

## Correlação entre a Variabilidade da Pressão Arterial de Muito Curto Prazo e Curto Prazo em Indivíduos Diabéticos-Hipertensos e Saudáveis

*Correlation between Very Short and Short-Term Blood Pressure Variability in Diabetic-Hypertensive and Healthy Subjects*

Karina R. Casali,<sup>1</sup> Beatriz D. Schaan,<sup>2,4</sup> Nicola Montano,<sup>3</sup> Daniela Massierer,<sup>4</sup> Flávio M.F. Neto,<sup>5</sup> Gabriela H. Teló,<sup>2</sup> Priscila S. Ledur,<sup>2</sup> Marília Reinheimer,<sup>5</sup> Graciele Sbruzzi,<sup>1</sup> Miguel Gus<sup>4</sup>

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC);<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul;<sup>2</sup> L. Sacco Hospital - University of Milan, Milan - Itália;<sup>3</sup> Divisão de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre;<sup>4</sup> Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS - Brasil<sup>5</sup>

### Resumo

**Fundamento:** A variabilidade da pressão arterial (PA) pode ser avaliada por meio da monitorização ambulatorial da PA em 24 horas (MAPA-24h), mas sua concordância com os resultados da medição da PA digital (MPAD) ainda não foi estabelecida.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi comparar os parâmetros da variabilidade a curto prazo (MAPA-24h) com a variabilidade da PA a muito curto prazo (MPAD) em sujeitos saudáveis (C) e diabéticos-hipertensos (DH).

**Métodos:** Estudo transversal com 51 sujeitos DH e 12 sujeitos C que se submeteram a MAPA-24h [extraíndo *time rate*, desvio padrão (SD) e coeficiente de variação (CV)] e registro batimento-a-batimento em repouso e após manobra de manobra de ortostatismo ativo [MPAD, extraíndo parâmetros de variabilidade da PA e da frequência cardíaca (FC) no domínio da frequência, análise espectral por modelagem autoregressiva]. O coeficiente de correlação de postos de Spearman foi utilizado para correlacionar os parâmetros de variabilidade de PA e FC obtidos tanto da MPAD quanto da MAPA-24h (dividida em dia, noite e total). A significância estatística foi estabelecida em  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Houve uma variação circadiana dos níveis de PA nos grupos C e DH; A PA sistólica e a taxa de tempo foram maiores em indivíduos DH em todos os períodos avaliados. Em indivíduos C, foram apresentadas altas correlações positivas entre o índice de taxa de tempo (MAPA-24h) e o componente de baixa frequência (LF, do inglês *low frequency*) da variabilidade de curto prazo (MPAD, total,  $R = 0,591$ ,  $p = 0,043$ ); desvio padrão (MAPA-24h) com o componente de LF VPA (MPAD, total,  $R = 0,608$ ,  $p = 0,036$ ), coeficiente de variação (24h-ABPM) com VPA total (MPAD, dia,  $-0,585$ ,  $p = 0,046$ ) e índice alfa (MPAD, dia,  $-0,592$ ,  $p = 0,043$ ), taxa de tempo (MAPA-24h) e delta LF/HF (MPAD, total,  $R = 0,636$ ,  $p = 0,026$ ; dia  $R = 0,857$ ,  $p < 0,001$ ). Os registros obtidos dos pacientes DH apresentaram correlações positivas fracas.

**Conclusões:** Os índices obtidos a partir da MAPA-24h (total, durante o dia) refletem a variabilidade da PA e da FC avaliada pela MPAD em indivíduos saudáveis, o que não se aplica a indivíduos DH. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):157-165)

**Palavras-chave:** Hipertensão; Diabetes Mellitus Tipo 2; Sistema Nervoso Autônomo; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

### Abstract

**Background:** Blood pressure (BP) variability can be evaluated by 24-hour ambulatory BP monitoring (24h-ABPM), but its concordance with results from finger BP measurement (FBPM) has not been established yet.

**Objective:** The aim of this study was to compare parameters of short-term (24h-ABPM) with very short-term BP variability (FBPM) in healthy (C) and diabetic-hypertensive (DH) subjects.

**Methods:** Cross-sectional study with 51 DH subjects and 12 C subjects who underwent 24h-ABPM [extracting time-rate, standard deviation (SD), coefficient of variation (CV)] and short-term beat-to-beat recording at rest and after standing-up maneuvers [FBPM, extracting BP and heart rate (HR) variability parameters in the frequency domain, autoregressive spectral analysis]. Spearman correlation coefficient was used to correlate BP and HR variability parameters obtained from both FBPM and 24h-ABPM (divided into daytime, nighttime, and total). Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

**Results:** There was a circadian variation of BP levels in C and DH groups; systolic BP and time-rate were higher in DH subjects in all periods evaluated. In C subjects, high positive correlations were shown between time-rate index (24h-ABPM) and LF component of short-term variability (FBPM, total,  $R = 0.591$ ,  $p = 0.043$ ); standard deviation (24h-ABPM) with LF component BPV (FBPM, total,  $R = 0.608$ ,  $p = 0.036$ ), coefficient of variation (24h-ABPM) with total BPV (FBPM, daytime,  $-0.585$ ,  $p = 0.046$ ) and alpha index (FBPM, daytime,  $-0.592$ ,  $p = 0.043$ ), time rate (24h-ABPM) and delta LF/HF (FBPM, total,  $R = 0.636$ ,  $p = 0.026$ ; daytime  $R = 0,857$ ,  $p < 0.001$ ). Records obtained from DH showed weak positive correlations.

