



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Pediatría

Tesis Doctoral

**Influencia de la glucemia basal alterada en el riesgo
cardiovascular: análisis de 24.708 pacientes con
normotensión e hipertensión arterial**

José Carlos Fernández García

Málaga, 2015

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: José Carlos Fernández García

 <http://orcid.org/0000-0003-2229-8488>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



CERTIFICADOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

El Dr. Pedro Aranda Lara, Doctor en Medicina por la Facultad de Medicina de Málaga y el Dr. Juan Antonio García Arnés, Doctor en Medicina por la Facultad de Medicina de Málaga y Profesor Asociado del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Universidad de Málaga,

certifican que el trabajo que se expone en la memoria de la Tesis Doctoral realizada por el aspirante al grado de Doctor, D. José Carlos Fernández García, bajo el título **“Influencia de la glucemia basal alterada en el riesgo cardiovascular: análisis de 24.708 pacientes con normotensión e hipertensión arterial”**, corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

La presente memoria ha sido realizada bajo nuestra dirección, considerando que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometida a juicio por el tribunal nombrado por la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones legalmente vigentes a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

Directores de la tesis:

Dr. Pedro Aranda Lara

Dr. Juan Antonio García Arnés

Málaga, Noviembre de 2015





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



El análisis, la publicación de los datos y la redacción de esta tesis se ha realizado durante el periodo de formación en investigación clínica Río Hortega del Instituto de Salud Carlos III (CM12/00059) y durante el contrato de larga duración del Servicio Andaluz de Salud, para el desarrollo de programas de Investigación, Desarrollo e Innovación (B-0033-2014) del doctorando, desarrollada ambas en la Unidad de Investigación de la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

La consecución de esta tesis doctoral es el resultado de un camino que comenzó largo tiempo atrás. Aunque no cabe duda de que una gran parte de la misma es fruto del esfuerzo del doctorando, sin el apoyo y la amistad de un nutrido grupo de personas, este proyecto se habría tornado irrealizable.

Empezando por los orígenes, he de agradecer las enseñanzas de todos mis maestros y profesores (en especial a Don Juan, del Colegio Madre de la Luz, Almería) que me inocularon interés por el estudio y por la Ciencia en particular.

A mis amigos del Colegio, el Instituto y la Facultad de Medicina, por su amistad y compañía, que han logrado que las tardes y noches de estudio fueran mucho más amenas.

A mis compañeros del Servicio de Endocrinología del Hospital Carlos Haya, con los que compartí cuatro años de residencia y me ayudaron a formarme como médico y endocrinólogo y a los actuales compañeros del Servicio de Endocrinología del Hospital Virgen de la Victoria.

Especialmente me gustaría destacar a mis amigos de residencia (Alejandro, Antonio, Clara, Ismael, Juanma), con los cuales he disfrutado tanto y he pasado interminables noches de guardia en grata compañía y a mis amigos del Laboratorio de Investigación del Hospital Virgen de la Victoria (Fernando, Juan, Dani, Maribel), con los que he compartido en estos últimos años lugar de trabajo, pero fundamentalmente innumerables cafés, risas y fantásticos momentos.

Agradezco la inestimable ayuda y colaboración del Dr. Juan José de la Cruz Troca (Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid) el cual ha realizado el análisis estadístico que aparece en esta tesis doctoral.

Mi mayor reconocimiento y agradecimiento queda reservado a mis directores de tesis, el Dr. Pedro Aranda Lara y el Dr. Juan Antonio García Arnés. Es difícil explicar lo mucho que les debo, el cariño que les tengo y la gratitud que les profeso. Han mostrado un constante apoyo y confianza desde el inicio de la tesis y nunca podré agradecerles lo suficiente no ya su sabiduría, sino su calidad humana y la amistad que

me han regalado. Ha sido un auténtico placer poder realizar esta tesis doctoral con vosotros.

Por último, debo además agradecer la paciencia, el cariño y el continuo apoyo de mi familia. Sin vuestra presencia, este camino no habría tenido sentido. Soy consciente de haberos robado una gran parte de tiempo para conseguir este objetivo, gracias por vuestra comprensión, por vuestras horas, semanas, meses (años incluso) de paciencia. En especial, gracias a mi mujer y a mis pequeñas por compartir la vida conmigo.

A todos vosotros, gracias.

ÍNDICE



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

| | |
|--|-----|
| GLOSARIO DE ABREVIATURAS | 19 |
| INTRODUCCIÓN | 23 |
| 1 Glucemia basal alterada | 25 |
| 1.1 Definición y criterios diagnósticos..... | 25 |
| 1.1 Fisiopatología | 26 |
| 1.3 Epidemiología..... | 26 |
| 2 La enfermedad cardiovascular..... | 30 |
| 2.1 Impacto en la salud poblacional..... | 30 |
| 2.2 Factores de riesgo cardiovascular | 32 |
| 2.3 Estimación del riesgo cardiovascular..... | 38 |
| 2.4 Riesgo cardiovascular asociado a la glucemia basal alterada | 47 |
| 3 Hipertensión arterial | 50 |
| 3.1 Definición y clasificación..... | 50 |
| 3.2 Epidemiología..... | 53 |
| 3.3 Medida de la presión arterial. Antecedentes históricos. Técnicas actuales: esfigmomanómetro de mercurio, aneroide y digital | 58 |
| 3.4 Variabilidad de la presión arterial | 64 |
| JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS | 77 |
| PACIENTES Y METODOLOGÍA | 83 |
| 1 Población de estudio | 85 |
| 2 Diseño del estudio..... | 87 |
| 3 Ámbito del estudio..... | 88 |
| 4 Variables incluidas. Estratificación de riesgo cardiovascular..... | 88 |
| 5 Análisis Estadístico | 91 |
| 6 Consideraciones éticas | 93 |
| RESULTADOS | 95 |
| 1 Pacientes incluidos en el estudio | 97 |
| 2 Prevalencia de glucemia basal alterada. Relación con estatus hipertensivo, tratamiento y grado de control | 100 |
| 3 Grupo global | 101 |



| | |
|--|-----|
| 3.1 Características basales..... | 101 |
| 3.2 Registro de MAPA de 24 horas..... | 102 |
| 3.3 Perfil circadiano de presión arterial | 103 |
| 3.4 Parámetros analíticos | 104 |
| 3.5 Factores de riesgo vascular..... | 105 |
| 3.6 Lesión orgánica subclínica..... | 106 |
| 3.7 Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida | 107 |
| 3.8 Estratificación de riesgo cardiovascular | 108 |
| 4 Pacientes normotensos | 109 |
| 4.1 Características basales..... | 109 |
| 4.2 Registro de MAPA de 24 horas..... | 110 |
| 4.3 Perfil circadiano de presión arterial | 111 |
| 4.4 Parámetros analíticos | 112 |
| 4.5 Factores de riesgo vascular..... | 113 |
| 4.6 Lesión orgánica subclínica..... | 114 |
| 4.7 Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida | 115 |
| 4.8 Estratificación de riesgo cardiovascular | 116 |
| 5 Pacientes hipertensos no tratados..... | 117 |
| 5.1 Características basales..... | 117 |
| 5.2 Registro de MAPA de 24 horas..... | 118 |
| 5.3 Perfil circadiano de presión arterial | 119 |
| 5.4 Parámetros analíticos | 120 |
| 5.5 Factores de riesgo vascular..... | 121 |
| 5.6 Lesión orgánica subclínica..... | 122 |
| 5.7 Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida | 123 |
| 5.8 Estratificación de riesgo cardiovascular | 124 |
| 6 Pacientes hipertensos tratados controlados | 125 |
| 6.1 Características basales..... | 125 |
| 6.2 Registro de MAPA de 24 horas..... | 126 |
| 6.3 Perfil circadiano de presión arterial | 127 |
| 6.4 Parámetros analíticos | 128 |
| 6.5 Factores de riesgo vascular..... | 129 |
| 6.6 Lesión orgánica subclínica..... | 130 |
| 6.7 Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida | 131 |



| | |
|--|------------|
| 6.8 Estratificación de riesgo cardiovascular | 132 |
| 7 Pacientes hipertensos tratados no controlados | 133 |
| 7.1 Características basales..... | 133 |
| 7.2 Registro de MAPA de 24 horas..... | 134 |
| 7.3 Perfil circadiano de presión arterial | 135 |
| 7.4 Parámetros analíticos | 136 |
| 7.5 Factores de riesgo vascular..... | 137 |
| 7.6 Lesión orgánica subclínica..... | 138 |
| 7.7 Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida | 139 |
| 7.8 Estratificación de riesgo cardiovascular | 140 |
| 8 Complicaciones cardiovasculares según los distintos grupos de pacientes | 141 |
| 9 Análisis multivariante: Glucemia basal alterada como factor de riesgo independiente en el riesgo cardiovascular..... | 142 |
| 9.1 Grupo global..... | 142 |
| 9.2 Pacientes normotensos | 143 |
| 9.3 Pacientes hipertensos no tratados..... | 144 |
| 9.4 Pacientes hipertensos tratados controlados | 145 |
| 9.5 Pacientes hipertensos tratados no controlados | 146 |
| DISCUSIÓN..... | 147 |
| 1 Consideraciones iniciales..... | 149 |
| 2 Características clínicas y análisis comparativo..... | 150 |
| 3 Fortalezas y limitaciones del estudio | 166 |
| CONCLUSIONES | 169 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 173 |
| COMUNICACIONES A CONGRESOS, PREMIOS Y PUBLICACIONES | 201 |
| 1 Comunicaciones presentadas en congresos | 203 |
| 2. Premios..... | 205 |
| 3. Publicaciones | 206 |



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

GLOSARIO DE ABREVIATURAS





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ACV: Accidente cerebrovascular.

ADA: American Diabetes Association.

AMPA: Automonitorización de la presión arterial.

CI: Cardiopatía isquémica.

DM: Diabetes mellitus.

DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ESC: European Society of Cardiology.

ESH: European Society of Hypertension.

FGe: Filtrado glomerular estimado.

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular.

GBA: Glucemia basal alterada.

h: Horas.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HDL: High-density lipoproteins (lipoproteínas de alta densidad).

HTA: Hipertensión arterial.

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IC: Intervalo de confianza.

IDF: International Diabetes Federation

IL: Interleukina.

IMC: Índice de masa corporal.

Kg: Kilogramos.

Kg/m²: Kilogramos por metro cuadrado.

LDL: Low-density lipoproteins (lipoproteínas de baja densidad).

LOS: Lesión orgánica subclínica.

MAPA: Monitorización ambulatoria de presión arterial.

mg: Miligramos.

mg/dl: Miligramos por decilitro.

mmHg: Milímetros de mercurio.

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds ratio.

PA: Presión arterial.

PAD: Presión arterial diastólica.

PAS: Presión arterial sistólica.

PP: Presión del pulso.

RCV: Riesgo cardiovascular.

RR: Riesgo relativo.

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

SEH-LELHA: Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.

SM: Síndrome metabólico.

SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1 Glucemia basal alterada

1.1 Definición y criterios diagnósticos

El concepto de glucemia basal alterada (GBA) fue introducido por primera vez en el informe de la ADA (American Diabetes Association) del año 1997, definiéndose como la zona entre el límite superior de la glucemia basal normal y el límite inferior de la glucemia basal diabética (ADA 1997), fijándose numéricamente en niveles de glucemia basal entre 110 y 125 mg/dl. Este mismo criterio fue también adaptado por la OMS (Organización Mundial de la Salud) en el año 1999 (WHO 1999).

Sin embargo, más tarde, en el año 2003, la ADA decidió reducir el límite inferior para definir GBA a 100 mg/dl, en pos de optimizar su sensibilidad y especificidad en la predicción de diabetes mellitus (DM) (ADA 2003). Esta decisión fue muy controvertida, ya que suponía un incremento de entre 2 y 4 veces de la prevalencia de GBA y se consideró que podría incluso conducir a una pandemia de prediabetes (Borch-Johnsen 2004). Por el contrario, tanto el EDEG (European Diabetes Epidemiology Group), subgrupo de la EASD (European Association for the Study of Diabetes), como un grupo consultor de la IDF (International Diabetes Federation) y la OMS publicaron sendos informes recomendando no cambiar la definición de la GBA y mantener la definición original de valores de glucemia entre 110-125 mg/dl (Forouhi 2006, WHO/IDF 2006).

Por lo tanto, actualmente disponemos de 2 definiciones diferentes para GBA, una procedente de la ADA y otra de la IDF/OMS (**tabla 1**).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para normogluemia y glucemia basal alterada

| | Glucemia basal (mg/dl) | |
|-------------------------|------------------------|---------|
| | OMS | ADA |
| Normogluemia | <110 | <100 |
| Glucemia basal alterada | 110-125 | 100-125 |

ADA: American Diabetes Association; OMS: Organización Mundial de la Salud

1.1 Fisiopatología

A pesar de los múltiples estudios que se han realizado, la fisiopatología de la GBA aún no está completamente dilucidada.

Se considera que la aparición de la GBA se relaciona con un aumento de la resistencia insulínica preferentemente a nivel hepático y a una alteración en la primera fase de secreción de insulina tras sobrecarga oral o intravenosa de glucosa (Abdul-Ghani 2006).

Sin embargo, no está claro si las alteraciones en la sensibilidad insulínica periférica son importantes en el desarrollo de la GBA, encontrando trabajos tanto a favor (Festa 2004, Piche 2004, Novoa 2005), como en contra (Wasada 2004, Abdul-Ghani 2006, Meyer 2006).

La razón para esta falta de consenso en la fisiopatología de la GBA se ha atribuido al uso de diferentes métodos para cuantificar la sensibilidad a la insulina, los cuales han oscilado entre técnicas sofisticadas como el clamp euglucémico hiperinsulinémico a fórmulas más simples como el HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), o a la heterogeneidad de los valores de sensibilidad insulínica, sobre todo en estudios con relativamente pocos participantes (Kim 2008).

1.3 Epidemiología

En general la GBA es más frecuente en hombres que en mujeres, aumentando su prevalencia con la edad, con el sobrepeso/obesidad, con la existencia de hipertensión arterial (HTA) y con el consumo tabáquico (Unwin 2002, Abdul-Ghani 2006, Sun 2009, Li 2015, Wong-McClure 2015).

Existen múltiples estudios que analizan la prevalencia de GBA, tanto a nivel internacional como en nuestro propio medio.

A nivel internacional debemos destacar los estudios sobre prevalencia de GBA publicados en el seno del estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), un programa de estudios diseñados para evaluar el estado nutricional y de salud en niños y adultos de Estados Unidos. Así, en el estudio NHANES III (año 1988-1994), donde se incluyeron 18.825 adultos ≥ 18 años, la prevalencia de GBA (definida como glucosa 110-125 mg/dl) fue del 6,9% (Harris 1998). Años más tarde, se publicaron los resultados de un nuevo corte temporal del NHANES (años 1999-2002), siendo ya la prevalencia de GBA del 26% (Cowie 2006). Finalmente, en el corte del año 2005-2006 que incluyó a 1.547 adultos la prevalencia de GBA fue del 29,2% (Karve 2010).

En una importante publicación china se evaluaron 17.184 adultos hipertensos con edades entre 45-75 años, siendo la prevalencia de GBA del 14,1% (Qin 2012). Por otra parte, resaltamos un estudio realizado en población iraní que incluyó a 70.981 adultos entre 25-64 años, donde la prevalencia de GBA alcanzó el 16,8% (Esteghamati 2008).

Centrándonos ahora en nuestro ámbito, en la provincia de Girona se estudió a 1.748 personas de 25-74 años, obteniéndose una prevalencia de GBA (criterios ADA 1997) del 8,6% (Masiá 2004). En Telde (Gran Canaria) se llevó a cabo un estudio poblacional que incluyó a 1.030 individuos de 30-82 años, seleccionados aleatoriamente; la prevalencia de GBA fue del 2,8% (Boronat 2006). En el estudio de Rosado *et al*, se seleccionaron aleatoriamente 1.344 pacientes de 31-70 años, encontrándose una prevalencia de GBA del 14,1% [IC (intervalo de confianza) al 95%, 12,1-15,8] (Rosado 2012). En el estudio COFRE, realizado en el año 2010 en Extremadura, se recogieron datos de 951 pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular (FRCV), encontrándose que el 22,2% de los pacientes tenían GBA (Robles 2010). En el estudio de Giralt *et al*, se estudiaron 1.181 personas >30 años, detectándose GBA en el 22,3% de los pacientes (criterios ADA), o del 7,2% si se utilizaban criterios OMS (Giralt 2011).

Finalmente, destacamos los resultados del estudio di@bet.es, cuyos hallazgos han sido fundamentales para conocer la prevalencia de DM, GBA e intolerancia a la glucosa en una muestra representativa de la población española. En este estudio poblacional transversal, se evaluaron 5.072 pacientes de diferentes zonas españolas a lo largo de toda la geografía nacional, a los cuales se les realizó una sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 75 gramos. Prácticamente el 30% de la población estudiada tuvieron alguna alteración del metabolismo de los carbohidratos y específicamente la prevalencia de GBA fue del 3,4% (IC al 95%, 2,9-4,0%) (Soriguer 2012) (**Figura 1**).

Figura 1. Prevalencia de diabetes mellitus, glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa en población española.

Estudio di@bet.es



Cerca del 30% de la población estudiada presenta trastornos del metabolismo de los carbohidratos:

| | Prevalencia | IC 95% |
|--|--------------|--------------------|
| Diabetes Mellitus (DM) total | 13,8% | 12,8-14,7% |
| DM conocida | 7,8% | 6,97- 8,59% |
| DM desconocida | 6% | 5,4-6,7% |
| Glucemia basal alterada (IFG) | 3,4% | 2,9-4% |
| Tolerancia anormal de glucosa (IGT) | 9,2% | 8,2-10,2% |
| IFG + IGT | 2,2% | 1,7-2,7% |

Datos ajustados por edad, sexo y zona de muestreo

Fuente: Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study, *Diabetologia* (2011)
 Estudio financiado por el CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas-CIBERDEM (ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovación, España) y la Sociedad Española de Diabetes-SED. Más información en www.ciberdem.org/estudiodiabetes

ciberdem

di@bet.es

2 La enfermedad cardiovascular

2.1 Impacto en la salud poblacional

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la primera causa de muerte prematura en el mundo, siendo responsable en el año 2011 de un total de casi 17 millones de fallecimientos. Más concretamente, en Europa la ECV es la causante del 42% de los fallecimientos en mujeres menores de 75 años y del 38% de los fallecimientos en hombres menores de 75 años. Estas cifras corresponden a 7,25 millones de muertes anuales por cardiopatía isquémica (CI) (un 12,8% de todas las muertes) y a 6,15 millones de muertes anuales por accidente cerebrovascular (ACV) (un 10,8% del total) (WHO 2011, Eurostat 2012, Perk 2012).

A pesar de estas cifras de mortalidad por ECV tan elevadas, las predicciones indican que lejos de descender, en los próximos años continuarán aumentando. Esto se debe a que, en contraposición a las descendentes tasas de mortalidad por enfermedad isquémica cardíaca y por ACV que experimentan los países de ingresos elevados, la tendencia es ascendente en los países de ingresos medios y bajos (más numerosos que los países de ingresos elevados), por lo que a nivel global la mortalidad por ECV seguirá creciendo. Así, las últimas predicciones reflejan que posiblemente en el año 2030 cerca de 23,6 millones de personas mueran por causas cardiovasculares, especialmente debido a cardiopatías y ACV (WHO 2011).

En España, la ECV también constituye la primera causa de mortalidad para el conjunto de la población española, originando en 2006 un total de 120.760 muertes (55.433 en varones y 65.327 en mujeres), suponiendo el 33% del total de defunciones (el 29% en varones y el 37% en mujeres), con una tasa bruta de mortalidad de 274 por 100.000 habitantes (255 en varones y 292 en mujeres). Si se analizan detenidamente estas cifras, destaca que la tasa de mortalidad cardiovascular aumenta exponencialmente a medida que se incrementa la edad, siendo superior a 1.000 por 100.000 habitantes en las personas mayores de 75 años, cuando la tasa bruta para

todas las edades fue de 291 por 100.000 habitantes en el año 2004 (Villar 2007, INE 2012).

Las dos principales patologías constituyentes de la ECV en España son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular, que en conjunto son responsables de casi el 60% de la mortalidad cardiovascular total. Globalmente, la enfermedad isquémica del corazón es la que ocasiona un mayor número de muertes cardiovasculares (31% en total, un 39% en varones y 25% en mujeres). Dentro de la enfermedad isquémica del corazón, el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) suele ser lo más frecuente con un 61% sobre el total (62% en los varones y 58% en las mujeres) (Villar 2007). La segunda ECV más importante es la enfermedad cerebrovascular, que representa el 28% de toda la mortalidad cardiovascular. Este porcentaje es mayor en las mujeres (30%) que en los varones (25%). Por último, la tercera ECV importante como causa de muerte es la insuficiencia cardiaca, que ocasiona el 15% de la mortalidad cardiovascular total (12% en varones y 19% en mujeres) (Villar 2007, INE 2012).

Por otra parte, la ECV es una de las causas más importantes de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad. Esto se debe a que la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular constituyen la tercera y cuarta causa, respectivamente, de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (indicador que mide la pérdida de salud que representan las consecuencias mortales y no mortales de las enfermedades) (Álvarez 2004).

En resumen, los datos expuestos señalan el enorme impacto que tiene la ECV en la salud poblacional, por lo que aumentar el conocimiento sobre las causas que influyen en el desarrollo y aparición de la ECV es fundamental.

2.2 Factores de riesgo cardiovascular

Podemos definir factor de riesgo como aquella característica innata o adquirida que se asocia con una mayor probabilidad de padecer una determinada enfermedad.

Con el avance producido en los últimos 50 años en el área de la epidemiología, hemos podido identificar una serie de factores de riesgo para la ECV como son la DM, la HTA, el tabaquismo y las dislipemias (Medrano 2005). El mejor conocimiento de estos FRCV reviste gran importancia en la medida que actúan como potenciadores de la principal causa de muerte en los países desarrollados, la ECV. Además muchos de ellos son modificables o evitables, lo que puede traducirse en una menor tasa de mortalidad asociada a eventos cardiovasculares (Balaguer 1998).

Los factores de riesgo para la enfermedad coronaria se dividen en dos grandes grupos: los que son modificables y los que no lo son. Tal y como indica su nombre, los factores no modificables son aquellos intrínsecos de la persona, y por tanto son inalterables. Dentro de estos, podemos encontrar los siguientes:

- **Edad:** La enfermedad coronaria aumenta con la edad, lo cual se refleja en que aproximadamente cuatro de cada cinco personas que fallecen a causa de enfermedad coronaria son mayores de 65 años.
- **Sexo:** En general los hombres tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria que las mujeres. Éstas últimas, por su parte, no suelen desarrollar ECV hasta después de la menopausia, momento en el que el riesgo cardiovascular (RCV) aumenta de forma significativa por la disminución en los niveles de estrógenos y por el aumento de los lípidos plasmáticos.
- **Historia familiar y genética:** Se ha demostrado que existe una tendencia familiar para el desarrollo de enfermedad coronaria. Así, cuando un familiar directo, hombre menor de 55 años o mujer menor de 65 años, ha sufrido o ha fallecido por ECV, el riesgo de morir por enfermedad coronaria aumenta significativamente.

El segundo grupo de factores de riesgo corresponde a los modificables que, tal y como indica su nombre, son factores que podemos modificar mediante la realización de alguna intervención, con el objetivo de evitar que influyan negativamente sobre nuestra salud. Entre ellos están:

- **Dislipemia:** La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo modificables de la ECV. Diversos estudios han mostrado una relación continua y gradual (sin umbral además) entre los niveles de colesterol y la mortalidad por CI. Además, diversos estudios han demostrado que la reducción de los niveles de colesterol produce una disminución en la incidencia y mortalidad por CI y ECV, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria (Labarthe 1998). Por otra parte, los estudios epidemiológicos como el estudio Framingham, o estudios de intervención como el estudio 4S (con simvastatina) o el estudio CARDS (con atorvastatina) han demostrado que la mejoría en los parámetros lipídicos con tratamiento farmacológico se traduce en una disminución significativa de la tasa de mortalidad global y de la incidencia de eventos cardiovasculares. Un descenso de 39 mg/dl (1 mmol/L) de colesterol LDL (low-density lipoprotein) consigue una reducción del 20% en la enfermedad coronaria (Baigent 2005). Además el control estricto de la dislipemia se acompaña en algunos casos de regresión de las placas de ateroma mejorando significativamente el lecho vascular. Finalmente, es importante señalar la frecuente asociación entre la hipercolesterolemia y otros FRCV, como en el caso de la HTA o la DM (Banegas 1993).

- **HTA:** Se revisará en el capítulo siguiente.

- **DM:** La DM conforma un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas de forma común por la aparición de hiperglucemia, secundaria a la alteración en la capacidad secretora de insulina, por defectos en la acción de la insulina, o por un mecanismo mixto (ADA 2015). Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la DM, desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, con la consecuente deficiencia de insulina, hasta las anomalías que provocan diferente grado de resistencia a la acción de la insulina.

Existen cuatro diferentes tipos de DM: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), otros tipos específicos de DM y diabetes gestacional (**tabla 2**) (ADA 2015), siendo la DM2 el tipo más frecuente.

La DM2, conocida anteriormente como diabetes no insulín-dependiente, diabetes de tipo II o diabetes del adulto, representa el 90-95% de las personas con diagnóstico de DM. La DM2 está causada por una combinación de factores genéticos y ambientales fundamentalmente relacionados con el estilo de vida, como el sobrepeso, la obesidad abdominal y la inactividad física (Stumvoll 2005). En este tipo de DM suele coexistir un defecto patogénico mixto: déficit relativo (más que absoluto) de insulina y resistencia a la acción de la insulina, conllevando ambos defectos hiperglucemia crónica. El factor de riesgo más importante para desarrollar DM2 es la existencia de obesidad, ya que cualquier grado de sobrepeso causa por sí mismo resistencia a la insulina (ADA 2015).

Tabla 2. Clasificación de la DM

| | | |
|--|--|---|
| DM tipo 1 | | |
| DM tipo 2 | | |
| Diabetes gestacional | | |
| Otros tipos específicos de DM | Defectos genéticos de la función de la célula β | Diabetes tipo MODY |
| | Defectos genéticos en la acción de la insulina | Resistencia a la insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica y otros |
| | Enfermedades del páncreas exocrino | Pancreatitis, trauma del páncreas, pancreatectomía, neoplasia del páncreas, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa y otros |
| | Endocrinopatías | Acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostinoma, aldosteronoma y otros |
| | Inducida por drogas o químicos | Vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas betaadrenérgicos, tiazidas, fenitoína, alfa-interferón y otros |
| | Infecciones | Rubéola congénita, citomegalovirus y otros |
| | Formas poco comunes de diabetes mediada inmunológicamente | Síndrome del "hombre rígido" ("stiff-man syndrome"), anticuerpos contra el receptor de la insulina y otros |
| Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con diabetes | Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Lawrence Moon Beidel, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader Willi y otros | |

DM: Diabetes mellitus; MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

La DM2 se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo, dado su alto impacto en la salud poblacional y el coste económico y personal que asocia. Su prevalencia está creciendo de una manera preocupante, tanto en países desarrollados como en los países en vías de desarrollo (ADA 2015).

La DM2 es la causa más frecuente de ceguera en los países desarrollados (secundaria a retinopatía diabética), de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (secundario a neuropatía diabética) y es la causa más frecuente de enfermedad renal crónica (ERC) y entrada en hemodiálisis (secundario a nefropatía diabética). Además la gravedad de la DM2 se ve potenciada por estar frecuentemente asociada a otros factores de riesgo como la obesidad, la dislipemia o la HTA. Por todo ello, la DM2 se considera un equivalente de riesgo coronario y su presencia implica un aumento de 2-3 veces en la mortalidad de causa cardiovascular. De hecho, la causa más frecuente de muerte en los pacientes afectos de DM2 son las complicaciones cardiovasculares (ADA 2015).

Mostramos en la **tabla 3** los criterios más recientes para el diagnóstico de DM.

Tabla 3. Criterios diagnósticos para la DM (año 2015)

| |
|---|
| Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl* |
| ó |
| Glucemia ≥ 200 mg/dl dos horas después de la realización de una sobrecarga oral de glucosa de 75 gramos* |
| ó |
| HbA1c $\geq 6.5\%$ * |
| ó |
| Síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) y glucemia casual ≥ 200 mg/dl |
| *En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deberían ser repetidos |

Hba1c: Hemoglobina glicosilada

- **Sobrepeso y obesidad:** Se ha descrito un incremento continuo y gradual del riesgo relativo de mortalidad conforme aumenta el índice de masa corporal (IMC), especialmente cuando el IMC es mayor de 30 kg/m² (grado que define obesidad) (Pischon 2008). Por otra parte, se ha observado una asociación directa del IMC y la obesidad con la HTA, la dislipemia, la hiperglucemia y el sedentarismo. Más específicamente, algunos FRCV tienden a agruparse debido a que están metabólicamente ligados, constituyendo el llamado síndrome metabólico (SM), conjunción simultánea de obesidad, DM, HTA y dislipemia, siendo esta situación muy frecuente en edades medias y avanzadas de la vida. Por su parte, la obesidad visceral o intraabdominal se relaciona significativamente con la edad, la presión arterial (PA), los triglicéridos plasmáticos, la glucemia, la insulina plasmática y los índices de resistencia a la insulina y de forma inversamente proporcional con la concentración de colesterol HDL (high-density lipoprotein), constituyendo un importante FRCV (Alberti 2009).

- **Actividad física:** La relación entre actividad física y salud es clara. En los estudios que examinan el nivel de actividad física necesario para obtener beneficio cardiovascular, se evidencia un gradiente continuo de beneficio a lo largo de un amplio rango de niveles de actividad. La falta de actividad física también se asocia a mayor riesgo de DM2, osteoporosis, depresión, y algunos tipos de cáncer, en especial de mama y colon. Por último, la actividad física desempeña un papel fundamental en la prevención y control del exceso de peso corporal (Koivula 2013).

- **Consumo de alcohol:** En distintos estudios se ha observado que un consumo elevado de bebidas alcohólicas se asocia a niveles de PA más altos. Asimismo, el consumo de alcohol se asocia a una mayor tasa de mortalidad cardiovascular en bebedores excesivos, aunque el consumo moderado parece asociarse a menor RCV total. No obstante, aunque el consumo de cantidades moderadas de alcohol esté epidemiológicamente asociado con un menor riesgo de enfermedad coronaria e ictus isquémico en comparación con la abstinencia total, no se dispone de ensayos clínicos que demuestren el beneficio del consumo de alcohol en la reducción de ECV. Además la relación beneficio-daño del consumo de alcohol varía según la edad del individuo, del RCV individual y el patrón de consumo. Por todo ello, y ya que hay otras formas

eficaces para la prevención cardiovascular, el consumo de alcohol, incluso en cantidades moderadas, no debe considerarse como un instrumento para la prevención cardiovascular en el conjunto de la población general, dado que un consumo excesivo produce un aumento de mortalidad, fundamentalmente relacionada con enfermedades hepáticas, diversos cánceres y aumento de accidentes (Roerecke 2012).

2.3 Estimación del riesgo cardiovascular

Estimar el RCV no es más que calcular o evaluar el riesgo de una determinada persona para desarrollar ECV. Lógicamente no todas las personas presentan el mismo riesgo de tener un episodio cardiovascular; mientras que algunas poseen un RCV muy elevado, otras, por el contrario, tienen un riesgo muy bajo de presentar un episodio cardiovascular. Todo esto no quiere decir que personas con riesgo bajo de presentar un evento cardiovascular no puedan tenerlo (simplemente indica que la probabilidad de presentarlo es bajo), ni que una persona con alto RCV vaya a presentar un evento cardiovascular con toda seguridad. En definitiva, jugamos con probabilidades y estimaciones.

La estimación del RCV es fundamental (y necesaria) desde el punto de vista de la salud pública: los esfuerzos terapéuticos (en especial los farmacológicos) deberían estar centrados fundamentalmente en aquellas personas que presentan un mayor riesgo de sufrir un ECV, ya que cuanto mayor es el riesgo de enfermar en un individuo, mayor es el beneficio de la intervención. Asimismo, habría que evitar intervenciones innecesarias y fútiles en aquellas personas de bajo riesgo (Krobot 2012).

Este enfoque del tratamiento preventivo de la ECV es muy pertinente debido a la alta prevalencia de FRCV que se observa en las poblaciones de los países desarrollados. Sin una valoración del RCV y una orientación terapéutica adecuada, un alto porcentaje de la población sería sometido a tratamientos farmacológicos y controles clínicos innecesarios, disminuyendo la calidad de vida de dicha población y generando un gasto difícil de ser cubierto por los limitados recursos económicos de la sanidad pública.

