



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad de Valencia

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Programa de doctorado 290E, Pediatría y especialidades

TESIS DOCTORAL

**Influencia de la variabilidad glucémica sobre la salud micro y macrovascular en
niños y adolescentes con diabetes tipo 1.**

Leonor García Maset

Licenciada en Medicina y Cirugía

Bajo la dirección de:

Dra. Lidia Blasco González

Dr. Roberto Hernández Marco

Valencia, 2015

Dña. Lidia Blasco González, Doctora en Medicina, Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad Cardenal Herrera de Castellón y Médico Adjunto del Servicio de Pediatría del Hospital de Sagunto,

D. Roberto Hernández Marco, Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia,

CERTIFICAN

Que **Leonor García Maset**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral titulada “Influencia de la variabilidad glucémica sobre la salud micro y macrovascular en niños y adolescentes con diabetes tipo 1”.

Dicha Tesis está concluida y se considera apta para su lectura y defensa pública.

Valencia, Octubre de 2015

Fdo. Lidia Blasco González

Fdo. Roberto Hernández Marco

Esta Tesis se ha realizado gracias a la ayuda y colaboración de una serie de personas a las que quiero expresar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar a Lidia, porque tuya fue la idea y has sido el “alma” de esta Tesis. Gracias por ser directora, compañera, pero sobre todo por ser mi amiga.

A Roberto, por apostar en el proyecto desde el primer momento y por la confianza depositada en mi.

A Carmen González por su inestimable colaboración en el tratamiento estadístico y el enfoque clínico de los datos, y por sus palabras de ánimo.

A Gonzalo, por su ayuda desinteresada con las técnicas de laboratorio y responder a todas mis dudas “analíticas”.

Al personal de la Unidad de Hipertensión del Hospital de Sagunto, por abrirme sus puertas e instruirme en las técnicas ecográficas.

A Francisco Montes, por hacer fácil lo imposible con sus explicaciones matemáticas.

A mi familia y mis amigos, en especial a Cris, por su cariño y apoyo constante.

A Rosa y Marisa, sin vuestra ayuda en la Consulta todo esto no habría sido posible. Gracias por hacerlo con una sonrisa.

Finalmente, a los niños y adolescentes que han participado en el estudio, en particular a los diabéticos, por su paciencia y colaboración, sin la cual no hubiera podido realizar este estudio.

A MI FAMILIA

A MI "MAESTRO"

LISTADO DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

AASI: Ambulatory Arterial Stiffness Index

Act: actividad

ADA: American Diabetes Association

AdDIT: Adolescent type 1 Diabetes cardio-renal Intervention Trial

Alx: índice de aumento

Alx@75: índice de aumento corregido para frecuencia cardíaca

am: antes del meridiano

ApoA1: apolipoproteína A1

ApoB: apolipoproteína B

AU: albúmina urinaria

CAD: cetoacidosis diabética

CCr: aclaramiento de creatinina

Crp: creatinina plasmática

Cro: creatinina urinaria

c-HDL: colesterol HDL

c-LDL: colesterol LDL

Clin: clínica

CONGA: Continuous Overlapping Net Glycemic Action

CT: colesterol total

CV: coeficiente de variación

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DE: desviación estándar

Des: descanso

DFA: Detrended Fluctuation Analysis

DM: diabetes mellitus

DM1: diabetes mellitus tipo 1

EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

em: eje menor

EM: eje mayor

EX: excentricidad

FC: frecuencia cardíaca

FG: filtrado glomerular

G: glucómetro semana del estudio

GI: sensor de glucosa intersticial

G12: glucómetro 12 semanas previas al estudio

GIM: grosor íntima-media

cGIM: grosor íntima-media carotídeo

h: horas

HbA1c: hemoglobina glucosilada

HTA: hipertensión arterial

IMC: índice de masa corporal

ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

lpm: latidos por minuto

m/seg: metros/segundo

MAGE: Mean Amplitude of the largest Glycaemic Excursions

MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

MAU: microalbuminuria

MCG: monitor continuo de glucosa

NECP-ATP III: The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey III

PA: presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PADc: presión arterial diastólica central