**Conclusions:** Indices obtained from 24h-ABPM (total, daytime) reflect BP and HR variability evaluated by FBPM in healthy individuals. This does not apply for DH subjects. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(2):157-165)

**Keywords:** Hypertension; Diabetes Mellitus, Type 2; Autonomic Nervous System; Blood Pressure Monitoring, Ambulatory.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Gabriela Teló •

Rua Ramiro Barcelos, 2400 - 2º andar sala 218. CEP 90035-003, Santana, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: gabitelo@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 19/05/2017, revisado em 02/07/2017, aceito em 21/07/2017

DOI: 10.5935/abc.20180020

### Introdução

A variabilidade da pressão arterial (PA) resulta da interação entre os estímulos ambientais externos, o sistema vascular e a autorregulação biológica da circulação.<sup>1</sup> As anormalidades na variabilidade da PA, avaliadas pela monitorização ambulatorial contínua intra-arterial da PA, estão associadas a resultados desfavoráveis em indivíduos normotensos e hipertensos.<sup>2-4</sup> Métodos não-invasivos, como a medição da pressão digital (MPAD), são boas alternativas à monitorização invasiva da PA, uma vez que são estimativas não-invasivas precisas da PA radial contínua entre cada batimento, fornecendo dados que podem estimar a variabilidade da PA a muito curto prazo.<sup>5,6</sup> Além disso, os registros entre cada batimento permitem a extração de informações sobre a variabilidade da frequência cardíaca (FC) que está diretamente relacionada ao comprometimento do controle autonômico cardíaco<sup>7,8</sup> e associada a resultados desfavoráveis tanto na população geral<sup>9</sup> quanto na diabética.<sup>10</sup> No entanto, devido a razões práticas e econômicas, esse método não pode ser rotineiramente utilizado na avaliação de pacientes ambulatoriais.

O desenvolvimento de monitorização ambulatorial da PA não invasiva de 24 horas (MAPA-24h), com leituras múltiplas ao longo do dia e da noite, possibilitou a realização de estimativas de curto prazo da variabilidade da PA por meio de diversos índices possíveis.<sup>11</sup> Entretanto, existem diferenças importantes entre a variabilidade da PA obtida a partir de registros realizados entre cada batimento e os obtidos por MAPA-24h. Além da duração da série – a muito curto prazo (MPAD) ou a curto prazo (MAPA-24h) –, séries de PA obtidas pela MPAD permitem estudar a variabilidade entre cada batimento, enquanto as séries MAPA-24h são amostradas a cada 10-15 minutos dentro de 24 horas.<sup>6</sup> Embora os métodos não-invasivos de aferição a cada batimento permitam detectar oscilações rápidas resultantes de variações entre as batimentos, não apresentam eficiência para acessar ondas muito lentas em séries curtas. O método MAPA-24h, por sua vez, só detecta variações lentas.<sup>12,13</sup> Como ambos os métodos fornecem informações sobre sinais de PA provenientes do mesmo sistema cardiovascular, espera-se uma correlação entre componentes oscilatórios de bandas sobrepostas obtidas a partir da MPAD e da MAPA-24h. No entanto, estudos sobre a associação entre a variabilidade da PA avaliada por índices MAPA-24h e danos nos órgãos-alvo mostraram resultados contraditórios.<sup>4,14</sup>

Nosso artigo teve como objetivo comparar três parâmetros diferentes da variabilidade da PA a curto prazo na MAPA-24h, com variabilidade da PA a muito curto prazo medida por índices obtidos da MPAD em indivíduos saudáveis e em uma população com alto risco cardiovascular, composta por indivíduos DH.

### Métodos

#### Desenho do estudo e população

Este estudo transversal foi realizado no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS), um hospital terciário de ensino, e no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Fundação Universitária de Cardiologia, de janeiro de 2009 a

dezembro de 2012. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de ambas as Instituições (n<sup>os</sup> 0469.0.001.000-08 e 4313/09, respectivamente), que são credenciadas pelo Escritório de Proteção à Pesquisa Humana como um Conselho de Revisão Institucional, de acordo com os princípios delineados na Declaração de Helsinque. Após a aprovação do protocolo, todos os sujeitos assinaram um termo de consentimento informado para a participação no estudo. Pacientes adultos de ambos os sexos entre 18 e 65 anos com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 foram convidados a participar do estudo (grupo DH). O grupo controle (C) consistiu de sujeitos hígidos, ou seja, sem diagnóstico ou uso de medicação para hipertensão e diabetes.

#### Avaliação clínica

Os pacientes foram submetidos à coleta de dados demográficos e clínicos de base. O diabetes mellitus foi definido por dois resultados de glicose plasmática em jejum  $\geq 126$  mg/dl ou pelo uso de agentes antidiabéticos ou histórico pessoal de diabetes. A pressão arterial foi medida com um esfigmomanômetro aneroide no ambulatório e os valores médios foram estimados após a média de duas medidas. O tamanho do manguito foi selecionado de acordo com a circunferência do braço. A hipertensão foi definida por pressão arterial média  $\geq 140/90$  mmHg ou pelo uso de medicação anti-hipertensiva. Após a coleta de dados de linha de base, os sujeitos foram distribuídos aleatoriamente para avaliações, sendo submetidos pela primeira vez à MAPA-24h ou à MPAD. O intervalo entre os dois exames não era superior a 15 dias.

#### Avaliação de variabilidade da pressão arterial a curto prazo (MAPA-24h)

Todos os indivíduos foram submetidos a uma MAPA-24h em um dia útil normal, com o uso de um monitor Spacelabs 90207 (Spacelabs, Redmond, WA). As medições foram obtidas a cada 15 minutos das 7 da manhã às 11 da noite, e a cada 20 minutos a partir das 11 da noite às 7 da manhã para completar as 24 horas do período estipulado para o estudo. O tamanho do manguito foi selecionado de acordo com a circunferência do braço dos sujeitos.<sup>14</sup>

Com base nos resultados da MAPA-24h, as pressões sistólica (PAS) e diastólica (PAD) médias durante as 24 horas foram calculadas para cada paciente. Foram considerados três parâmetros diferentes da variabilidade da PAS: 1) índice de taxa de tempo (taxa de variação da PAS ao passar do tempo em mmHg/min, definida como os primeiros valores derivativos da PAS divididos pelo tempo); 2) coeficiente de variação da PAS em 24 horas (DP/pressão média  $\times 100\%$ ); e 3) desvio padrão médio da PAS de 24 horas. O índice de taxa de tempo permite o cálculo da soma dos coeficientes angulares e visa medir o quão rápido ou lento e em que direção os valores da PAS mudam. A medida foi calculada por meio da seguinte fórmula, onde R é a taxa de variabilidade da PA ao longo do tempo (considerando as diferenças entre as medidas de PA em cada intervalo de tempo) e N é o número de registros:<sup>15</sup>

$$R = |\bar{r}| = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} |r_i|}{N-1}$$

Além disso, considerando as variações circadianas da PA e possíveis diferenças entre os parâmetros das MAPA-24h diurnas e noturnas, os dados foram divididos em dia e noite de acordo com os relatórios dos pacientes e foram analisados separadamente, considerando ambos os períodos. As diferenças de comportamento circadiano foram calculadas subtraindo-se os valores do período noturno dos valores diurnos para cada parâmetro.