Por lo tanto, para determinar qué pacientes deben ser tratados con fármacos, es necesario realizar una valoración del riesgo de sufrir un episodio cardiovascular en cada caso concreto y disponer de herramientas que nos permitan identificar a los individuos cuyo riesgo de sufrir un episodio cardiovascular sea especialmente elevado (Perk 2012).

Desde el clásico estudio Framingham sabemos cuáles son los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de ECV: hipercolesterolemia, HTA, tabaquismo y DM. Sin embargo, la presencia de un determinado FRCV tiene un escaso valor predictivo individual para la aparición de ECV. Un fumador tiene un riesgo muy superior de sufrir un episodio cardiovascular, pero en ningún caso podemos afirmar que un sujeto fumador vaya a tener un infarto. Por ello, las actitudes de intervención sobre los factores de riesgo se basan en la presencia conjunta y simultánea de varios FRCV (Madanieh 2013).

En esta línea, múltiples sociedades científicas han promovido el uso de herramientas que permitan calcular el RCV. Hasta hace poco la tendencia era utilizar un método cuantitativo, basado en el estudio de Framingham y su ecuación de riesgo. Las tablas de Framingham miden el riesgo coronario que influye en la aparición de angina, infarto y muerte de origen coronario, pero no tiene en cuenta el RCV global (que también engloba la enfermedad vascular cerebral y la enfermedad arterial periférica). Además, la aplicación de las tablas de Framingham presenta una serie de inconvenientes a la hora de trasladarlos a nuestro propio medio, ya que sobreestima el riesgo en población española, no define claramente ciertas patologías cardiovasculares no mortales (angina estable, angina inestable, infarto, etc.) y además excluye otras manifestaciones cardiovasculares (ictus, insuficiencia cardiaca o aneurisma de aorta).

Para resolver estos inconvenientes, en el año 2003 aparece el proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Este proyecto, basado en el seguimiento de 12 cohortes de distintos países europeos desde el año 1970 a 1988 (entre las cuales se incluyó una cohorte española), ha reunido los datos de seguimiento de 205.178 personas, periodo durante el cual se produjeron 7.934 muertes de origen

cardiovascular. Este amplio periodo de seguimiento, junto con el gran número de personas incluidas en el estudio, ha permitido obtener dos curvas de supervivencia basal según los FRCV asociados, una para países de alto riesgo (Dinamarca, Finlandia, Noruega) y otra para países de bajo riesgo (España, Italia, Bélgica). Gracias a estas curvas de supervivencia se han podido crear tablas de estimación de mortalidad cardiovascular a 10 años (según los FRCV que se presenten basalmente). Precisamente, medir mortalidad cardiovascular y no solamente mortalidad coronaria, conforma una de las grandes diferencias del proyecto SCORE respecto a las tablas de Framingham, que además no tienen en cuenta la morbilidad asociada (Lobos 2008).

El proyecto SCORE se ha utilizado para la estratificación del RCV según el informe conjunto de la Sociedad Europea de Hipertensión (European Society of Hypertension, ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology, ESC), proponiéndose una estratificación cualitativa del riesgo, que se muestra en la **tabla 4** (ESH 2003).

Tabla 4. Estratificación cualitativa del riesgo según las sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología (2003), basada en el proyecto SCORE

| Estratificación de riesgo | Riesgo absoluto de muerte cardiovascular |
|---------------------------|--|
| Bajo | <4% |
| Moderado | 4-5% |
| Alto | 5-8% |
| Muy Alto | >8% |

Para el cálculo del RCV según el método SCORE se tienen en cuenta diversos parámetros analíticos, factores de riesgo, lesiones orgánicas y condiciones clínicas, variando su definición entre las distintas revisiones de las guías ESC-ESH del año 2003, 2007 y 2013 (**tabla 5-7**) (ESH 2003, Mancía 2007, Mancía 2013).

Tabla 5. Factores que influyen en el pronóstico (guía ESH-ESC 2003)

| Factores de riesgo | Lesión de órgano diana |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Cifras de PA sistólica y diastólica - Edad (varón >55 años; mujer >65 años) - Tabaquismo - Dislipemia <ul style="list-style-type: none"> - Colesterol total >6,5 mmol/l (250 mg/dl) - Colesterol-LDL >4,0 mmol/l (155 mg/dl) - Colesterol-HDL: varón <1,0 mmol/l (40 mg/dl), mujer <1,2 mmol/l (48 mg/dl) - Triglicéridos >1,7 mmol/l (150 mg/dl) - Obesidad abdominal (Perímetro de cintura > 102 cm en varón, >88 cm en mujer) - Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (varón a una edad <55 años; mujer a una edad <65 años) - Proteína C reactiva ≥1 mg/dl | <ul style="list-style-type: none"> - HVI electrocardiográfica (Sokolow-Lyons >38 mm; Cornell >2.440 mm*ms) o HVI ecocardiográfica* (IMVI varón ≥125 g/m², mujer ≥110 g/m²) - Engrosamiento de la pared de la carótida (EIM >0,9 mm) o placa - Aumento ligero de la creatinina plasmática: <ul style="list-style-type: none"> - Varón: 115-133 μmol/l (1,3-1,5 mg/dl) - Mujer: 107-124 μmol/l (1,2-1,4 mg/dl) - Microalbuminuria 30-300 mg/24 h o cociente albúmina-creatinina ≥22 (varón) o ≥31 (mujer) mg/g de creatinina |
| Diabetes mellitus | Condiciones clínicas asociadas |
| <ul style="list-style-type: none"> - Glucemia en ayunas ≥7,0 mmol/l (126 mg/dl) en determinaciones repetidas - Glucemia después de una sobrecarga >11,0 mmol/l (198 mg/dl) | <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio - Cardiopatía: infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca - Nefropatía: nefropatía diabética, insuficiencia renal (creatinina sérica varón >133, mujer >124 μmol/l), proteinuria (>300 mg/24 h) - Arteriopatía periférica - Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila |

EIM: espesor de la íntima-media; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; IMVI: Índice de masa ventricular izquierda; PA: presión arterial.

Tabla 6. Factores que influyen en el pronóstico (guía ESH-ESC 2007)

| Factores de riesgo | Lesión orgánica subclínica |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Cifras de PA sistólica y diastólica - Cifras de presión diferencial (en los ancianos) - Edad (varón >55 años; mujer >65 años) - Tabaquismo - Dislipemia <ul style="list-style-type: none"> - Colesterol total >5 mmol/l (190 mg/dl) - Colesterol-LDL >3,0 mmol/l (115 mg/dl) - Colesterol-HDL: varón <1,0 mmol/l (40 mg/dl), mujer <1,2 mmol/l (48 mg/dl) - Triglicéridos >1,7 mmol/l (150 mg/dl) - Glucemia en ayunas 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl) - Prueba de sobrecarga de glucosa anormal - Obesidad abdominal (per. cintura >102 cm en varón, >88 cm en mujer) - Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (varón a una edad <55 años, mujer a una edad <65 años) | <ul style="list-style-type: none"> - HVI electrocardiográfica (Sokolow-Lyons > 38 mm; Cornell >2.440 mm*ms) o HVI ecocardiográfica* (IMVI varón $\geq 125 \text{ g/m}^2$, mujer $\geq 110 \text{ g/m}^2$) - Engrosamiento de la pared de la carótida (EIM > 0,9 mm) o placa - Velocidad de la onda del pulso carotídea-femoral >12 m/s - Índice de PA de tobillo/brazo < 0,9 - Aumento ligero de la creatinina plasmática: <ul style="list-style-type: none"> - Varón: 115-133 $\mu\text{mol/l}$ (1,3-1,5 mg/dl) - Mujer: 107-124 $\mu\text{mol/l}$ (1,2-1,4 mg/dl) - Filtración glomerular estimada baja (<60 ml/min $\cdot 1,73 \text{ m}^2$) o aclaramiento de creatinina bajo (<60 ml/min) - Microalbuminuria 30-300 mg/24 h o cociente albúmina-creatinina ≥ 22 en varón o ≥ 31 en mujer mg/g de creatinina |
| Diabetes mellitus | Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida |
| <ul style="list-style-type: none"> - Glucemia en ayunas $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$ (126 mg/dl) en determinaciones repetidas - Glucemia después de una sobrecarga > 11,0 mmol/l (198 mg/dl) | <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio - Cardiopatía: infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca - Nefropatía: nefropatía diabética, insuficiencia renal (creatinina sérica varón >133, mujer >124 $\mu\text{mol/l}$), proteinuria (>300 mg/24 h) - Arteriopatía periférica - Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila |

EIM: espesor de la íntima-media; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; IMVI: Índice de masa ventricular izquierda; PA: presión arterial.

Tabla 7. Factores que influyen en el pronóstico (guía ESH-ESC 2013)

| Factores de Riesgo | Lesión orgánica |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Cifras de PA sistólica y diastólica - Edad (varón >55 años; mujer >65 años) - Tabaquismo - Dislipemia <ul style="list-style-type: none"> - Colesterol total >5 mmol/l (190 mg/dl) - Colesterol-LDL >3,0 mmol/l (115 mg/dl) - Colesterol-HDL: varón <1,0 mmol/l (40 mg/dl), mujer <1,2 mmol/l (48 mg/dl) - Triglicéridos >1,7 mmol/l (150 mg/dl) - Glucemia en ayunas 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl) - Prueba de sobrecarga de glucosa anormal - Obesidad abdominal (per. cintura >102 cm varón, >88 cm mujer) - Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (varón a una edad <55 años; mujer a una edad <65 años) | <ul style="list-style-type: none"> - Presión del pulso ≥ 60 mmHg (en los ancianos) - HVI electrocardiográfica (Sokolow-Lyons > 3.5 mV; RaVL >1.1 mV; Cornell >2.4 mV*ms) o HVI ecocardiográfica* (IMVI V ≥ 115 g/m², M ≥ 95 g/m²) - Engrosamiento de la pared de la carótida (EIM >0,9 mm) o placa - Velocidad de la onda del pulso carotídea-femoral >10 m/s - Índice de PA de tobillo/brazo <0,9 - Filtrado glomerular estimada 30-60 ml/min/1,73 m² - Microalbuminuria 30-300 mg/24 h o cociente albúmina-creatinina 30-300 mg/g; 3.4-34 mg/mmol (preferentemente en muestra aislada matutina) |
| Diabetes mellitus | Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida |
| <ul style="list-style-type: none"> - Glucemia en ayunas $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) en dos determinaciones repetidas - Glucemia después de una sobrecarga >11,0 mmol/l (198 mg/dl) - HbA1c >7% (53 mmol/mol) | <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio - Cardiopatía: infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria - Insuficiencia cardíaca, incluyendo aquella con fracción de eyección preservada - Enfermedad renal crónica con filtrado glomerular estimado <30 ml/min/1,73 m² o proteinuria >300 mg/24h - Arteriopatía periférica sintomática - Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila |

EIM: espesor de la íntima-media; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; IMVI: Índice de masa ventricular izquierda; PA: presión arterial.

Mediante la combinación de estos factores es posible estratificar el RCV añadido del paciente, categorizándolo en basal, bajo, moderado, alto y muy alto.

En las **tablas 8-10** mostramos la estratificación de RCV según las guías de la ESH-ESC 2003, 2007 y 2013.

Tabla 8. Estratificación de riesgo cardiovascular (ESH-ESC 2003)

| Otros factores de riesgo, LOD o enfermedad asociada | Presión arterial (mmHg) | | | | |
|---|--------------------------------------|--|---|---|---|
| | Normal PAS 120-129 o PAD 80-84 | Límite alto normalidad PAS 130-139 o PAD 85-89 | HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99 | HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109 | HTA grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110 |
| Sin otros factores de riesgo | Riesgo basal | Riesgo basal | Riesgo añadido bajo | Riesgo añadido moderado | Riesgo añadido alto |
| 1-2 factores de riesgo | Riesgo añadido bajo | Riesgo añadido bajo | Riesgo añadido moderado | Riesgo añadido moderado | Riesgo añadido muy alto |
| 3 o más factores de riesgo, LOD o DM | Riesgo añadido moderado | Riesgo añadido alto | Riesgo añadido alto | Riesgo añadido alto | Riesgo añadido muy alto |
| CCA | Riesgo añadido muy alto | Riesgo añadido muy alto | Riesgo añadido muy alto | Riesgo añadido muy alto | Riesgo añadido muy alto |

CCA: Condiciones clínicas asociadas; DM: Diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial. LOD: lesión de órgano diana; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Riesgo bajo, moderado, alto y muy alto alude al riesgo a los 10 años de presentar un episodio cardiovascular mortal o no mortal. El término “añadido” indica que, en todas las categorías, el riesgo es mayor que el riesgo basal.

Tabla 9. Estratificación de riesgo cardiovascular (ESH-ESC 2007)

| Otros factores de riesgo, LOS o enfermedad asociada | Presión arterial (mmHg) | | | | |
|---|--------------------------------------|--|---|---|---|
| | Normal PAS 120-129 o PAD 80-84 | Límite alto normalidad PAS 130-139 o PAD 85-89 | HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99 | HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109 | HTA grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110 |
| Sin otros factores de riesgo | Riesgo basal | Riesgo basal | Riesgo añadido bajo | Riesgo añadido moderado | Riesgo añadido moderado |
| 1-2 factores de riesgo | Riesgo añadido bajo | Riesgo añadido bajo | Riesgo añadido moderado | Riesgo añadido moderado | Riesgo añadido muy alto |
| 3 o más factores de riesgo, SM, LOS o DM | Riesgo añadido moderado | Riesgo añadido alto | Riesgo añadido alto | Riesgo añadido alto | Riesgo añadido muy alto |
| Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida | Riesgo añadido muy alto | Riesgo añadido muy alto | Riesgo añadido muy alto | Riesgo añadido muy alto | Riesgo añadido muy alto |

DM: Diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; LOS: lesión orgánica subclínica; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico. Riesgo bajo, moderado, alto y muy alto alude al riesgo a los 10 años de presentar un episodio cardiovascular mortal o no mortal. El término “añadido” indica que, en todas las categorías, el riesgo es mayor que el riesgo basal.

Tabla 10. Estratificación de riesgo cardiovascular (ESH-ESC 2013)

| Otros factores de riesgo, lesión orgánica o enfermedad | Presión arterial (mmHg) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Normal-Alto PAS 130-139 o PAD 85-89 | HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99 | HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109 | HTA grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110 |
| Sin otros factores de riesgo | | Riesgo bajo | Riesgo moderado | Riesgo alto |
| 1-2 factores de riesgo | Riesgo bajo | Riesgo moderado | Riesgo moderado a alto | Riesgo alto |
| \geq 3 factores de riesgo | Riesgo bajo a moderado | Riesgo moderado a alto | Riesgo alto | Riesgo alto |
| Lesión orgánica, ERC grado 3 o diabetes | Riesgo moderado a alto | Riesgo alto | Riesgo alto | Riesgo alto a muy alto |
| Enfermedad cardiovascular sintomática, ERC grado \geq 4 o diabetes con lesión orgánica/factores de riesgo | Riesgo muy alto | Riesgo muy alto | Riesgo muy alto | Riesgo muy alto |

DM: Diabetes mellitus; ERC: Enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial. PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Riesgo bajo, moderado, alto y muy alto alude al riesgo a los 10 años de presentar un episodio cardiovascular mortal o no mortal.

2.4 Riesgo cardiovascular asociado a la glucemia basal alterada

Los sujetos con DM2 tienen un riesgo de presentar un episodio cardiovascular 2 a 4 veces superior al observado en la población general de similar edad y sexo, riesgo que se mantiene después de ajustar por otros factores clásicos de RCV. En este sentido, las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis son responsables del 70-80% de todas las causas de muerte en los sujetos con DM2 y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas. Por ello, se considera que la DM2 es un equivalente de riesgo coronario (Pieske 2008, Aryangat 2010, ADA 2015).

Por el contrario, dicha interrelación no está tan asentada en la literatura en el caso de la GBA y la ECV, existiendo en el momento actual importantes discrepancias en la relación entre ambas (Hanna-Moussa 2010).

En las líneas siguientes repasaremos diversos trabajos que examinan la relación entre GBA y ECV.

En primer lugar revisaremos algunos de los trabajos que **no apoyan** que la GBA sea predictora o que esté relacionada con ECV.

Liu *et al* siguieron a 30.378 sujetos durante una media de 10 años y evaluaron la incidencia de diversas enfermedades de origen cardiovascular, estimando el riesgo relativo (RR) y las tasas de incidencia según la presencia o ausencia de SM, GBA y DM2 y también por la presencia individual de ciertos componentes del SM. Tras ajustar por los factores de riesgo no metabólicos, el RR de ECV total, enfermedad coronaria y eventos isquémicos fueron mayores en los pacientes con SM en comparación con aquellos sujetos sin SM, independientemente del estatus glicémico. Aún más, demostraron que la hiperglucemia *per se*, sin ningún otro desorden concomitante, no se asociaba a un mayor RCV. Los autores concluyeron que el aumento de RCV en pacientes con DM2 o GBA es debido a la coexistencia de múltiples desórdenes metabólicos más que por la hiperglucemia en sí (Liu 2007).

En segundo lugar, nos gustaría resaltar los resultados de un estudio donde se incluyeron 8.295 pacientes (3.763 hombres y 4.532 mujeres) de entre 30 a 69 años y se evaluó la relación de la GBA con diversos FRCV y la existencia de ECV. Aunque en los pacientes estudiados se halló una elevada prevalencia de GBA (prácticamente el 35%), ésta no se relacionó ni con la presencia de FRCV ni con la existencia de ECV (Kim 2006).

En un estudio transversal que incluyó a 1.810 pacientes hipertensos se analizó si la GBA incrementaba el RCV. Los autores encontraron que la prevalencia de GBA en esta cohorte de hipertensos fue del 31,3% y que la prevalencia de enfermedad coronaria o enfermedad isquémica cerebral no difirió entre pacientes con GBA y pacientes con glucemia basal <100 mg/dl, y tampoco fue diferente según el tratamiento antihipertensivo asociado (Tziomalos 2013).

Algunos trabajos indican incluso que la GBA podría conferir protección cardiovascular. Muestra de ello es el estudio de Onat *et al*, donde se evaluó a 3181 adultos (edad media $52 \pm 11,5$ años), comprobándose, tras un seguimiento medio de 8,5 años, que aquellos sujetos con GBA y libres de SM tuvieron menor riesgo de enfermedad coronaria (RR=0,37, IC 95% 0,14-0,998), en comparación con aquellos con normoglucemia. Sin embargo, dicha protección se atenuó cuando el SM estaba presente (Onat 2013).

A continuación comentaremos algunos de los estudios que **sí apoyan** la relación entre GBA y ECV.

Barr *et al*, siguieron durante una media de 5,2 años a 10.428 participantes del estudio AusDiab (Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study), produciéndose durante este periodo 298 muertes (88 por ECV). Tomando como referencia los participantes con regulación de la glucemia normal, los RR ajustados por mortalidad por todas las causas en los sujetos con GBA fue de 1,6 (IC 95% 1,0 a 2,4). Es más, la GBA fue predictor independiente de mortalidad cardiovascular tras ajustar por edad, sexo y otros FRCV tradicionales, con un RR de 2,5 (IC 95% 1,2-5,1) (Barr 2007).

Laukkanen *et al* estudiaron prospectivamente a 2.641 hombres con una edad entre 42-60 años. De estos sujetos, 501 tenían GBA. Tras un periodo de 19 años de seguimiento, la presencia de GBA se relacionó, tras ajustar por edad, IMC, PAS, colesterol LDL, hábito tabáquico, historia de enfermedad coronaria e historia familiar de coronariopatía, con un RR de 1,51 (IC al 95% 1,07-2,14, $p=0,020$) para muerte súbita de origen cardiovascular (Laukkanen 2013).

Park *et al* han publicado un importante estudio prospectivo, en el cual se siguió a 1.197.384 coreanos durante un periodo medio de 16 años, y se evaluó la asociación de los valores de glucemia basal con la incidencia de ECV y mortalidad cardiovascular, incidencia y mortalidad cerebrovascular y mortalidad global mediante análisis multivariante. Los resultados principales indican que el RCV mantiene una relación en forma de J con los niveles de glucemia basal, correspondiendo el menor riesgo a los niveles de glucemia entre 85-99 mg/dl y aumentando progresivamente el riesgo de ECV, enfermedad coronaria, IAM y enfermedad cerebral trombótica con niveles de glucemia basal >100 mg/dl. En conclusión, estos autores demuestran que la GBA debería ser considerada predictora de riesgo para infarto cerebral y enfermedad coronaria (Park 2013).

En un estudio británico muy reciente, se comparó la mortalidad total y mortalidad cardiovascular entre dos grupos de pacientes, uno con normoglucemia ($n=196.799$) y otro con alteración de la regulación de la glucemia (tanto GBA como intolerancia a la glucosa, $n=50.850$). Los resultados del estudio indican que durante el seguimiento, 19.147 (9,7%) y 8.397 (16,8%) pacientes murieron en ambas cohortes, con una tasa de mortalidad de 33,2/1000 pacientes-año y 70,7/1000 pacientes-año, respectivamente. En el análisis multivariante, el riesgo ajustado de mortalidad para aquellas personas con alteración de la regulación de la glucemia fue de 1,16 (IC 95% 1,13 a 1,20), lo cual indica que ésta es un factor de riesgo para mortalidad total y mortalidad cardiovascular (Evans 2015).

3 Hipertensión arterial

3.1 Definición y clasificación

La HTA se ha convertido en uno de los más graves problemas de salud del siglo XXI, afectando a cerca de mil millones de personas en el mundo. Esta elevada prevalencia de HTA está íntimamente ligada a otras dos enfermedades epidémicas de nuestra época, la obesidad y la DM2 (Sliwa 2011).

La HTA, en principio una enfermedad asintomática y fácil de detectar, puede cursar con múltiples complicaciones graves e incluso letales si no se trata adecuadamente a tiempo. Su detección incorrecta y la ausencia de tratamiento específico puede provocar tasas de morbimortalidad notablemente elevadas (Oliveras 2013).

La HTA es el principal factor de riesgo para desarrollar ECV, primera causa de mortalidad a nivel mundial. Así, el 54% de los ictus y el 47% de los casos de CI son atribuibles a la HTA (Lawes 2008). En España, la HTA produce anualmente un total de 44.401 muertes de origen cardiovascular en personas mayores de 50 años, representando el 54% de la mortalidad cardiovascular en este grupo poblacional. El 39% de estas muertes es por CI (17.312 muertes), el 35% por ACV (15.599 muertes) y el 26% por otras enfermedades de origen cardiovascular (11.490 muertes). Por lo tanto, la mitad de las muertes que se producen en personas mayores de 50 años por causa cardiovascular en nuestro medio son secundarias a la HTA (Graciani 2008).

Estas cifras no hacen más que demostrar la enorme carga sanitaria que tiene la HTA sobre la salud de la población general, por lo que no cabe duda de que diagnosticar y tratar adecuadamente la HTA debe ser una de las principales prioridades de cualquier sistema nacional de salud (Wofford 2009).

¿Pero qué es la HTA? Sabiendo que la PA es la fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de nuestras arterias, la HTA se puede definir como la presencia de una presión

elevada sobre las paredes vasculares. Sin embargo, esta definición nos lleva a responder a una pregunta adicional: ¿Cuál es la PA normal y cuándo se considera elevada?

Pues de forma similar a lo que sucede con una gran parte de los parámetros analíticos y antropométricos (glucemia, colesterol, perímetro de cintura, peso,...), se considera que la PA es normal cuando a largo plazo sus valores no se asocian con mayores tasas de enfermedad o de mortalidad, y por lo tanto no es necesario instaurar tratamiento (ya que no produciría beneficios clínicos significativos) y, paralelamente, una PA se consideraría elevada cuando a largo plazo sus valores producen aumento de la morbimortalidad y por tanto, su tratamiento sería preferible a la inacción terapéutica (Giles 2005).

Sin embargo, uno de los problemas que nos encontramos con los valores de PA (al igual que con la mayoría de los parámetros biológicos) es que no existe una línea divisoria que identifique claramente y de forma dicotómica una PA normal de una PA elevada. La medida de PA es un valor continuo y la relación entre PA y mortalidad es cuantitativa; esto indica que cuanto más alta sea la PA, peor será el pronóstico y las complicaciones asociadas. Es más, en la vida real el punto de corte para definir HTA debería ser flexible para cada persona y debería estar basado fundamentalmente en el RCV individual de cada paciente (Pickering 1972).

Sin embargo, dado que los médicos nos sentimos más seguros cuando manejamos criterios precisos (aunque sean arbitrarios) y además los pacientes requieren con frecuencia que clasifiquemos sus problemas médicos en normales o patológicos, disponemos de una clasificación de PA (internacionalmente aceptada y utilizada), donde se categorizan sus valores en normales o patológicos (**tabla 11**).

Tabla 11 Definición y clasificación de los niveles de PA (mmHg)

| Categoría | Sistólica | | Diastólica |
|--------------------------------|-----------|-----|------------|
| Óptima | <120 | y | <80 |
| Normal | 120-129 | y/o | 80-84 |
| Normal-alta | 130-139 | y/o | 85-89 |
| Hipertensión grado I | 140-159 | y/o | 90-99 |
| Hipertensión grado II | 160-179 | y/o | 100-109 |
| Hipertensión grado III | ≥180 | y/o | ≥110 |
| Hipertensión sistólica aislada | ≥140 | y | <90 |

PA: Presión arterial. La hipertensión sistólica aislada debería ser clasificada (I, II, III) según los valores de presión arterial sistólica, teniendo en cuenta que los valores de presión arterial diastólica deben ser <90 mmHg. Cuando la presión arterial sistólica/diastólica no coincide en el mismo escalón, se cogerá aquella que defina mayor riesgo. La categoría normal y normal-alta es clasificada en el JNC-7 (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) como prehipertensión.

Como se puede ver, existen dos categorías de PA: normal y patológica. Los grados normales de PA se subdividen en diferentes grados (óptima, normal y normal-alta) y los grados patológicos (denominado en conjunto como HTA) se subdividen según la severidad (grado I, II y III) (ESH/ESC 2003, Mancía 2007, Mancía 2013). Adicionalmente, en el JNC-7 (Séptimo Informe del Joint Nacional Comité para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial) las categorías de PA normal y normal-alta se clasifican como prehipertensión (Chobanian 2003).

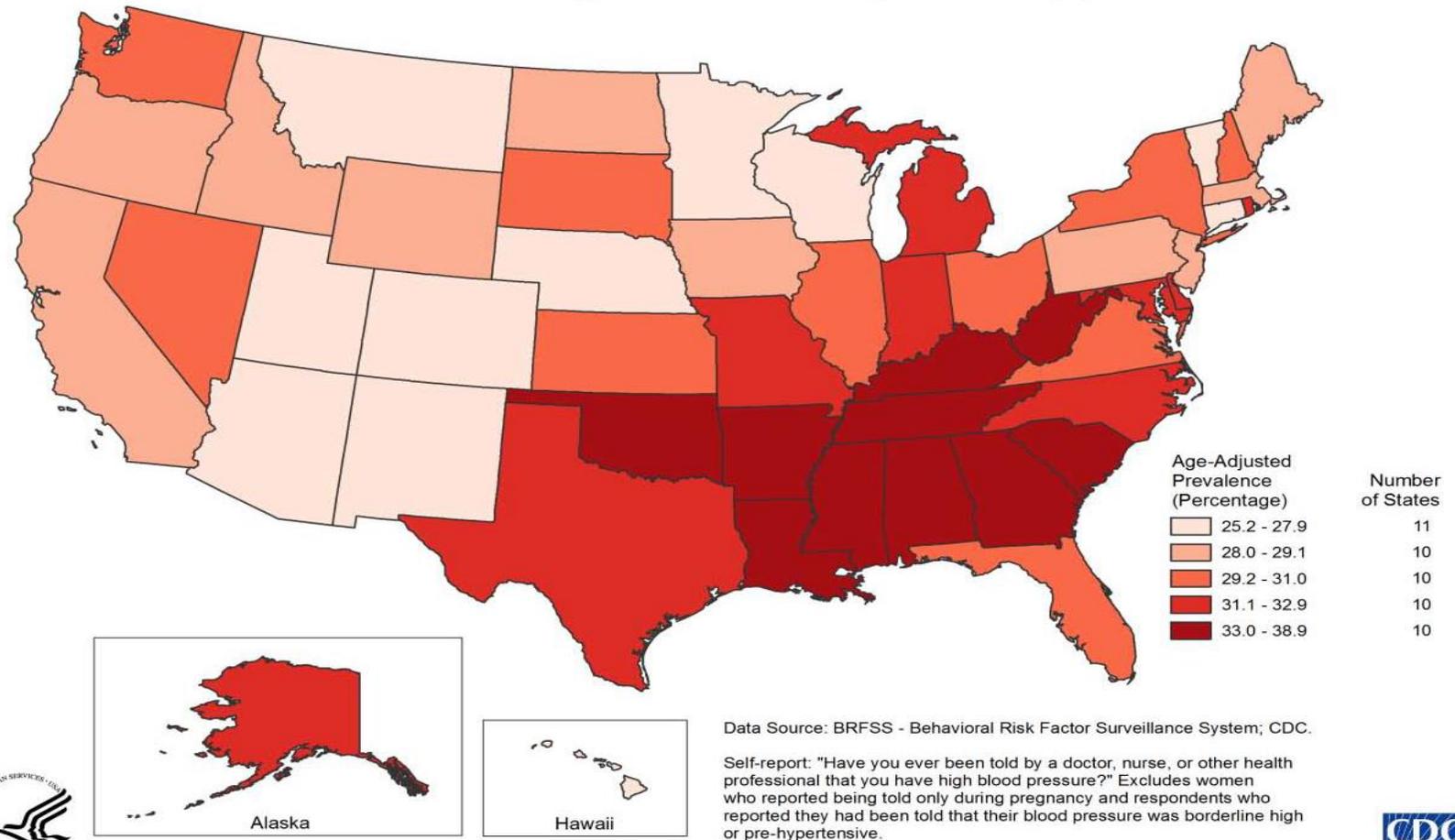
3.2 Epidemiología

La HTA es una enfermedad muy frecuente, que afecta prácticamente por igual a hombres y mujeres, siendo su prevalencia en población general de al menos el 20%. El número de personas afectas está aumentando especialmente en los países desarrollados y en vías de desarrollo, a expensas del aumento de obesidad y DM2 (Lewington 2002, Kearney 2005, Lloyd-Jones 2009).

En Estados Unidos la prevalencia de HTA en población general fue cuantificada en el año 1991 en el 22,9%, en el año 1999 en el 24,9%, y en el año 2004 en el 28,9% (CDC 2002, Cutler 2008, Lloyd-Jones 2009). Estas cifras, sin embargo, no hacen más que aumentar, como lo demuestran los últimos informes del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) que indican que en el momento actual la prevalencia de HTA en población americana adulta es del 33% (aproximadamente la nada desdeñable cifra de 68 millones de personas), mientras que otra tercera parte de la población (otros 68 millones de habitantes) es prehipertensa (CDC 2011, CDC 2012, Roger 2012) (**Figura 2**).

Figura 2. Prevalencia de hipertensión arterial en Estados Unidos en el año 2011 (%)

**Prevalence of Hypertension, 2011
U.S. Adults Ages 20 and Older (Percentage)**



Estas cifras no son muy diferentes en otras partes del mundo; en China un estudio reciente donde se incluyeron más de 17.000 personas muestra una prevalencia de HTA del 22,6% (Wang 2013), mientras que en otro realizado en el mismo medio con 46.239 personas indica una prevalencia del 26,6% (Gao 2013). En Turquía un estudio que incluyó a 4.809 personas mostró que el 44% presentaban HTA y el 14,5% prehipertensión (Erem 2009). En Kenia la prevalencia de HTA fue del 12,3% en una muestra que incluyó 5.190 personas (van de Vijver 2013), y finalmente en India la proporción de pacientes con HTA fue del 40% en una muestra de 4.193 sujetos (Meshram 2012).

La situación que nos encontramos en España no es en absoluto diferente, constituyendo la HTA un importante problema de salud pública. En concreto, aproximadamente el 35% de la población general adulta presenta HTA, siendo este porcentaje del 40% en edades medias y más del 60% en los mayores de 60 años, afectando en total a unos 10 millones de individuos adultos (**tabla 12**).