PAM: presión arterial media

PAS: presión arterial sistólica

PASc: presión arterial sistólica central

PAmp: presión de amplificación

PAum: presión de aumento

PB: perímetro brazo

PC: perímetro de cintura

pm: posterior al meridiano

PP: presión de pulso

PPb: presión de pulso braquial

PPc: presión de pulso central

P1: primer pico sistólico

P2: segundo pico sistólico

SBR: sensibilidad del baroreceptor

TG: triglicéridos

VG: variabilidad glucémica

VOP: velocidad de onda de pulso

α : coeficiente alfa

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	29
1.1 Variabilidad glucémica en la diabetes. Concepto y métodos de medición.	31
1.2 Diabetes y enfermedad vascular en niños y adolescentes.....	38
1.3 Variabilidad glucémica y riesgo de enfermedad vascular	43
2. HIPÓTESIS.....	53
3. OBJETIVOS	57
3.1 OBJETIVO PRIMARIO.	57
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	57
4. PACIENTES Y MÉTODO	61
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	61
4.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	61
4.3 POBLACIÓN A ESTUDIO.....	61
4.3.1 Diabéticos.....	61
4.3.2 Controles	63
4.4 VARIABLES.....	64
4.4.1 Variables explicativas.....	64
4.4.1.1 Datos biográficos y de caracterización de la diabetes.....	64
4.4.1.2 Datos clínicos.....	65
4.4.1.3 Datos de exámenes complementarios analíticos sanguíneos.....	67
4.4.1.4 Datos de variabilidad glucémica.....	69
4.4.2 Variables dependientes	77
4.4.2.1 Estudio de retinopatía.....	77

4.4.2.2	Estudio de neuropatía.....	77
4.4.2.3	Datos de presión arterial clínica.....	78
4.4.2.4	Datos de la MAPA.....	79
4.4.2.5	Datos del análisis de la onda de pulso.....	87
4.4.2.6	Datos de ultrasonidos.....	93
4.4.2.7	Datos de exámenes complementarios analíticos.....	94
4.5	PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	97
4.5.1	Diabéticos.....	97
4.5.2	Controles.....	100
4.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	101
4.6.1	Estudio descriptivo.....	101
4.6.2	Estudio analítico.....	102
4.6.2.1	General.....	102
4.6.2.2	Análisis de series temporales.....	103
5.	RESULTADOS.....	107
5.1	ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	107
5.1.1	Controles.....	107
5.1.1.1	Características generales.....	107
5.1.1.2	Datos de exámenes de laboratorio.....	108
5.1.1.3	Presión arterial clínica y por MAPA.....	110
5.1.1.4	Análisis de la onda de pulso.....	116
5.1.1.5	Ultrasonidos.....	119
5.1.2	Diabéticos.....	120
5.1.2.1	Características generales.....	120
5.1.2.2	Control metabólico.....	123
5.1.2.3	Datos de exámenes de laboratorio.....	128
5.1.2.4	Microangiopatía.....	129
5.1.2.5	Presión arterial clínica y por MAPA.....	130
5.1.2.6	Análisis de la onda de pulso.....	137
5.1.2.7	Ultrasonidos.....	140

5.2	ESTUDIO ANALÍTICO	140
5.2.1	Comparación entre grupo de diabéticos y grupo control.	140
5.2.1.1	Características generales	140
5.2.1.2	Datos de laboratorio.....	141
5.2.1.3	Presión arterial clínica y por MAPA	143
5.2.1.4	Análisis de la onda de pulso.....	147
5.2.1.5	Análisis de series temporales del registro de MAPA	149
5.2.1.6	Ultrasonidos.....	155
5.2.2	Comparación entre subgrupos de diabéticos según control metabólico	155
5.2.2.1	Control metabólico medido por la hemoglobina glucosilada.....	155
5.2.2.2	Control metabólico medido por variabilidad glucémica.....	160
5.2.2.3	Control metabólico medido por análisis de series temporales	161
5.2.3	Comparación entre subgrupos según parámetros de la MAPA (diabéticos y controles).....	164
5.2.3.1	Según cargas y medias.....	164
5.2.3.2	Según ritmo nictameral	166
5.2.4	Correlaciones entre los parámetros de variabilidad glucémica	168
5.2.5	Correlaciones entre la variabilidad glucémica y daño vascular	169
5.2.5.1	Variabilidad glucémica con grosor de íntima-media y con datos de función renal.....	170
5.2.5.2	Variabilidad glucémica con parámetros de la MAPA.....	171
5.2.5.1	Variabilidad glucémica con parámetros de rigidez arterial	175
5.2.6	Correlaciones entre grosor de íntima-media y parámetros de rigidez arterial con otros factores de riesgo cardiovascular en diabéticos.....	177
5.2.6.1	Grosor de la íntima-media en carótida.....	177
5.2.6.2	Parámetros de rigidez arterial	178
6.	DISCUSIÓN.....	187
6.1	ESTUDIO DESCRIPTIVO	187
6.2	VARIABILIDAD GLUCÉMICA	191
6.2.1	Índices habituales	191
6.2.2	Análisis de series temporales.....	193