### Avaliação da variabilidade da pressão arterial de muito curto prazo (MPAD)

A pressão arterial foi gravada de forma contínua entre cada batimento, com base no sistema FINAPRES (Ohmeda 2300, Monitoring Systems, Englewood, CO, EUA).<sup>16</sup> Neste método, a onda de pressão pode ser monitorada continuamente por um sensor colocado no dedo médio não dominante do paciente, detectando pequenas oscilações apenas. O protocolo experimental teve medidas em dois estágios diferentes: dez minutos em repouso em uma posição sentada e dez minutos após a manobra de ortostatismo ativo (ativação simpática).

O sinal da PA foi digitalizado pelo sistema CODAS (Computer Operated Data Acquisition Software; DATAQ, Instruments, AKRON, OH, USA), com amostragem de 1 kHz e analisado para cada condição. Os tacogramas de intervalos de pulsos (IP) e as séries de sistogramas arteriais sistólicos (AS) foram construídos por meio do algoritmo de Windaq/DATAQ, que identifica os picos sistólicos a partir das ondas da PA. As séries de sistogramas e tacogramas foram analisadas por análise espectral (análise de domínio de frequência) com o uso de um modelo autorregressivo aplicado a intervalos estacionários, que foram selecionados em cada condição de segmento. A estacionariedade de cada série de tempo foi testada como relatado anteriormente.<sup>17</sup> As variações de PA e FC a curto prazo foram avaliadas com base em análises de sistogramas e tacogramas, respectivamente.

Em humanos, a análise de domínio de frequência considera três bandas distintas: alta frequência (*high frequency* - HF), que inclui o intervalo entre 0,15 Hz e 0,4 Hz; baixa frequência (*low frequency* - LF) entre 0,04 Hz e 0,15 Hz; e muito baixa frequência (*very low frequency* - VLF), inferior a 0,04 Hz.<sup>18,19</sup> A mesma análise foi aplicada às séries de tacograma. Entre os parâmetros obtidos por análise de domínio de frequência, os componentes de LF e HF são distinguidos por significância fisiológica. Eles estão principalmente relacionados a modulações cardíacas simpáticas e parassimpáticas, respectivamente; a relação entre eles – índice LF/HF – está relacionada ao equilíbrio simpático-vagal.<sup>20</sup> E os poderes absolutos dos componentes LF e VLF estão predominantemente relacionados à modulação simpática vascular e à modulação do sistema renina-angiotensina na PAS, respectivamente.<sup>1</sup> O índice alfa foi obtido a partir da raiz quadrada da razão entre os componentes LF do tacograma e do sistograma quando a coerência – avaliada por correlação espectral – foi maior que 0,5 entre as bandas<sup>21</sup> e expressou sensibilidade barorreflexa espontânea. Todas as séries foram analisadas por um pesquisador treinado que também estava cego às condições e aos sujeitos.

Os índices Delta foram calculados para a variabilidade de FC (VFC), índice de LF/HF e componente LF da VPA,

com o uso de valores variáveis antes (repouso) e após a manobra de ortostatismo ativo (ativação simpática, AS) para a normalização, da seguinte forma:

$$\text{Delta} = \frac{\text{AS} - \text{REPOUSO}}{\text{REPOUSO}}$$

Esses índices foram previamente propostos para quantificar as respostas autonômicas à manobra de suspensão.<sup>22,23</sup>

### Medições bioquímicas

As amostras de sangue venoso para medições bioquímicas foram coletadas após 12 horas de jejum. A glicose plasmática foi determinada pelo método da glicose oxidase, a creatinina sérica pela reação de Jaffé e a hemoglobina glicada (HbA1c) por HPLC de permuta iônica (analisador Merck-Hitachi L-9100 HbA1c, Merck, Darmstadt, Alemanha). O colesterol sérico e os triglicerídeos foram medidos por métodos enzimáticos colorimétricos (Merck Diagnostica, Darmstadt, Alemanha, Boehringer Mannheim, Buenos Aires, Argentina) e colesterol HDL por meio de um método direto homogêneo (autoanalisador, ADVIA 1650). O colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) foi calculado por meio da fórmula de Friedewald.<sup>24</sup>

### Análise estatística

Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou medianas e intervalos interquartis, de acordo com gráficos de normalidade com testes e porcentagens. Para a comparação das variáveis entre os grupos foram utilizados os testes chi-quadrado de Pearson, *t* de Student não pareado, soma de pontos Mann-Whitney, ANOVA de duas vias com medidas repetidas ou análise de variância para medidas repetidas de Friedman e Student-Newman-Keuls post hoc, conforme indicado. A correlação entre os diferentes índices obtidos por MAPA-24h e MPAD foi analisada pelo coeficiente de correlação de Spearman. As correlações eram consideradas apenas para discussão se fossem estatisticamente significativas e representassem tamanhos de grande efeito, conforme definido por um coeficiente de correlação de 0,50 ou superior.<sup>25</sup> Todas as análises estatísticas foram realizadas com o pacote de software estatístico SPSS versão 17.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A significância estatística foi definida em  $p < 0,05$ .

### Resultados

Doze indivíduos saudáveis (C) e 73 pacientes DH foram selecionados. Todos os C e 51 DH tinham dados completos de MAPA-24h e MPAD. Os controles eram compostos por indivíduos de  $51,7 \pm 8,1$  anos com 50% de homens. O grupo DH apresentava  $57,3 \pm 8,1$  anos e era formado por 12% de homens. Nesse grupo, 54,9% tinham a PA no consultório bem controlada ( $< 130/80$  mmHg) e 35,8% tinham bom controle metabólico (HbA1c  $< 7,0\%$ ). As características clínicas são mostradas na Tabela 1.