Tabla 12. Prevalencia de hipertensión arterial en España según edad (%)

| | Normotensión | | | Hipertensión | | |
|------------------------|--------------|--------|-------------|--------------|----------|-----------|
| | Óptima | Normal | Normal/Alta | Grado I | Grado II | Grado III |
| Prevalencia 35-65 años | 23% | 17% | 17% | 28% | 11% | 4% |
| Prevalencia ≥60 años | 10% | 14% | 20% | 36% | 15% | 5% |

Entre los estudios más representativos realizados a nivel nacional destacamos el estudio de Puras *et al*, estudio transversal realizado en la provincia de Albacete, con 1.322 sujetos ≥18 años. Asumiendo un punto de corte para HTA ≥140/90 mmHg, la prevalencia de HTA fue del 32,7%. Importante destacar que solamente el 56,5% de las personas evaluadas eran conscientes de ser hipertensas, y que el porcentaje de personas que recibían tratamiento antihipertensivo era del 49,1% (Puras 1998).

Realizado en el mismo marco temporal, Banegas *et al.* estudiaron la prevalencia, el conocimiento y el grado de control de la HTA en una población representativa española consistente en 2.021 personas en un rango de edad entre 35-64 años. La prevalencia de HTA (PA \geq 140/90 mmHg o toma de antihipertensivos) fue del 45,1%. El 12% de los pacientes tenía hipertensión sistólica aislada, y el 8,7% hipertensión diastólica aislada. El 44,5% de las personas estudiadas eran conscientes de que tenían HTA, y de estos, el 71,9% tomaban tratamiento. De los pacientes tratados, solamente el 15,5% de los pacientes estaban controlados (el 5% del total de los pacientes con HTA) (Banegas 1998).

De Galicia procede un importante trabajo realizado por Pérez Fernández *et al.* En este estudio, se incluyeron 2.884 pacientes \geq 18 años mediante un muestreo de la población incluida en la base de datos del Servicio Gallego de Salud. La prevalencia de HTA (PA \geq 140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo) fue del 25,5%, siendo mayor en hombres (31,1%) que en mujeres (20,7%). De los pacientes hipertensos, el 50,6% eran conscientes de ello y de estos, el 72% recibían tratamiento y el 36,4% estaban controlados. La prevalencia de HTA se incrementó con la edad, siendo mayor en poblaciones urbanas que en poblaciones rurales y mayor en sujetos con bajo nivel educacional. Asimismo, el incremento del IMC se relacionó directamente con la prevalencia de HTA (Pérez-Fernández 2007).

Realizado en una población aleatoria de Extremadura, Félix-Redondo *et al.* evaluaron la prevalencia, la detección, el tratamiento y el grado de control de la HTA. En este estudio se incluyeron 2.833 pacientes entre 25-79 años, con una edad media de 51,2 años y con una proporción de varones del 46,5%. La prevalencia de HTA en hombres fue del 39,5% (IC 95% 37,3-41,7) y del 33% (IC 95% 31,3-34,7) en mujeres. Globalmente, el grado de control de la HTA fue del 51% (Felix-Redondo 2011).

Por último, destacamos el estudio realizado por Banegas *et al.* por el elevado número de pacientes incluidos. En este trabajo se incluyeron 11.957 pacientes \geq 18 años, representativos de toda la población española. Del total de la población estudiada, 3.983 individuos (33,3%) tenían HTA (PA \geq 140/90 mmHg o medicación

antihipertensiva). Del grupo de pacientes hipertensos, el 59,4% eran conscientes de su condición. De aquellos que sabían que eran hipertensos, el 78,8% estaban tratados, y de los que sabían que eran hipertensos y tenían tratamiento prescrito, solamente el 48,5% estaban controlados (el 22,7% del total de todos los pacientes hipertensos) (Banegas 2012).

3.3 Medida de la presión arterial. Antecedentes históricos. Técnicas actuales: esfigmomanómetro de mercurio, aneroide y digital

En la antigua Grecia, Serófilo y Erasítrato sostenían que las arterias transportaban aire. Varios años después, Galeno completó el postulado declarando que (junto a la innegable presencia de gases) los vasos del cuerpo estaban llenos de sangre. Lo egipcios ya lo sabían y, por ello, empleaban sanguijuelas para “desbloquear” los lechos sanguíneos cuando los creían obstruidos (**Figura 3**).



Figura 3. Uso médico de sanguijuelas en el siglo XVII

Sin embargo, fue William Harvey, en el siglo XVII, quien estableció, por primera vez, el modelo de circulación continua y unidireccional de la sangre. Según él, Galeno se había equivocado al asegurar que la sangre era producida ininterrumpidamente en el corazón. Demostró, en cambio, que existía una cantidad finita de este fluido esencial cuestionando los supuestos beneficios de las flebotomías, una práctica muy difundida por entonces que, a diferencia de las indicaciones específicas de la actualidad, se

empleaba indiscriminadamente para la cura de numerosas enfermedades (Lyons 1978).

El primer documento histórico de la medición de la presión de la sangre data de 1733, cuando el reverendo Stephen Hales, un veterinario inglés, diseñó el siguiente experimento: ató una yegua a una tranquera puesta en el suelo y conectó una cánula de cobre y cinc en una de las arterias del cuello del animal. Ésta se encontraba unida a un tubo de vidrio, a través del cual observó cómo la columna de sangre se elevaba hasta cerca de 2 metros, con leves oscilaciones que correspondían con las pulsaciones de las arterias. Hales concluyó que este comportamiento se debía a la presión ejercida por la sangre en el interior de los vasos. Ya desde entonces se comprobó la variabilidad de la PA, al afirmar el propio Hales que “la presión no es igual ni cada dos minutos durante toda la vida del animal” (Hales 1956) (**Figura 4**).



Figura 4. Medición de la presión arterial en el cuello de una yegua

Más tarde, Jean Poiseuille – un fisiólogo francés - modificó el tubo dándole forma de “U” y reemplazó el agua por mercurio (13,6 veces más denso) para que la elevación no fuera tan pronunciada y la medición fuese más acertada.

En 1847, Karl Ludwig logró el primer registro de la PA en humanos, al conectar al manómetro de Poiseuille una serie de catéteres insertados en las arterias del antebrazo. Colocó un flotador de marfil en el interior del tubo, que se continuaba con una delgada varilla metálica, y en su punta insertó una pluma. Ésta se encargaba de imprimir las oscilaciones de la columna sobre un papel, que al ser dispuesto sobre un tambor giratorio permitía evaluar la dimensión temporal de dichas ondas. Éste era el kimógrafo (“escritor de ondas”, en griego) de Ludwig. Entre sus limitaciones destacaban la inercia de inscripción de la pluma, que no abarcaba el verdadero rango entre la presión máxima y la mínima sino que oscilaba entre un valor aproximado de presión media. Además, resultaba un método sumamente invasivo, por lo que se destinaron muchos esfuerzos a buscar mejores alternativas.

Por su parte, en 1855, un médico alemán llamado Karl Vierordt describió cómo desaparecía el pulso al aplicar una presión suficiente sobre la arteria correspondiente. Y, en 1855, Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch, de origen austríaco, inventó el esfigmomanómetro, un aparato que consistía en una bolsa inflable con agua que se conectaba a un manómetro, y servía para determinar la presión necesaria para obliterar el pulso de la arteria.

Fue a finales del siglo XIX cuando un internista italiano dio un paso fundamental en la medición de la PA; era Scipione Riva Rocci quien, en 1896, propuso medir la PA por medio de la palpación de la arteria radial a medida que el manguito se insuflaba. Diseñó, además, un esfigmomanómetro con elementos de la vida cotidiana (por ejemplo, el manguito era una cámara de bicicleta) que acercó esta técnica a la actividad diaria del médico de la época (**Figura 5**).

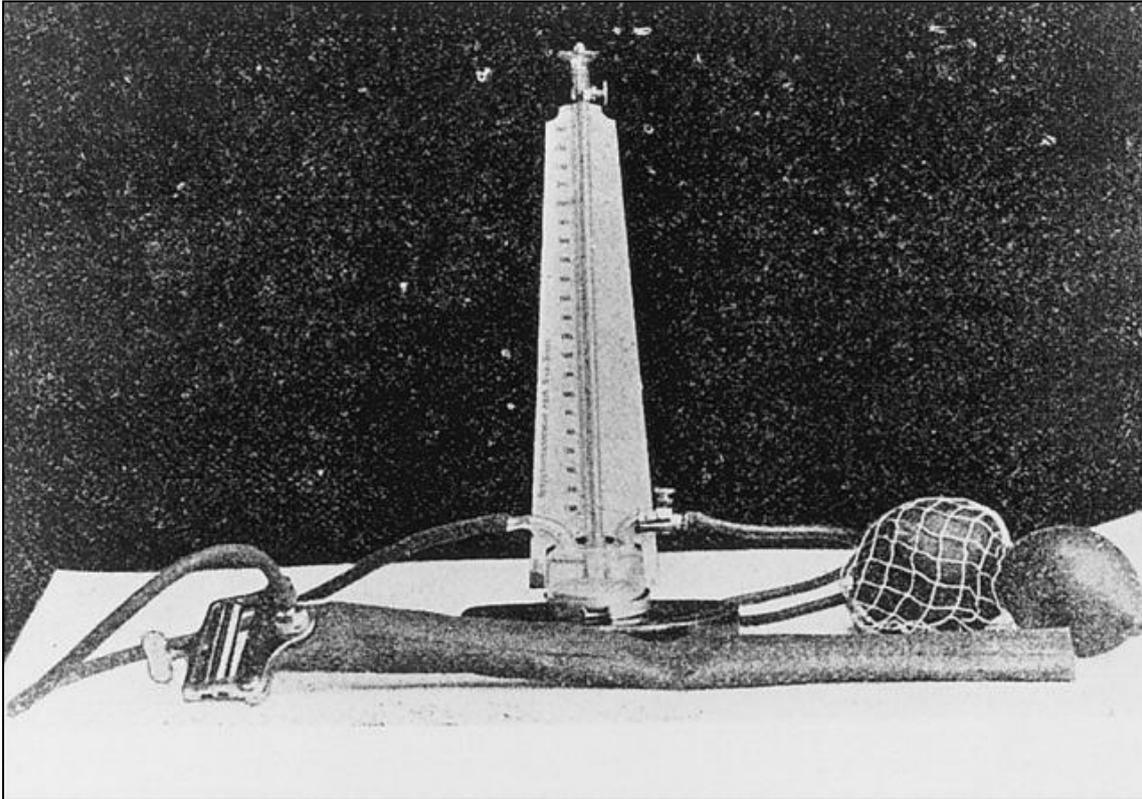


Figura 5. Esfigmomanómetro de Scipione Riva-Rocci

Éste esfigmomanómetro de mercurio, convertido en una de las imágenes clásicas de la medicina y el acto médico, ha sido crucial para la evaluación, el diagnóstico y la monitorización del paciente hipertenso, siendo el mayor sustento del conocimiento epidemiológico y clínico sobre la HTA. Tan significativo fue el aporte de Riva Rocci que en su honor, los valores de PA se solían indicar junto a las siglas “RR”.

En esos años sobresalía en el mundo médico la figura de un neurocirujano estadounidense: Harvey William Cushing. Éste, durante un viaje por la península itálica, valoró las bondades del nuevo instrumento y se encargó de promocionarlo en su país, donde fue rápidamente aceptado. Después de sufrir sutiles ajustes para adaptarse al uso clínico, la creación de Riva Rocci no tardó en ganar terreno en el resto de los países occidentales.

Pero faltaba un aporte clave que no tardaría en llegar. En 1905, desde la Academia Imperial Médica de San Petersburgo, Nikolai Korotkoff -pionero en la cirugía

cardiovascular del siglo XX- comprobó que la auscultación del pulso de la arteria ocluida aseguraba registros mucho más sensibles. Además, con el empleo del estetoscopio permitió algo impensado con el método de Riva Rocci: reconocer la presión arterial diastólica (PAD). Con éste último descubrimiento, los fundamentos y técnica de la determinación de la PA quedaron finalmente establecidos tal y como los conocemos hoy (Lyons 1978).

La técnica auscultatoria mediante esfigmomanómetro de mercurio, pese a sus múltiples limitaciones, ha sido hasta hace relativamente poco tiempo el *gold standard* para determinar los niveles de PA en la práctica clínica diaria. La PA con esta técnica se mide mediante un método indirecto, usando un esfigmomanómetro de mercurio que ocluye la arteria braquial con un manguito y evalúa los sonidos arteriales de Korotkoff auscultando la fosa antecubital. El primer ruido coincide con la presión arterial sistólica (PAS) y el quinto ruido (desaparición completa) con la PAD.

El uso del esfigmomanómetro de mercurio, sin embargo, tiene fecha de caducidad, dada la toxicidad del mercurio que contiene, y la normativa de la Unión Europea, que preconiza su paulatina retirada. Los herederos naturales del esfigmomanómetro de mercurio son el esfigmomanómetro aneroide y los aparatos automáticos o digitales (**figura 6**).



(a)



(b)

Figura 6. Esfigmomanómetro aneroide (a) y digital (b)

En especial la implantación de estos últimos, de sencillo uso y no excesivamente caros, está en franca progresión. Sin embargo, sigue siendo recomendable mantener dispositivos de mercurio en las consultas con dos fines primordiales: servir como patrón para la calibración del resto de dispositivos y poder realizar una medición fiable en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias graves (O'Brien 2005, Pickering 2005).

3.4 Variabilidad de la presión arterial

Una de las consideraciones más importantes a la hora de estudiar la PA es que ésta no es un parámetro estático, sino que se caracteriza por presentar variaciones espontáneas amplias, tanto durante el día como entre distintos días, meses y temporadas (Mancia 1983). Por tanto, los efectos adversos de la HTA sobre las arterias y otros tejidos son ocasionados por el valor promedio o “verdadero” de la PA durante amplios períodos de tiempo, y no simplemente por los valores aislados que se obtengan de manera esporádica en la consulta (Sega 1998, Modesti 2006).

De esta manera, sea cual sea el tipo de esfigmomanómetro que se utilice en consulta (mercurio, aneroide o aparatos automáticos), la PA presenta una alta variabilidad intrínseca relacionada con las fluctuaciones de los mecanismos de ajuste de presión y una variabilidad extrínseca debida a la influencia de los factores externos, reflejados en la **tabla 13**. Por ello, y en pos de minimizar los sesgos y maximizar la precisión de la determinación de la PA en la clínica es necesario seguir una serie de recomendaciones clínicas, resumidas en la **tabla 14** (Mancia 2007).

Tabla 13. Factores que modifican los valores de presión arterial en práctica clínica diaria

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Observador - Sanitario (médico, enfermeros, farmacéuticos) - El propio paciente o familiares |
| <ul style="list-style-type: none"> - Lugar - Consulta/Clínica - Farmacia - Domicilio - Trabajo |
| <ul style="list-style-type: none"> - Situación del paciente - Reposo - Actividad (ambulatorio) - Sueño - Provocación: Estrés físico o mental |
| <ul style="list-style-type: none"> - Técnica de medida - Auscultatoria - Oscilométrica - Pletismográfica |
| <ul style="list-style-type: none"> - Arteria utilizada - Braquial - Radial - Digital |
| <ul style="list-style-type: none"> - Parámetros a estimar - Nivel promedio de presión arterial sistólica y diastólica - Variación diurna de presión arterial - Variabilidad intrínseca |

Tabla 14. Recomendaciones para realizar una toma estándar de presión arterial en la práctica clínica

| Condiciones del paciente | |
|---------------------------------|--|
| Relajación física | <ul style="list-style-type: none"> - Evitar ejercicio físico previo - Reposo durante 5 minutos antes de la medida - Evitar actividad muscular isométrica: sedestación, espalda y brazo apoyados, piernas no cruzadas - Evitar medir en casos de disconfort, vejiga repleccionada, etc... |
| Relajación mental | <ul style="list-style-type: none"> - Ambiente en consulta tranquilo y confortable - Relajación previa a la medida - Reducir la ansiedad o la expectación por pruebas diagnósticas - Minimizar la actividad mental: no hablar, no preguntar |
| Circunstancias a evitar | <ul style="list-style-type: none"> - Consumo de cafeína o tabaco en los 15 minutos previos a la toma de la presión arterial - Administración reciente de fármacos con efecto sobre la presión arterial (incluyendo los antihipertensivos) - Medir en pacientes sintomáticos o con agitación psíquica/emocional - Tiempo prologado de espera antes de la visita |
| Aspectos a considerar | <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de reacción de alerta que sólo es detectable por comparación con medidas ambulatorias - La reacción de alerta es variable (menor con la enfermera que ante el médico, mayor frente a personal no conocido que con el habitual, mayor en especialidades invasivas o quirúrgicas o área de Urgencias) |
| Condiciones del equipo | |
| Dispositivo de medida | <ul style="list-style-type: none"> - Esfigmomanómetro de mercurio mantenido de forma adecuada - Manómetro aneroide calibrado en los últimos 6 meses - Aparato automático validado y calibrado en el último año |
| Manguito | <ul style="list-style-type: none"> - Adecuado al tamaño del brazo; la cámara debe cubrir un 80% del perímetro del brazo - Disponer de manguitos de diferentes tamaño ajustados al paciente: delgado, normal, obeso - Velcro o sistema de cierre que sujete con firmeza - Estanqueidad en el sistema de aire |

| Desarrollo de la medida | |
|-------------------------|---|
| Colocación del manguito | <ul style="list-style-type: none"> - Seleccionar el brazo con PA más elevada, si lo hubiese - Ajustar sin holgura y sin que comprima - Retirar prendas gruesas, evitar enrollarlas de forma que compriman - Dejar libre la fosa antecubital para que no toque el fonendoscopio; también los tubos pueden colocarse hacia arriba si se prefiere - El centro de la cámara (o la marca del manguito) debe coincidir con la arteria braquial - El manguito debe quedar a la altura del corazón; no así el aparato, que debe ser bien visible para el explorador |
| Técnica | <ul style="list-style-type: none"> - Establecer primero la PAS por palpación de la arterial radial - Inflar el manguito 20 mmHg por encima de la PAS estimada - Desinflar a ritmo de 2-3 mmHg/segundo - Usar la fase I de Korotkoff para la PAS y la V (desaparición) para la PAD; si no es clara (niños, embarazadas), la fase IV (amortiguación) - Si los ruidos son débiles, indicar al paciente que eleve el brazo, que abra y cierre la mano 5-10 veces; después, insuflar el manguito rápidamente - Ajustar a 2 mmHg, no redondear las cifras a los dígitos 0 ó 5 |
| Medida | <ul style="list-style-type: none"> - Dos medidas mínimo (promediadas); realizar tomas adicionales si hay cambios >5 mmHg (hasta 4 tomas que deben promediarse juntas) - Para diagnóstico: tres series de medidas en semanas diferentes - La primera vez medir ambos brazos: series alternativas si hay diferencia - En ancianos: hacer una toma en ortostatismo tras 1 minuto en bipedestación - En jóvenes: hacer una medida en la pierna (para excluir coartación) |

PA: Presión arterial; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica.

Uno de los factores que producen una mayor variabilidad de la PA es el llamado fenómeno de bata blanca, situación por la cual la mayoría de los sujetos a los que se realiza una medición de PA experimentan una elevación transitoria de la misma, secundaria a una reacción de alerta. Esta reacción es característicamente inconsciente



y depende, en parte, del tipo de persona que efectúa la medición. Así, es casi siempre menor ante una enfermera que ante un médico, menor ante el médico de atención primaria que ante un médico de hospital, menor con personal conocido que frente al no habitual y menor en una consulta médica sin técnicas invasivas que en una consulta quirúrgica. A este fenómeno también se le ha llamado clásicamente hipertensión de bata blanca, aunque se ha recomendado abandonar este término por su ambigüedad y utilizar el sugerido por las guías: hipertensión clínica aislada (Mancia 1987, Pickering 1988, Pickering 1990).

Esta reacción de alerta secundaria a la medición de la PA no puede evitarse, pero puede reducirse mediante el uso de una técnica correcta, ya que tiende a extinguirse con el tiempo. Así, y aun dentro de la misma visita si se realizan tomas reiteradas se pueden observar descensos de la PA hasta en la cuarta o quinta medida. Sin embargo, a pesar de seguir estas recomendaciones, hasta el 20-25% de los sujetos presentan hipertensión clínica aislada, es decir, continúan presentando una reacción de alerta que les sitúa dentro de los límites de HTA, aunque sean normotensos fuera de la consulta (Pickering 1988).

Por ello, y para evitar la imprecisión inherente a la determinación de la PA en la clínica, se han diseñado y desarrollado diversas técnicas alternativas para que la medición sea aún más exacta y que además registre la PA en los lugares más representativos del ambiente habitual del paciente. Consecuentemente, y gracias a la evaluación tecnológica (que ha permitido la creación de esfigmomanómetros automáticos y semiautomáticos digitales), se han introducido dos nuevas técnicas para la toma de la PA, como son la automonitorización de la presión arterial (AMPA) y la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

3.4.1 AMPA

La **AMPA** consiste en la medida de la PA efectuada por personas que no son profesionales sanitarios, es decir el propio paciente o un familiar, habitualmente en su domicilio. En general, es recomendable que sean los propios pacientes quienes realicen las medidas de PA; sin embargo en pacientes de edad avanzada, con dificultades auditivas o visuales o, simplemente con limitaciones en la comprensión de la técnica, deberá contarse con la colaboración de terceras personas (familiares o vecinos).

La AMPA refleja mejor la PA verdadera del paciente, ya que evalúa la PA a diferentes horas y en las diferentes situaciones de la vida del paciente. La AMPA es una técnica sencilla, segura, de bajo coste, que puede ser muy útil en el manejo clínico del paciente hipertenso en atención primaria con el objetivo de mejorar su clasificación, control y tratamiento.

Sin embargo, a pesar de la sencillez de la técnica, para que sea fiable debe cumplir unos requisitos mínimos que afectan a los aparatos utilizados, al procedimiento de medida y a las condiciones en las que se realice, que deben ser enseñados al paciente y controlados por el personal sanitario que lo atiende.

Los aparatos que se utilizan para la AMPA son los mismos que para la medida clínica (esfigmomanómetro de mercurio o anerode, dispositivos electrónicos), pero en la práctica sólo son recomendables los equipos electrónicos por su fiabilidad y fácil manejo. Estos pueden realizar el registro de la PA en lugares anatómicos distintos, aunque la recomendación general es utilizar solamente el brazo (midiendo en la arteria braquial).

La realización de AMPA presenta una serie de ventajas, como son evitar la reacción de alerta, delimita el sesgo del observador, presenta mayor reproducibilidad que la PA clínica, informa mejor de la variabilidad de la PA, presenta buena correlación con la afectación de órganos diana, permite una mejor selección y seguimiento de los

pacientes que van a participar en ensayos clínicos, permite valorar el efecto de los fármacos antihipertensivos sobre la PA, permite estudiar más profundamente la HTA refractaria, puede mejorar la adherencia al tratamiento y contribuye a la reducción de costes en el seguimiento de la HTA.

Dentro de sus inconvenientes destaca que no se puede utilizar durante el sueño, que es necesario utilizar aparatos validados, con el coste que conllevan, hay que enseñar al paciente a realizar la metodología correctamente, puede inducir al paciente a tomar decisiones y/o a falsear resultados, y por último, no todos los pacientes son tributarios de realizar AMPA. Su indicación puede estar limitada o contraindicada en algunas situaciones como son: existencia de déficits físicos y/o psíquicos que dificulten su práctica, personalidad obsesivo-compulsiva, falta de motivación, arritmias y temblor importante (Mancia 1997, Sakuma 1997, Ohkubo 1998, Fagard 2004, Fagard 2005, Segal 2005).

3.4.2 MAPA

La **MAPA** consiste en la colocación al paciente de un sistema de toma de PA automatizado que realiza múltiples tomas de la misma durante un determinado tiempo. Aunque existen varios dispositivos para la realización de la MAPA, en su mayor parte se basan en métodos oscilométricos (**Figura 7**).

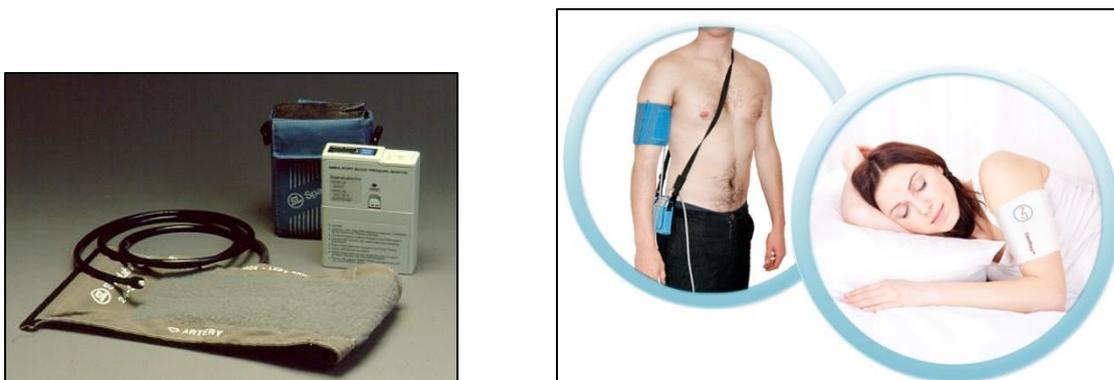


Figura 7. Aparato para monitorización ambulatoria de la presión arterial

Esta técnica de medición no invasiva proporciona mediciones completamente automatizadas de PA en la arteria braquial por períodos de 24-48 horas, informándonos sobre los valores de la PA media en este espacio de tiempo, así como sobre los valores medios por períodos más cortos, como el día, la noche o la mañana.

Este sistema de medida nos permite, por tanto, una medida más real de la PA, con mayor reproducibilidad y precisión, menor variabilidad y con posibilidad de medida durante el sueño. Además, al permitir medidas de PA fuera del ambiente sanitario evita la reacción de alarma y además es muy útil para evaluar las cifras de PA durante la actividad cotidiana.

Múltiples estudios han confirmado que las lecturas de MAPA correlacionan mejor con los parámetros de lesión de órgano diana que las mediciones en consulta, especialmente con la masa del ventrículo izquierdo, el cual se considera un excelente marcador pronóstico de complicaciones cardiovasculares. Pero sobre todo, la MAPA se correlaciona mejor que ningún otro método de toma de PA con la morbimortalidad cardiovascular del paciente (Fagard 2005, Segá 2005).

Con la MAPA se obtiene una media de 60-80 mediciones de PA durante el periodo de estudio, lo cual aporta información sobre el ritmo circadiano, el incremento al despertar, la variabilidad durante 24 horas, su relación con los diferentes medicamentos antihipertensivos y ante diferentes situaciones como hipotensión ortostática, carga tensional y otros.

La medición de PA obtenida en mediante estudios de MAPA ha permitido identificar un perfil circadiano altamente reproducible, con valores más altos cuando el paciente está despierto, mental y físicamente activo, y valores más bajos durante el reposo y sueño (Parati 2004).

Los parámetros que nos ofrece la MAPA y que con más frecuencia son evaluados incluyen: valores promedio de PAS, PAD, PA media, presión del pulso (PP) (diferencia de PAS-PAD en mmHg) y frecuencia cardiaca. Todos estos parámetros se

pueden evaluar tanto durante el periodo de 24 horas (h), como elegir el horario de día o de noche. Asimismo, con la realización de MAPA se puede calcular la carga (área bajo curva, índice hiperbárico), la variabilidad circadiana (cociente día y noche), la variabilidad intrínseca (desviación típica de PA) y los niveles de PA al despertar.

Gracias a la MAPA se han podido describir cuatro diferentes patrones de relación de PA entre actividad y sueño, detallados en la **tabla 15**.

Tabla 15. Patrones en la relación porcentual entre el promedio de presión arterial durante el sueño respecto al promedio de presión arterial durante la vigilia

| | Diferencia porcentual entre la presión arterial durante el sueño y la vigilia |
|---|---|
| Descenso de presión arterial normal (dipper) | 10-20% |
| Descenso insuficiente de presión arterial (no dipper) | 0-10% |
| Elevación de presión arterial (riser) | > 0% |
| Descenso extremo de presión arterial (dipper) | > 20% |

El diagnóstico de un determinado patrón circadiano (dipper, non-dipper, dipper extremo y riser) implica una diferente estimación de riesgo asociado, relacionándose los patrones non-dipper y riser con un incremento del daño en órgano diana, así como con un aumento de la tasa de eventos cardiovasculares (Kario 2009). Específicamente, el patrón non-dipper se ha asociado con múltiples alteraciones: aumento de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), mayor tasa de microalbuminuria, progresión más rápida de insuficiencia renal en pacientes hipertensos con daño renal, daño silente cerebro-vascular, incremento de la resistencia arterial periférica y fuerte incremento del RCV (Shimada 1992, Timio 1995, Staessen 1999).

La distinción entre el patrón dipper y non-dipper es además importante porque la ausencia de caída nocturna de la PA sugiere una causa secundaria de la misma,

destacando la enfermedad renal, ciertas enfermedades endocrinas como hiperaldoosteronismo o hipertiroidismo, desórdenes del sistema nervioso autónomo (tal como la neuropatía diabética), apnea del sueño, hipertensión sodio-sensible o preeclampsia (Kario 2009).

Por otra parte, la información ofrecida por el registro de MAPA (fundamentalmente por la medida de MAPA diurna), nos ha permitido también, en conjunción con los valores de PA clínica, categorizar cuatro diferentes patrones de PA: normotensión, HTA, hipertensión de bata blanca (hipertensión sistólica aislada) e hipertensión enmascarada (tabla 16).

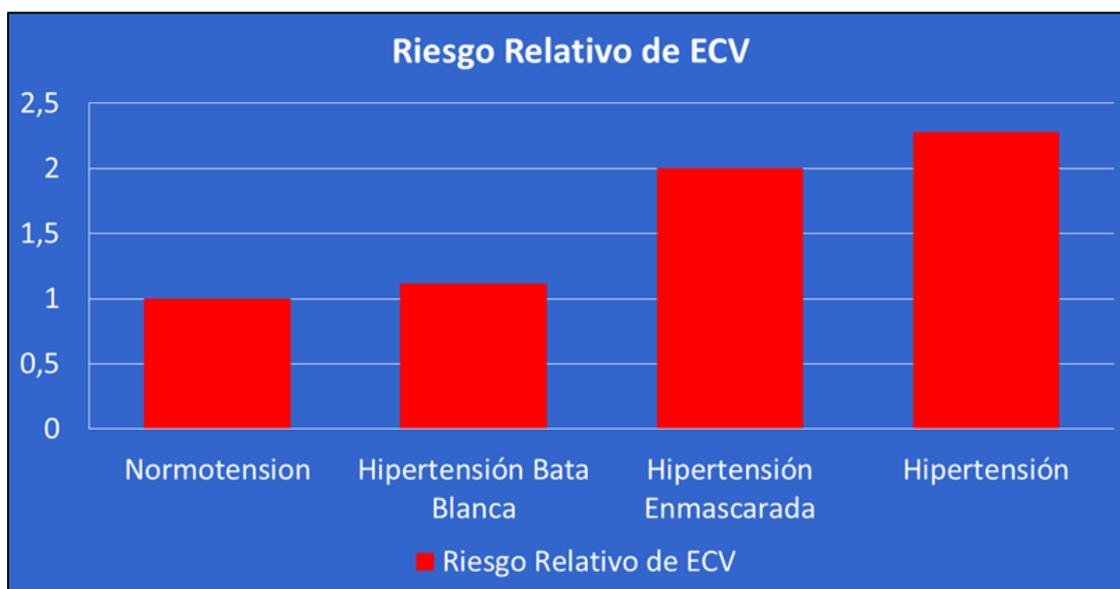
Tabla 16. Patrones de hipertensión arterial (mmHg)

| | |
|--|---|
| <p>Hipertensión enmascarada</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PA clínica < 140/90 ■ MAPA diurna \geq 135/85 ■ PA domiciliaria \geq135/85 | <p>Hipertensión</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PA clínica \geq 140/90 ■ MAPA diurna \geq 135/85 ■ PA domiciliaria \geq135/85 |
| <p>Normotensión</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PA clínica < 140/90 ■ MAPA diurna < 135/85 ■ PA domiciliaria <135/85 | <p>Hipertensión de bata blanca</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PA clínica \geq 140/90 ■ MAPA diurna < 135/85 ■ PA domiciliaria <135/85 |

PA: Presión arterial; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

Cada uno de estos patrones de PA ha sido asociado a un RCV diferente, como se puede comprobar en la **figura 8**.

Figura 8. Riesgo de enfermedad cardiovascular según el patrón de presión arterial



ECV: Enfermedad Cardiovascular

Por último, debemos tener muy presente que el umbral de normalidad de PA será distinto según el método de medida que se utilice. Así, si se utiliza la PA clínica (lo cual suele ser lo habitual por su sencillez y disponibilidad), el criterio será el mostrado en la **tabla 11**, pero si se utiliza como método diagnóstico la AMPA o la MAPA, los valores umbrales para el diagnóstico de HTA cambian, siendo los mostrados en la **tabla 17** (Pickering 2005, Mancia 2013).