6.3	DAÑO VASCULAR.....	198
6.3.1	Microangiopatía	198
6.3.2	Presión arterial clínica.....	201
6.3.3	MAPA	202
6.3.4	Rigidez arterial.....	212
6.3.5	Grosor de la íntima-media en arteria carótida.....	221
6.4	ASOCIACIÓN VARIABILIDAD GLUCÉMICA-DAÑO VASCULAR.....	224
6.5	LIMITACIONES	227
7.	CONCLUSIONES.....	233
8.	BIBLIOGRAFÍA	239
9.	ANEXOS.....	253
10.	TABLAS DE DATOS DE DIABÉTICOS Y CONTROLES	261

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS

FIGURAS

Figura 1. Ruido blanco y serie del coseno	34
Figura 2. Gráficos de Poincaré para tres series con comportamientos distintos.	36
Figura 3. Elipse asociada al gráfico de Poincaré	37
Figura 4. Representación gráfica del cálculo índice MAGE	73
Figura 5. Representación gráfica del cálculo índice CONGA	75
Figura 6. Onda de pulso central	87
Figura 7. Curva original e interpolada de VOP	92
Figura 8. Imagen de cGIM ofrecida por el ecógrafo	94
Figura 9. Datos funcionales para VOP en diabéticos y en controles.	104
Figura 10. Estadio puberal de Tanner en controles	108
Figura 11. Categorías de Dipper PAS en controles	114
Figura 12. Categorías de Dipper PAD en controles	114
Figura 13. Estadio puberal de Tanner en diabéticos.	122
Figura 14. Clasificación de los diabéticos según el valor de HbA1c de toda la evolución de la enfermedad, criterio ADA 2014. Porcentajes.....	124
Figura 15. Clasificación de los diabéticos según el valor de HbA1c del último año, criterio ADA 2014. Porcentajes	125
Figura 16. Clasificación de los diabéticos según el valor de HbA1c al inicio del estudio, criterio ADA 2014. Porcentajes	125
Figura 17. Categorías de Dipper PAS en diabéticos.....	134
Figura 18. Categorías de Dipper PAD en diabéticos.....	135
Figura 19. Datos funcionales para PAM en diabéticos y en controles.	152
Figura 20. Datos funcionales para VOP en diabéticos y en controles.	152
Figura 21. Datos funcionales para PAsC en diabéticos y en controles.	153
Figura 22. Datos funcionales para PADc en diabéticos y en controles.....	153
Figura 23. Datos funcionales para Alx@75 en diabéticos y en controles.	154
Figura 24. Datos funcionales para P1 en diabéticos y en controles.	154
Figura 25. Datos funcionales para P2 en diabéticos y en controles.	155

TABLAS DE LA INTRODUCCIÓN, RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1. Resumen de estudios sobre VG y complicaciones vasculares (I).....48

Tabla 2. Resumen de estudios sobre VG y complicaciones vasculares (II).....49

Tabla 3. Resumen de VG medida por DE HbA1c y complicaciones vasculares50

Tabla 4. Percentiles del perfil lipídico.68

Tabla 5. Motivo de seguimiento en Consultas Externas de los controles.107

Tabla 6. Somatometría en controles108

Tabla 7. Datos de perfil lipídico en controles109

Tabla 8. Datos de función renal en controles.....109

Tabla 9. Datos de presión arterial clínica en controles110

Tabla 10. Media de los parámetros obtenidos por MAPA en controles.111

Tabla 11. Desviación estándar de los parámetros obtenidos por MAPA en controles 111

Tabla 12. Cargas de presión obtenidas por MAPA en controles112

Tabla 13. Número y frecuencia de registros con medias \geq percentil 95 en controles ..112

Tabla 14. Número y frecuencia de registros con cargas \geq 25% en controles.....112

Tabla 15. Valor Dipper en controles.....114

Tabla 16. Controles con otras alteraciones en el registro MAPA además de la ausencia de ritmo para PAS y/o PAD.115

Tabla 17. α y parámetros de la elipse derivada del gráfico de Poincaré de la PAM en controles115

Tabla 18. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante determinación puntual en controles116

Tabla 19. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante registro de MAPA en controles. Período 24 horas.117

Tabla 20. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante registro de MAPA en controles. Período actividad117

Tabla 21. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante registro de MAPA en controles. Período descanso118