Os resultados da variabilidade da PA a curto prazo (MAPA-24h) são apresentados na Figura 1. Houve diferenças entre os índices obtidos a partir dos períodos total, diurno e noturno para grupos C e DH, confirmando as variações

Tabela 1 – Características clínicas de sujeitos controles (C) e diabéticos-hipertensos (DH)

Variáveis	Controles (n = 12)	Diabéticos-hipertensos (n = 51)	p
Idade (anos)	51,6 ± 4,4	57,3 ± 8,1	0,011
Masculino	6 (50,0)	11 (20,8)	0,065
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,5 ± 2,3	30,5 ± 4,2	< 0,001
PAS no consultório (mmHg)	116,0 ± 8,2	139,2 ± 17,2	< 0,001
PAD no consultório (mmHg)	77,0 ± 5,0	80,9 ± 11,9	0,086
Duração da diabetes (anos)	-	6,9 (3,0-10,0)	
Glicemia de jejum (mg/dL)	-	156,5 ± 55,1	
HbA1c (%)	-	8,2 ± 2,0	
Colesterol total (mg/dl)	-	181,2 ± 32,6	
Colesterol HDL (mg/dl)	-	42,6 ± 13,2	
Triglicerídeos (mg/dl)	-	180,5 (132,8 – 248,5)	
Creatina (mg/dl)	-	0,82 ± 0,2	
Microalbuminúria (> 17 µg/min)	-	14 (27,4)	

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade; FBPM: Short-Term Blood Pressure. As variáveis contínuas são expressas como média ± desvio padrão ou intervalo mediano e interquartil (p25-p75) e percentis. Variáveis categóricas são expressas como número (%). As comparações foram testadas pelo teste chi-quadrado de Pearson e pelo teste t de Student.

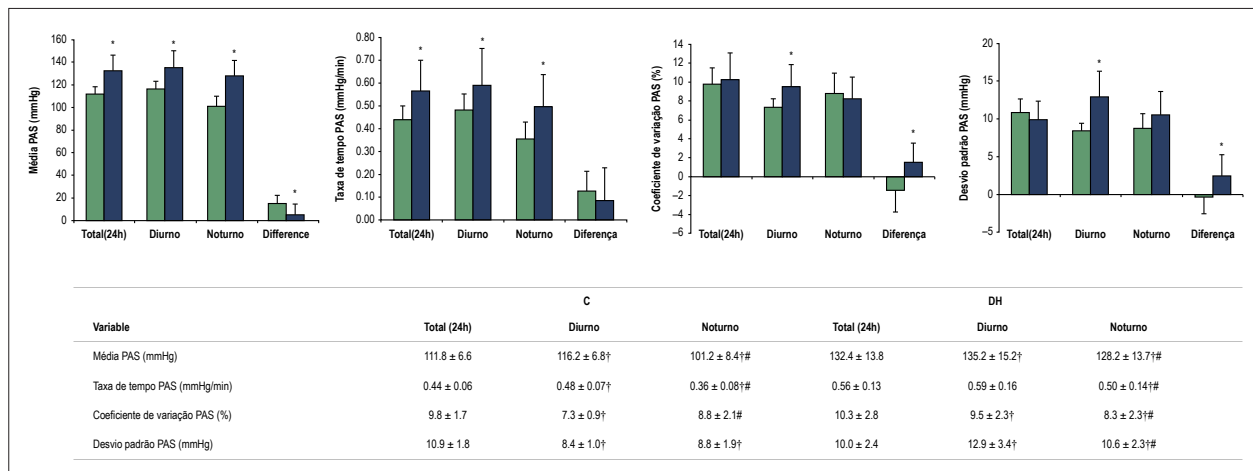


Figura 1 – Variabilidade a curto prazo da PA (MAPA-24h). Os dados são exibidos como média ± DP, pressão arterial sistólica. Análise usando registros de 24 horas (total) divididos em períodos diurnos e noturnos. O gráfico mostra uma comparação entre os grupos de controles (C, barras verdes) e diabéticos-hipertensos (DH, barras azuis), incluindo também diferenças de comportamento circadiano calculadas pela subtração de valores noturnos de valores diurnos (Diferença representada pelas últimas barras de cada gráfico). \*p < 0,05 vs. C, teste t de Student. A tabela mostra todos os valores comparados pela análise de variância em classificação de Friedman para medidas repetidas, Student-Newman-Keuls post hoc. † p < 0,05 vs. período total; # p < 0,05 vs. período diurno.

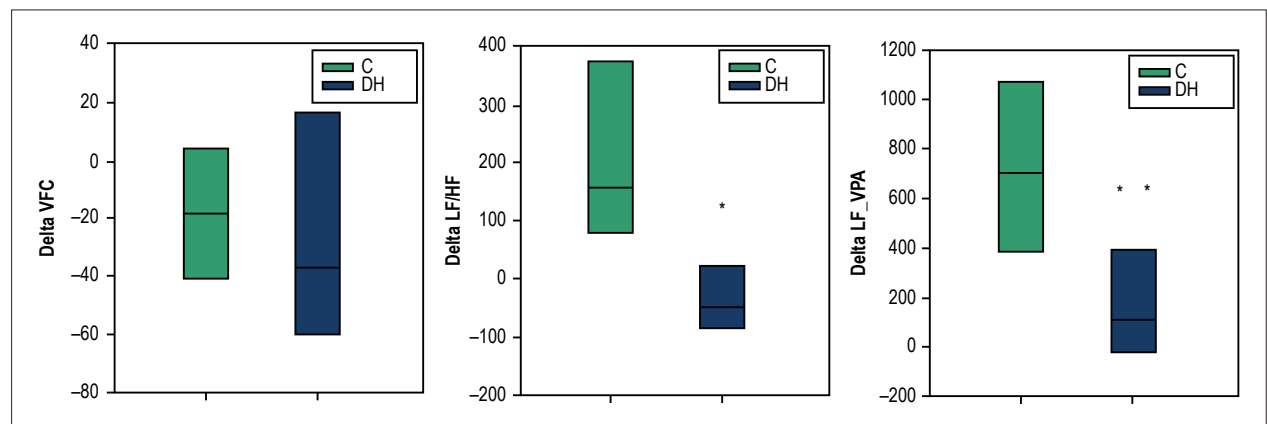
circadianas esperadas e justificando a divisão em períodos. As comparações entre os grupos C e DH são representadas pelo gráfico de barras, que mostra PAS e taxa de tempo mais alta obtida das aferições feitas no grupo DH para todos os períodos avaliados. A média do desvio padrão e o coeficiente de variação da PAS de 24 horas foram diferentes entre C e DH apenas durante o dia. As diferenças de comportamento circadiano, calculadas pela subtração dos valores noturnos dos valores diurnos, mostram uma redução menor da PAS média na noite em pacientes DH, em comparação com os controles. As diferenças obtidas para o coeficiente de variação e a média do desvio padrão da PAS de 24 horas foram positivas no grupo DH, negativas no grupo C e diferentes entre os grupos.