Tabla 17. Umbrales de presión arterial (mmHg) para definir hipertensión arterial según la determinación utilizada

| | PAS | PAD |
|--------------------|-----|-----|
| Consulta o Clínica | 140 | 90 |
| 24h | 130 | 80 |
| Diurna | 125 | 85 |
| Nocturna | 120 | 70 |
| Domiciliaria | 135 | 85 |

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica

En contraposición a sus amplias ventajas, la desventaja principal de la MAPA es su coste económico, lo cual produjo cierta limitación inicial para su uso en población hipertensa general. Sin embargo, en el momento actual, la MAPA se ha posicionado como un sistema muy útil en el estudio rutinario de la HTA, tanto en consulta especializada como en atención primaria (Bur 2002, Clement 2003, White 2003, O'Brien 2008, Wexler 2010). Es más, en los últimos años diferentes sociedades internacionales han publicado sus recomendaciones para el uso e interpretación de la MAPA en la práctica clínica, aconsejando que la MAPA sea una técnica con total disponibilidad para la evaluación y seguimiento de la mayoría de pacientes hipertensos (White 2002, O'Brien 2005, Pickering 2008, Quinn 2010).



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

La ECV constituye la primera causa de muerte en el mundo. Solamente en el año 2008, más de 17 millones de muertes, un 30% del total, fueron secundarias a ECV, produciéndose 7,3 millones de muertes por cardiopatía coronaria y 6,2 millones por accidentes cerebrovasculares (WHO 2011). En nuestro país, la ECV también es la principal responsable de mortalidad a nivel poblacional, causando el 32,5% del total de defunciones (el 28,6% en varones y el 36,8% en mujeres) (Bertomeu 2008).

En la génesis de la ECV diversos FRCV están implicados, destacando especialmente la DM2, la HTA, la dislipemia, la obesidad y el tabaquismo. Estos FRCV presentan una alta prevalencia en la población general y además suelen agregarse en el mismo paciente, aumentando exponencialmente el RCV asociado. Por lo tanto, el íntimo conocimiento de estos FRCV es esencial para intentar disminuir el impacto sanitario de la ECV (Sanderson 2007).

Entre estos FRCV, la DM2 ejerce un rol cardinal. Esta enfermedad se ha convertido en una auténtica epidemia de nuestro tiempo. El aumento de su prevalencia tiene una fácil explicación si consideramos que los factores de riesgo más importantes para su aparición son la obesidad y el sedentarismo, factores ambos que caracterizan a la vida moderna actual (Danaei 2013). La DM2 comporta un riesgo de morbimortalidad cardiovascular muy elevado, asociando un riesgo de 2-4 veces superior a la población no diabética de desarrollar ECV y siendo este riesgo independiente a que se presenten otros FRCV. Por todo ello, la ECV es la principal causa de mortalidad en el paciente con DM2, produciendo el 70-80% de mortalidad en este grupo poblacional (Pieske 2008).

Este consenso en la íntima relación entre DM2 y RCV, sin embargo, no se ha logrado con la GBA, un estado prediabético en realidad. Así, la mayoría de los estudios publicados son contradictorios, mostrando hallazgos heterogéneos y dispares. De esta manera, mientras que algunos investigadores afirman que la presencia de GBA aumenta marcadamente el riesgo de ECV (Park 2013), otros autores no encuentran evidencia de esta asociación (Tziomalos 2013).

Pensamos que varias son las razones por las que puede que no se hayan logrado conclusiones claras respecto a la implicación de la GBA sobre el RCV:

- ➡ En primer lugar, por el análisis global de los pacientes incluidos en los diferentes estudios publicados, sin clasificarlos según la presencia de HTA o por el grado de control de la misma.
- ➡ En segundo lugar, por el escaso uso de la MAPA como técnica de medición de la PA; la mayor parte de los estudios que han analizado la relación entre GBA y RCV han utilizado métodos basados en la toma de PA en consulta (esfigmomanómetros de mercurio, aneroides o digitales), siendo el uso de MAPA ciertamente anecdótico o nulo.
- ➡ En tercer lugar, las dos limitaciones previas (no categorización del paciente y escaso uso de la MAPA) va fuertemente unida, ya que al no usar MAPA, no se puede categorizar de forma precisa y segura a los pacientes según la existencia de normotensión/HTA, o según el grado de control de la HTA.

Por todo ello, creemos pertinente realizar este estudio.

Como **objetivo general** evaluaremos si la presencia de GBA se relaciona con un aumento en la estimación del RCV.

Para ello estudiaremos una cohorte de pacientes normotensos e hipertensos y valoraremos las diferencias entre los sujetos con normoglucemia y GBA en cuanto a características clínicas, registro de MAPA de 24 horas, perfil circadiano de la PA, parámetros analíticos, FRCV asociados, presencia de lesión orgánica subclínica (LOS) y existencia de ECV y de nefropatía. Finalmente, valoraremos el RCV asociado (normoglucemia vs GBA) y comprobaremos si la GBA se relaciona de forma independiente con el RCV.

Esta evaluación será realizada inicialmente con todos los pacientes pertenecientes a la cohorte y posteriormente estudiaremos cuatro grupos preespecificados: pacientes normotensos, pacientes hipertensos no tratados, pacientes hipertensos tratados controlados y pacientes hipertensos tratados no controlados

Como **objetivo específico** valoraremos:

- La **prevalencia de GBA** y de **complicaciones cardiovasculares** (CI, ACV e IC) en la cohorte general y en los diferentes grupos de estudio, evaluando cómo se modifican dichas prevalencias según la presencia de HTA, el tratamiento antihipertensivo asociado y el grado de control alcanzado.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

PACIENTES Y METODOLOGÍA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1 Población de estudio

Para la realización de esta tesis doctoral se ha utilizado el registro de MAPA de la Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA).

El registro de MAPA de la SEH-LELHA ha sido un proyecto asistencial, docente e investigador que inició su andadura en el año 2004 y que ha recibido los sucesivos avales de la ESH, del Instituto de Salud Carlos III y de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), siendo su objetivo principal introducir la MAPA como método diagnóstico de rutina para poder realizar un mejor tratamiento y control del paciente hipertenso (Segura 2005).

En este proyecto nacional, multicéntrico y multidisciplinar han participado alrededor de 1.250 médicos investigadores, tanto a nivel de atención primaria como de atención especializada. Estos han participado en un seminario-taller de 3 horas de duración en el que se recibe formación sobre cronobiología y cronoterapia de la HTA, se aprende la técnica de monitorización y se indica cómo utilizar la plataforma tecnológica de soporte. Ésta última se compone de un portal (www.cardiorisc.com) publicado en Internet, que consta de secciones informativas de acceso libre y de secciones de acceso restringido a los miembros del proyecto.

En el momento del análisis estadístico final (4 de Marzo de 2013), el registro de MAPA de la SEH-LELHA constaba de 118.000 registros de MAPA, siendo cada registro correspondiente a un paciente único. Sobre este conjunto de 118.000 pacientes, se establecieron los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

Criterios de inclusión:

- Edad ≥ 18 años.
- Registro de MAPA válido (duración mínima de 24h, al menos una lectura válida por hora, al menos 14 medidas válidas durante el período de actividad, al menos 7

lecturas válidas durante el período de descanso, más del 70% de medidas válidas) (O'Brien 2000, O'Brien 2008).

- Datos de glucemia basal disponibles.
- Constancia de consentimiento informado del paciente para participar en el registro.

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico previo de DM, niveles de glucemia plasmática ≥ 126 mg/dl o tratamiento con fármacos antidiabéticos.
- Perímetro de brazo > 42 cm.
- Presencia de arritmias que pudieran interferir con el registro de PA.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se conformaron 4 diferentes subgrupos de pacientes según los valores de MAPA:

1. **Pacientes normotensos.** Para ello se seleccionaron aquellos sujetos sin diagnóstico previo de HTA ni tratamiento antihipertensivo asociado donde la PA de 24 horas fuera $< 130/80$ mmHg.
2. **Pacientes hipertensos no tratados.** Para ello se seleccionaron aquellos sujetos previamente diagnosticados de HTA, sin tratamiento asociado y que en MAPA se confirmarse HTA (PA 24h $\geq 130/80$ mmHg).
3. **Pacientes hipertensos tratados controlados.** Para ello se seleccionaron aquellos sujetos previamente diagnosticados de HTA con tratamiento antihipertensivo asociado y con buen control de la PA (PA 24h $< 130/80$ mmHg).
4. **Pacientes hipertensos tratados no controlados.** Para ello se seleccionaron aquellos sujetos previamente diagnosticados de HTA con tratamiento antihipertensivo asociado y con inadecuado control de la PA (PA 24h $\geq 130/80$ mmHg).

Finalmente, cada uno de los grupos se clasificó según la presencia de **normoglucemia** (glucemia <100 mg/dl) o de **GBA** (glucemia 100-125 mg/dl).

El diseño del estudio se ha realizado de esta manera por las siguientes razones:

1. El grupo de pacientes normotensos se selecciona como grupo control para el resto de grupos de estudio.
2. El grupo de sujetos hipertensos sin tratamiento se ha incluido para evaluar el riesgo asociado de la HTA *per se*, evitando el factor de confusión del posible tratamiento antihipertensivo asociado.
3. El grupo de sujetos hipertensos tratados controlados se ha seleccionado para analizar si el paciente hipertenso, aun adecuadamente controlado, tiene mayor RCV que el paciente controlado o el paciente hipertenso no tratado.
4. El grupo de sujetos hipertensos tratados no controlados es incluido para analizar el amplio grupo de pacientes que en práctica clínica, a pesar de estar tratados, no están adecuadamente controlados.

El registro de MAPA de la SEH-LELHA utilizado en esta tesis doctoral ha recibido apoyo logístico y económico de Laboratorios Lácer. Esta compañía no ha ejercido rol alguno en el registro, análisis, interpretación o escritura de los datos que aparecen en esta tesis doctoral. El doctorando no ha recibido apoyo económico, logístico o de cualquier tipo de dicha compañía.

2 Diseño del estudio

Estudio transversal, descriptivo observacional para valorar la influencia de la GBA sobre el RCV, utilizando para ellos registros de PA de 24 horas.

3 Ámbito del estudio

Estudio multicéntrico, donde están representadas más de 600 localizaciones diferentes de toda la geografía española (se puede consultar detenidamente dichas localizaciones en la siguiente página web: www.cardiorisc.com).

4 Variables incluidas. Estratificación de riesgo cardiovascular

Las variables incluidas en este estudio, los factores de riesgo evaluados y la estratificación de RCV están basados en las guías de HTA publicados en el año 2007, posteriormente ratificadas en el año 2009, emitidas por el Grupo de Trabajo para el Manejo de la Hipertensión Arterial de la ESH y la ESC (Mancia 2007, Mancia 2009).

A continuación describimos todas las variables incluidas en el análisis:

- Edad: Expresada en años.
- Sexo: Expresado como varón/mujer.
- IMC: Calculado como el peso (midiendo al paciente con ropa ligera y sin zapatos) en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla (medida con tallímetro) en metros.
- Perímetro de cintura: Se determinó con una cinta métrica flexible, milimetrada, estando la persona de pie, sin ropa y relajado. Se localizó la parte superior de la cresta ilíaca, haciéndose ahí una señal. Tras exhalar todo el aire, se rodeó todo el abdomen con la cinta métrica y se anotaron los centímetros.
- HTA: Se definió paciente hipertenso como todo aquel paciente con diagnóstico previo de HTA o en tratamiento con antihipertensivos. Los criterios para definir hipertensión clínica o en MAPA de 24 horas son los establecidos por las guías de la ESH-ESC, reflejados en la **tabla 16 y tabla 17** (Mancia 2007).
- Duración de la HTA: Definido como primer momento en que el paciente conociese diagnóstico de HTA y/o desde que se inició tratamiento antihipertensivo.

- Variables de PA:

- ❖ PA clínica: La medida de la PA clínica se realizó siguiendo las recomendaciones de la guía de la ESH/ESC 2003 (ESH 2003). Tras permanecer el paciente 5 minutos en reposo y sentado, se obtuvieron 2 mediciones separadas por 2 minutos en posición de sentado y la media aritmética de ambas. Para la medición de la PA se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio o un dispositivo electrónico automático validado. Se consideró que el paciente tenía buen control de la HTA cuando el promedio de PAS y de PAD de las 2 medidas efectuadas en la visita eran inferiores a 140 y 90 mmHg respectivamente.
- ❖ MAPA: A todos los pacientes se les realizó un registro de PA de 24h. Los registros de MAPA de 24h se llevaron a cabo con más de 800 aparatos de MAPA modelo Spacelabs Medical 90207 (Spacelabs Inc. Richmond, Washington, EE.UU.) puestos a disposición de los investigadores participantes. Estos monitores de MAPA se programaron para realizar una medida de la PA cada 20 minutos. La mayoría de los registros se realizaron en días laborables y se instruyó a los pacientes para mantener sus actividades cotidianas y dejar el brazo en reposo cuando se realizasen las medidas. Los periodos diurno y nocturno se definieron individualmente en cada registro de acuerdo con los horarios de acostarse y levantarse referidos por cada paciente. Dentro de los parámetros evaluados se recogieron el promedio de PAS y de PAD de 24 horas, diurno y nocturno. Se utilizaron las definiciones reflejadas en la **tabla 16 y 17** para la categorización de los grados y el control de la PA. Adicionalmente, se recogió la relación PA sueño/vigilia, clasificándose a los pacientes según la **tabla 15**.

- Variables analíticas:

- ❖ Glucemia: expresada en mg/dl.
- ❖ Perfil lipídico: Triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL. Expresados en mg/dl.

- ❖ Microalbuminuria: Calculada mediante el cociente albúmina/creatinina, expresada en mg/g.
 - ❖ Creatinina: expresada en mg/dl.
 - ❖ Filtrado glomerular estimado (FGe): se estimó mediante la fórmula de MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease), expresándose en ml/min/1,73 m².
- FRCV conocidos:
 - ❖ Obesidad: Se consideró que el paciente presentaba obesidad cuando el IMC fue ≥ 30 kg/m².
 - ❖ Obesidad central: Se definió como perímetro abdominal ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.
 - ❖ Dislipemia: Se consideró cuando colesterol total fue superior a 190 mg/dl, el colesterol LDL fue superior a 115 mg/dl, el colesterol HDL fue inferior a 40 mg/dl en varones o a 48 mg/dl en mujeres, los triglicéridos fueran superiores a 150 mg/dl, o el paciente estuviese recibiendo tratamiento hipolipemiante.
 - ❖ Tabaquismo: Definido así si el paciente era fumador activo (al menos 1 cigarrillo/día) en el momento del estudio.
 - ❖ Antecedentes familiares de ECV prematura: Se consideró cuando la ECV apareciese antes de los 55 años en varones o antes de los 65 años en mujeres.
 - LOS:
 - ❖ HVI: Definida mediante criterios electrocardiográficos de Sokolow o Cornell (Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2.440 mm*ms) o criterios ecocardiográficos (índice de masa ventricular izquierda ≥ 125 g/m² en varones o ≥ 110 g/m² en mujeres).
 - ❖ Engrosamiento carotídeo: Grosor íntima-media carotídea >0.9 mm y/o presencia de placas ateromatosas o ateroscleróticas.

- ❖ Daño renal:
 1. Creatinina sérica 1,3-1,5 mg/dl en varones o 1,2-1,4 mg/dl en mujeres.
 2. FGe <60 ml/min/1,73 m².
 3. Cociente albúmina/creatinina 30-300 mg/g.

- ECV o nefropatía establecida:
 - ❖ CI: Definida como aquel paciente que hubiese sufrido previamente algún episodio de IAM, angina de pecho (estable o inestable), o necesidad de revascularización previa.
 - ❖ ACV: Definido como aquel paciente que hubiese sufrido previamente episodio de accidente isquémico transitorio, o ictus hemorrágico o isquémico.
 - ❖ Insuficiencia cardíaca: Se definió según la definición y clasificación de la New York Heart Association (NYHA) (HFSA 1999).
 - ❖ ERC:
 1. Creatinina sérica en varones >1,5 mg/dl o creatinina sérica en mujeres >1,4 mg/dl
 2. Proteinuria >300 mg/g.

- Estratificación de RCV: Se realizó siguiendo las directrices de guía 2007-2009 de la ESH/ESC (Mancia 2007, Mancia 2009).

5 Análisis Estadístico

Las variables cualitativas se resumen mediante la frecuencia absoluta y relativa en forma de porcentaje.

En las variables cuantitativas se comprueba en primer lugar si la distribución de las mismas se aproxima a la Normal mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov. Dado que todas las variables se ajustan a esta distribución excepto el cociente de albúmina/creatinina, se muestra en todas la media \pm desviación

típica como medida de centralización y de dispersión, excepto en la no Normal donde se muestra la mediana y los percentiles 25 y 75.

Para analizar las diferencias entre los grupos de normoglucemia y GBA se ha utilizado en el caso de las variables cualitativas la prueba chi-cuadrado de Pearson, mientras que para las variables cuantitativas se utiliza la prueba T de Student de muestras independientes, excepto para el cociente albúmina/creatinina, donde se utiliza la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Para valorar si la GBA es un FRCV independiente se ha realizado un análisis de regresión logística binario, utilizando como variable dependiente el RCV basal/medio vs alto/muy alto y como variable independiente se ha considerado la glucemia basal (normal vs alterada) en todos los grupos de estudio.

En un primer paso se ha estudiado la relación directa entre RCV y glucemia basal sin ajustar por ninguna variable, obteniendo un **modelo crudo**. En segundo lugar hemos procedido a **modelos de ajustes consecutivos** para analizar el cambio en la odds ratio (OR) y en la significación estadística.

Los modelos ajustados han sido los siguientes:

- **Modelo 1:** Ajustado por **edad y sexo**.
- **Modelo 2:** Ajustado por **edad, sexo e IMC**.
- **Modelo 3:** Ajustado por **edad, sexo, IMC, tabaco, LOS y ECV**.
- **Modelo 4:** Ajustado por **edad, sexo, IMC, tabaco, LOS, ECV, colesterol, triglicéridos y creatinina**.

Este análisis multivariante se ha realizado en cada uno de los grupos estudiados. Los resultados se expresan mediante OR (IC al 95%), junto con la significación estadística, así como el valor de Hosmer-Lemeshow del modelo resultante.

Se considera un valor de significación estadística con una seguridad del 95% ($p < 0,05$).

Todos los análisis se realizan con el programa estadístico SPSS v 21.0 (IBM Corp. Armonk, NY).

6 Consideraciones éticas

Tanto el protocolo inicial de recogida de datos, como posteriores análisis estadísticos para valoraciones clínicas han sido aprobados por diferentes comités éticos de investigación clínica del país (incluyendo la Comunidad Autónoma Andaluza).

Todos los pacientes incluidos han sido informados de las características y objetivos del proyecto Cardiorisc y han otorgado su consentimiento informado previo a su inclusión en el registro.

Este estudio se ha llevado a cabo según los principios de declaración de Helsinki.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

RESULTADOS



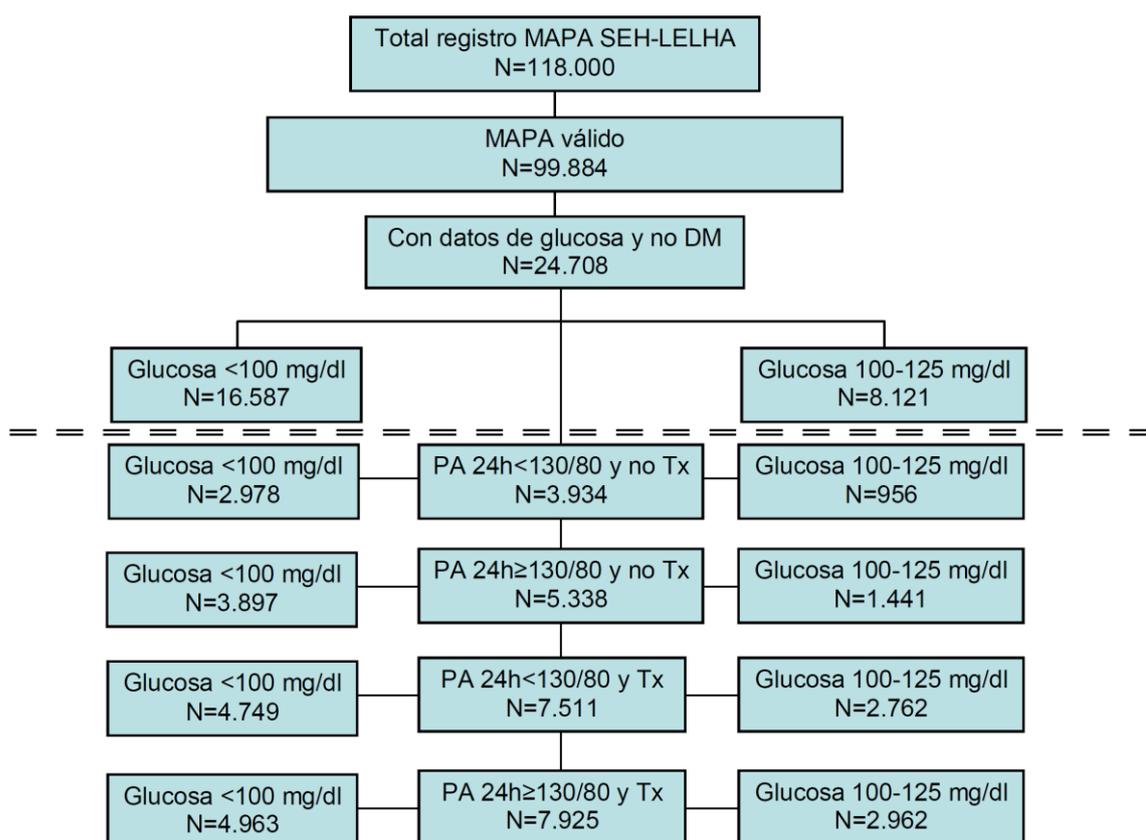
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1 Pacientes incluidos en el estudio

Sobre 118.000 registros de pacientes únicos incluidos en la base de datos de MAPA de la SEH-LELHA y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión expuestos en la sección **MATERIAL y MÉTODOS**, el número de pacientes que fueron válidos para nuestro estudio fue de **24.708**.

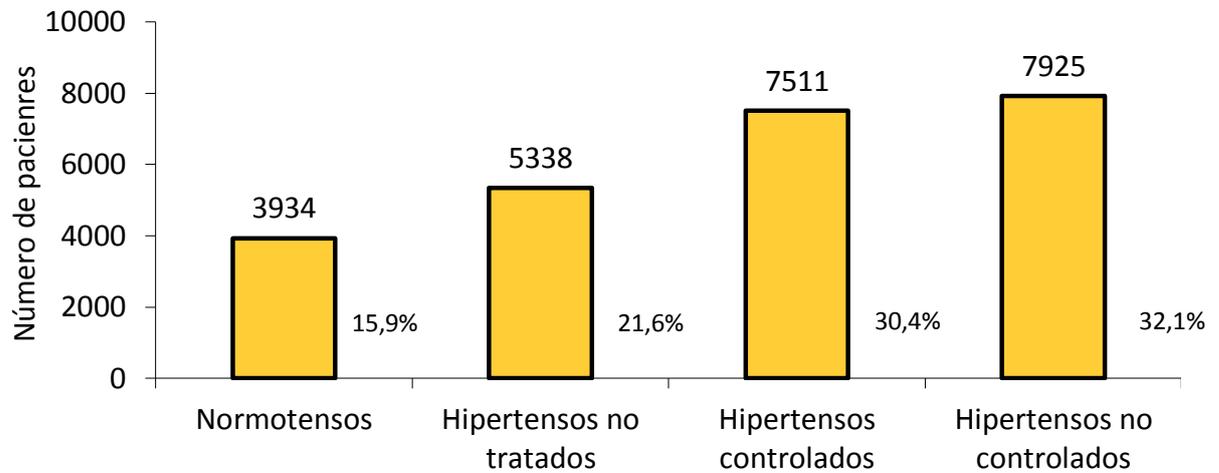
Sobre esta muestra se aplicaron los criterios de clasificación previamente indicados (normoglucemia/GBA, presencia/ausencia de HTA, tratamiento antihipertensivo asociado, control/ausencia de control de la HTA), obteniéndose los grupos de estudio reflejados en la **figura 9 y 10**.

Figura 9. Flujo de pacientes en el estudio



DM: Diabetes mellitus; h: horas; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: Presión arterial; SEH-LELHA: Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial; Tx: Tratamiento antihipertensivo.

Figura 10. Pacientes incluidos en el estudio (número total y porcentaje)



A continuación describiremos las características generales de la muestra total.

La edad media de los pacientes fue de 57,4 años, siendo el 52,1% hombres. El IMC medio fue de 28,7 kg/m², presentando el 45,3% de los pacientes sobrepeso y el 34,5% obesidad. El perímetro medio de cintura en los varones fue de 100,4 cm, mientras que en las mujeres el perímetro medio fue de 94,1 cm.

El 84,1% de los pacientes presentaron HTA, siendo su duración media de 5,2 años. Globalmente, los niveles de PA clínica fueron de 148 mmHg para la PAS y de 87,8 mmHg para la PAD, siendo la PP de 60,5 mmHg.

En cuanto a los parámetros analíticos, los niveles medios de colesterol fueron de 208 mg/dl, mientras que los de triglicéridos fueron de 127,5 mg/dl, los de colesterol HDL de 54,2 mg/dl y los de colesterol LDL de 128,6 mg/dl. Por otra parte, la creatinina fue de 0,95 mg/dl y el FGe fue de 83,3 ml/min/1.73m². En conjunto, el 11,7% de los pacientes presentaron un FGe <60 ml/min/1.73m² y presentaron niveles de albuminuria >30 mg/g el 12,4% de los sujetos (**tabla 18**).

Tabla 18. Características generales de los sujetos incluidos en el estudio

| | n-24.708 |
|---|-----------------|
| Edad (años) | 57,4 ± 14,1 |
| Sexo (%) | |
| - Hombre | 52,1 |
| - Mujer | 47,9 |
| IMC (kg/m ²) | 28,7 ± 4,4 |
| Sobrepeso (%) | 45,3 |
| Obesidad (%) | 34,5 |
| Perímetro cintura (cm) | |
| - Hombre | 100,4 ± 10,3 |
| - Mujer | 94,1 ± 12,1 |
| Presencia de HTA (%) | 84,1 |
| Duración de la HTA (años) | 5,2 ± 6,9 |
| PA en clínica (mmHg) | |
| - Sistólica | 148,3 ± 18,7 |
| - Diastólica | 87,8 ± 11,5 |
| Presión del pulso (mmHg) | 60,5 ± 14,4 |
| PA clínica ≥140/90 (%) | 76,5 |
| Colesterol total (mg/dl) | 208,3 ± 38,1 |
| HDL (mg/dl) | 54,2 ± 15,4 |
| LDL (mg/dl) | 128,6 ± 29,1 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 127,5 ± 68,6 |
| Glucosa (mg/dl) | 95,2 ± 11,1 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,95 ± 0,37 |
| FGe MDRD-4 (ml/min/1,73m ²) | 83,3 ± 23,1 |
| MDRD-4 <60 ml/min/1,73 m ² (%) | 11,7 |
| Albuminuria > 30 mg/g (%) | 12,4 |

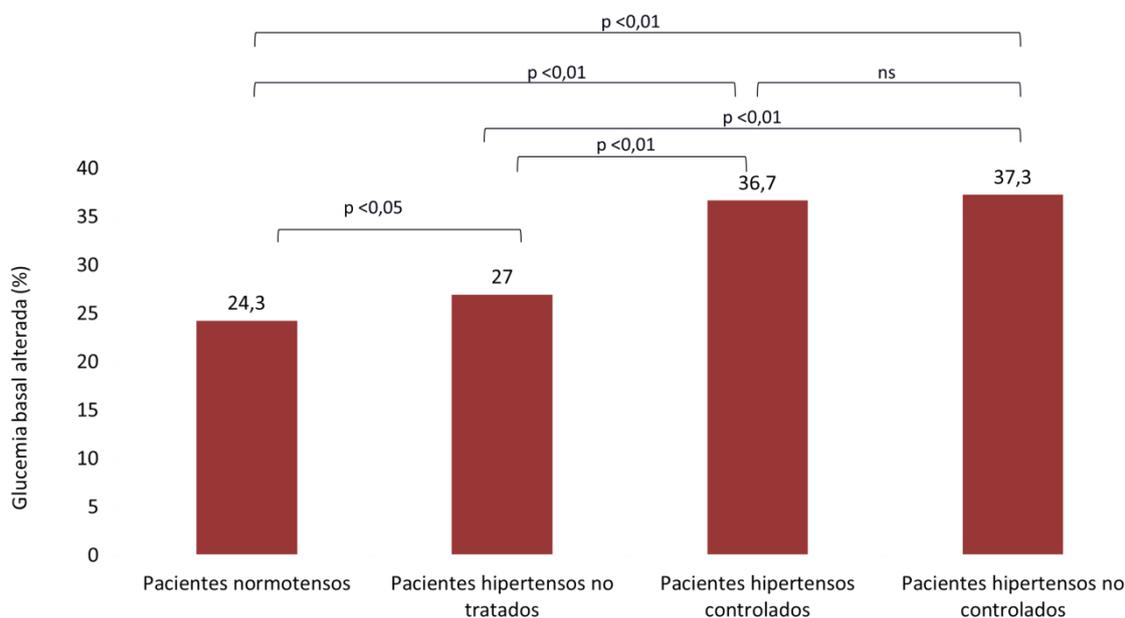
FGe: Filtrado glomerular estimado; HTA: Hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; MDRD-4: Modification of Diet in Renal Disease; PA: presión arterial

2 Prevalencia de glucemia basal alterada. Relación con estatus hipertensivo, tratamiento y grado de control

La prevalencia de GBA en el grupo completo de estudio alcanzó el 32,8%. Sin embargo, este porcentaje cambia según la presencia o ausencia de HTA, obteniendo una prevalencia de GBA del 24,3% en pacientes normotensos y del 34,5% en pacientes hipertensos.

En cuanto a los subgrupos preespecificados, los pacientes normotensos son los que presentan menor prevalencia de GBA (24,3%), el grupo de paciente hipertensos tratados (controlados o no) son los que presentan mayor prevalencia (36,7% y 37,3% respectivamente), estando los pacientes hipertensos no tratados en una situación intermedia entre ambos (27%) (**Figura 11**).

Figura 11. Prevalencia de glucemia basal alterada según el grupo de pacientes estudiados.



A continuación mostramos el análisis comparativo de los sujetos con normoglucemia respecto a los sujetos con GBA en el grupo global y en los diferentes grupos de estudio.

3 Grupo global

3.1 Características basales

Cuando evaluamos las diferencias entre sujetos con normoglucemia y sujetos con GBA, evidenciamos que los sujetos con GBA son de mayor edad, con más frecuencia de sexo masculino, presentan un IMC mayor y tienen un perímetro de cintura superior. Respecto a los valores de PA, aunque no encontramos diferencias en cuanto a PAD, los sujetos con GBA presentan valores más elevados de PAS, de PP y tienen con mayor frecuencia valores de PA clínica $\geq 140/90$ mmHg (**tabla 19**).

Tabla 19. Características basales en el grupo global

| | n-24.708 | | |
|------------------------------|------------------------------------|-------------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-16.587, 67,2%) | GBA (n-8.121, 32,8%) | p |
| Edad (años) | 56,0 ± 14,6 | 60,2 ± 12,6 | <0,001 |
| Sexo (%) | | | |
| - Hombre | 49,5 | 57,5 | <0,001 |
| - Mujer | 50,5 | 42,5 | <0,001 |
| IMC (kg/m ²) | 28,2 ± 4,4 | 29,6 ± 4,3 | <0,001 |
| Perímetro cintura (cm) | | | |
| - Hombre | 99,2 ± 10,3 | 102,4 ± 10,1 | <0,001 |
| - Mujer | 92,8 ± 12,1 | 97,2 ± 11,8 | <0,001 |
| PA en clínica (mmHg) | | | |
| - Sistólica | 147,3 ± 18,7 | 150,4 ± 19,2 | <0,001 |
| - Diastólica | 87,8 ± 11,1 | 87,7 ± 12,1 | ns |
| Presión del pulso (mmHg) | 59,5 ± 14,8 | 62,7 ± 15,3 | <0,001 |
| PA clínica $\geq 140/90$ (%) | 75,3 | 79,1 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; ns: no significativo.