Tabla 22. α de variables de rigidez arterial en controles118

Tabla 23. Parámetros de la elipse derivada del gráfico de Poincaré de variables de rigidez arterial en controles	119
Tabla 24. Grosor de íntima-media en carótida y diámetro del vaso en controles.	119
Tabla 25. Diagnóstico de diabetes y complicaciones agudas	120
Tabla 26. Insulinoterapia.....	121
Tabla 27. Somatometría en diabéticos.....	123
Tabla 28. Evolución de la HbA1c en diabéticos	123
Tabla 29. Clasificación de los diabéticos según el valor de HbA1c, criterio ADA 2014. Valores absolutos	124
Tabla 30. Clasificación de los diabéticos según el valor de HbA1c, criterio publicación de Lind <i>et al.</i> Valores absolutos y porcentajes.....	126
Tabla 31. Datos obtenidos por glucómetro.....	127
Tabla 32. Datos obtenidos con sensor glucosa intersticial.....	128
Tabla 33. α y parámetros derivados del análisis de la elipse asociada al gráfico de Poincaré para la curva de glucosa intersticial	128
Tabla 34. Datos de perfil lipídico en diabéticos	129
Tabla 35. Datos de función renal en diabéticos	130
Tabla 36. Datos de presión arterial clínica en diabéticos	130
Tabla 37. Media de los parámetros obtenidos por MAPA en diabéticos.....	131
Tabla 38. Desviación estándar de parámetros obtenidos por MAPA en diabéticos	131
Tabla 39. Cargas de presión obtenidas por MAPA en diabéticos.....	132
Tabla 40. Número y frecuencia de registros con medias \geq percentil 95 en diabéticos.	132
Tabla 41. Número y frecuencia de registros con cargas $\geq 25\%$ en diabéticos	132
Tabla 42. Distribución de medias de presión según periodo de tiempo y componente de presión en los diabéticos con medias \geq percentil 95	133
Tabla 43. Valor Dipper en diabéticos	135
Tabla 44. Diabéticos con otras alteraciones en el registro MAPA además de la ausencia de ritmo para PAS y/o PAD	136
Tabla 45. α y parámetros derivados del análisis de la elipse asociada al gráfico de Poincaré para la PAM en diabéticos.....	136

Tabla 46. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante determinación puntual en diabéticos.....	137
Tabla 47. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante registro de MAPA en diabéticos. Período 24 horas.....	138
Tabla 48. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante registro de MAPA en diabéticos. Período actividad.....	138
Tabla 49. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante registro de MAPA en diabéticos. Período descanso.....	138
Tabla 50. α de variables de rigidez arterial en diabéticos.....	139
Tabla 51. Parámetros de la elipse derivada del gráfico de Poincaré de variables de rigidez arterial en diabéticos.....	139
Tabla 52. Grosor de íntima-media en carótida y diámetro del vaso en diabéticos.....	140
Tabla 53. Comparación de datos de somatometría entre diabéticos y controles.....	141
Tabla 54. Comparación de datos perfil lipídico entre diabéticos y controles.....	142
Tabla 55. Comparación de datos de función renal entre diabéticos y controles.....	142
Tabla 56. Comparación de medias de presión arterial clínica entre diabéticos y controles.....	143
Tabla 57. Comparación medias de variables de MAPA diabéticos y controles (I).....	144
Tabla 58. Comparación medias de variables de MAPA diabéticos y controles (II).....	144
Tabla 59. Comparación de la desviación estándar de las variables de MAPA entre diabéticos y controles (I).....	145
Tabla 60. Comparación de la desviación estándar de las variables de MAPA entre diabéticos y controles (II).....	145
Tabla 61. Comparación de cargas por MAPA entre diabéticos y controles.....	146
Tabla 62. Comparación de ritmo nictameral entre diabéticos y controles.....	146
Tabla 63. Comparación de medidas puntuales del análisis de onda de pulso entre diabéticos y controles.....	147
Tabla 64. Comparación de medidas de 24 horas del análisis de onda de pulso entre diabéticos y controles (I).....	148