Os resultados da variabilidade da PA a curto prazo e da variabilidade da FC (MPAD) obtidos por análise espectral são apresentados na Tabela 2. Como esperado, a PA foi maior em pacientes DH do que no grupo C em repouso e após a manobra de ortostatismo ativo. A variabilidade da frequência cardíaca, o componente LF da VFC e o índice alfa foram menores em pacientes DH do que no grupo C. A manobra de ortostatismo ativo, aplicada para induzir a ativação simpática, resultou em diferenças para todos os componentes da variabilidade de FC, mostrando a resposta esperada a essa manobra em ambos grupos. No entanto, a variabilidade da PA não mudou após a manobra em indivíduos DH e o índice alfa (sensibilidade barorreflexa espontânea) foi menor em repouso e após a manobra nesse grupo quando comparado aos controles.

**Tabela 2 – Variabilidade da pressão arterial a muito curto prazo e variabilidade da frequência cardíaca (MPAD) em repouso e após manobra de bipedistação**

Variável	C (n = 12)		DH (n = 51)		Grupo	p	Condição	Interação
	Em repouso	Em pé	Em repouso	Em pé				
PA média (mmHg)	114,6 ± 23,6	112,6 ± 18,2	129,4 ± 17,7	123,8 ± 21,6	0,019	0,494	0,147	
VPA a muito curto prazo (mmHg <sup>2</sup> )	21,57 ± 12,20	37,17 ± 16,12*	25,27 ± 20,08	25,23 ± 23,04	0,504	0,058	0,047	
Componente de LF da VPA (mmHg <sup>2</sup> )	1,80 ± 1,13	13,84 ± 11,93	4,59 ± 6,02	9,26 ± 10,61	0,879	< 0,001	0,060	
Componente de HF da VPA (mmHg <sup>2</sup> )	1,40 ± 1,57	3,73 ± 3,02*	3,44 ± 3,46#	2,25 ± 1,64*	0,538	0,323	< 0,001	
FC média (bpm)	66,2 ± 9,3	77,8 ± 8,7*	70,8 ± 11,9	77,2 ± 13,9*	0,419	< 0,001	0,016	
VFC (s <sup>2</sup> )	1,47 ± 1,71	1,07 ± 0,78	0,73 ± 0,79	0,45 ± 0,42	0,005	0,010	0,658	
Componente de LF da VFC (nu)	40,77 ± 16,84	61,48 ± 16,90	31,08 ± 21,07#	40,69 ± 23,62	0,014	< 0,001	0,339	
Componente de AF da VFC (nu)	50,65 ± 14,79	30,07 ± 15,33	49,91 ± 22,35	36,19 ± 20,48	0,842	< 0,001	0,464	
Índice LF/HF	0,99 ± 0,76	3,33 ± 3,16	1,09 ± 1,54	2,69 ± 4,13	0,902	0,001	0,744	
Índice alfa (ms/mmHg)	15,04 ± 9,75	6,43 ± 5,24*	8,24 ± 7,70#	4,72 ± 3,89*	< 0,001	< 0,001	0,003	

Dados exibidos como média ± DP. FC: frequência cardíaca; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; PA: pressão arterial; VPA: Variabilidade da PA; LF: componente de baixa frequência; HF: componente de alta frequência; \*p < 0,05 vs. condição de repouso; #p < 0,05 vs. C; FBPM: Short-Term Blood Pressure. ANOVA de duas vias com medidas repetidas. Post hoc Student-Newman-Keuls.



**Figura 2 – Resposta autônômica à manobra de manobra de ortostatismo ativo, conforme avaliado por índices delta: Delta VFC (variabilidade da frequência cardíaca), delta LF/HF (baixa frequência/alta frequência) e delta de LF da variabilidade da pressão arterial (LF\_VPA), calculado a partir da variabilidade da FC, índice de LF/HF e componente de LF da VPA, respectivamente. Diagramas de caixa (mediana, 25% e 75% de intervalos interquartis) mostrando comparação entre os grupos controles (C, barras verdes) e hipertensos-diabéticos (DH, barras azuis). \* p < 0,001 e \*\* p = 0,009 vs. C, teste U de Mann-Whitney.**

A resposta autônômica à manobra de ortostatismo ativo avaliada pelos índices delta (Figura 2) teve uma resposta menor para a relação LF/HF no grupo DH em relação ao grupo C. As mudanças na variabilidade do Delta VFC e delta LF/HF (VPA) não foram diferentes.

As correlações entre as variabilidades de PA de muito curto e curto prazo são mostradas nas Tabelas 3 (grupo C) e 4 (grupo DH). No grupo C, algumas correlações foram encontradas para a aferição em repouso, e algumas após a manobra de ortostatismo ativo. Em repouso, o desvio padrão da PA sistólica de 24 horas (MAPA-24h) foi positivamente correlacionado com o componente LF da variabilidade

da PA (MPAD) na avaliação de 24 horas; o coeficiente de variação (MAPA-24h) foi correlacionado negativamente com a variabilidade da PA total e o índice alfa (MPAD) durante o dia. Após a manobra de ortostatismo ativo, a taxa de tempo (MAPA-24h) foi positivamente correlacionada com o componente LF da variabilidade da PA (MPAD, 24 horas e dia). A taxa de tempo (MAPA-24h) foi correlacionada com o delta\_LF/HF (MPAD, 24 horas e dia). No grupo DH, embora algumas correlações tenham sido estatisticamente significativas, nenhuma delas apresentou tamanho de efeito significante (coeficiente de correlação de 0,50 ou superior). Os tamanhos de efeito médios (coeficiente de correlação próximo a 0,50)

**Tabela 3 – Correlação entre parâmetros de variabilidade da PA a muito curto prazo (MPAD) e curto prazo (MAPA-24h) – Grupo controle**