3.2 Registro de MAPA de 24 horas

Respecto a los valores de PA por MAPA de 24 horas, los sujetos GBA, en comparación con los sujetos con normoglucesmia, presentaron niveles más elevados de PAS de 24h, de PAS diurna y de PAS nocturna. Por el contrario, tuvieron niveles menores de PAD de 24 horas, de PAD diurna y de PAD nocturna, por lo que la PP fue más elevada. No hubo diferencias entre los grupos de normoglucesmia o GBA en valores promedio de PA de 24 horas <130/80 mmHg ni en valores diurnos <135/85 mmHg. Sin embargo, el grupo de GBA sí mostró un mayor porcentaje de niveles de PA nocturna <120/70 mmHg (**Tabla 20**).

Tabla 20. Registro de MAPA en el grupo global

| MAPA (mmHg) | Normoglucesmia (n-16.587) | GBA (n-8.121) | P |
|-------------------------|------------------------------|------------------|--------|
| 24h | | | |
| - PAS | 127,9 ± 13,2 | 128,9 ± 13,7 | <0,001 |
| - PAD | 77,4 ± 10,0 | 76,4 ± 10,1 | <0,001 |
| - Presión del pulso | 50,5 ± 11,6 | 52,5 ± 11,7 | <0,001 |
| Diurna | | | |
| - PAS | 131,3 ± 13,3 | 132,2 ± 14,1 | <0,001 |
| - PAD | 80,6 ± 10,5 | 79,3 ± 10,6 | <0,001 |
| - Presión del pulso | 50,7 ± 11,8 | 52,9 ± 12,2 | <0,001 |
| Nocturna | | | |
| - PAS | 118,2 ± 14,9 | 119,8 ± 15,6 | <0,001 |
| - PAD | 68,7 ± 10,1 | 68,3 ± 10,2 | 0,001 |
| - Presión del pulso | 49,5 ± 12,4 | 51,5 ± 12,8 | <0,001 |
| PA 24h <130/80 (%) | 46,6 | 45,8 | ns |
| PA diurna <135/85 (%) | 52,5 | 52,3 | ns |
| PA nocturna <120/70 (%) | 44,8 | 43,2 | 0,022 |

GBA: Glucemia basal alterada; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PA: presión arterial; ns: no significativo.

3.3 Perfil circadiano de presión arterial

Al evaluar el perfil circadiano de PA en el grupo global, se comprueba que los sujetos con GBA presentan un perfil circadiano de PA donde existe mayor porcentaje de sujetos con perfil non-dipper y riser en comparación con los sujetos con normogluemia (**tabla 21**).

Tabla 21. Perfil circadiano de presión arterial en el grupo global

| % | Normogluemia (n-16.587) | GBA (n-8.121) | p |
|--------------------|----------------------------|------------------|--------|
| Dipper | 44,1 | 41,3 | <0,001 |
| Dipper extremo | 7,8 | 7,4 | ns |
| Non-dipper | 37,6 | 39,0 | <0,001 |
| Riser | 10,6 | 12,3 | <0,001 |
| Non-dipper + riser | 48,2 | 51,3 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo.

3.4 Parámetros analíticos

Como puede observarse, la población con GBA tiene niveles mayores de glucemia basal, presenta niveles menores de colesterol HDL, más elevados de colesterol LDL y mayor concentración de triglicéridos. Por otra parte, los valores de creatinina sérica fueron mayores, el FGe fue menor y la prevalencia de microalbuminuria fue mayor (**tabla 22**).

Tabla 22. Parámetros analíticos en el grupo global

| mg/dl | Normoglucemia (n-16.587) | GBA (n-8.121) | p |
|----------------------|-----------------------------|------------------|--------|
| Glucosa | 89,1 ± 7,1 | 107,6 ± 6,7 | <0,001 |
| Colesterol | 207,5 ± 37,9 | 210,0 ± 38,5 | <0,001 |
| Triglicéridos | 122,2 ± 65,6 | 138,2 ± 73,1 | <0,001 |
| Colesterol-HDL | 55,1 ± 15,6 | 52,4 ± 14,7 | <0,001 |
| Colesterol-LDL | 127,9 ± 28,0 | 129,9 ± 31,2 | <0,001 |
| Creatinina | 0,94 ± 0,37 | 0,97 ± 0,38 | <0,001 |
| FGe (MDRD-4) | 84,2 ± 22,6 | 81,4 ± 23,9 | <0,001 |
| Microalbuminuria (%) | 11,1 | 14,9 | <0,001 |
| MDRD-4 <60 (%) | 10,6 | 13,8 | <0,001 |

FGe: Filtrado glomerular estimado; GBA: Glucemia basal alterada; MDRD-4: Modification of Diet in Renal Disease

3.5 Factores de riesgo vascular

Una vez que comparamos los FRCV entre ambos grupos de estudio, comprobamos que los sujetos con GBA presentan una mayor prevalencia de obesidad global y central, así como de dislipemia. Sin embargo, la prevalencia de tabaquismo fue menor y no hubo diferencias en cuanto a ECV prematura (**tabla 23**).

Tabla 23. Factores de riesgo vascular asociados en el grupo global

| % | Normoglucemia (n-16.587) | GBA (n-8.121) | p |
|------------------|-----------------------------|------------------|--------|
| Obesidad | 30,6 | 42,4 | <0,001 |
| Obesidad central | 42,7 | 52,8 | <0,001 |
| Dislipemia | 37,3 | 45,9 | <0,001 |
| Tabaquismo | 17,6 | 14,9 | <0,001 |
| ECV prematura | 15,7 | 15,0 | ns |

ECV: Enfermedad cardiovascular; GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo

3.6 Lesión orgánica subclínica

A continuación mostramos el análisis de prevalencia de LOS. Como se puede ver en la **tabla 24**, se comprueba que los sujetos con GBA presentan una mayor prevalencia de LOS que los sujetos con normoglucemia, siendo este aumento a expensas tanto de la HVI como del engrosamiento carotideo y del daño renal.

Tabla 24. Lesión orgánica subclínica en el grupo global

| % | Normoglucemia (n-16.587) | GBA (n-8.121) | p |
|-------------------------|-----------------------------|------------------|--------|
| HVI | 5,5 | 8,0 | <0,001 |
| Engrosamiento carotideo | 2,4 | 3,7 | <0,001 |
| Daño renal | 11,6 | 15,2 | <0,001 |
| Total | 19,5 | 26,9 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; HVI: hipertrofia ventricular izquierda

3.7 Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida

Los sujetos con GBA presentan una mayor prevalencia de ECV o nefropatía establecida en comparación con los sujetos con normogluceemia. Esta diferencia está fundamentada en el aumento de la proporción de sujetos con CI y ACV (**tabla 25**).

Tabla 25. Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida en el grupo global

| % | Normogluceemia (n-16.587) | GBA (n-8.121) | p |
|-------|------------------------------|------------------|--------|
| CI | 3,4 | 4,9 | <0,001 |
| ACV | 3,6 | 4,5 | 0,001 |
| IC | 1,4 | 1,5 | ns |
| ERC | 1,7 | 2,0 | ns |
| Total | 7,9 | 10,2 | <0,001 |

ACV: accidente cerebrovascular; CI: cardiopatía isquémica; ERC: enfermedad renal crónica; GBA: Glucemia basal alterada; IC: insuficiencia cardiaca; ns: no significativo

3.8 Estratificación de riesgo cardiovascular

Cuando estratificamos el RCV asociado en ambos grupos de sujetos, se observa un porcentaje significativamente mayor de sujetos con alto o muy alto riesgo (45,2 vs 34,4%, $p < 0,001$) en el grupo de pacientes con GBA (**tabla 26**).

Tabla 26. Estratificación de riesgo cardiovascular en el grupo global

| Riesgo cardiovascular | Normoglucemia (n-16.587) | GBA (n-8.121) | p |
|-----------------------|-----------------------------|------------------|--------|
| Basal | 4,4 | 2,1 | <0,001 |
| Bajo | 20,1 | 13,7 | <0,001 |
| Moderado | 41,2 | 38,9 | <0,001 |
| Alto | 19,5 | 25,6 | <0,001 |
| Muy alto | 14,9 | 19,6 | <0,001 |
| Alto + muy alto | 34,4 | 45,2 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo

4 Pacientes normotensos

4.1 Características basales

Al evaluar comparativamente las diferencias entre los pacientes con normoglucemia y GBA, se comprueba que los pacientes con GBA son de mayor edad, presentan mayor IMC y perímetro de cintura y son con mayor frecuencia varones. Asimismo, este grupo de pacientes presenta niveles más elevados de PAS (no así de PAD), mayor nivel de PP y un mayor porcentaje de valores de PA clínica >140/90 mmHg (tabla 27).

Tabla 27. Características basales de los sujetos normotensos

| | Normotensión (n-3.934) | | |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-2.978, 75,7%) | GBA (n-956, 24,3%) | p |
| Edad (años) | 50,9 ± 15,4 | 56,6 ± 13,1 | <0,001 |
| Sexo (%) | | | |
| - Hombre | 44,3 | 49,9 | 0,002 |
| - Mujer | 55,7 | 50,1 | 0,002 |
| IMC (kg/m ²) | 27,6 ± 4,5 | 29,2 ± 4,6 | <0,001 |
| Perímetro cintura (cm) | | | |
| - Hombre | 96,8 ± 10,4 | 101,3 ± 11 | <0,001 |
| - Mujer | 90,7 ± 12,1 | 95 ± 12 | <0,001 |
| PA en clínica (mmHg) | | | |
| - Sistólica | 141,1 ± 16,5 | 144,6 ± 16,7 | <0,001 |
| - Diastólica | 85,5 ± 9,8 | 86,1 ± 10,2 | ns |
| Presión del pulso (mmHg) | 55,6 ± 13,1 | 58,8 ± 13,4 | <0,001 |
| PA clínica ≥140/90 (%) | 65,4 | 71,7 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo; PA: presión arterial

4.2 Registro de MAPA de 24 horas

Acorde con la definición de normotensos, el 100% de estos pacientes presentaron niveles promedio de PA de 24h <130/80 mmHg. Sin embargo, dentro de esta normalidad, tanto los niveles de PAS de 24h como la media sistólica diurna y nocturna fueron significativamente superiores en los sujetos con GBA, mientras que no se encontraron diferencias significativas en los niveles promedios de PAD (24 h, diurna o diastólica). Respecto a la PP, ésta fue mayor (24 h, diurna y sistólica) y además hubo un mayor porcentaje de pacientes con niveles de PA nocturna $\geq 120/70$ mmHg en los sujetos con GBA (Tabla 28).

Tabla 28. Registro de MAPA de los sujetos normotensos

| MAPA (mmHg) | Normotensos | | |
|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------|
| | Normoglucemia (n-2.978, 75,7%) | GBA (n-956, 24,3%) | p |
| 24h | | | |
| - PAS | 118,5 ± 7,2 | 119,8 ± 6,9 | 0,001 |
| - PAD | 72,1 ± 5,7 | 71,9 ± 5,9 | ns |
| - Presión del pulso | 46,4 ± 6,4 | 47,9 ± 6,5 | 0,001 |
| Diurna | | | |
| - PAS | 122,2 ± 7,9 | 123,3 ± 7,6 | 0,008 |
| - PAD | 75,5 ± 6,3 | 75 ± 6,5 | ns |
| - Presión del pulso | 46,7 ± 7,1 | 48,3 ± 7,0 | 0,001 |
| Nocturna | | | |
| - PAS | 108,5 ± 9,4 | 110,1 ± 9,1 | 0,008 |
| - PAD | 63 ± 6,7 | 63,4 ± 6,6 | ns |
| - Presión del pulso | 45,5 ± 8,0 | 46,7 ± 7,9 | 0,005 |
| PA 24h <130/80 (%) | 100 | 100 | ns |
| PA diurna <135/85 (%) | 96 | 95,9 | ns |
| PA nocturna <120/70 (%) | 81 | 77,2 | 0,011 |

GBA: Glucemia basal alterada; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; ns: no significativo; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PA: presión arterial.

4.3 Perfil circadiano de presión arterial

En cuanto a las diferencias en el perfil circadiano de PA en los pacientes normotensos (**tabla 29**), se observa una tendencia a presentar perfil non dipper y riser, en mayor medida, entre los sujetos con GBA (42,9 vs 40,1), si bien las diferencias entre los dos grupos de pacientes no fueron significativas.

Tabla 29. Perfil circadiano de presión arterial de los sujetos normotensos

| % | Normotensos | | |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------------|------|
| | Normoglucemia (n-2.978, 75,7%) | GBA (n-956, 24,3%) | p |
| Dipper | 51,7 | 49,8 | ns |
| Dipper extremo | 8,2 | 7,3 | ns |
| Non-dipper | 33,1 | 34,4 | ns |
| Riser | 7,0 | 8,5 | ns |
| Non-dipper + riser | 40,1 | 42,9 | 0,12 |

GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo

4.4 Parámetros analíticos

Como puede observarse (**tabla 30**), la población normotensa con GBA presenta, además de niveles significativamente mayores de glucemia, un perfil lipídico caracterizado por mayores niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos y, por el contrario, menores niveles de colesterol HDL. No hubo, sin embargo, diferencias en los niveles de creatinina plasmática, en el porcentaje de pacientes con FGe reducido o en la presencia de microalbuminuria entre ambos grupos de pacientes.

Tabla 30. Parámetros analíticos de los sujetos normotensos

| mg/dl | Normotensos | | |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-2.978, 75,7%) | GBA (n-956, 24,3%) | p |
| Glucosa | 88,3 ± 7,1 | 106,7 ± 6,1 | <0,001 |
| Colesterol | 208 ± 38,1 | 214,4 ± 39,2 | <0,001 |
| Triglicéridos | 112,9 ± 56,7 | 134,6 ± 75,3 | <0,001 |
| Colesterol-HDL | 56,7 ± 14,9 | 54,5 ± 17,7 | 0,002 |
| Colesterol-LDL | 128,7 ± 28,2 | 132,9 ± 32,2 | 0,04 |
| Creatinina | 0,88 ± 0,31 | 0,90 ± 0,36 | ns |
| FGe (MDRD-4) | 88,6 ± 21,3 | 85,9 ± 20,0 | 0,004 |
| Microalbuminuria (%) | 5,8 | 8,2 | ns |
| MDRD-4 <60 (%) | 5,7 | 6,8 | ns |

FGe: Filtrado glomerular estimado; GBA: Glucemia basal alterada; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; ns: no significativo

4.5 Factores de riesgo vascular

En cuanto a la comparativa de FRCV entre sujetos normotensos con normoglucemia o con GBA, observamos que estos últimos presentan una mayor prevalencia de obesidad global y central, de dislipemia y de antecedentes de ECV precoz, aunque no encontramos, sin embargo, diferencias en el hábito tabáquico (tabla 31).

Tabla 31. Factores de riesgo vascular asociados de los sujetos normotensos

| % | Normotensos | | |
|------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-2.978, 75,7%) | GBA (n-956, 24,3%) | p |
| Obesidad | 26,3 | 39,3 | <0,001 |
| Obesidad central | 37,1 | 47,3 | <0,001 |
| Dislipemia | 29,1 | 42,8 | <0,001 |
| Tabaquismo | 16,2 | 14,7 | ns |
| ECV prematura | 26,6 | 29,4 | <0,001 |

ECV: Enfermedad cardiovascular; GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo.

4.6 Lesión orgánica subclínica

Los sujetos con GBA presentan una mayor prevalencia de LOS (15,2 vs 9,1%, $p < 0,001$) que los sujetos con normoglucemia. Las diferencias fueron a expensas de la aparición de engrosamiento carotideo (1,9 vs 0,8% $p=0,005$) y daño renal (11,9 vs 6,8%, $p=0,01$), si bien no llegaron a encontrarse diferencias significativas en cuanto a HVI (2,4 vs 1,5%, $p=0,054$) (**tabla 32**).

Tabla 32. Lesión orgánica subclínica en sujetos normotensos

| % | Normotensos | | |
|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-2.978, 75,7%) | GBA (n-956, 24,3%) | p |
| HVI | 1,5 | 2,4 | 0,054 |
| Engrosamiento carotideo | 0,8 | 1,9 | 0,005 |
| Daño renal | 6,8 | 11,9 | 0,01 |
| Total | 9,1 | 15,2 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; HVI: hipertrofia ventricular izquierda

4.7 Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida

Cuando se analiza la prevalencia de ECV o nefropatía establecida en los sujetos normotensos, se comprueba que los sujetos con GBA presentan una mayor prevalencia que los sujetos con normoglucemia (6,5 vs 4,2%, $p=0,005$). Sin embargo, por patologías asociadas, solo la CI (2,7 vs 1,6%, $p=0,023$) es más frecuentes en los pacientes con GBA (**tabla 33**).

Tabla 33. Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida en los sujetos normotensos

| % | Normotensos | | |
|-------|-----------------------------------|-----------------------|-------|
| | Normoglucemia (n-2.978, 75,7%) | GBA (n-956, 24,3%) | p |
| CI | 1,6 | 2,7 | 0,023 |
| ACV | 1,7 | 2,5 | ns |
| IC | 0,4 | 0,5 | ns |
| ERC | 0,5 | 0,8 | ns |
| Total | 4,2 | 6,5 | 0,005 |

ACV: accidente cerebrovascular; CI: cardiopatía isquémica; ERC: enfermedad renal crónica; GBA: Glucemia basal alterada; IC: insuficiencia cardiaca; ns: no significativo

4.8 Estratificación de riesgo cardiovascular

Respecto a la estratificación del RCV, observamos en los pacientes con GBA un porcentaje significativamente mayor de sujetos con alto y muy alto riesgo (29,8 vs 19%, $p < 0,001$), en comparación con los sujetos con normoglucemia (**tabla 34**).

Tabla 34. Estratificación de riesgo cardiovascular de los sujetos normotensos

| Riesgo cardiovascular | Normotensos | | |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-2.978, 75,7%) | GBA (n-956, 24,3%) | p |
| Basal | 9,4 | 5,5 | <0,001 |
| Bajo | 30,8 | 21,5 | <0,001 |
| Moderado | 40,8 | 43,2 | <0,001 |
| Alto | 13 | 21,0 | <0,001 |
| Muy alto | 6 | 8,8 | ns |
| Alto + muy alto | 19 | 29,8 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo

5 Pacientes hipertensos no tratados

5.1 Características basales

Al evaluar las características basales de los sujetos hipertensos no tratados, comprobamos que los pacientes con GBA son, mayoritariamente, de sexo masculino, de mayor edad y con más años de evolución de la HTA que los sujetos con normoglucemia. Asimismo presentan mayores niveles de IMC, perímetro de cintura, y cifras más elevadas de PAS y de PP (tabla 35).

Tabla 35. Características basales de la población hipertensa no tratada

| | Hipertensos no tratados (n-5.338) | | |
|------------------------------|-----------------------------------|----------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-3.897, 73%) | GBA (n-1441, 27%) | p |
| Edad (años) | 50,5 ± 13,3 | 55 ± 11,8 | <0,001 |
| Sexo (%) | | | |
| - Hombre | 56,5 | 67,5 | <0,001 |
| - Mujer | 43,5 | 32,5 | <0,001 |
| IMC (kg/m ²) | 27,5 ± 4,1 | 29 ± 4,1 | <0,001 |
| Perímetro cintura (cm) | | | |
| - Hombre | 97,7 ± 9,5 | 101 ± 9,7 | <0,001 |
| - Mujer | 89,8 ± 11,5 | 95,3 ± 11,8 | <0,001 |
| PA en clínica (mmHg) | | | |
| - Sistólica | 148,9 ± 15,2 | 151,2 ± 16,2 | <0,001 |
| - Diastólica | 91,5 ± 9,6 | 91,4 ± 10,1 | ns |
| Presión del pulso (mmHg) | 57,4 ± 12,4 | 59,8 ± 13,1 | <0,001 |
| PA clínica ≥140/90 (%) | 85,1 | 86,8 | ns |
| Duración hipertensión (años) | 1,4 ± 2,9 | 1,7 ± 3,7 | 0,01 |

GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo; PA: presión arterial.

5.2 Registro de MAPA de 24 horas

Acorde con la definición de hipertensos no tratados, tras la realización de MAPA de 24h, el 100% de los pacientes presentaron cifras promedio de PA de 24h $\geq 130/80$ mmHg. Como resultado más destacable, los sujetos con GBA presentaron cifras significativamente superiores de PAS (24h, diurna y nocturna) y menores de PAD (24h y diurna), siendo los valores de PP de mayor cuantía (24h, diurna y nocturna) (tabla 36).

Tabla 36. Registro de MAPA de los hipertensos no tratados

| MAPA (mmHg) | Hipertensos no tratados | | |
|-------------------------|---------------------------------|----------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-3.897, 73%) | GBA (n-1441, 27%) | p |
| 24h | | | |
| - PAS | 134,9 ± 9,8 | 136,1 ± 9,8 | <0,001 |
| - PAD | 84,8 ± 7,7 | 83,9 ± 7,9 | <0,001 |
| - Presión del pulso | 50,1 ± 8,7 | 52,2 ± 8,8 | <0,001 |
| Diurna | | | |
| - PAS | 139 ± 10,2 | 140,2 ± 9,9 | <0,001 |
| - PAD | 88,3 ± 8,2 | 87,4 ± 8,4 | <0,001 |
| - Presión del pulso | 50,7 ± 9,2 | 52,8 ± 9,2 | <0,001 |
| Nocturna | | | |
| - PAS | 123,1 ± 12,4 | 124,4 ± 12,7 | 0,001 |
| - PAD | 74,4 ± 8,5 | 73,9 ± 8,7 | ns |
| - Presión del pulso | 48,7 ± 10,4 | 50,5 ± 10,5 | 0,001 |
| PA 24h <130/80 (%) | 0 | 0 | ns |
| PA diurna <135/85 (%) | 12,5 | 12,1 | ns |
| PA nocturna <120/70 (%) | 19,8 | 19,9 | ns |

GBA: Glucemia basal alterada; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; ns: no significativo; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PA: presión arterial.

5.3 Perfil circadiano de presión arterial

Respecto al perfil circadiano de PA (**tabla 37**), no se observan diferencias significativas en los parámetros estudiados entre ambos grupos de estudio. Sin embargo, debemos reseñar que globalmente la suma de sujetos con perfil non-dipper y riser tiende a ser superior en los pacientes con GBA (42,3 vs 40,3, $p=0,18$).

Tabla 37. Perfil circadiano de presión arterial de la población hipertensa no tratada

| % | Hipertensos no tratados | | |
|--------------------|---------------------------------|----------------------|------|
| | Normoglucemia (n-3.897, 73%) | GBA (n-1441, 27%) | p |
| Dipper | 50,5 | 48 | ns |
| Dipper extremo | 9,2 | 9,7 | ns |
| Non-dipper | 34,5 | 36,9 | ns |
| Riser | 5,7 | 5,4 | ns |
| Non-dipper + riser | 40,3 | 42,3 | 0,18 |

GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo

5.4 Parámetros analíticos

Al analizar las diferencias en parámetros analíticos entre los pacientes hipertensos no tratados con normoglucemia o GBA, comprobamos que los pacientes con GBA tienen mayores niveles de glucemia y un perfil lipídico caracterizado por mayores niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos y menores niveles de colesterol HDL. Además, presentan mayores concentraciones de creatinina y menores cifras de FGe, aunque no hubo diferencias en microalbuminuria (**tabla 38**).

Tabla 38. Parámetros analíticos de los hipertensos no tratados

| mg/dl | Hipertensos no tratados | | |
|----------------------|---------------------------------|----------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-3.897, 73%) | GBA (n-1441, 27%) | p |
| Glucosa | 88,5 ± 7,2 | 107,3 ± 6,2 | <0,001 |
| Colesterol | 210,8 ± 38,2 | 216,8 ± 37,2 | <0,001 |
| Triglicéridos | 121,3 ± 66,8 | 139,3 ± 78,1 | <0,001 |
| Colesterol-HDL | 54,9 ± 15,1 | 52,6 ± 14,1 | <0,001 |
| Colesterol-LDL | 132,7 ± 27,1 | 136,4 ± 27,6 | 0,003 |
| Creatinina | 0,90 ± 0,26 | 0,93 ± 0,25 | 0,005 |
| FGe (MDRD-4) | 89,3 ± 21,2 | 86,8 ± 19,8 | 0,001 |
| Microalbuminuria (%) | 7,2 | 6,9 | ns |
| MDRD <60 (%) | 4,2 | 5,1 | ns |

FGe: Filtrado glomerular estimado; GBA: Glucemia basal alterada; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; ns: no significativo

5.5 Factores de riesgo vascular

Los pacientes con GBA muestran una mayor prevalencia de obesidad, obesidad central y dislipemia en comparación con los pacientes con glucemia basal normal ($p < 0,001$). Sin embargo, la prevalencia de hábito tabáquico es menor en los sujetos con normoglucemia y no existen diferencias en cuanto a antecedentes de ECV prematura (**tabla 39**).

Tabla 39. Factores de riesgo vascular asociados en los sujetos hipertensos no tratados

| % | Hipertensos no tratados | | |
|------------------|---------------------------------|----------------------|-------|
| | Normoglucemia (n-3.897, 73%) | GBA (n-1441, 27%) | p |
| Obesidad | 24 | 35,8 | 0,001 |
| Obesidad central | 33,9 | 45,5 | 0,001 |
| Dislipemia | 30,3 | 39 | 0,001 |
| Tabaquismo | 22,4 | 19 | 0,007 |
| ECV prematura | 15,2 | 14 | ns |

ECV: Enfermedad cardiovascular; GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo

5.6 Lesión orgánica subclínica

Los pacientes con GBA presentaron mayor prevalencia de LOS (17,9 vs 10,7, $p=0,001$), a expensas fundamentalmente del daño renal y del engrosamiento carotídeo (tabla 40).

Tabla 40. Lesión orgánica subclínica asociada en sujetos hipertensos no tratados

| % | Hipertensos no tratados | | |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------|-------|
| | Normogluceemia (n-3.897, 73%) | GBA (n-1441, 27%) | p |
| HVI | 1,6 | 2,1 | ns |
| Engrosamiento carotideo | 0,7 | 1,6 | 0,04 |
| Daño renal | 8,4 | 14,2 | 0,01 |
| Total | 10,7 | 17,9 | 0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ns: no significativo

5.7 Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida

En comparación con los pacientes con normoglucemia, los pacientes con GBA presentaron globalmente una mayor prevalencia de ECV o de nefropatía establecida, aunque de forma individual sólo fue significativamente superior la proporción de sujetos con CI (**tabla 41**).

Tabla 41. Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida en los sujetos hipertensos no tratados

| % | Hipertensos no tratados | | |
|-------|---------------------------------|----------------------|-------|
| | Normoglucemia (n-3.897, 73%) | GBA (n-1441, 27%) | p |
| CI | 1,7 | 2,4 | 0,029 |
| ACV | 2,3 | 2,7 | ns |
| IC | 1,1 | 1,3 | ns |
| ERC | 1,9 | 2,0 | ns |
| Total | 7 | 8,4 | 0,03 |

ACV: accidente cerebrovascular; CI: cardiopatía isquémica; ERC: enfermedad renal crónica; GBA: Glucemia basal alterada; IC: insuficiencia cardiaca; ns: no significativo

5.8 Estratificación de riesgo cardiovascular

Finalmente, se puede observar como los sujetos hipertensos no tratados con GBA presentaban una estratificación de RCV significativamente más negativa que los sujetos con normogluemia. Así, tanto el porcentaje de pacientes con un RCV alto o muy alto, o la suma de ambos, fue significativamente mayor en el grupo de GBA (**tabla 42**).

Tabla 42. Estratificación de riesgo cardiovascular en sujetos hipertensos no tratados

| Riesgo cardiovascular | Hipertensos no tratados | | |
|-----------------------|--------------------------------|----------------------|--------|
| | Normogluemia (n-3.897, 73%) | GBA (n-1441, 27%) | p |
| Basal | 4,2 | 2,4 | <0,001 |
| Bajo | 20,9 | 15,1 | <0,001 |
| Moderado | 50,4 | 50,8 | ns |
| Alto | 16,8 | 21,5 | <0,001 |
| Muy alto | 7,7 | 10,1 | <0,001 |
| Alto + muy alto | 24,5 | 31,6 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo

6 Pacientes hipertensos tratados controlados

6.1 Características basales

Los pacientes con GBA, en comparación con los sujetos normoglucémicos, fueron con mayor frecuencia varones y con una edad media más elevada. Asimismo, presentaron mayor IMC, mayor perímetro de cintura y niveles más elevados de PAS clínica. No hubo, sin embargo, diferencias en cuanto a valores de PAD, pero sí una mayor diferencia en PP y una mayor duración de la HTA en los sujetos con GBA (**tabla 43**).

Tabla 43. Características basales de los pacientes hipertensos tratados controlados

| | Hipertensión tratada controlada (n-7.511) | | |
|------------------------------|---|--------------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-4.749, 36,7 %) | GBA (n-2.762, 63,3 %) | p |
| Edad (años) | 60,5 ± 13,6 | 62,5 ± 12,1 | <0,001 |
| Sexo (%) | | | |
| - Hombre | 42 | 50,8 | <0,001 |
| - Mujer | 48 | 49,2 | <0,001 |
| IMC (kg/m ²) | 28,8 ± 4,5 | 29,8 ± 4,4 | <0,001 |
| Perímetro cintura (cm) | | | |
| - Hombre | 100,4 ± 10,5 | 102,8 ± 10,1 | <0,001 |
| - Mujer | 95 ± 12 | 97,4 ± 11,7 | <0,001 |
| PA en clínica (mmHg) | | | |
| - Sistólica | 143,1 ± 19,0 | 145,8 ± 19,0 | <0,001 |
| - Diastólica | 84 ± 11,0 | 84,5 ± 13,0 | 0,07 |
| Presión del pulso (mmHg) | 59,1 ± 15,0 | 61,3 ± 16,0 | <0,001 |
| PA clínica ≥140/90 (%) | 64,4 | 68,5 | <0,001 |
| Duración hipertensión (años) | 6,8 ± 7,1 | 7,7 ± 7,5 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; IMC: Índice de masa corporal; ns: no significativo; PA: presión arterial.

6.2 Registro de MAPA de 24 horas

En cuanto al registro de MAPA de 24h, observamos que no existen diferencias entre grupos en cuanto a PAS (24h, diurna y nocturna) ni en el grado de control de la PA (24h, diurna y nocturna). En cambio, sí observamos estas diferencias cuando estudiamos las cifras de PAD (24 horas, diurna y nocturna) y de PP (24h, diurna y nocturna) (**tabla 44**).

Tabla 44. Registro de MAPA de los pacientes hipertensos tratados controlados

| MAPA (mmHg) | Hipertensión tratada controlada | | |
|-------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-4.749, 36,7 %) | GBA (n-2.762, 63,3 %) | p |
| 24h | | | |
| - PAS | 117,6 ± 7,8 | 118,0 ± 7,9 | 0,096 |
| - PAD | 69,8 ± 6,8 | 69,2 ± 6,8 | <0,001 |
| - Presión del pulso | 47,8 ± 7,3 | 48,8 ± 7,3 | <0,001 |
| Diurna | | | |
| - PAS | 120,7 ± 8,5 | 120,9 ± 8,6 | ns |
| - PAD | 72,6 ± 7,4 | 72,0 ± 7,5 | <0,001 |
| - Presión del pulso | 48,1 ± 6,9 | 48,9 ± 6,9 | <0,001 |
| Nocturna | | | |
| - PAS | 109,7 ± 10,4 | 110,1 ± 10,7 | ns |
| - PAD | 62,4 ± 7,5 | 62,0 ± 7,5 | 0,026 |
| -Presión del pulso | 47,3 ± 8,9 | 48,1 ± 9,0 | <0,001 |
| PA 24h <130/80 (%) | 100 | 100 | ns |
| PA diurna <135/85 (%) | 96,9 | 97 | ns |
| PA nocturna <120/70 (%) | 75,7 | 75,6 | ns |

GBA: Glucemia basal alterada; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; ns: no significativo; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PA: presión arterial.

6.3 Perfil circadiano de presión arterial

En cuanto al análisis del perfil circadiano de PA, no encontramos diferencias significativas entre los sujetos de ambos grupos (**tabla 45**).

