 por año; IC95%: 1.02-1.11;  $p < 0.003$ ), pero no con la presencia de diabetes (tabla 2). En cambio, la presencia de microalbuminuria se asoció con el estado *non-dipper* (OR: 14.1; IC95%: 5.36-37.06;  $p < 0.001$ ) y con la Diabetes (OR: 7.31; IC95%: 1.57-34.15;  $p < 0.02$ ), (tabla 3). En el modelo multivariado por regresión logística fue posible detectar una interacción entre diabetes y estado *non-dipper* (OR: 15.4; IC95%: 5.61-42.2;  $p < 0.001$ ).

**TABLA 1**  
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

	Diabéticos 2	Controles	P
Edad (X +/-5)	51.7 ± 9.2 años	30.2 ± 11.1 años	<0.001
Sexo (M)	42	43	0.962
Presencia de MA (%)	23.1	1.7	<0.001
Arritmias ventriculares (%)	19.8	4.2	<0.001
Estado <i>Non-Dipper</i> (%)	27.3	1.7	<0.001

**TABLA 2**  
ARRITMIA. VENTRICULAR TIPO II DE LAWN.  
ASOCIACIÓN CON ESTADO NON-DIPPER ANÁLISIS  
MULTIVARIADO (REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE)

Variable	Odds Ratio	95% CI
<i>Non-Dipper</i>	5,8056	2,0672 a 16,3050
Edad	1,0664	1,0212 a 1,1137
Microalb	3,0256	1,0280 a 8,9051

**TABLA 3**  
MICRO ALBUMINURIA. ASOCIACIÓN CON  
DIABETES TIPO 2 Y ESTADO *NON-DIPPER*

Variable	Odds Ratio	95% CI
DM	7,3135	1,5662 a 34,1501
<i>Non-Dipper</i>	14,0928	5,3590 a 37,0605

## DISCUSIÓN

Este estudio evidenciaría que pacientes con diabetes tipo 2 presentarían relación con el estado *non-dipper*. Esta circunstancia estaría de acuerdo con lo publicado recientemente en la literatura científica<sup>21-27</sup>.

Aunque estas observaciones se basan en un grupo de pacientes con un grado de enfermedad diabética mucho más avanzado que en el nuestro, en los hallazgos en nuestra población también constaría la presencia de disautonomía en forma precoz con el monitoreo ambulatorio de presión arterial. La importancia de la utilización de diferentes marcadores de disautonomía en pacientes diabéticos derivaría de la potencial implicación pronóstica de estos hallazgos<sup>28,29</sup>.

Actualmente se utiliza la combinación de diferentes técnicas diagnósticas para estratificar el riesgo de los pacientes con disautonomía<sup>28</sup>. Sin embargo, hasta ahora, la identificación de los pacientes con disautonomía y perfil de alto riesgo continúa siendo un desafío. La presencia de disautonomía se detecta con más frecuencia en pacientes con diabetes tipo 2 en nuestro estudio. Investigaciones con seguimientos a largo plazo y con amplias poblaciones de pacientes establecieron que la presencia de disautonomía en pacientes diabéticos constituiría un factor de riesgo de muerte súbita. Por otro lado, es importante señalar que los pacientes diabéticos mostraron presencia de arritmia y microalbuminuria en forma más frecuente

y significativa. La presencia de microalbuminuria podría tener su origen en la pérdida de la autorregulación renal de causa autonómica, e investigadores del estudio de evaluación de la prevención de desenlaces cardiacos<sup>17</sup> han confirmado que su presencia se asociaba al riesgo de muerte cardiovascular, así como otros autores considerarían su hallazgo como un marcador de alteración autonómica precoz.

Las arritmias estuvieron asociadas en nuestro trabajo a la diabetes tipo 2 y con la presencia de microalbuminuria.

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

El score de ELWIS, et al.<sup>9</sup> ayuda a identificar a los pacientes con un perfil de riesgo alto de presentar disautonomía, pero las pruebas utilizadas son observador dependientes<sup>28,29</sup>.