	24 horas			Dia			Noite		
	Taxa de tempo	Coefficiente de variação	Desvio padrão	Taxa de tempo	Coefficiente de variação	Desvio padrão	Taxa de tempo	Coefficiente de variação	Desvio padrão
<b>EM REPOUSO</b>									
VPA Total R	0,236	-0,042	-0,007	-0,247	-0,585	-0,315	0,555	0,210	0,301
(P)	0,461	0,897	0,983	0,439	0,046	0,319	0,061	0,513	0,341
Componente de LF da VPA R	0,373	0,538	0,608	0,370	0,445	0,559	0,021	0,343	0,438
(P)	0,233	0,071	0,036	0,236	0,147	0,059	0,948	0,276	0,155
Índice alfa R	-0,127	-0,357	-0,322	-0,483	-0,592	-0,524	0,290	-0,056	0,063
(P)	0,695	0,255	0,308	0,111	0,043	0,080	0,361	0,863	0,846
<b>APÓS ATIVAÇÃO SIMPÁTICA (Manobra de manobra de ortostatismo ativo)</b>									
VPA Total R	0,418	0,350	0,427	0,138	-0,172	0,084	0,180	0,392	0,424
(P)	0,176	0,265	0,167	0,670	0,594	0,795	0,575	0,208	0,170
Componente de LF da VPA R	0,591	0,322	0,385	0,649	0,329	0,413	-0,074	0,315	0,263
(P)	0,043	0,308	0,217	0,022	0,296	0,183	0,819	0,319	0,409
Índice alfa R	-0,116	-0,392	-0,322	-0,346	-0,312	-0,322	0,191	-0,503	-0,270
(P)	0,720	0,208	0,308	0,271	0,324	0,308	0,552	0,095	0,397
<b>ÍNDICES DELTA (EM REPOUSO/APÓS ATIVAÇÃO SIMPÁTICA)</b>									
Delta_VFC R	-0,056	-0,070	-0,105	0,353	0,081	-0,042	-0,541	-0,168	-0,340
(P)	0,862	0,829	0,746	0,261	0,803	0,897	0,070	0,602	0,280
Delta_LF/HF R	0,636	0,000	0,217	0,857	0,385	0,392	-0,233	-0,126	0,088
(P)	0,026	1,000	0,499	0,000	0,216	0,208	0,466	0,697	0,787
Delta_LF_VPA R	0,299	-0,091	-0,077	0,282	0,011	-0,035	-0,170	-0,035	-0,217
(P)	0,346	0,779	0,812	0,374	0,974	0,914	0,598	0,914	0,498

VPA: variabilidade da pressão arterial; LF: baixa frequência; LF\_VPA: Componente de baixa frequência da VPA; FBPM: Short-Term Blood Pressure. Correlação estatística expressa como coeficiente de correlação (R) e significância (P), obtida pela correlação de Spearman.

foram mostrados para a variabilidade da PA total (MAPA-24h), coeficiente de variação e desvio padrão (MPAD, 24 horas e dia). Não houve correlação entre parâmetros de variabilidade de muito curto prazo (MAPA-24h) e de curto prazo (MPAD), considerando-se índices delta para sujeitos DH.

## Discussão

As variabilidades de PA e FC foram avaliadas em indivíduos DH e saudáveis por dois métodos bem conhecidos – MAPA-24h e MPAD. O presente estudo buscou possíveis concordâncias entre os resultados de cada método, o que de fato foi observado. As correlações entre índices de variabilidade da PA (taxa de tempo com o componente LF da VPA, desvio padrão com componente LF da VPA e coeficiente de variação com VPA total e índice alfa) e índices de variabilidade de FC (taxa de tempo com delta\_LF/HF) foram altas e significativas no grupo controle. Por outro lado, pequenas correlações moderadas foram observadas em pacientes DH somente após a ativação simpática.

Como esperado, houve diferenças entre os índices MAPA-24h obtidos nos períodos total, diurno e noturno devido às variações circadianas bem conhecidas dos níveis de PA,<sup>26,27</sup> que ocorreram em indivíduos saudáveis e DH. Isso nos leva a concluir que os dados foram adequadamente coletados. Além disso, a divisão de períodos mostrou diferenças entre os grupos apenas quando a coleta de dados incluiu o período do dia, de acordo com relatos anteriores.<sup>28,29</sup>

Além disso, os índices obtidos a partir da MPAD apresentaram menores VFC, componente LF da VFC e índice alfa (em repouso e após a manobra de ortostatismo ativo) no grupo DH comparado ao grupo C. Esse achado sugere a presença de neuropatia autonômica na população diabética, conforme esperado e previamente demonstrado pela avaliação de índices similares.<sup>30,31</sup>

Nos controles, as correlações entre a variabilidade da PA de muito curto e curto prazo estavam presentes com dados de MPAD em repouso e após a manobra de ortostatismo ativo, mas somente quando os dados diurnos foram incluídos.

Tabela 4 – Correlação entre parâmetros de variabilidade da PA a muito curto prazo (MPAD) e curto prazo (MAPA-24h) – grupo DH