Tabla 45. Perfil circadiano de presión arterial de los sujetos hipertensos tratados controlados

| % | Hipertensos tratados controlados | | |
|--------------------|------------------------------------|--------------------------|----|
| | Normoglucemia (n-4.749, 36,7 %) | GBA (n-2.762, 63,3 %) | p |
| Dipper | 39,3 | 40,2 | ns |
| Dipper extremo | 7,3 | 6,8 | ns |
| Non-dipper | 40,1 | 38,9 | ns |
| Riser | 13,2 | 14,1 | ns |
| Non-dipper + riser | 53,3 | 53 | ns |

GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo

6.4 Parámetros analíticos

Los pacientes con GBA, en comparación con los pacientes con normoglucemia, presentaron mayores niveles de glucosa, de colesterol LDL y de triglicéridos, y menores niveles de colesterol HDL. Respecto a la función renal, presentaron mayores cifras de creatinina, un FGe más reducido y mayor porcentaje de pacientes con FGe <60 ml/min/1.73m². No hubo, sin embargo, diferencias en microalbuminuria entre ambos grupos de pacientes (**tabla 46**).

Tabla 46. Parámetros analíticos de los pacientes hipertensos tratados controlados

| mg/dl | Hipertensión tratada controlada | | |
|----------------------|------------------------------------|--------------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-4.749, 36,7 %) | GBA (n-2.762, 63,3 %) | p |
| Glucosa | 89,7 ± 6,8 | 107,6 ± 6,4 | <0,001 |
| Colesterol | 205,3 ± 37 | 206,6 ± 38 | ns |
| Triglicéridos | 123,4 ± 65,9 | 135,1 ± 67,7 | <0,001 |
| Colesterol-HDL | 55,2 ± 15,5 | 52,5 ± 14,9 | <0,001 |
| Colesterol-LDL | 125,4 ± 15,2 | 127,1 ± 17,8 | <0,001 |
| Creatinina | 0,95 ± 0,4 | 0,98 ± 0,41 | 0,001 |
| FGe MDRD-4 | 80,1 ± 22,6 | 78,8 ± 27,2 | 0,029 |
| Microalbuminuria (%) | 12,7 | 14,6 | ns |
| MDRD <60 (%) | 15,4 | 17,8 | 0,006 |

FGe: Filtrado glomerular estimado; GBA: Glucemia basal alterada; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; ns: no significativo

6.5 Factores de riesgo vascular

La prevalencia de FRCV asociados de tipo metabólico (obesidad/dislipemia) asociados a la HTA fue significativamente mayor entre aquellos pacientes con GBA. No hubo, sin embargo, diferencias en la prevalencia de ECV precoz o en el hábito tabáquico (**tabla 47**).

Tabla 47. Factores de riesgo vascular asociados de los pacientes hipertensos tratados controlados

| % | Hipertensión tratada controlada | | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------|
| | Normogluemia (n-4.749, 36,7 %) | GBA (n-2.762, 63,3 %) | p |
| Obesidad | 35 | 44,0 | <0,001 |
| Obesidad central | 49,9 | 55,4 | <0,001 |
| Dislipemia | 44,6 | 49,9 | <0,001 |
| Tabaquismo | 12,7 | 11,8 | ns |
| ECV prematura | 16,3 | 14,7 | ns |

ECV: Enfermedad cardiovascular; GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo

6.6 Lesión orgánica subclínica

Los pacientes con GBA mostraron porcentajes significativamente mayores de LOS que los pacientes con normoglucemia, tanto de forma global, como por lesiones individuales como HVI, engrosamiento carotídeo y daño renal (**tabla 48**).

Tabla 48. Lesión orgánica subclínica en pacientes hipertensos tratados controlados

| % | Hipertensión tratada controlada | | |
|-------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-4.749, 36,7 %) | GBA (n-2.762, 63,3 %) | p |
| HVI | 7,6 | 9,8 | 0,001 |
| Engrosamiento carotideo | 3,7 | 5,6 | <0,001 |
| Daño renal | 17,3 | 20,1 | 0,002 |
| Total | 28,6 | 35,5 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; HVI: hipertrofia ventricular izquierda

6.7 Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida

Los pacientes con GBA presentaron una prevalencia global de ECV o nefropatía establecida mayor que los sujetos con normoglucemia. Este aumento solo fue significativo de forma individual para la CI (**tabla 49**).

Tabla 49. Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida en los pacientes hipertensos tratados controlados

| % | Hipertensión tratada controlada | | |
|-------|------------------------------------|--------------------------|-------|
| | Normoglucemia (n-4.749, 36,7 %) | GBA (n-2.762, 63,3 %) | p |
| CI | 5,3 | 6,6 | 0,028 |
| ACV | 5,4 | 6,3 | 0,097 |
| IC | 2,3 | 1,9 | ns |
| ERC | 2,2 | 2,1 | ns |
| Total | 12,1 | 14 | 0,013 |

ACV: accidente cerebrovascular; CI: cardiopatía isquémica; ERC: enfermedad renal crónica; GBA: Glucemia basal alterada; IC: insuficiencia cardiaca; ns: no significativo

6.8 Estratificación de riesgo cardiovascular

La prevalencia de RCV alto, muy alto, o la combinación de riesgo alto + muy alto fue estadísticamente superior en el grupo de pacientes con GBA (**tabla 50**).

Tabla 50. Estratificación de riesgo cardiovascular de los pacientes hipertensos tratados controlados

| Riesgo cardiovascular | Hipertensión tratada controlada | | |
|-----------------------|------------------------------------|--------------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-4.749, 36,7 %) | GBA (n-2.762, 63,3 %) | p |
| Basal | 4 | 2 | <0,001 |
| Bajo | 21,1 | 16,7 | <0,05 |
| Moderado | 35,2 | 34,3 | ns |
| Alto | 21,8 | 26,4 | <0,001 |
| Muy alto | 18 | 20,7 | <0,05 |
| Alto + muy alto | 39,8 | 47,1 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo

7 Pacientes hipertensos tratados no controlados

7.1 Características basales

En comparación con los sujetos con normoglucemia, los sujetos con GBA fueron con mayor frecuencia de sexo masculino, de mayor edad, presentaron mayor IMC y un perímetro de cintura más elevado. Además, tuvieron mayores niveles de PA clínica sistólica, mayores niveles de PP, mayores niveles de PA clínica $\geq 140/90$ mmHg y mayor duración de la HTA (**tabla 51**).

Tabla 51. Características basales de los pacientes hipertensos tratados no controlados

| | Hipertensión tratada no controlada (n-7.925) | | |
|------------------------------|--|-------------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-4.963, 62,6%) | GBA (n-2.962, 37,4%) | p |
| Edad (años) | 59,0 \pm 13,8 | 61,7 \pm 12,3 | <0,001 |
| Sexo (%) | | | |
| - Hombre | 54,3 | 61,5 | <0,001 |
| - Mujer | 45,7 | 38,5 | <0,001 |
| IMC (kg/m ²) | 28,6 \pm 4,3 | 29,8 \pm 4,2 | <0,001 |
| Perímetro cintura (cm) | | | |
| - Hombre | 100,7 \pm 10,3 | 103,1 \pm 10,2 | <0,001 |
| - Mujer | 93,8 \pm 10,3 | 98,4 \pm 11,8 | <0,001 |
| PA en clínica (mmHg) | | | |
| - Sistólica | 153,6 \pm 19,1 | 156,3 \pm 19,9 | <0,001 |
| - Diastólica | 89,9 \pm 11,6 | 89,5 \pm 11,8 | ns |
| Presión del pulso (mmHg) | 63,7 \pm 15,3 | 66,6 \pm 15,8 | <0,001 |
| PA clínica $\geq 140/90$ (%) | 84,7 | 87,5 | 0,001 |
| Duración hipertensión (años) | 7,4 \pm 7,6 | 8,2 \pm 7,9 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; IMC: Índice de masa corporal; ns: no significativo; PA: presión arterial.

7.2 Registro de MAPA de 24 horas

En cuanto al registro de MAPA de 24h, comprobamos que los pacientes con GBA presentaron mayores niveles de PAS de 24h, diurna y nocturna, pero sin embargo, menores niveles de PAD de 24, diurna y nocturna. Coherentemente, los niveles de PP 24h, diurnos y nocturnos estuvieron más elevados en este grupo de sujetos (**tabla 52**).

Tabla 52. Registro de MAPA de los pacientes hipertensos tratados no controlados

| MAPA (mmHg) | Hipertensión tratada no controlada | | |
|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-4.963, 62,6%) | GBA (n-2.962, 37,4%) | p |
| 24h | | | |
| - PAS | 137,7 ± 11,2 | 138,7 ± 11,7 | <0,001 |
| - PAD | 82,2 ± 9,2 | 80,8 ± 9,5 | <0,001 |
| - Presión del pulso | 55,5 ± 10,2 | 57,9 ± 10,6 | <0,001 |
| Diurna | | | |
| - PAS | 140,9 ± 11,5 | 141,8 ± 12,0 | 0,002 |
| - PAD | 85,1 ± 9,8 | 83,6 ± 10,1 | <0,001 |
| - Presión del pulso | 55,8 ± 10,6 | 58,2 ± 11,0 | <0,001 |
| Nocturna | | | |
| - PAS | 128,5 ± 14,7 | 129,8 ± 15,2 | <0,001 |
| - PAD | 73,8 ± 9,7 | 73,0 ± 10,0 | <0,001 |
| - Presión del pulso | 54,7 ± 12,2 | 56,8 ± 12,6 | <0,001 |
| PA 24h <130/80 (%) | 0 | 0 | ns |
| PA diurna <135/85 (%) | 15,1 | 16 | ns |
| PA nocturna <120/70 (%) | 13,1 | 13,5 | ns |

GBA: Glucemia basal alterada; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; ns: no significativo; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PA: presión arterial.

7.3 Perfil circadiano de presión arterial

Cuando evaluamos el perfil circadiano de PA, se puede comprobar que los pacientes con GBA presentaron un mayor porcentaje de perfil non-dipper y riser que los pacientes con normoglucemia (**tabla 53**).

Tabla 53. Perfil circadiano de presión arterial de los sujetos hipertensos tratados no controlados

| % | Hipertensos tratados no controlados | | |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-4.963, 62,6%) | GBA (n-2.962, 37,4%) | p |
| Dipper | 38,9 | 36,3 | <0,001 |
| Dipper extremo | 6,8 | 7,0 | ns |
| Non-dipper | 40,3 | 41,5 | 0,03 |
| Riser | 14,0 | 15,3 | 0,001 |
| Non-dipper + riser | 54,3 | 56,8 | 0,002 |

GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo

7.4 Parámetros analíticos

Los pacientes con GBA presentaron mayores niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol LDL, y menores niveles de colesterol HDL. Asimismo presentaron niveles más elevados de creatinina sérica, cifras más reducidas de FGe y un porcentaje mayor de sujetos con FGe <60 ml/min/1,73m² y con microalbuminuria (**tabla 54**).

Tabla 54. Parámetros analíticos de los pacientes hipertensos tratados no controlados

| mg/dl | Hipertensión tratada no controlada | | |
|----------------------|------------------------------------|-------------------------|--------|
| | Normogluemia (n-4.963, 62,6%) | GBA (n-2.962, 37,4%) | p |
| Glucosa | 89,4 ± 7,1 | 108,1 ± 6,6 | <0,001 |
| Colesterol | 206,8 ± 38,2 | 208,5 ± 38,9 | 0,067 |
| Triglicéridos | 127,1 ± 67,0 | 141,8 ± 74,6 | <0,001 |
| Colesterol-HDL | 54,1 ± 16,5 | 51,5 ± 13,6 | <0,001 |
| Colesterol-LDL | 127,2 ± 16,8 | 128,6 ± 17,1 | 0,008 |
| Creatinina | 0,98 ± 0,43 | 1,00 ± 0,39 | 0,046 |
| FGe MDRD-4 | 81,7 ± 23,2 | 79,9 ± 22,8 | 0,002 |
| Microalbuminuria (%) | 15,3 | 20,2 | 0,001 |
| MDRD <60 (%) | 13,8 | 16,4 | 0,002 |

FGe: Filtrado glomerular estimado; GBA: Glucemia basal alterada; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; ns: no significativo

7.5 Factores de riesgo vascular

Los pacientes con GBA, comparativamente con los sujetos con normoglucemia, presentaron mayor prevalencia de obesidad global, obesidad central y dislipemia. Este grupo de pacientes también presentó menor prevalencia de hábito tabáquico (**tabla 55**).

Tabla 55. Factores de riesgo vascular asociados de los pacientes hipertensos tratados no controlados

| % | Hipertensión tratada no controlada | | |
|------------------|------------------------------------|-------------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-4.963, 62,6%) | GBA (n-2.962, 37,4%) | p |
| Obesidad | 34 | 45,2 | <0,001 |
| Obesidad central | 46,2 | 55,7 | <0,05 |
| Dislipemia | 40,7 | 46,4 | <0,001 |
| Tabaquismo | 19,3 | 15,7 | <0,001 |
| ECV prematura | 16,4 | 15,8 | ns |

ECV: Enfermedad cardiovascular; GBA: Glucemia basal alterada; ns: no significativo

7.6 Lesión orgánica subclínica

Los sujetos con GBA mostraron globalmente porcentajes significativamente mayores de LOS que los sujetos con normoglucemia. Esta diferencia fue especialmente significativa en lesiones como la HVI o el daño renal (**tabla 56**).

Tabla 56. Lesión orgánica subclínica en pacientes hipertensos tratados controlados

| % | Hipertensión tratada no controlada | | |
|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|--------|
| | Normoglucemia (n-4.963, 62,6%) | GBA (n-2.962, 37,4%) | p |
| HVI | 9 | 11 | 0,003 |
| Engrosamiento carotideo | 3,5 | 4,1 | ns |
| Daño renal | 20,2 | 25,8 | <0,001 |
| Total | 32,7 | 40,9 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ns: no significativo

7.7 Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida

En comparación con los sujetos con normoglucemia, los sujetos con GBA presentaron un mayor porcentaje de ECV o nefropatía establecida de forma global, mientras que individualmente sólo fue significativa la diferencia en CI (**tabla 57**).

Tabla 57. Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida en los pacientes hipertensos tratados no controlados

| % | Hipertensión tratada no controlada | | |
|-------|------------------------------------|-------------------------|-------|
| | Normoglucemia (n-4.963, 62,6%) | GBA (n-2.962, 37,4%) | p |
| CI | 4,7 | 5,8 | 0,031 |
| ACV | 4,6 | 4,9 | ns |
| IC | 2,1 | 2,3 | ns |
| ERC | 2,9 | 3,1 | ns |
| Total | 14,3 | 16,1 | 0,027 |

ACV: accidente cerebrovascular; CI: cardiopatía isquémica; ERC: enfermedad renal crónica; GBA: Glucemia basal alterada; IC: insuficiencia cardiaca; ns: no significativo

7.8 Estratificación de riesgo cardiovascular

La prevalencia de RCV alto o muy alto, o la combinación de riesgo alto + muy alto, fue significativamente superior en el grupo de sujetos con GBA, en comparación con el grupo de sujetos con normogluemia (**tabla 58**).

Tabla 58. Estratificación de riesgo cardiovascular de los pacientes hipertensos tratados no controlados

| Riesgo cardiovascular | Hipertensión tratada no controlada | | |
|-----------------------|------------------------------------|-------------------------|--------|
| | Normogluemia (n-4.963, 62,6%) | GBA (n-2.962, 37,4%) | p |
| Basal | 1,8 | 1,0 | <0,001 |
| Bajo | 12,0 | 7,7 | <0,001 |
| Moderado | 39,9 | 36,2 | <0,001 |
| Alto | 23,4 | 28,4 | <0,001 |
| Muy alto | 22,9 | 26,8 | <0,001 |
| Alto + Muy alto | 46,3 | 55,2 | <0,001 |

GBA: Glucemia basal alterada

8 Complicaciones cardiovasculares en los grupos estudiados

En el grupo de normogluemia, la prevalencia de complicaciones cardiovasculares fue de 4,2%, 7%, 12,1% y 14,3% en pacientes normotensos, pacientes hipertensos no tratados, pacientes hipertensos tratados controlados y pacientes hipertensos tratados no controlados respectivamente ($p < 0,001$ para la tendencia) (**figura 12**), mientras que en el grupo de GBA los porcentajes fueron del 6,5%, 8,4%, 14% y 16,1%, respectivamente ($p < 0,001$ para la tendencia) (**figura 13**).

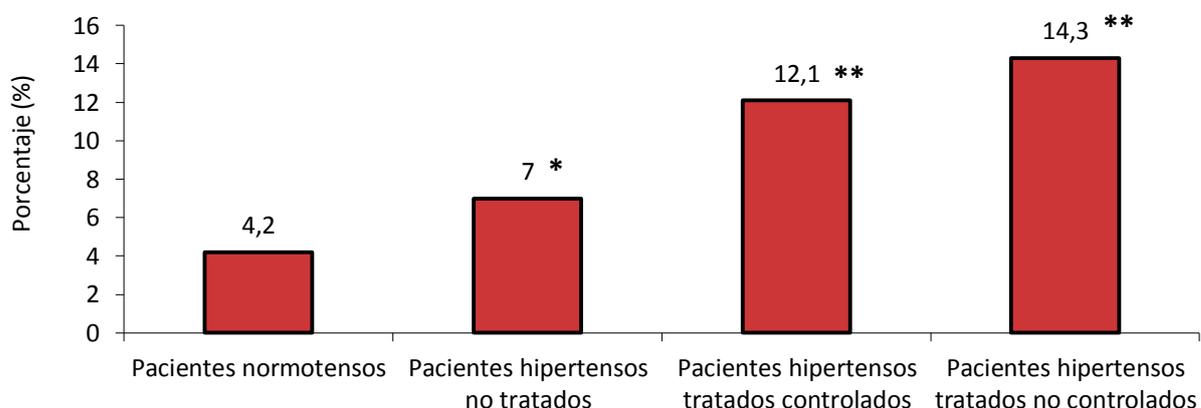


Figura 12. Porcentaje (%) de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con normogluemia según el grupo de estudio. * $p < 0,05$ vs pacientes normotensos; ** $p < 0,001$ vs pacientes normotensos

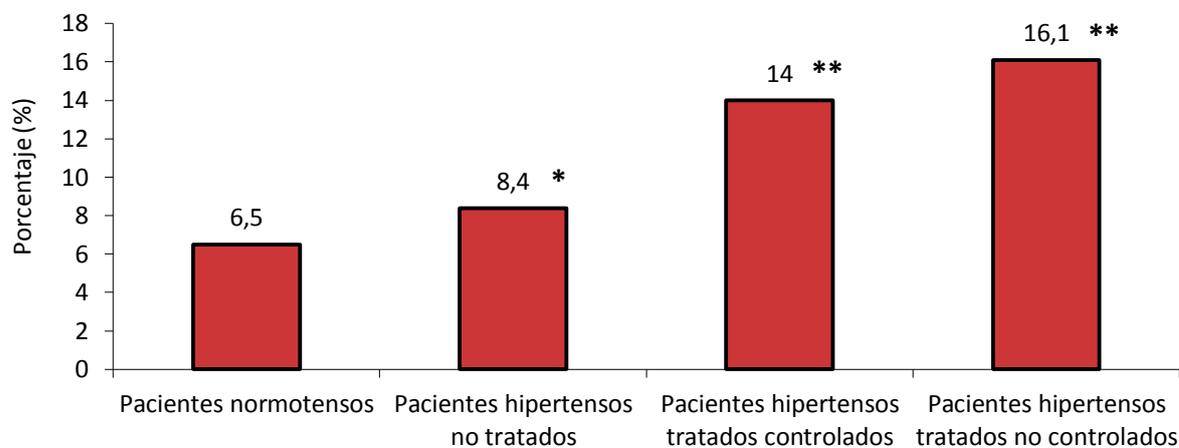


Figura 13. Porcentaje (%) de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con glucemia basal alterada según el grupo de estudio. * $p < 0,05$ vs pacientes normotensos; ** $p < 0,001$ vs pacientes normotensos

9 Análisis multivariante: Glucemia basal alterada como factor de riesgo independiente en el riesgo cardiovascular

9.1 Grupo global

Cuando valoramos cómo se modifica el RCV ante la presencia de GBA en el grupo de estudio global, comprobamos claramente que éste se aumenta significativamente, tanto en el modelo crudo como en los diferentes modelos ajustados (tabla 59).

Así, la GBA aumenta un 58% el RCV en el modelo crudo, un 34% cuando ajustamos por edad y sexo, un 24% cuando además ajustamos por IMC, un 28% cuando además se ajusta por hábito tabáquico, LOS y ECV y un 22% cuando ajustamos además por niveles de colesterol, triglicéridos y creatinina.

Tabla 59. Riesgo cardiovascular asociado en el grupo global de sujetos

| | B | OR (IC 95%) | p | p Hosmer-Lemeshow |
|--------------------------------------|-------|------------------|--------|-------------------|
| Crudo | 0,457 | 1,58 (1,50-1,67) | <0,001 | 0,512 |
| Ajustado por edad y sexo | 0,293 | 1,34 (1,27-1,42) | <0,001 | 0,281 |
| + IMC | 0,217 | 1,24 (1,17-1,32) | <0,001 | 0,357 |
| + Tabaco, LOS y ECV | 0,248 | 1,28 (1,20-1,37) | <0,001 | 0,618 |
| + colesterol, Tg y creatinina | 0,196 | 1,22 (1,13-1,31) | <0,001 | 0,515 |

ECV: Enfermedad cardiovascular; IC: Intervalo de confianza; IMC: Índice de Masa Corporal; LOS: Lesión orgánica subclínica; OR: Odds ratio; Tg: Triglicéridos

9.2 Pacientes normotensos

En este grupo de pacientes se comprueba que la presencia de GBA se relaciona con un aumento significativo del RCV (**tabla 60**).

Así, en el modelo crudo la GBA se relaciona con un aumento del RCV del 82%, en el modelo ajustado por edad y sexo el aumento de riesgo es del 51%, cuando ajustamos adicionalmente por IMC es de un 39%, cuando ajustamos además por tabaco, LOS y ECV es de un 46% y finalmente, tras el ajuste por niveles de colesterol, triglicéridos y creatinina el aumento es del 34%.

Tabla 60. Riesgo cardiovascular asociado en el grupo de normotensos

| | B | OR (IC 95%) | p | p Hosmer-Lemeshow |
|---|----------|--------------------|----------|--------------------------|
| Crudo | 0,598 | 1,82 (1,54-2,15) | <0,001 | 0,352 |
| Ajustado por edad y sexo | 0,415 | 1,51 (1,28-1,80) | <0,001 | 0,311 |
| + IMC | 0,330 | 1,39 (1,17-1,66) | <0,001 | 0,128 |
| + Tabaco, LOS y Enf cardiovascular | 0,380 | 1,46 (1,20-1,79) | <0,001 | 0,629 |
| + colesterol, Tg y creatinina | 0,295 | 1,34 (1,08-1,67) | 0,009 | 0,444 |

ECV: Enfermedad cardiovascular; IC: Intervalo de confianza; IMC: Índice de Masa Corporal; LOS: Lesión orgánica subclínica; OR: Odds ratio; Tg: Triglicéridos

9.3 Pacientes hipertensos no tratados

En este grupo de pacientes encontramos que tanto en el modelo crudo como en el ajustado por edad y sexo, la GBA aumenta el RCV asociado (aumento del 43% y 22% respectivamente), aunque cuando se ajusta por factores adicionales, no observamos diferencias significativas (**tabla 61**).

Tabla 61. Riesgo cardiovascular asociado en el grupo de hipertensos no tratados

| | B | OR (IC 95%) | p | p Hosmer-Lemeshow |
|---|----------|--------------------|----------|--------------------------|
| Crudo | 0,358 | 1,43 (1,25-1,63) | <0,001 | 0,625 |
| Ajustado por edad y sexo | 0,197 | 1,22 (1,06-1,40) | <0,001 | 0,205 |
| + IMC | 0,087 | 1,09 (0,95-1,26) | 0,222 | 0,168 |
| + Tabaco, LOS y Enf cardiovascular | 0,153 | 1,17 (0,99-1,36) | 0,054 | 0,623 |
| + colesterol, Tg y creatinina | 0,062 | 1,06 (0,90-1,26) | 0,478 | 0,426 |

ECV: Enfermedad cardiovascular; IC: Intervalo de confianza; IMC: Índice de Masa Corporal; LOS: Lesión orgánica subclínica; OR: Odds ratio; Tg: Triglicéridos

9.4 Pacientes hipertensos tratados controlados

En este grupo de pacientes, la presencia de GBA se relaciona con un aumento significativo del RCV en todos los modelos estudiados (**tabla 62**).

Así, en el modelo crudo el aumento de riesgo es del 35%, cuando se ajusta por edad y sexo el aumento de riesgo es del 23% y cuando el ajuste es también por IMC el aumento de riesgo es del 17%. Cuando el ajuste es también por tabaco, LOS y ECV el aumento de riesgo es del 20% y cuando se ajusta adicionalmente por niveles de colesterol, triglicéridos y creatinina el aumento de riesgo asociado es del 14%.

Tabla 62. Riesgo cardiovascular asociado en el grupo de hipertensos tratados controlados

| | B | OR (IC 95%) | p | p Hosmer-Lemeshow |
|---|----------|--------------------|----------|--------------------------|
| Crudo | 0,299 | 1,35 (1,23-1,48) | <0,001 | 0,507 |
| Ajustado por edad y sexo | 0,210 | 1,23 (1,12-1,36) | <0,001 | 0,274 |
| + IMC | 0,159 | 1,17 (1,06-1,29) | 0,002 | 0,198 |
| + Tabaco, LOS y Enf cardiovascular | 0,182 | 1,20 (1,06-1,36) | 0,003 | 0,499 |
| + colesterol, Tg y creatinina | 0,134 | 1,14 (1,00-1,30) | 0,043 | 0,536 |

ECV: Enfermedad cardiovascular; IC: Intervalo de confianza; IMC: Índice de Masa Corporal; LOS: Lesión orgánica subclínica; OR: Odds ratio; Tg: Triglicéridos

9.5 Pacientes hipertensos tratados no controlados

En este grupo de pacientes existe una clara relación entre la presencia de GBA y el aumento de RCV, el cual aumenta en todos los modelos estudiados (**tabla 63**).

De esta manera, en el modelo crudo el aumento de riesgo asociado a la GBA es del 43%, cuando se ajusta por edad y sexo el aumento de riesgo es del 30% y cuando el ajuste es también por IMC el aumento de riesgo es del 23%. En el ajuste adicional por tabaco, LOS y ECV el aumento de riesgo es del 31% y cuando se ajusta adicionalmente por niveles de colesterol, triglicéridos y creatinina el aumento de riesgo asociado es del 25%.

Tabla 63. Riesgo cardiovascular asociado en el grupo de hipertensos tratados no controlados

| | B | OR (IC 95%) | p | p Hosmer-Lemeshow |
|---|----------|--------------------|----------|--------------------------|
| Crudo | 0,359 | 1,43 (1,31-1,57) | <0,001 | 0,705 |
| Ajustado por edad y sexo | 0,260 | 1,30 (1,18-1,43) | <0,001 | 0,387 |
| + IMC | 0,205 | 1,23 (1,12-1,35) | <0,001 | 0,201 |
| + Tabaco, LOS y Enf cardiovascular | 0,269 | 1,31 (1,17-1,47) | <0,001 | 0,253 |
| + colesterol, Tg y creatinina | 0,222 | 1,25 (1,10-1,41) | <0,001 | 0,515 |

ECV: Enfermedad cardiovascular; IC: Intervalo de confianza; IMC: Índice de Masa Corporal; LOS: Lesión orgánica subclínica; OR: Odds ratio; Tg: Triglicéridos

DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1 Consideraciones iniciales

El objetivo principal de esta tesis ha sido valorar el impacto de la GBA sobre la estimación del RCV en sujetos estudiados con registros de PA de 24 horas mediante la técnica de MAPA.

Para la consecución de este objetivo se ha utilizado el registro español de PA de 24 horas de la SEH-LELHA. Este registro, parte del proyecto MAPAPRES-Cardiorisc, se ha convertido en una importante fuente de información sobre el control de la HTA en la población española. Prueba de su relevancia están los múltiples trabajos presentados en congresos nacionales e internacionales y las publicaciones internacionales que ha generado, siendo las dos primeras publicaciones originadas por el proyecto (publicadas en la revista *Hypertension* y *Journal of Hypertension*) (Banegas 2007, Gorostidi 2007) objeto de sendas editoriales (Mancia 2007, Parati 2007) que destacaron, entre otros aspectos, el tamaño muestral de estos estudios.

Asimismo, este registro español ha sido citado como la mayor base de datos de MAPA del mundo (O'Brien 2008), estando en el momento de escribir estas líneas (17-04-2015) constituido por 193.444 registros de MAPA.

Lógicamente, este registro ha sido elegido como base para la realización de esta tesis doctoral no solo por su elevado número muestral, sino también por la variedad de datos disponibles y sobre todo por la utilización de registros de PA de 24h. Estas características nos han permitido constatar fehacientemente que los individuos incluidos en el análisis fueran categóricamente normotensos o hipertensos y clasificar con seguridad la HTA en controlada o no.

2 Características clínicas y análisis comparativo

La edad media de los sujetos evaluados fue de 57 años, similar por lo tanto a lo descrito en otros estudios que han evaluado la relación entre GBA y RCV (Laukkanen 2013, Tziomalos 2013).

Prácticamente la mitad de los sujetos estudiados presentó sobrepeso y la tercera parte obesidad, datos que no deben sorprendernos, ya que son similares a estudios realizados a nivel español, como el estudio di@bet.es (26,6% de prevalencia de obesidad en España, 37% en Andalucía) (Valdés 2014) o en estudios realizados a nivel europeo (47,6% de sobrepeso u obesidad) (Gallus 2014).

Debemos resaltar que el 32,8% de los pacientes analizados presentaron GBA. Esta prevalencia es similar a la comunicada por otros autores que han analizado la asociación entre la GBA y el RCV; 26% (Sun 2009) y 31,3% (Tziomalos 2013).

Creemos importante destacar las **diferencias en prevalencia de GBA** entre los **cuatro subgrupos de estudio**.

La menor prevalencia de GBA corresponde al grupo de pacientes normotensos (24,3%), aumentando dicha prevalencia de forma progresiva en el grupo de pacientes hipertensos no tratados (27%) y de pacientes hipertensos tratados (controlados 36,7% y no controlados 37,3%).

Postulamos diversas razones para explicar las diferencias en las prevalencias de GBA. Posiblemente uno de los factores implicados sea la edad media de los participantes de cada uno de los grupos estudiados; observamos que los hipertensos tratados (controlados o no) son más mayores que los pacientes normotensos o que los pacientes hipertensos no tratados (62,5/61,7 vs 56,6/55 años respectivamente), siendo conocido que el aumento de edad es un factor de riesgo significativo que incrementa la prevalencia de GBA (Soriguer 2012, Kufe 2015).

Por otra parte, la propia presencia de HTA es también un factor de riesgo para la existencia de GBA (Soriguer 2012, Chokshi 2013). Esto concuerda con el hecho de que los grupos que presentan HTA tengan mayor prevalencia de GBA.

Por el contrario, no podemos achacar a la obesidad las diferencias en prevalencias de GBA entre los grupos estudiados, ya que no existen grandes diferencias en cuanto al IMC entre nuestros grupos de estudio.

Sí debemos destacar que en el grupo de pacientes hipertensos tratados entra en juego un factor de riesgo adicional para la aparición de GBA: el tratamiento antihipertensivo. Ya es de largo conocido que ciertas medicaciones utilizadas para el control de la HTA (β -bloqueantes y las ampliamente utilizadas tiazidas) tienen un significativo efecto diabetogénico (Mancia 2006). Aunque desafortunadamente en este trabajo no hemos evaluado el tratamiento farmacológico asociado, es de suponer que éste debe ser similar al publicado en otros estudios realizados en población hipertensa procedente de atención primaria. Entre estos, podemos destacar el estudio PRESCAP, estudio transversal y multicéntrico, realizado en población hipertensa tratada farmacológicamente, diseñado para la estimación de control de la HTA, con varios cortes temporales, realizados con la misma metodología en poblaciones similares asistidas en atención primaria. Así, en el estudio PRESCAP 2002 el uso de β -bloqueantes fue del 8,7% y el de diuréticos del 15,3%, mientras que en el PRESCAP 2006 estos mismos porcentajes fueron del 7,5% y el 15% respectivamente (Llisterri 2009). Probablemente, una distribución similar de fármacos antihipertensivos tengan los pacientes incluidos en nuestro estudio.

Resumiendo, creemos que tanto las diferencias en edad, como la presencia de HTA y el uso de fármacos tiazídicos y β -bloqueantes, son las razones principales para que el grupo de pacientes hipertensos tratados sea el que presente la mayor prevalencia de GBA de entre todos los grupos estudiados.