La utilización de nuevas herramientas diagnósticas para detectar precozmente disautonomía permitiría evitar las complicaciones y consecuencias severas de esta alteración muy frecuente en los pacientes diabéticos no insulínicos dependientes.

En un trabajo anterior de nuestra autoría las alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca detectadas por Holter de 24h estuvieron presentes más frecuentemente en los diabéticos que en los controles.

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 microalbuminuria, trastornos disautonomicos de la presión arterial y arritmias ventriculares constituyen un marcador confiable, precoz e indicativo de cardioneuropatía autonómica diabética. De ser así tendría implicancias no sólo diagnósticas sino también terapéuticas.

Relampa 78024-494

---

Mitelman J, Gimenez L, Gonzalez C, Acuña L. Microalbuminuria, ventricular arrhythmias and dysautonomic disorders of the blood pressure in type 2 diabetes mellitus. *Relampa* 2010;23(2):61-66.

**ABSTRACT: Introduction:** Type 2 diabetes presents early dysautonomic manifestations that are the cause of arrhythmias and sudden death. **Objective:** The paper evaluates the association between microalbuminuria and the manifestations of dysautonomia such as, ventricular arrhythmias (Lown's classification II) and the alterations of the pressurometry (non-dipper state) in type 2 diabetes (DBT2). **Materials and Methods:** In an observational and transverse study, 121 patients were incorporated with type 2 diabetes (average age 51.7 + 9.2 years, 35.0% male) and 120 control patients (average age 30.2 + 11.1 years; 35.5% male). All of them were studied with a clinical study, laboratory tests, ECG, ambulatory blood pressure monitoring, Holter and a dose of microalbuminuria. **Results:** In the diabetic patients, the "non-dipper" state was significantly more frequent when compared with the non-diabetic patients ( $p < 0.001$ ) as was also the presence of arrhythmias and microalbuminuria ( $p < 0.001$  in both cases). The presence of microalbuminuria was registered with more frequency in non-dipper patients (49% dipper vs. 57% non-dipper)  $p < 0.001$ ; at the same time the proportion of ventricular arrhythmia was greater in the non-dipper patients (5.8% vs. 48.5%)  $p < 0.001$ . In the multivariate logistic regression analysis, the presence of arrhythmia was significantly associated with the non-dipper state (OR: 5.81; IC95% 2.07-16.3;  $p < 0.001$ ) and with the age (OR: 1.07 per year; IC95%: 1.02-1.11;  $p < 0.003$ ), but not with the presence of diabetes. **Discussion:** The autonomic denervation of the heart, first parasympathetic and then sympathetic is a complication of diabetes in which the neuropathy would be the origin of the silent ischemia and would predict an increased risk in the delicacy and cardiovascular mortality. Using new diagnostic tools earlier in the detection would facilitate for a more adequate treatment.

**DESCRIPTORS:** type 2 diabetes, dysautonomia, arrhythmias, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

---

Mitelman J, Gimenez L, Gonzalez C, Acuña L. Microalbuminúria, arritmia ventricular e transtornos disautonômicos da pressão arterial no diabetes mellitus tipo 2. *Relampa* 2010;23(2):61-66.