	24 horas			Dia			Noite		
	Taxa de tempo	Coefficiente de variação	Desvio padrão	Taxa de tempo	Coefficiente de variação	Desvio padrão	Taxa de tempo	Coefficiente de variação	Desvio padrão
<b>EM REPOUSO</b>									
VPA Total R	0,03	0,280	0,240	0,210	0,261	0,286	-0,036	0,026	0,103
(P)	0,486	0,046	0,090	0,152	0,064	0,042	0,807	0,857	0,471
Componente de LF da VPA R	0,330	0,356	0,347	0,332	0,185	0,259	0,234	0,278	0,337
(P)	0,022	0,010	0,013	0,021	0,194	0,066	0,110	0,048	0,016
Índice alfa R	-0,371	-0,250	-0,264	-0,420	-0,171	-0,222	-0,158	-0,151	-0,220
(P)	0,009	0,076	0,062	0,003	0,229	0,117	0,283	0,289	0,122
<b>APÓS ATIVAÇÃO SIMPÁTICA (Manobra de manobra de ortostatismo ativo)</b>									
VPA Total R	0,192	0,403	0,413	0,269	0,447	0,486	0,033	0,029	0,176
(P)	0,191	0,003	0,003	0,065	0,001	0,000	0,826	0,841	0,218
Componente de LF da VPA R	0,140	0,274	0,283	0,156	0,166	0,245	0,042	0,090	0,134
(P)	0,341	0,052	0,044	0,290	0,244	0,083	0,777	0,532	0,349
Índice alfa R	-0,359	-0,206	-0,263	-0,405	-0,098	-0,192	-0,172	-0,306	-0,336
(P)	0,012	0,146	0,063	0,004	0,493	0,177	0,243	0,029	0,016
<b>ÍNDICES DELTA (EM REPOUSO/APÓS ATIVAÇÃO SIMPÁTICA)</b>									
Delta_VFC R	0,054	0,018	-0,011	-0,003	-0,045	-0,058	0,055	0,106	0,059
(P)	0,714	0,901	0,938	0,985	0,754	0,688	0,711	0,460	0,679
Delta_LF/HF R	-0,015	-0,152	-0,099	-0,037	-0,215	-0,190	0,088	0,097	0,083
(P)	0,922	0,291	0,492	0,807	0,134	0,186	0,557	0,501	0,568
Delta LF_VPA R	-0,162	-0,105	-0,077	-0,210	-0,093	-0,070	-0,069	-0,070	-0,097
(P)	0,271	0,464	0,590	0,152	0,515	0,623	0,643	0,623	0,500

VPA: variabilidade da pressão arterial; LF: baixa frequência; LF\_VPA: Componente de LF da VPA; DH: Diabetic-Hypertensive. Correlação estatística expressa como coeficiente de correlação (R) e significância (P), obtida pela correlação de Spearman.

Isso provavelmente ocorre porque ambos os métodos avaliam sinais de PA em situações semelhantes, pois a MAPA de 24 horas fornece dados obtidos principalmente durante atividades de rotina com indivíduos em pé (duração média do período noturno ~6,9h). As correlações mais significativas foram as entre o índice de taxa de tempo (MAPA-24h) e o componente LF da variabilidade da PA e delta\_LF/HF (MPAD). Também encontramos correlações significantes com o coeficiente de variação (MAPA-24h) e entre o VPA total e o índice alfa em todos os períodos que incluíram dados diurnos. Espera-se que o índice de taxa de tempo obtido por MAPA-24h (período de 24 horas ou dia) em indivíduos saudáveis reflita o que o padrão de referência (MPAD) mostraria, considerando o componente LF da variabilidade da PA e delta\_LF/HF.

As fracas correlações observadas entre os índices MAPA-24h e MPAD no grupo DH representam um padrão muito diferente, que certamente está relacionado à doença. Além disso, não houve correlação entre os parâmetros de variabilidade de curto prazo e os índices delta. Essas correlações

são fracas, embora um número quatro vezes maior de pacientes tenha sido avaliado, o que mostraria correlações significativas se de fato existissem. Não podemos excluir que um ou ambos os métodos empregados possam fornecer resultados falsos para esta população específica, uma vez que a MPAD, por exemplo, depende da obtenção de bons sinais de PA e a qualidade dessa informação não era boa por causa de distúrbios vasculares comuns a essa população.<sup>32</sup> Portanto, não recomendamos a MAPA-24h para estimar parâmetros de variabilidade da PA de muito curto prazo com base em índices de variabilidade de curto prazo para indivíduos DH.

Atualmente, a avaliação da variabilidade da PA para os vários índices que podem ser obtidos a partir da MAPA-24h ou da monitorização doméstica da pressão arterial não é recomendada por diretrizes<sup>14,33</sup> para a previsão de risco cardiovascular ou como objetivo adicional para a terapia anti-hipertensiva, já que a literatura não apresenta um consenso sobre estas questões.<sup>4,14,34,35</sup> É possível que a evidência disponível não seja suficientemente forte para suportar esse uso porque as ferramentas utilizadas não são

tão confiáveis. Sugerimos que as equações derivadas da medição MAPA-24h para indivíduos não diabéticos seriam úteis para a predição de risco, mas não para pacientes DH. Desconhece-se, no entanto, se este padrão também ocorre em populações formadas apenas por pessoas com hipertensão. O uso da redução da variabilidade da PA como novo alvo a ser explorado em novos ensaios de intervenção relacionados à hipertensão só deve ser considerado após a validação dessa informação.

Considerando a alta prevalência de neuropatia autonômica no diabetes<sup>36,37</sup> e as alterações típicas dessa complicação detectadas no grupo DH (diferenças de comportamento circadiano, sensibilidade barorreflexa espontânea mais baixa, variabilidade de FC e menores respostas à manobra de levantar-se da relação LF/HF em comparação aos controles), esta complicação foi atribuída a algumas das diferenças observadas em outros índices entre os grupos. A manobra de ortostatismo ativo é geralmente aplicada para induzir a ativação simpática na avaliação da variabilidade da PA a muito curto prazo e, de fato, induziu a resposta autonômica cardíaca esperada para muitos índices nos controles, mas não para a maioria deles em indivíduos DH.

Levando em consideração as características clínicas dos sujeitos DH e tendo em mente que a amostra estudada foi obtida a partir de um centro terciário, muitos pacientes não estavam adequadamente controlados (PA e controle metabólico), indicando um grupo de alto risco. Talvez nessa população de alto risco, a variabilidade encontrada na MAPA-24h ou outros métodos domésticos de avaliação da PA possam não se associar com maior risco cardiovascular além dos valores absolutos de PA sistólica ou diastólica conforme descrito anteriormente.<sup>34,38</sup> Além disso, as diferenças de idade encontradas poderiam, pelo menos parcialmente, superestimar as diferenças entre os grupos e, portanto, configurar uma limitação deste estudo.