Respecto a la alta prevalencia de HTA en la muestra total de estudio (84,1%) ésta se explica por el objetivo principal del estudio MAPAPRES-Cardiorisc: la evaluación

mediante MAPA del paciente hipertenso (grado de control, parámetros circadianos, tratamiento asociado). Lógicamente, durante el proceso de estudio se descartó la presencia de HTA en pacientes con alta sospecha (por ejemplo en pacientes con hipertensión clínica aislada) o se detectaron pacientes hipertensos de *novo*, los cuales conforman el grupo de pacientes normotensos y el de pacientes hipertensos no tratados respectivamente.

En el **análisis comparativo entre los grupos con normoglucemia y los grupos con GBA**, observamos que en todos los grupos estudiados (global y subgrupos), los sujetos con GBA son de mayor edad, en mayor proporción varones, con un mayor grado de sobrepeso y obesidad, mayor perímetro de cintura y con cifras de PAS en consulta más elevadas. Estos hallazgos son concordantes con la literatura (Nathan 2007, Wang 2009, Chokshi 2013, Díaz-Redondo 2015, Li 2015, Kufe 2015).

Nuestros resultados son también concordantes con los del estudio di@bet.es, relevante estudio español cuyos objetivos consistían en determinar por primera vez la prevalencia de DM y de los trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono en el territorio español, y además evaluar su asociación con diversos factores de riesgo. Para ello, se realizó un estudio de prevalencia consistente en un corte transversal entre los años 2009-2010, obteniéndose una muestra representativa de la población española compuesta por 5.072 individuos mayores de 18 años obtenida a partir de muestreo randomizado por grupos. A los sujetos seleccionados se les practicó un examen consistente en la administración de cuestionarios, exploración física y obtención de muestras de sangre para determinación de glucemia en ayunas y sobrecarga oral estandarizada con 75 gramos de glucosa. Los resultados principales del estudio indicaron que en la población estudiada existía un 3,4% (IC al 95% 2,9 a 4,0) de prevalencia de GBA. Los mismos autores, mediante análisis de regresión logística multivariante, evaluaron posibles factores de riesgo para la presencia de GBA, descubriéndose una asociación significativa con el incremento de la edad, el sexo masculino, la obesidad, la obesidad abdominal, la HTA y los antecedentes familiares de DM (primer y segundo grado). No se encontró, sin embargo, relación estadísticamente significativa con otros factores de riesgo como los niveles elevados de colesterol LDL,

niveles aumentados de triglicéridos, niveles reducidos de colesterol HDL, bajos niveles educativos, hábito tabáquico o la realización de ejercicio físico (Soriguer 2012).

Respecto a las **cifras de PA clínica**, tanto en el grupo global como en los diferentes subgrupos de estudio, los sujetos con GBA presentan mayores niveles de PAS clínica en comparación con los sujetos con normogluceemia, siendo los valores de PAD clínica similares.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la existencia de niveles de PAS más elevados entre sujetos con GBA podría estar en relación con un mayor grado de expansión del volumen extracelular por deficiencias en la excreción de sodio y al incremento de las resistencias vasculares periféricas. Pero además se podrían relacionar con el mayor grado de sobrepeso de estos pacientes, el cual produce *per se* resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina y la consiguiente hiperinsulinemia acarrea mayor disfunción endotelial, hiperactividad simpática y menor excreción de sodio, factores todos ellos entrelazados y que producen HTA (Evrengul 2005).

Desde el punto de vista clínico, son múltiples los estudios que han evaluado la relación entre PA e hipergluceemia, pero la gran mayoría se han realizado en el seno de la DM2 y mediante toma de PA clínica, siendo escasos los que evalúan la GBA o utilizan registros de MAPA de 24h.

Destacamos un estudio realizado en población iraní que evaluó a 693 sujetos con GBA y los comparó con 6.433 sujetos con normogluceemia, encontrando los autores que los pacientes con GBA presentaban niveles de PAS y PAD significativamente superiores a los pacientes con normogluceemia (Hadaegh 2008). En otro estudio realizado en población china, se compararon 658 pacientes con GBA con 13.426 pacientes con normogluceemia, encontrándose valores superiores de PAS clínica en los pacientes con GBA respecto a los pacientes con normogluceemia (127,4 vs 121,0 mmHg en hombres, 123,6 vs 116,4 mmHg en mujeres). En este estudio, desafortunadamente, no se analizan los niveles de PAD (Yang 2010). En un estudio reciente, tras evaluar 2.025 pacientes con normogluceemia y 305 pacientes con GBA se comprobó que tanto

la PAS como la PAD eran superiores en los pacientes con GBA (Chirinos 2013). Resultados similares se recogen en un estudio alemán que evaluó 103 pacientes con GBA y los comparó con 891 pacientes con normoglucemia, encontrando valores más elevados de PAS y PAD en los pacientes con GBA (Rathmann 2003).

En contraposición a estos estudios, otros autores indican que no existen diferencias en los valores de PA clínica en la GBA. Tras comparar 948 pacientes con normoglucemia con 567 pacientes con GBA, Tziomalos *et al* no evidenciaron diferencias significativas ni en PAS ni en PAD (Tziomalos 2013). En un estudio español que evaluó comparativamente 422 sujetos con GBA con 285 pacientes con normoglucemia, tampoco se encontraron diferencias significativas en PAS o PAD (Modrego-Navarro 2006).

Cuando analizamos el **registro de MAPA de 24 horas**, aunque los pacientes con GBA también presentan niveles más elevados de PAS (de 24h, diurna y nocturna), por el contrario tienen niveles de PAD (de 24h, diurna y nocturna) más reducidos (con escasas excepciones como la PAD en los sujetos normotensos o la PAS en los pacientes hipertensos tratados controlados).

Estos resultados nos parecen realmente interesantes, ya que la literatura al respecto es muy escasa y, de hecho, solamente hemos encontrado un pequeño estudio realizado con registros de MAPA que evaluó a 6 pacientes con normoglucemia y a 5 pacientes con prediabetes (GBA o intolerancia a la glucosa). En este estudio, tras realizar un MAPA de 7 días, los autores no encontraron diferencias significativas entre los grupos, probablemente por el escaso tamaño muestral, ya que las diferencias absolutas de PA fueron importantes: 131 ± 7 vs 120 ± 4 mmHg para PAS y 77 ± 4 vs 74 ± 1 mmHg para PAD, normoglucemia vs prediabetes respectivamente (Gupta 2008).

Más abundante es la literatura en cuanto a los valores de PA mediante MAPA de 24h en la DM2. Concretamente, en un estudio español se evaluó el perfil circadiano y de PA en pacientes con y sin DM2. Se incluyeron a 12.765 pacientes hipertensos (6.797 hombres/5.968 mujeres) con una edad media de $58,1 \pm 14,1$ años, de los cuales

2.954 (23,1%) tenían DM2. A todos estos pacientes se les realizó un MAPA de 48h, encontrando que los pacientes con DM2 tenían niveles de PAS más elevados (134,4 vs 132,5 mmHg) y niveles más reducidos de PAD (75,3 vs 81,7 mmHg), siendo ambos resultados independientes del tratamiento antihipertensivo (Ayala 2013).

Estos resultados son prácticamente similares a los que encontramos en nuestro estudio, indicando que ya en estadios precoces de disglucemia, como en la GBA, se encuentran alteraciones en los valores de la PA clínica y de 24h.

Nos gustaría resaltar el significativo aumento de la PP en los pacientes con GBA. Este aumento de la PP tiene una gran importancia ya que se ha relacionado repetidamente con efectos negativos sobre la salud cardiovascular, siendo indicativo de la rigidez de las grandes arterias. Fisiopatológicamente se debe a dos diferentes mecanismos; 1) el incremento de PAS eleva el estrés telesistólico y promueve la hipertrofia cardíaca, 2) la reducción de la PAD reduce la perfusión coronaria y por lo tanto, favorece la isquemia miocárdica (Benetos 1997, Franklin 1999). El aumento de la PP es de importancia suma, ya que diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la mortalidad cardiovascular se relaciona positivamente con los niveles de PAS y que además, dado cualquier valor de PAS, la mortalidad cardiovascular se incrementa cuando la PAD desciende (Blacher 2000). Asimismo, el aumento de la PP se ha identificado como un marcador independiente de RCV, especialmente para el IAM, la insuficiencia cardíaca congestiva y para la muerte cardiovascular (Verdecchia 1998, Verdecchia 2001).

Respecto al **perfil circadiano de PA**, los resultados de nuestro estudio indican que los pacientes con GBA presentan mayor prevalencia de perfil non-dipper o riser comparado con los pacientes con normogluceemia.

Al igual que en el caso de los valores de PA de 24h, el perfil circadiano se ha estudiado fundamentalmente en los sujetos diabéticos, siendo escasos los estudios realizados en GBA. Respecto a la DM2, ésta se relaciona con la aparición de perfil non-dipper, el cual aumenta significativamente el RCV (Fogari 1993, Chen 1998).

Fisiopatológicamente el perfil non-dipper en el paciente hipertenso con DM2 se produce por varios procesos como la hiperactivación simpática, el aumento en la retención de sodio y la neuropatía autonómica secundaria a la hiperglucemia (Eguchi 2011). Centrándonos en la GBA, los escasos estudios publicados indican que el aumento de la glucemia basal, de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y de la resistencia a la insulina se relacionan también con la presencia de perfil non-dipper (Westerståhl 2010, Lammerty 2011, Flores 2013).

Las escasas o nulas diferencias (en determinados grupos de estudio) que hemos encontrado pueden deberse a que ciertos procesos relacionados directamente con la hiperglucemia no están lo suficientemente exacerbados (al estudiar niveles de glucemia entre 100-125 mg/dl) para producir diferencias significativas en el perfil circadiano de la PA (o al menos en los parámetros que estudiamos), al contrario de lo que pasa cuando existe ya una DM, donde la hiperglucemia resultante puede producir un mayor grado de neuropatía autonómica, e hiperactivación simpática, produciendo más alteraciones del perfil circadiano.

Cuando analizamos los **parámetros analíticos** de nuestra población, observamos que los sujetos con GBA exhiben un perfil lipídico más desfavorable que se repite (con pocas excepciones) en el resto de grupos estudiados. Este perfil lipídico, típico del paciente con DM2, también puede aparecer en el paciente con prediabetes, y se denomina dislipidemia aterogénica. Esta dislipemia se caracteriza por la presencia de anomalías lipídicas cualitativas y cuantitativas, teniendo su origen en la resistencia a la insulina, originando un desbalance y disregulación de las hormonas y enzimas relacionadas con el metabolismo lipídico, especialmente a nivel del hígado (Davis 2008). Se caracteriza habitualmente por la presencia de triglicéridos elevados, baja concentración de colesterol HDL y aumento de la proporción de partículas pequeñas y densas del colesterol LDL (llamadas LDL tipo B), las cuales por sus características físico-químicas son sensiblemente más aterogénicas que las LDL nativas (tipo A) al ser más susceptibles a la oxidación y penetrar más fácilmente en el espacio subendotelial. La combinación de dichos factores típicos de la dislipemia aterogénica

aumentan el riesgo de ECV en mayor medida que los valores aislados elevados de colesterol LDL (Mooradian 2009, Verges 2010).

Respecto a la función renal, los pacientes con GBA presentan un FGe algo más reducido (de media unos 2-3 ml/min/1.73 m²), pero que puede ser explicado por la mayor edad de los pacientes, por los niveles de PA más deteriorados y por la mayor proporción de obesidad.

En cuanto a la microalbuminuria, comprobamos que en el grupo global los pacientes con GBA presentan mayor predisposición a presentarla, lo cual puede estar relacionado también por la mayor edad de los pacientes, por la mayor prevalencia de obesidad, los valores de PA más elevados y además por la propia GBA.

Nuestros resultados son concordantes con los de otros grupos. Won *et al* estudiaron la prevalencia de microalbuminuria en 5.202 sujetos, divididos en 5 grupos según los niveles de glucemia: <5,0 (normoglucemia 1, n=1.905), 5,0-5,5 (normoglucemia 2, n=1.784), 5,6-6,0 (GBA 1, n=727), 6,1-6,9 (GBA 2, n=268), y ≥7,0 mmol/L (diabetes, n=518). La prevalencia de albuminuria fue de 4,1%, 6,0%, 7,6%, 12,3%, y 23,4% respectivamente (p<0,01 para la tendencia). La OR para la presencia de albuminuria en el grupo con GBA 2 fue de 1,87 (IC 95%, 1,19-2,94), usando el grupo de normoglucemia 1 como control mediante análisis de regresión logística (Won 2015). Otros autores, sin embargo, no encuentran relación entre GBA y albuminuria. Así, tras estudiar una población coreana con prediabetes, se encontró que la prevalencia de microalbuminuria era mayor en el grupo con prediabetes, pero tras ajustar por los niveles de PA dicha diferencia desapareció (Kim 2014).

Analizando los **FRCV asociados** observamos que la presencia de GBA en nuestra población se asoció a una mayor prevalencia de dislipemia y obesidad (general y central), tanto en el análisis global como en el análisis por subgrupos. Por el contrario, el hábito tabáquico fue más prevalente en el grupo de pacientes con normoglucemia y no hubo diferencias en la prevalencia de ECV prematura.

Dado que ya hemos comentado previamente la asociación de la GBA con la dislipemia, pasaremos a discutir la asociación entre obesidad y GBA/DM2.

Es ya conocido desde hace tiempo que la obesidad, en especial la obesidad abdominal, se relaciona íntimamente con la DM2. La obesidad produce resistencia a la insulina, desarrollándose como mecanismo compensador hiperinsulinemia. Este hiperinsulinismo a largo plazo acarrea agotamiento de la célula β pancreática, con el consiguiente aumento de glucemia plasmática y aparición de GBA/DM2. Por otra parte, la obesidad produce de forma independiente dislipemia, HTA, disfunción endotelial e inflamación, todo ello a través de un desequilibrio en la producción de interleukinas (IL). Se segregan en exceso aquellas con efecto pernicioso (IL-6, IL-18, factor de necrosis tumoral alfa y leptina entre las más importantes) y en cantidad escasa las protectoras (adiponectina). En especial, la adiposidad central, produce aumento del flujo de ácidos grasos libres e inhibición de la acción de la insulina. Esta gran cantidad de ácidos grasos no esterificados reduce la utilización de glucosa por el músculo esquelético y estimula la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad y de glucosa, induciendo mayor hiperglucemia (Haslam 2005, Lebovitz 2006).

Por otra parte, y de forma inesperada, encontramos que la GBA se relaciona con menor prevalencia de tabaquismo, lo cual es contrario a la evidencia publicada, que indica que la hiperglucemia (tanto la GBA como la DM) se asocia a un aumento en la prevalencia de tabaquismo.

En un estudio realizado en 114.247 mujeres durante un periodo de 8 años (Nurses' Health Study), se detectaron 2.333 nuevos casos de DM2. Tras controlar por múltiples factores de riesgo (obesidad y otros), el RR de desarrollar DM2 entre aquellas mujeres que fumaban al menos 25 cigarrillos al día fue de 1,42 (IC al 95% 1,18-1,72). Resultados similares aparecen en otro estudio que siguió a 41.810 hombres durante 6 años; tras controlar por factores de riesgo conocidos, aquellos hombres que fumaban al menos 25 cigarrillos diarios tenían un riesgo relativo de desarrollar DM2 de 1,94 (IC 95% 1,25-3,03), comparado con los no fumadores. Específicamente en cuanto a la aparición de GBA, disponemos de dos estudios. El primero es un estudio coreano que

siguió a 1.717 sujetos durante 4 años, desarrollando el 32,5% de los pacientes GBA durante este periodo de tiempo. Tras controlar por posibles predictores de DM, el RR para desarrollar GBA, comparado con los que nunca habían fumado, fue de 1,02 (IC 95% 0,88-1,19) para los que habían fumado alguna vez, 0,96 (IC 95% 0,79-1,16) para los que fumaban de 1-9 cigarrillos al día, 1,15 (IC 95% 1,01-1,30) para los que fumaban de 10-19 cigarrillos al día y de 1,31 (IC 95% 1,10-1,57) para los que fumaban 20 o más cigarrillos al día (Park 2008). El segundo estudio es un estudio japonés que siguió a 1.266 pacientes durante 5 años y evaluó la relación entre hábito tabáquico con la aparición de GBA. Tras controlar por potenciales predictores de DM, el RR para desarrollar GBA comparado con aquellos que nunca habían fumado fue de 1,62 (IC 95% 0,85-3,10) para los que habían fumado alguna vez, 1,14 (IC al 95% 0,58 a 2,25) para aquellos que fumaban de 1 a 20 cigarrillos al día, 1,33 (IC al 95% 0,63 a 2,80) para aquellos que fumaban de 21 a 20 cigarrillos al día y 2,56 (IC al 95% 1,32 a 4,95) para los que fumaban 31 o más cigarrillos diarios (Nakanishi 2000).

Existe una clara razón fisiopatológica para la íntima relación entre consumo tabáquico y GBA/DM2. Entre las 4.700 sustancias químicas capaces de producir daño en los seres humanos que contiene el tabaco, la nicotina es la responsable principal de esta asociación. El consumo de tabaco produce aumento circulatorio de diversas hormonas como catecolaminas, glucagón y hormona de crecimiento, que antagonizan la acción de la insulina. De hecho, ciertos estudios han demostrado que la nicotina, administrada por vía intravenosa en no fumadores, genera una reducción de cerca del 30% a la sensibilidad a la insulina en DM2. Es más, se ha indicado que el tabaco causa similar grado de resistencia a la insulina al individuo con normopeso que la que presenta el sujeto no fumador con obesidad (Haire-Joshu 1999).

Cuando analizamos los resultados obtenidos respecto a **LOS** en nuestra población, comprobamos que los sujetos con GBA presentan en general mayores tasas de HVI, engrosamiento carotídeo y daño renal, conformando una prevalencia de LOS mayor. En cuanto a la **ECV/nefropatía establecida**, los sujetos con GBA también presentan mayor prevalencia, que se centra especialmente en CI y ACV. Aunque numéricamente también existen mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca y ERC, no

llega a haber significación estadística, probablemente por el escaso número de eventos.

Nuestros hallazgos concuerdan con dos estudios recientes. En el primero se incluyeron 2.340 pacientes (edad media 49 años, 60% mujeres) comprobándose que los sujetos con prediabetes (glucemia plasmática 100-125 mg/dl o HbA1c 5,7-6,4%) además de ser de mayor edad, con más frecuencia de sexo masculino y con mayor obesidad, tuvieron mayores prevalencias de calcio coronario, engrosamiento carotídeo, FGe <60 ml/min/1,73 m² y albuminuria >30 mg/dl (Xing 2014). Datos similares aparecen en un segundo estudio realizado en Alemania que siguió a 3.578 pacientes con prediabetes durante 8 años y evaluó la aparición de enfermedad renal. Los resultados principales del estudio indican que durante el seguimiento 678 pacientes desarrollaron enfermedad renal, y aunque las prevalencias e incidencias de enfermedad renal fueron mayores en los sujetos con prediabetes, tras ajustar por otros FRCV las diferencias desaparecieron (Schöttker 2013).

En nuestro estudio, al ser el objetivo principal la relación entre GBA y RCV, no hemos realizado análisis multivariante en cuanto a enfermedad renal y GBA, pero probablemente los niveles más elevados de daño renal y microalbuminuria se deban al hecho de que los pacientes con GBA son de mayor edad, tienen mayores niveles de PA y son más obesos.

Nuestros resultados también indican que los sujetos con GBA presentan una mayor prevalencia de engrosamiento carotideo y ACV. Estos hallazgos son concordantes con los de otros autores, que indican que el engrosamiento carotídeo está directamente relacionada con la GBA, siendo los niveles de glucemia basal predictores del aumento de la íntima-media carotídea y de otros marcadores de función vascular como la función endotelial de la arteria braquial (Thomas 2004, Mukai 2015). Respecto al ACV, los pacientes con GBA también presentan una mayor prevalencia de eventos, lo cual es concordante con los hallazgos recientes de Samaras *et al*, los cuales evaluaron prospectivamente a 945 adultos con edad media de 78 años y analizaron tanto basalmente como a los 2 años la asociación de GBA con la presencia

e incidencia de ECV. Estos autores concluyen que la presencia de GBA se asocia de forma independiente y de forma significativa con la existencia basal de antecedentes de enfermedad cerebrovascular, pero no con la aparición de enfermedad cerebrovascular a los 2 años, posiblemente por el corto periodo de seguimiento (Samaras 2015). Resultados similares encuentran otros autores que evalúan la relación de la GBA con la existencia de estenosis arterial cerebral, estudiando a 5.309 individuos mayores de 40 años, libres de ictus, AIT o enfermedad coronaria, mediante ecografía Doppler de las arterias cerebrales. Estos autores concluyen que los niveles elevados de glucemia basal se asocian a estenosis arterial cerebral asintomática (Wang 2014).

Respecto a la HVI, nuestros resultados concuerdan con otros grupos. Así, entre la literatura publicada resaltamos un estudio que evaluó 299 a sujetos con GBA, a 179 pacientes diabéticos y a 1.146 controles, realizando ecocardiografía a todos ellos y comparando los resultados obtenidos. Tras ajustar por edad, sexo, PAS y grasa corporal, los sujetos diabéticos y con GBA tuvieron un mayor índice de masa ventricular izquierda que los sujetos normoglucémicos ($41,5 \pm 8,7 / 39,6 \pm 9,2$ vs $35,6 \pm 7,8$ g/m²), siendo la prevalencia de HVI mayor en pacientes diabéticos (20%) y con GBA (17%) que en los sujetos normoglucémicos (12%) ($p < 0,05$ para las comparaciones) (De Marco 2011).

En cuanto a la presencia de CI, la relación entre GBA y lesiones coronarias por angiografía ha sido estudiada por diversos grupos. Destacamos dos trabajos; en el primero de ellos se evaluaron 512 sujetos chinos de alto riesgo, realizándose angiografía coronaria para confirmar isquemia miocárdica. En el análisis por regresión logística la GBA se relacionó de forma independiente con la aparición y severidad de lesiones coronarias (OR 2,57, IC 95% 1,65-4,02; $p < 0,001$) en comparación con la presencia de normoglucemia (Dong 2008). Similares resultados se encontraron en un estudio que incluyó a 901 sujetos sin diabetes conocida que fueron sometidos también a angiografía coronaria para evaluar isquemia miocárdica. Se halló que la glucemia basal es un factor de riesgo independiente para la aparición y severidad de lesiones coronarias (OR ajustado 1,61 [1,16-2,19]; $p = 0,015$ para glucemia 5.6-6.0 mmol/l; y OR

ajustado 1,49 [1,11-2,59]; $p=0,027$ para glucemia 6,1-6,9 mmol/l, todo ello en comparación con glucemia ≤ 5.5 mmol/l) (Gui 2013).

Nos parecen también muy interesantes los hallazgos en cuanto a **prevalencia de complicaciones cardiovasculares** según el grupo de estudio.

Los resultados obtenidos indican que existe una íntima relación entre la presencia de HTA y su grado de control con la prevalencia de complicaciones cardiovasculares, tanto en normoglucemia como en GBA. En ambas condiciones el grupo de pacientes normotensos son los que menos complicaciones cardiovasculares presentan, seguidos de los pacientes hipertensos no tratados, los pacientes hipertensos tratados controlados y finalmente los pacientes hipertensos tratados no controlados. Estos mismos hallazgos han sido comunicados recientemente, relacionándose la presencia de complicaciones cardiovasculares con el incremento en la edad de los pacientes, las diferencias en obesidad y con el tiempo de evolución de la HTA (Tocci 2015)

Finalmente, los resultados del **análisis de estratificación del RCV** indican que, en todos los grupos de estudio, los pacientes con GBA presentan una estimación de RCV mayor que los pacientes con normoglucemia, objetivada fundamentalmente por un mayor número de pacientes con RCV alto o muy alto.

Lógicamente, dado que estos resultados podrían ser malinterpretados por la diferente distribución de factores de riesgo (edad, obesidad, niveles de PA, prevalencia de LOS/ERC) entre los grupos de estudio, procedimos a realizar un **análisis multivariante** con ajustes sucesivos, para evaluar si la GBA es un factor de riesgo independiente para un aumento en el RCV.

Los resultados de este análisis multivariante, en el cual se incluyeron todos los parámetros que se consideraron clínicamente relevantes, muestran que la presencia de GBA produce un aumento en la estimación del RCV en todos los grupos de pacientes estudiados (excepto en el grupo de pacientes hipertensos no tratados).

Por lo tanto, nuestros resultados indican que la GBA es un factor de riesgo independiente para el aumento del RCV.

La asociación de la GBA con el RCV ha sido un tema muy debatido en la literatura, con diversos estudios en contra de esta asociación (Kim 2006, Liu 2007, Tziomalos 2013), pero con otros tantos a favor (Barr 2007, Laukkanen 2013, Park 2013, Evans 2015). Dado que estos estudios han sido revisados en la sección de **INTRODUCCIÓN**, pasaremos a discutir los diversos metaanálisis publicados que evalúan dicha relación.

En el metaanálisis de regresión de Coutinho *et al*, donde se incluyeron 20 estudios diferentes (n-95.783) con un periodo de seguimiento de 12,4 años (1.193.231 personas-año), una glucemia basal de 100 mg/dl, en comparación con una glucemia de 75 mg/dl, se asoció con un RR de sufrir un evento cardiovascular de 1,33 (IC al 95% 1,06-1,67) (Coutinho 1999).

Ford *et al* han publicado un metaanálisis donde se incluyeron 8 publicaciones diferentes con 52.994 pacientes, siendo el RR para desarrollar ECV en los pacientes con GBA, en comparación con la normoglucesmia, de 1,18 (IC 95%: 1,09 a 1,28) (Ford 2010).

Procedente del estudio *Emerging Risk Factors Collaboration*, disponemos de dos diferentes metaanálisis. En el primero, publicado en la revista *The Lancet* en el año 2010, se evaluó la relación de la glucemia basal (y otros factores de riesgo) con el riesgo de ECV. Se incluyeron 698.782 personas (52.765 eventos fatales o no fatales; 8,49 millones de personas-año en riesgo) procedentes de 102 estudios prospectivos. Los resultados principales indicaron que la glucemia basal en concentraciones entre 3,9-5,59 mmol/L (70-100 mg/dl) no se asociaba con el riesgo coronario, pero que el RR para glucemia 5,6-6,09 mmol/L (100-110 mg/dl) fue de 1,11 (1,04-1,18), mientras que para niveles de 6,1-6,99 mmol/L (110-125 mg/dl) fue de 1,17 (1,08-1,26). Por lo tanto, dichos resultados indican que los niveles de glucemia basal se asocian modestamente, y de manera no lineal con el riesgo de enfermedad vascular (Sarwar 2010). El segundo metaanálisis se publicó en la importante revista *The New England Journal of Medicine*

en el año 2011, ya con un (incluso) mayor número muestral: 820.900 personas y 123.205 muertes acaecidas en el seguimiento. En comparación con el grupo de personas con niveles de glucemia basal entre 70-100 mg/dl, el RR para aquellos con GBA (glucosa basal 100-125 mg/dl) fue de 1,17 (IC 95%, 1,08 a 1,26) para muerte de origen vascular (Seshasai 2011).

Por el contrario, otros dos metaanálisis no hallan aumento de RCV con la presencia de GBA.

En el primero de ellos se incluyeron 26 diferentes cohortes prospectivas de poblaciones con GBA y se evaluó el RR de mortalidad por todas las causas o el RR de mortalidad cardiovascular. Se encontró que la GBA no aumentaba el RR de ninguna de las dos (RR 1,07, IC 95% 0,92-1,26; y RR 1,16, IC 95% 0,94-1,42, respectivamente) (Huang 2014). En el segundo metaanálisis, recientemente publicado, se evaluó el riesgo de enfermedad coronaria según la presencia de GBA. En este estudio se incluyeron 17 cohortes prospectivas, con un total de 527.021 pacientes, encontrando que la GBA (100-125 mg/dl) se asociaba a un aumento del RCV (RR 1,11, IC al 95% 1,02-1,21), aunque tras ajustar por FRCV adicionales (edad, sexo e IMC) este aumento de riesgo desapareció (Xu 2015).

Nuestro estudio, a diferencia de los previamente expuestos, ha utilizado registros de PA de 24h. El uso de MAPA nos ha permitido clasificar de manera más precisa la presencia o ausencia de HTA, y además valorar el grado de control alcanzado. Por otra parte, al disponer de valores de PA de 24h (que son los que mejor se correlacionan con la morbimortalidad del paciente) (Fagard 2005, Segal 2005), hemos podido estratificar de un modo más exacto el RCV del paciente.

Fisiopatológicamente, la relación entre GBA y ECV se explica por la toxicidad directa de la hiperglucemia sobre las células endoteliales, por la inducción de fibrosis por sobreexpresión de fibronectina y colágeno, por la acumulación de productos de glicosilación avanzada en la pared del vaso, por formación de especies reactivas de oxígeno, por activación de protein kinasa C, por expresión aumentada de factores de

crecimiento y citokinas inflamatorias y por alteraciones en la señalización de la insulina (He 2004, Bakker 2009).

La GBA produce disfunción endotelial, acelera la formación de placa aterosclerótica, contribuye a la ruptura de la placa y aumenta el riesgo de trombosis. Además produce rigidez arterial, se asocia con engrosamiento de la íntima-media y se relaciona con función ventricular comprometida (Thomas 2004, van Popele 2006, Xu 2010, Shah 2014).

Respecto a la disfunción endotelial, destacamos un estudio que determinó si la GBA se relacionaba con los niveles de endotelina-1, un potente péptido vasoconstrictor. Tras estudiar a 28 sujetos con normoglucemia y 14 con GBA, se halló que los niveles de endotelina-1 estaban un 20% más elevados en GBA que en normoglucemia, independientemente de otros FRCV, concluyendo los autores que el aumento de la actividad de endotelina-1 en este grupo de pacientes podría contribuir a la disfunción endotelial vasomotora y al aumento del RCV (Diehl 2013). En cuanto a la función ventricular un reciente estudio valoró a 50 pacientes con prediabetes y a 47 controles sanos hallándose que los pacientes prediabéticos tenían menor grado de tensión aórtica y distensibilidad, un mayor diámetro atrial izquierdo y alteración en diversos parámetros de función ventricular sistólica y diastólica (Aslan 2014). Respecto a la rigidez arterial destacamos dos diferentes estudios; en el primero se valoró la rigidez arterial en 1.122 pacientes divididos en 4 grupos: GBA, HbA1c entre 5,7-6,4%, GBA + niveles de HbA1c entre 5,7-6,4% y controles. Los pacientes con GBA presentaron mayores niveles de velocidad de la onda del pulso que los controles (1.398 ± 30 cm/s vs 1.282 ± 8 vs), indicando pues, mayor rigidez arterial en este grupo de pacientes (Shen 2013). En el segundo estudio se evaluó la rigidez arterial y el estrés oxidativo en 1.043 sujetos, 683 con normoglucemia y 360 con GBA. Estos autores demostraron que los sujetos con GBA presentaban niveles más elevados de malondialdehído (marcador de estrés oxidativo) y de velocidad de onda del pulso, incluso tras ajustar por edad, sexo, IMC, ingesta alcohólica, hábito tabáquico, cintura, PA, perfil lipídico, proteína C reactiva ultrasensible y niveles de 8-epi-prostaglandina F2 α (otro marcador de estrés oxidativo) (Paik 2013).

3 Fortalezas y limitaciones del estudio

Entre las fortalezas del estudio destacamos:

- El **importante número de sujetos** incluidos en el análisis (24.708 pacientes)
- Es un **estudio multicéntrico**, incluyéndose más de 600 localizaciones de la geografía española, lo cual aumenta la representatividad de los resultados.
- La **cuidadosa inclusión de los sujetos**, seleccionados por los valores de glucemia plasmática y los niveles de PA.
- La **realización de MAPA de 24h** a todos los participantes, lo que ha permitido una mejor fenotipación de los mismos, pudiendo además clasificarlos según su estatus de PA (normotensión/hipertensión y control/no control), evitando así los errores inherentes a los registros casuales de PA.
- El **análisis estadístico** ha sido controlado **por múltiples variables confundentes**, que pudieran influir tanto en la presencia de hiperglucemia como en el RCV.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones:

- **No se centralizaron las muestras de sangre.**
 - Las determinaciones analíticas se han realizado en centros con técnicas diferentes, lo que podría contribuir a pequeñas infra- o sobreestimaciones de los parámetros analíticos. No obstante, a pesar de que sean diferentes, todas son técnicas validadas internamente, por lo que no creemos que este hecho influya significativamente en la consistencia de los datos y en los resultados y conclusiones obtenidas.
- **No se utilizó el criterio de HbA1c** para descartar la presencia de DM2.