**RESUMO: Introdução:** O diabetes tipo 2 apresenta manifestações disautonômicas precoces que são causa de arritmias e morte súbita. **Objetivos:** Avaliar a associação entre a presença de microalbuminúria e manifestações de disautonomia, tais como arritmias ventriculares tipo II de Lown e alterações da pressurometria (estado *non-dipper*) em diabéticos tipo 2 (DBT2). **Material e Métodos:** Em um estudo observacional, transversal, 121 pacientes com diabetes tipo 2 foram incluídos (idade média 51,7 + 9,2 anos, 35,0% sexo masculino) e 120 controles (idade média 30,2 + 11,1 anos, 35,5% sexo masculino). Todos eles foram estudados por meio de exame clínico, exames de laboratório, ECG, monitoração ambulatorial da pressão arterial, Holter e dosagem de microalbuminúria. **Resultados:** Nos diabéticos, o estado *non-dipper* foi significativamente mais frequente quando comparado com não diabéticos ( $p < 0,001$ ); também a presença de arritmias e de microalbuminúria foi mais frequente ( $p < 0,001$  em ambos os casos). A presença de microalbuminúria foi registrada com mais frequência em pacientes *non-dipper* (49% *dipper* vs. 57% *non-dipper*),  $p < 0,001$ ; do mesmo modo, a proporção de arritmia ventricular foi maior em *non-dipper* (5,8% vs. 48,5%),  $p < 0,001$ . Na análise multivariada por regressão logística, a presença de arritmia se associou significativamente ao estado *non-dipper* (OR: 5,81; IC95% 2,07-16,3;  $p < 0,001$ ) e à idade (OR: 1,07 por ano; IC95%: 1,02-1,11;  $p < 0,003$ ), mas não à presença de diabetes. **Discussão:** A denervação autonômica do coração, primeiro parassimpática e depois simpática, é uma complicação do diabetes na qual a neuropatia seria a origem da isquemia silente e prediria um risco aumentado da morbidez e mortalidade cardiovascular. Novas ferramentas diagnósticas utilizadas precocemente facilitarão um tratamento adequado.

**DESCRITORES:** diabetes tipo 2, disautonomia, arritmias, monitoramento ambulatorial da pressão arterial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - 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.
- 2 - Thom TJ. Costo económico de las neoplasias, arteriosclerosis y diabetes en los Estados Unidos. *In Vivo* 1996;10:255-60.
- 3 - Simon D. Epidémiologie du diabète de type II. Eléments de prévention. *Rev Prat* 1992;42:979-83.
- 4 - Zimmet P. Type II (non-insulin-dependent) diabetes. An epidemiological overview. *Diabetologia* 1982;22:399-411.
- 5 - Scherthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31:S3-S13.
- 6 - Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;241: 2035-8.
- 7 - Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1995;18(6):301-5.
- 8 - Julien J. Cardiac complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Comp* 1997;11:123-30.
- 9 - 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.
- 10 - 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.
- 11 - Collins R, Peto R, Mac Mahon S, Herbert P. 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.
- 12 - Smulders Y, Jager A, Gerriten J, et al. Cardiovascular autonomic function is associated with (Micro) Albuminuria in elderly caucasian subjects with impaired glucose tolerance or type 2 Diabetes. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2000;23:1369-74.
- 13 - Haffner SM, Stern MP, Gruber KK, et al. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in non diabetic subjects? *Arteriosclerosis* 1990; 10:727-31.
- 14 - Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals. *JAMA* 2001;286: 421-6.
- 15 - Schettini C, Bianchi M, Nieto F, et al. Ambulatory blood pressure normality and comparison with other measurements. Hypertension Working Group. *Hypertension* 1999;34:818-25.
- 16 - Malcolm J, Arnold O, Yusuf S, Young J. The Heart Outcomes Prevention Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 17 - Malcolm J, Arnold O, Yusuf S, Young J. Heart Outcomes



- Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
- 18 - Mancia G, Guy B, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- 19 - Lown B, Graboys R. Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1977; 39:910.
- 20 - Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86:650-1.
- 21 - Pfeifer M, Schumer MP. Cardiovascular autonomic neuropathy: where have we been and where are we going? *Diabetes Care* 1994;17:1545-46.
- 22 - Winocour PH, Dhar H, Anderson DC. The relationship between autonomic neuropathy and urinary sodium and albumin excretion in insulin-treated diabetics. *Diabet Med* 1986;3(5):436-40.
- 23 - Poulsen PL, Ebbehøj E, Hansen KW, Mogensen CE. 24-h blood pressure and automatic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. *Diabetologia* 1997;40(6):718-25.
- 24 - Schumer MP, Joyner SA, Pfeifer MA. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum* 1998; 11(4):227-31.
- 25 - Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in post infarctions patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-9.
- 26 - Goldstien DS, Holmes C, Cannon RO, Einsenhofer G, Kopin IJ. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med* 1997;336(10):696-702.
- 27 - 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.
- 28 - 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.
- 29 - Ducher M, Cerutti K, Gustin MP, et al. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1999;22:388-93.