### Conclusões

Em resumo, a variabilidade da PA a curto prazo, medida pelo índice de taxa de tempo, desvio padrão ou coeficiente de variação na MAPA-24h, está correlacionada com o componente LF da VPA e delta\_LF/HF obtido da MPAD em indivíduos não-diabéticos. Tais achados devem ser avaliados em outros estudos de coorte adequadamente projetados para

esse fim, buscando também relações com desfechos duros. Esta correlação não foi bem estabelecida em indivíduos DH. Alguns índices obtidos a partir da MPAD em sujeitos diabéticos são ferramentas promissoras para o diagnóstico de neuropatia autonômica diabética. Considerando uma referência padrão para o diagnóstico de neuropatia autonômica, esses índices e valores de corte devem ser avaliados em estudos adicionais adequadamente projetados para esse propósito.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Casali KR, Schaan B, Montano N, Massierer D, Neto FMF, Teló G, Ledur PS, Reinheimer M, Sbruzzi G, Gus M; Obtenção de dados: Casali KR, Schaan B, Montano N, Massierer D, Teló G, Ledur PS, Reinheimer M, Sbruzzi G, Gus M; Análise estatística: Casali KR, Neto FMF, Teló G, Gus M; Obtenção de financiamento: Schaan B, Gus M; Redação do manuscrito: Casali KR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Schaan B, Montano N, Massierer D, Neto FMF, Teló G, Ledur PS, Reinheimer M, Sbruzzi G, Gus M.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e FIPE (Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS) e Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia, sob o número de protocolo 0469.0.001.000-08 e 4313/09, respectivamente. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

### Referências

1. Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):362-8. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04588.x.
2. Ribeiro AH, Lotufo PA, Fujita A, Goulart AC, Chor D, Mill JG, et al. Association between short-term systolic blood pressure variability and carotid intima-media thickness in ELSA-Brasil baseline. *Am J Hypertens*. 2017;30(10):954-960. doi: 10.1093/ajh/hpx076.
3. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11(10):1133-7. PMID: 8258679.
4. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5(1):93-8. PMID: 3584967.
5. Parati G, Casadei R, Groppelli A, Di Rienzo M, Mancia G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension*. 1989;13(6 Pt 1):647-55. PMID: 2500393.
6. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S312-24. doi: 10.2337/dcS13-2043.



7. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, et al; ATRAMI Investigators. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation*. 2001;103(16):2072-7. PMID: 11319197.
8. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79. PMID: 12716821.
9. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94(11):2850-5. PMID: 8941112.
10. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1793-8. PMID: 11574444.
11. Wittke E, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB, Ferlin E, Cichelero FT, et al. Association between different measurements of blood pressure variability by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010 Nov 5;10:55. doi: 10.1186/1471-2261-10-55.
12. Castiglioni P, Parati G, Omboni S, Mancia G, Imholz BP, Wesseling KH, et al. Broad-band spectral analysis of 24 h continuous finger blood pressure: comparison with intra-arterial recordings. *Clin Sci (Lond)*. 1999;97(2):129-39. PMID: 10409467.
13. Parati G, di Rienzo M, Omboni S, Castiglioni P, Frattola A, Mancia G. Spectral analysis of 24 h blood pressure recordings. *Am J Hypertens*. 1993;6(6 Pt 2):188S-93S. PMID: 8347316.
14. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1049-57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140798. Erratum in: *Hypertension*. 2010;55(6):e27.
15. Zakopoulos NA, Tsigvoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*. 2005;45(4):505-12. doi: 10.1161/01.HYP.0000158306.87582.43.
16. Yamakoshi K, Kamiya A, Shimazu H, Ito H, Togawa T. Noninvasive automatic monitoring of instantaneous arterial blood pressure using the vascular unloading technique. *Med Biol Eng Comput*. 1983;21(5):557-65. PMID: 6633005.
17. Porta A, D'Addio G, Guzzetti S, Lucini D, Pagani M. Testing the presence of non stationarities in short heart rate variability series. *Comp Cardiol*. 2004;31:645-8.
18. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84(2):482-92. PMID: 1860193.
19. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*. 1997;95(6):1441-8. PMID: 9118511.
20. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(2):71-80. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.07.006.
21. Fazan R Jr, de Oliveira M, da Silva VJ, Joaquim LF, Montano N, Porta A, et al. Frequency-dependent baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variability in conscious mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(5):H1968-75. doi: 10.1152/ajpheart.01224.2004.
22. Lucini D, Norbiato G, Clerici M, Pagani M. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans. *Hypertension*. 2002;39(1):184-8. PMID: 11799100.
23. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93. PMID: 2874900.
24. 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. PMID: 4337382.
25. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992;112(1):155-9. PMID: 19565683.
26. Imai Y, Abe K, Munakata M, Sakuma H, Hashimoto J, Imai K, et al. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions. *J Hypertens Suppl*. 1990;8(1):S125-32. PMID: 2095380.
27. Matteucci E, Giampietro O. Circadian rhythm of blood pressure in diabetes mellitus: evidence, mechanisms and implications. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(5):355-61. PMID: 22698080.
28. Spallone V, Bernardi L, Maiello MR, Cicconetti E, Ricordi L, Fratio P, et al. Twenty-four-hour pattern of blood pressure and spectral analysis of heart rate variability in diabetic patients with various degrees of autonomic neuropathy. Comparison to standard cardiovascular tests. *Clin Sci (Lond)*. 1996;91 Suppl:105-7. PMID: 8813845.
29. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Soldà P, Maiello MR, Calciati A, et al. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1993;42(12):1745-52. PMID: 8243821.
30. Chessa M, Butera G, Lanza GA, Bossone E, Delogu A, De Rosa G, et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz*. 2002;27(8):785-90. doi: 10.1007/s00059-002-2340-4.
31. May O, Arildsen H. Simple function tests for autonomic neuropathy have a higher predictive value on all-cause mortality in diabetes compared to 24-h heart rate variability. *J Diabetes Complications*. 2012;26(3):246-50. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.03.004.
32. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137-88. doi: 10.1152/physrev.00045.2011.
33. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005;23(4):697-701. PMID: 15775768.
34. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, et al. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension*. 2013;61(1):61-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00138.
35. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011;58(2):155-60. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383.
36. Ko SH, Song KH, Park SA, Kim SR, Cha BY, Son HY, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Diabet Med*. 2008;25(10):1171-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02567.x.
37. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, Jayaprakash K, Vijayakumar K, Sujathan P, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J*. 2008;84(990):205-10. doi: 10.1136/pgmj.2007.064048.
38. Leiria L, Ledur M, Severo MD, Becker A, Aguiar D, Massierer D, et al. Office hypertension and masked hypertension and their association with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes and hypertension. In: 15th International & 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012), 05-09 May, 2012; Florence (Italy). *Endocrine Abstracts*; 2012;29:P652.