- Si bien es cierto que actualmente se recomienda la determinación de HbA1c para el despistaje de DM2 o para el diagnóstico de prediabetes, en el momento de la instauración del protocolo del estudio (año 2003) la determinación de HbA1c no era frecuente ni se recomendaba clínicamente de forma rutinaria.
- No se realizó SOG a los pacientes incluidos en el estudio, por lo que no se puede valorar la existencia de intolerancia a la glucosa ni diagnosticar a pacientes con DM2 por criterio de glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de la SOG.
 - Dado el carácter del estudio (transversal) no podemos establecer asociaciones causales.
 - La clasificación de pacientes en perfil **dipper/non-dipper** se realizó con una **única MAPA de 24h**.
- Una repetición de la MAPA o una MAPA de 48h habría dado una clasificación más precisa del patrón circadiano. Sin embargo, en estudios de larga escala o en la práctica clínica es dificultoso realizar dichos procedimientos y, de hecho, la mayoría de los estudios que han descrito la relación entre la PA ambulatoria y la morbilidad cardiovascular han utilizado registros de 24h.
- Hemos usado **definiciones categóricas** para el estatus dipper/non-dipper y para el nivel de RCV.
- Esta metodología se podría mejorar utilizando dichas variables como medidas continuas con la medida del ratio noche-día para lo primero o con aproximaciones cuantitativas de estratificación del riesgo o marcadores cuantitativos de daño cardiovascular como masa ventricular izquierda, microalbuminuria o FGe.

- El diagnóstico de HVI se ha realizado fundamentalmente mediante electrocardiograma, no utilizándose por lo general (dadas las características del estudio) ecocardiograma, más preciso y sensible.
- Asimismo, el diagnóstico de engrosamiento carotideo se ha realizado en un número limitado de pacientes por la limitada disponibilidad de eco-doppler de troncos supraaórticos.

Propuestas futuras

En la relación entre GBA y RCV aún existen muchos aspectos que requieren aclararse, especialmente en cuanto al pronóstico y a la posibilidad de instaurar tratamiento a los pacientes con GBA para reducir el RCV. Los datos presentados en este documento podrían servir de base para otros investigadores para elaborar un ensayo clínico a larga escala para valorar si el tratamiento de la GBA reduciría la aparición de aterogénesis, las complicaciones microvasculares, las complicaciones macrovasculares y la aparición de ECV.

CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. La prevalencia de GBA en los pacientes estudiados es muy elevada, estando directamente relacionada con la presencia de HTA y con el tratamiento antihipertensivo asociado.
2. La HTA y su falta de control se relaciona estrechamente con la presencia de complicaciones cardiovasculares, tanto en los sujetos normoglucémicos como en aquellos con GBA.
3. En comparación con los pacientes con normogluemia, los sujetos con GBA son de mayor edad, predominantemente de sexo masculino, presentan mayor prevalencia de obesidad y valores más elevados de perímetro abdominal.
4. Los sujetos con GBA, en comparación con los sujetos normoglucémicos, presentan cifras más elevadas de PAS de 24h, diurna y nocturna, y menores de PAD de 24h, diurna y nocturna, aparejando un aumento significativo de la PP.
5. En comparación con los sujetos normoglucémicos, los pacientes con GBA tienen un perfil lipídico más aterogénico, una función renal más deteriorada y una mayor prevalencia de LOS y de ECV o nefropatía establecida.
6. La GBA, respecto a la normogluemia, produce un aumento de riesgo en la estratificación de RCV, el cual se mantiene tras ajustar por múltiples factores confundentes (edad, sexo, parámetros analíticos, renales y cardiovasculares). Esto indica que la GBA es un factor de riesgo independiente para el RCV.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

- Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006a;29:1130-1139.

- Aguado A, López F, Miravet S, Oriol P, Fuentes MI, Henares B, Badia T, Esteve L, Peligro J. Hypertension in the very old; prevalence, awareness, treatment and control: a cross-sectional population-based study in a Spanish municipality. *BMC Geriatr* 2009;9:16.

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.

- Álvarez E, Génova R, Morant C, Freire JM. Herramientas para la gestión sanitaria: mortalidad y carga de enfermedad. *Gac Sanit* 2004;18(Supl 3):58.

- American Diabetes Association. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.

- American Diabetes Association. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167.

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl):S1-94.

- Aryangat AV, Gerich JE. Type 2 diabetes: postprandial hyperglycemia and increased cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:145-55.



- Aslan AN, Ayhan H, Çiçek ÖF, Akçay M, Durmaz T, Keles T, Çakır B, Bozkurt E. Relationship between aortic stiffness and the left ventricular function in patients with prediabetes. *Intern Med* 2014;53(14):1477-84.

- Ayala DE, Moyá A, Crespo JJ, Castiñeira C, Domínguez-Sardiña M, Gomara S, Sineiro E, Mojón A, Fontao MJ, Hermida RC; Hygia Project Investigators. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes. *Chronobiol Int* 2013;30(1-2):99-115.

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-78

- Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res* 2009;335:165– 89.

- Balaguer Vintró I. Estrategias en el control de los factores de riesgo coronario en la prevención primaria y secundaria. *Rev Esp Cardiol* 1998;51(Supl 6):30-5.

- Banegas JR, Villar F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñiz J, Juane R. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 1993;67:419-445

- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Cruz JJ, Guallar P, Rey J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998;32:998-1002.

- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clin Esp* 2002;202:12-5.



- Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, De la Sierra A, De la Cruz JJ, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension* 2007;49:62-8.

- Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, Ruilope LM, Rodríguez-Artalejo F. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012;60(4):898-905.

- Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, Shaw JE. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007;116(2):151-7.

- Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JJ, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-1415.

- Bergman M, Chetrit A, Roth J, Dankner R. Dysglycemia and long-term mortality: observations from the Israel study of glucose intolerance, obesity and hypertension. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31(4):368-75.

- Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol* 2008;8:2-9.

- Blacher J, Gasowski J, Staessen JA, Girerd X, This L, Liu L, Wang JG, Fagard R, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085-1089.

- Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004;47:1396-1402.
- Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suárez V, Bosch E, Carrillo A, Nóvoa FJ. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med* 2006;23(2):148-55.
- Bur A, Herkner H, Vlcek M, Woisetschlager C, Derhaschnig U, Hirschl MM. Classification of blood pressure levels by ambulatory blood pressure in hypertension. *Hypertension* 2002;40(6):817-822.
- CDC. State-specific trends in self-reported blood pressure screening and high blood pressure--United States, 1991-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002 May 31;51(21):456-60.
- CDC. Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension. United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWR* 2011;60(4):103-8.
- CDC. Vital Signs: Awareness and Treatment of Uncontrolled Hypertension Among Adults—United States, 2003–2010. *MMWR* 2012;61(35);703-709.
- Chen JW, Jen SL, Lee WL, Hsu NW, Lin SJ, Ting CT, Chang MS, Wang PH. Differential glucose tolerance in dipper and nondipper essential hypertension: the implications of circadian blood pressure regulation on glucose tolerance in hypertension. *Diabetes Care* 1998;21(10):1743-8.
- Chirinos JA, Segers P, Gillebert TC, De Buyzere ML, Van Daele CM, Khan ZA, Khawar U, De Bacquer D, Rietzschel ER; Asklepios Investigators. Central pulse pressure and its hemodynamic determinants in middle-aged adults with impaired fasting glucose and diabetes: the Asklepios study. *Diabetes Care* 2013;36:2359-65.

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.

- Chokshi NP, Grossman E, Messerli FH. Blood pressure and diabetes: vicious twins. *Heart* 2013;99(8):577-85.

- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348(24):2407-2415.

- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006;29(6):1263-8.

- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22(2):233-40.

- Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, y cols. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. *Hypertension* 2008;52:818-827.

- Danaei G, Singh GM, Paciorek CJ, Lin JK, Cowan MJ, Finucane MM, Farzadfar F, Stevens GA, Riley LM, Lu Y, Rao M, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group. The global cardiovascular risk transition:

associations of four metabolic risk factors with national income, urbanization, and Western diet in 1980 and 2008. *Circulation* 2013;127(14):1493-502.

- Davis SN. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis. *Clinical Cornerstone* 2008;9 (suppl 2):S17-S27.

- De Marco M, de Simone G, Roman MJ, Chinali M, Lee ET, Calhoun D, Howard BV, Devereux RB. Cardiac geometry and function in diabetic or prediabetic adolescents and young adults: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2011;34(10):2300-5.

- Díaz-Redondo A, Giráldez-García C, Carrillo L, Serrano R, García-Soidán F, Artola S, Franch J, Díez J, Ezkurra P, Millaruelo J, Seguí M, Sangrós J, Martínez-Candela J, Muñoz P, Goday A, Regidor E. Modifiable risk factors associated with prediabetes in men and women: a cross-sectional analysis of the cohort study in primary health care on the evolution of patients with prediabetes (PREDAPS-Study). *BMC Fam Pract* 2015;16(1):5.

- Diehl KJ, Templeton DL, Ma J, Weil BR, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Impaired fasting blood glucose is associated with increased endothelin-1 vasoconstrictor tone. *Atherosclerosis* 2013;229(1):130-3.

- Dong X, Zhou L, Zhai Y, Lu B, Wang D, Shi H, Luo X, Fan W, Hu R. Impaired fasting glucose and the prevalence and severity of angiographic coronary artery disease in high-risk Chinese patients. *Metabolism* 2008;57(1):24-9.

- Eguchi K. Ambulatory blood pressure monitoring in diabetes and obesity-a review. *Int J Hypertens* 2011;2011:954757.

- Erem C, Hacıhasanoglu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *J Public Health (Oxf)* 2009;31(1):47-58.

- Eurostat (2012) Circulatory diseases: main causes of death for persons aged 65 and more in Europe, 2009.

- ESH-ESC Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21(6):1011-53.

- Esteghamati A, Gouya MM, Abbasi M, Delavari A, Alikhani S, Alaedini F, Safaie A, Forouzanfar M, Gregg EW. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the adult population of Iran: National Survey of Risk Factors for Non-Communicable Diseases of Iran. *Diabetes Care* 2008;31(1):96-8.

- Evans JM, Eades CE, Leese GP. The risk of total mortality and cardiovascular mortality associated with impaired glucose regulation in Tayside, Scotland, UK: a record-linkage study in 214 094 people. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015 ;3(1):e000102.

- Evrengul H, Dursunoglu D, Kaftan A, Kilicaslan F, Tanriverdi H, Kilic M. Relation of insulin resistance and left ventricular function and structure in non-diabetic patients with essential hypertension. *Acta Cardiol* 2005;60(2):191-8.

- Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22:1663-1666.

- Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005;19:801-807.

- Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Fernando Pérez J, Zaro MJ, García A, Lozano L, Sanz H, Grau M, Alvarez-Palacios P, Tejero V. Prevalence, awareness, treatment and control of cardiovascular risk factors in the Extremadura population (Spain). HERMEX study. *Aten Primaria* 2011;43(8):426-34.

- Festa A, D'Agostino R, Jr, Hanley AJ, Karter AJ, Saad MF, Haffner SM: Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes* 2004;53:1549-1555.
- Flores L, Janka M, Canivell S, Jiménez A, Vidal J. Glucose abnormalities associated with impaired nocturnal fall in blood pressure in normotensive severely obese patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;101:153-8.
- Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Destro M, Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. *Am J Hypertens* 1993;6:1-7.
- Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1310-7.
- Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K et al on behalf of EDEG. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006;49:822-827.
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. (1999). Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354–360.
- Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur J Nutr* 2015;54(5):679-89.
- Gao Y, Chen G, Tian H, Lin L, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Zhou Z, Ran X, Ren Y, Chen T, Yang W; China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of hypertension in china: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013;8:e65938.

- Giles TD, Berk BC, Black HR, Cohn JN, Kostis JB, Izzo JL Jr, Weber MA. Expanding the definition and classification of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:505-12.

- Giralt Muiña P, Gutiérrez Ávila G, Ballester Herrera MJ, Botella Romero F, Angulo Donado JJ; Grupo de Epidemiología de Diabetes de Castilla-La Mancha (GEDCAM). Prevalence of known diabetes mellitus and unknown diabetes in adults from Castilla-La Mancha, Spain. *Med Clin (Barc)* 2011;137:484-90.

- Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, De la Sierra A, Hernández del Rey R, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20.000-patient database in Spain. *J Hypertens* 2007;25:977-84.

- Graciani A, Zuluaga-Zuluaga MC, Banegas JR, León-Muñoz LM, de la Cruz JJ, Rodríguez-Artalejo F. Cardiovascular mortality attributable to high blood pressure in Spanish population over 50. *Med Clin (Barc)* 2008;131:125-9.

- Gui MH, Li X, Lu ZQ, Gao X. Fasting plasma glucose correlates with angiographic coronary artery disease prevalence and severity in Chinese patients without known diabetes. *Acta Diabetol* 2013;50(3):333-40.

- Gupta AK, Greenway FL, Cornelissen G, Pan W, Halberg F. Prediabetes is associated with abnormal circadian blood pressure variability. *J Hum Hypertens* 2008;22(9):627-33.

- Hadaegh F, Bozorgmanesh MR, Ghasemi A, Harati H, Saadat N, Azizi F. High prevalence of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance in the Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *BMC Public Health* 2008;8:176.

- Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(11):1887-98.

- Hales S. Statistical essays: containing haermastatticks. En: Ruskin A, editor. *Classics in Arterial Hypertension*. Springfield, IL.: Charles C. Thomas; 1956. p. 5-29.

- Hanna-Moussa A, Gardner MJ, Kurukulasuriya LR, Sowers JR. Dysglycemia/prediabetes and cardiovascular risk factors. *Rev Cardiovasc Med* 2009;10:202-8.

- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.

- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-24.

- He Z, King GL. Microvascular complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:215–38, xi–xii.

- Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5:357-382.

- Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Huang Y, Hu Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann Med* 2014;46(8):684-92.

- Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la Causa de Muerte. *Resultados Nacionales 2012*.

- Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 2009;32(6):428-32.

- Karve A, Hayward RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults. *Diabetes Care* 2010;33:2355-9.

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.

- Kim CH, Kim KJ, Kim BY, Jung CH, Mok JO, Kang SK, Kim HK. Prediabetes is not independently associated with microalbuminuria in Korean general population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012 (KNHANES V-2,3). *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106(2):e18-21.

- Kim SH, Chunawala L, Linde R, Reaven GM. Comparison of the 1997 and 2003 American Diabetes Association classification of impaired fasting glucose: impact on prevalence of impaired fasting glucose, coronary heart disease risk factors, and coronary heart disease in a community-based medical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(2):293-7.

- Kim SH, Reaven GM. Isolated impaired fasting glucose and peripheral insulin sensitivity: not a simple relationship. *Diabetes Care* 2008;31(2):347-52.

- Koivula RW, Tornberg AB, Franks PW. Exercise and diabetes-related cardiovascular disease: systematic review of published evidence from observational studies and clinical trials. *Curr Diab Rep* 2013;13:372-80.

- Krobot KJ, Wagner A, Siebert U. Risk factor levels, risk factor combinations, and residual coronary risk: population-based estimates for secondary prevention patients using statins. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:109-17.

- Kufe CN, Klipstein-Grobusch K, Leopold F, Assah F, Ngufor G, Mbeh G, Mbanya VN, Mbanya JC. Risk factors of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in Yaoundé, Cameroon: a cross sectional study. *BMC Public Health* 2015;15:59.
- Labarthe DR. *Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. A global challenge.* Gaithersburg, Md: Aspen Publishers; 1998.
- Lammertyn L, Schutte AE, Schutte R. Blood glucose and nocturnal blood pressure in African and Caucasian men: The SABPA study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:235-42.
- Laukkanen JA, Mäkikallio TH, Ronkainen K, Karppi J, Kurl S. Impaired fasting plasma glucose and type 2 diabetes are related to the risk of out-of-hospital sudden cardiac death and all-cause mortality. *Diabetes Care* 2013;36:1166-71.
- Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-1518.
- Lebovitz HE. Insulin resistance: a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:237-49.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, y cols. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
- Li S, Guo S, He F, Zhang M, He J, Yan Y, Ding Y, Zhang J, Liu J, Guo H, Xu S, Ma R. Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose, associated with risk factors in rural Kazakh adults in Xinjiang, China. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(1):554-65.
- Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153:552-8.



- Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Barrios Alonso V, Banegas Banegas JR, González-Segura Alsina D, et al. Evolución del control de la presión arterial en España en el período 2002-2006. Estudios PRESCAP. Hipertension 2009;26:257-65.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, y cols. Heart disease and stroke statistics-2009 update: A report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Circulation 2009;119:e21-e181.
- Lobos JM, Royo MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación Española del CEIPC 2008. Rev Esp Salud Publica 2008;82:581-616
- Lyons A; Medicine, an illustrated history. Abrams Publishers, New York, 1978; 477-593.
- Madanieh R, Hasan RK, Anusionwu OF, Blumenthal RS, Blaha MJ. Cardiovascular disease prevention: matching evidence-based algorithms with individualized care. Clin Pharmacol Ther 2013;93:321-3.
- Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ Res 1983;53:96-104.
- Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. Hypertension 1987;9:209-211.
- Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. Circulation 1997;95:1464-1470.

- Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24(1):3-10.

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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). *Journal of Hypertension* 2007;25(6):1105-1187.

- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009;27:2121–2158.

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC 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* 2013;31(7):1281-357.

- Masiá R, Sala J, Rohlfs I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J; Investigadores del estudio REGICOR. Prevalence of diabetes mellitus in the province of Girona, Spain: the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(3):261-4.

- Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* 2005;124:606-612.

- Meshram II, Arlappa N, Balkrishna N, Rao KM, Laxmaiah A, Brahmam GN. Prevalence of hypertension, its correlates and awareness among adult tribal population of Kerala state, India. *J Postgrad Med* 2012;58:255-61.

- Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, Van Haeften T, Szoke E, Mitrakou A, Gerich J: Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care* 2006;29:1909-1914.

- Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Masetti L, Panci G, Lumachi C, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006;47:155-161.

- Modrego-Navarro A, Rodríguez Ledo MP, Cucalón-Arenal JM, Tarraga-López PJ, del Corro R, Montilla-Garzón L y Grupo de Investigadores del Proyecto CAPSIME. Impacto de la prediabetes y el sexo en el riesgo cardiovascular asociado al síndrome metabólico. *Hipertens riesgo vasc* 2010;27:4-12.

- Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:150-159.

- Mukai N, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T, Kiyohara Y. Association of hemoglobin A1c and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:84.

- Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y, Suzuki K, Tataru K. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Ann Intern Med* 2000;133(3):183-91.

- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30(3):753-9.

- Novoa FJ, Boronat M, Saavedra P, Diaz-Cremades JM, Varillas VF, La Roche F, Alberiche MP, Carrillo A: Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation: the Telde Study. *Diabetes Care* 2005;28:2388-2393.

- O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: Recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000;320:1128–34.

- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self-blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697-701.

- O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement. The case for implementation in Primary Care. *Hypertension* 2008;51:1435-41.

- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-975.

- Oliveras A, Schmieder RE. Clinical situations associated with difficult-to-control hypertension. *J Hypertens* 2013;31:S3-8.

- Onat A, Aydın M, Can G, Cakmak HA, Köroğlu B, Kaya A, Ademoğlu E. Impaired fasting glucose: Pro-diabetic, "atheroprotective" and modified by metabolic syndrome. *World J Diabetes* 2013;4(5):210-8.

- Paik JK, Kim M, Kwak JH, Lee EK, Lee SH, Lee JH. Increased arterial stiffness in subjects with impaired fasting glucose. *J Diabetes Complications* 2013;27:224-8.

- Parati G, Bilo G, Mancina G. Blood pressure measurement in research and in clinical practice: recent evidence. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:343-357.

- Parati G, Ibsen H. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles of high-risk patients in general practice: data from an ambulatory blood pressure monitoring registry. *J Hypertens* 2007;25:929-33.

- Park C, Guallar E, Linton JA, Lee DC, Jang Y, Son DK, Han EJ, Baek SJ, Yun YD, Jee SH, Samet JM. Fasting glucose level and the risk of incident atherosclerotic cardiovascular diseases. *Diabetes Care* 2013;36:1988-93.

- Park CH, Ga H, Leem JH, Kwak SM, Kim HC, Choi JH. The effect of smoking status upon occurrence of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in Korean men. *J Prev Med Public Health* 2008;41(4):249-54.

- Pérez-Fernández R, Mariño AF, Cadarso-Suarez C, Botana MA, Tome MA, Solache I, Rego-Iraeta A, Mato AJ. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Galicia (Spain) and association with related diseases. *J Hum Hypertens* 2007;21:366-73.

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2012;223:1-68.

- Piche ME, Despres JP, Pascot A, Nadeau A, Tremblay A, Weisnagel SJ, Bergeron J, Lemieux S: Impaired fasting glucose vs. glucose intolerance in pre-menopausal women: distinct metabolic entities and cardiovascular disease risk? *Diabet Med* 21:730-737, 2004.

- Pickering G. Hypertension: Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972;52:570-583.

- Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-8

- Pickering, TG, Devereux, RB, Gerin, W, James GD, Pieper C, Schlüssel YR, Schnall PL. The role of behavioral factors in white coat and sustained hypertension. *J Hypertens* 1990;8:S141-S7.

- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005;111:697-716.

- Pickering TG, White WB. ASH Position Paper: Home and ambulatory blood pressure monitoring. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:850-855.

- Pieske B, Wachter R: Impact of diabetes and hypertension on the heart. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:340-349.

- Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A,



Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105-20.

- Puras A, Sanchis C, Artigao LM, Divison JA. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in a Spanish population. *Eur J Epidemiol* 1998;14:31-6.

- Qin X, Li J, Zhang Y, Ma W, Fan F, Wang B, Xing H, Tang G, Wang X, Xu X, Xu X, Huo Y. Prevalence and associated factors of diabetes and impaired fasting glucose in Chinese hypertensive adults aged 45 to 75 years. *PLoS One* 2012;7:e42538

- Quinn RR, Hemmelgarn BR, Padwal RS, Myers MG, Cloutier L, Bolli P, et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part I - blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2010;26:241-248.

- Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003;46:182–189.

- Redondo A, Benach J, Subirana I, Martinez JM, Muñoz MA, Masiá R, Ramos R, Sala J, Marrugat J, Elosua R. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of cardiovascular risk factors across educational level in the 1995-2005 period. *Ann Epidemiol* 2011;21:555-63.

- Robles NR, Marcos G, Barroso S, Sánchez Muñoz-Torrero JF; en representación de los investigadores participantes en el estudio COFRE. Glucose metabolism disorders in the risk factor control in Extremadura Study (COFRE Study). *Endocrinol Nutr* 2010;57:147-54.

- Roerecke M, Rehm J. Alcohol intake revisited: risks and benefits. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:556-62.

- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2–220.

- Rosado Martín J, Martínez López MÁ, Mantilla Morató T, Dujovne Kohan I, Palau Cuevas FJ, Torres Jiménez R, García Puig J; MAPA. Prevalence of diabetes in an adult population in the region of Madrid (Spain). The Madrid Cardiovascular Risk study. *Gac Sanit* 2012;26:243-50.

- Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, et al. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997;10:798-803.

- Samaras K, Crawford J, Lutgers HL, Campbell LV, Baune BT, Lux O, Brodaty H, Trollor JN, Sachdev P. Metabolic Burden and Disease and Mortality Risk Associated with Impaired Fasting Glucose in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(7):1435-42.

- Sanderson JE, Mayosi B, Yusuf S, Reddy S, Hu S, Chen Z, Timmis A. Global burden of cardiovascular disease. *Heart* 2007;93:1175.

- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375(9733):2215-22.

- Segà R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998;16):1585-1592.

- Segura R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005;111:1777-1783.
- Segura J, Sobrino J, Sierra C, Ruilope LM, Coca A, en representación de los investigadores del proyecto CRONOPRES. Proyecto Cronopres: un nuevo enfoque para el control de la hipertensión arterial. *Hipertensión* 2005;22:275-83.
- Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364(9):829-41.
- Shah AS, Gao Z, Urbina EM, Kimball TR, Dolan LM. Prediabetes: the effects on arterial thickness and stiffness in obese youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):1037-43.
- Shen L, Zhang YG, Liu M, Qiang DC, Sun XL, Liu L, Jiang YY. Increased arterial stiffness in subjects with pre-diabetes among middle aged population in Beijing, China. *Biomed Environ Sci* 2013;26:717-25.
- Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10:875-8.
- Schöttker B, Brenner H, Koenig W, Müller H, Rothenbacher D. Prognostic association of HbA1c and fasting plasma glucose with reduced kidney function in subjects with and without diabetes mellitus. Results from a population-based cohort study from Germany. *Prev Med* 2013;57(5):596-600.
- Sliwa K, Stewart S, Gersh BJ. Hypertension: a global perspective. *Circulation* 2011;123:2892-6.

- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.

- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999;282:539-46.

- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-46.

- Sun Z, Zheng L, Xu C, Zhang X, Li J, Liu S, Li J, Hu D, Sun Y. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in hypertensive adults in rural China. *Acta Cardiol* 2009;64:351-6.

- Thomas GN, Chook P, Qiao M, Huang XS, Leong HC, Celermajer DS, Woo KS. Deleterious impact of "high normal" glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects: the CATHAY study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(4):739-43.

- Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995;43:382-7.

- Tocci G, Battistoni A, D'Agostino M, Palano F, Passerini J, Francia P, Ferrucci A, Volpe M; EFFECTUS Steering Committee. Impact of hypertension on global cardiovascular risk

stratification: analysis of a large cohort of outpatient population in Italy. *Clin Cardiol* 2015;38(1):39-47.

- Tziomalos K, Spanou M, Baltatzi M, Efthymiou E, Psianou K, Papastergiou N, Iliadis F, Didangelos TP, Savopoulos C, Hatzitolios AI. Impaired fasting glucose in hypertensive patients: prevalence and cross-sectional analysis of associations with cardiovascular disease. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:475-80.

- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: The current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19:708-723.

- Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, Castaño L, Catalá M, Gomis R, Rojo-Martínez G; Di@bet.es study group. Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalusia (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The Di@bet.es study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:442-8.

- van de Vijver SJ, Oti SO, Agyemang C, Gomez GB, Kyobutungi C. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among slum dwellers in Nairobi, Kenya. *J Hypertens* 2013;31:1018-24.

- van Popele NM, Elizabeth Hak A, Mattace-Raso FU, et al. Impaired fasting glucose is associated with increased arterial stiffness in elderly people without diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:397-404.

- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998;32:983-988.

- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Franklin SS, Porcellati C. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation* 2001;103:2579-2584.

- Verges B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2010;211:353-360.

- Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española De Arteriosclerosis. Disponible en: <http://www.searteriosclerosis.com/web/contenidos/secciones/71/informe-sea-2007>.

- Wang H, Qiu Q, Tan LL, Liu T, Deng XQ, Chen YM, Chen W, Yu XQ, Hu BJ, Chen WQ. Prevalence and determinants of diabetes and impaired fasting glucose among urban community-dwelling adults in Guangzhou, China. *Diabetes Metab* 2009;35:378-84.

- Wang J, Wu J, Zhang S, Zhang L, Wang C, Gao X, Zhou Y, Wang A, Wu S, Zhao X. Elevated fasting glucose as a potential predictor for asymptomatic cerebral artery stenosis: a cross-sectional study in Chinese adults. *Atherosclerosis* 2014;237(2):661-5.

- Wang H, Zhang X, Zhang J, He Q, Hu R, Wang L, Su D, Xiao Y, Pan J, Ye Z. Factors Associated with Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension among Adults in Southern China: A Community-Based, Cross-Sectional Survey. *PLoS One* 2013;8(5):e62469.

- Wasada T, Kuroki H, Katsumori K, Arie H, Sato A, Aoki K: Who are more insulin resistant, people with IFG or people with IGT? *Diabetologia* 2004;47:758-759.

- Westerståhl M, Marcus C. Association between nocturnal blood pressure dipping and insulin metabolism in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:472-7.

- Wexler R. Ambulatory blood pressure monitoring in primary care. *South Med J* 2010;103:447-452.

- White WB. Clinical utility of ambulatory blood pressure: perspectives for national insurance coverage. *Blood Press Monit* 2002;7:27-31.

- White WB. Ambulatory blood-pressure monitoring in clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:2377-2378.

- Wofford MR, Minor DS. Hypertension: issues in control and resistance. *Curr Hypertens Rep* 2009;11:323-8.

- Won JC, Hong JW, Kim JM, Kim TN, Noh JH, Ko KS, Rhee BD, Kim DJ. Increased prevalence of albuminuria in individuals with higher range of impaired fasting glucose: the 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Diabetes Complications* 2015;29(1):50-4.

- Wong-McClure R, Gregg E, Barcelo A, Sanabria-Lopez L, Lee K, Abarca-Gomez L, Cervantes-Loaiza M, Luman ET. Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose in Costa Rica: Costa Rican National Cardiovascular Risk Factors Survey, 2010. *J Diabetes* 2015 [Epub ahead of print].

- World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org., 1999.

- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. Geneva, World Health Org, 2006.

- World Health Organization. Enfermedades cardiovasculares. Nota de prensa 2011; Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>.

- Xing FY, Neeland IJ, Gore MO, Ayers CR, Paixao AR, Turer AT, Berry JD, Khera A, de Lemos JA, McGuire DK. Association of prediabetes by fasting glucose and/or haemoglobin A1c levels with subclinical atherosclerosis and impaired renal function: observations from the Dallas Heart Study. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11:11-8.

- Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Cheng KK, Yue XJ, Lin JM, Zhang WS, Thomas GN. Impact of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance on arterial stiffness in an older Chinese population: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Metabolism* 2010;59:367-72.

- Xu T, Liu W, Cai X, Ding J, Tang H, Huang Y, Hu Y. Risk of Coronary Heart Disease in Different Criterion of Impaired Fasting Glucose: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(40):e1740.

- Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010;362:1090-1101.

**COMUNICACIONES A CONGRESOS,
PREMIOS
Y PUBLICACIONES**





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1 Comunicaciones presentadas en congresos

Título: La presencia de glucemia basal alterada aumenta marcadamente el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos adecuadamente controlados.

Autores: José Carlos Fernández García, Lourdes Blanca Martos, Carmen María Cortés Salazar, M^a Dolores Martínez Esteban, Juan Antonio García Arnés, Pedro Aranda Lara

Nombre del congreso: 23^o Congreso de la Sociedad Andaluza de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular

Lugar de celebración: Granada. **Año:** 2013.

Tipo de comunicación: Oral.

Título: Influencia de la glucemia basal alterada sobre el riesgo cardiovascular en sujetos normotensos.

Autores: José Carlos Fernández García, Lourdes Blanca Martos, Carmen María Cortés Salazar, M^a Dolores Martínez Esteban, Juan Antonio García Arnés, Pedro Aranda Lara

Nombre del congreso: 38^o Congreso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición

Lugar de celebración: Cádiz. **Año:** 2013.

Tipo de comunicación: Póster.

Título: Negative influence of impaired fasting glucose on blood pressure and vascular risk profile of normotensives and untreated hypertensive subjects.

Autores: Aranda P, de La Cruz J, Fernández-García JC, Aranda F, Martinez M, Redon J, en representación del grupos Cardiorisc.

Nombre del congreso: 23th Meeting on Hypertension

Lugar de celebración: Milán. **Año:** 2013.

Tipo de comunicación: Oral.

Título: Análisis del impacto de la glucemia basal alterada como factor de riesgo cardiovascular en sujetos normotensos evaluados mediante MAPA.

Autores: Fernández García JC, Cortes Salazar CM, García Arnés JA, Aranda P.

Nombre del congreso: 20º Reunión nacional SEH-LELHA

Lugar de celebración: Oviedo. **Año:** 2015.

Tipo de comunicación: Oral.

Título: Impaired Fasting Glucose Deteriorates Cardiovascular Risk Profile in Normotensives Patients.

Autores: Fernández García JC, Cortes Salazar CM, García Arnés JA, Aranda P.

Nombre del congreso: 7th International Conference on Advances in Diabetes and Insulin Therapy.

Lugar de celebración: Budapest. **Año:** 2015.

Tipo de comunicación: Póster.

2. Premios

Premio SAHTA 2013. Premio a la 2ª mejor comunicación oral.

Comunicación titulada “La presencia de glucemia basal alterada aumenta marcadamente el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos adecuadamente controlados”.

Granada, noviembre 2013.

3. Publicaciones

TITULO: Impaired Fasting Glucose Increases Cardiovascular Risk: Analysis of 24.708 Patients

REVISTA (A): Diabetes Care (en preparación)

AUTORES: Fernández-García JC, Martínez MD, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Segura J, de la Sierra A, Banegas JR, Ruilope LM, García-Arnés JA, Aranda-Lara P.