Tabla 65. Comparación de medidas de 24 horas del análisis de onda de pulso entre diabéticos y controles (II).	149
Tabla 66. Análisis de series temporales, DFA, comparación de medias de α entre diabéticos y controles.	150
Tabla 67. Análisis de series temporales, comparación de medias de parámetros de la elipse derivada del gráfico de Poincaré entre diabéticos y controles (I).	150
Tabla 68. Análisis de series temporales, comparación de medias de parámetros de la elipse derivada del gráfico de Poincaré entre diabéticos y controles (II).	151
Tabla 69. Resultado de la comparación de los datos funcionales entre diabéticos y controles.	152
Tabla 70. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según HbA1c de toda la evolución, criterio ADA 2014.	156
Tabla 71. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según HbA1c del último año, criterio ADA 2014.	157
Tabla 72. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según HbA1c del último año, criterio \leq o $>6,9\%$	158
Tabla 73. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según HbA1c al inicio del estudio, criterio ADA 2014.	159
Tabla 74. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según HbA1c al inicio del estudio, criterio \leq o $>6,9\%$	160
Tabla 75. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según DFA de glucosa, criterio $\alpha \leq$ o $>1,5$	162
Tabla 76. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según excentricidad del sensor, grupos por terciles.	163
Tabla 77. Parámetros de rigidez arterial (medidas puntuales) según categorías de MAPA en diabéticos	165
Tabla 78. Parámetros de rigidez arterial (medidas de 24 horas) según categorías de MAPA en diabéticos (I).....	165
Tabla 79. Parámetros de rigidez arterial (medidas de 24 horas) según categorías de MAPA en diabéticos (II).....	165

Tabla 80. Parámetros de rigidez arterial (medidas de 24 horas) según categorías de MAPA en controles	166
Tabla 81. Comparación entre grupo Dipper y no Dipper en diabéticos	167
Tabla 82. Comparación entre grupo Dipper y no Dipper en controles	168
Tabla 83. Correlación Pearson entre índices de VG obtenidos por glucómetro y los obtenidos por MCG.	169
Tabla 84. Correlación de Pearson entre los parámetros de VG según fórmulas matemáticas por MCG y mediante análisis de series temporales.	169
Tabla 85. Determinantes del aclaramiento de creatinina en diabéticos en el análisis de regresión lineal múltiple.	170
Tabla 86. Correlación bivariada entre medidas de variabilidad glucémica y parámetros de la MAPA.	172
Tabla 87. Determinantes de parámetros de MAPA en el análisis de regresión lineal múltiple (I).	173
Tabla 88. Determinantes de parámetros de MAPA en el análisis de regresión lineal múltiple (II).	174
Tabla 89. Determinantes de parámetros de MAPA en el análisis de regresión lineal múltiple (III).	175
Tabla 90. Correlación bivariada entre medidas de variabilidad glucémica y parámetros de rigidez arterial.	176
Tabla 91. Determinantes de parámetros de rigidez arterial en el análisis de regresión lineal múltiple	177
Tabla 92. Correlación bivariada entre medidas de rigidez (VOP, Alx) y otros factores de riesgo cardiovascular en diabéticos.	179
Tabla 93. Correlación bivariada entre medidas de rigidez (PASC y AASI) y otros factores de riesgo cardiovascular en diabéticos.	180
Tabla 94. Correlación bivariada entre AASI y otras medidas de rigidez arterial en diabéticos (I).....	181
Tabla 95. Correlación bivariada entre AASI y otras medidas de rigidez arterial en diabéticos (II).....	181

Tabla 96. Determinantes de la VOP en diabéticos.	182
Tabla 97. Determinantes del Aix@75 en diabéticos.	183
Tabla 98. Determinantes del Aix calculado en diabéticos.....	183
Tabla 99. Determinantes de la PAsC en diabéticos.	184
Tabla 100. Determinantes del AASI en diabéticos.	184
Tabla 101. Comparación índices de VG en diferentes estudios y datos propios	192

TABLAS DE DATOS DE DIABÉTICOS Y CONTROLES

Tabla I. Diabéticos. Características generales y control metabólico por HbA1c (I)	261
Tabla II. Diabéticos. Características generales y control metabólico por HbA1c (II)	262
Tabla III. Diabéticos. Estadio puberal de Tanner y somatometría (I)	263
Tabla IV. Diabéticos. Estadio puberal de Tanner y somatometría (II)	264
Tabla V. Diabéticos. Perfil lipídico y microangiopatía (I)	265
Tabla VI. Diabéticos. Perfil lipídico y microangiopatía (II)	266
Tabla VII. Diabéticos. VG glucómetro y sensor, índices habituales (I)	267
Tabla VIII. Diabéticos. VG glucómetro y sensor, índices habituales (II)	268
Tabla IX. Diabéticos. VG según análisis de series temporales, cGIM y PA clínica (I)	269
Tabla X. Diabéticos. VG según análisis de series temporales, cGIM y PA clínica (II)	270
Tabla XI. Diabéticos. Medias de los parámetros del MAPA (I)	271
Tabla XII. Diabéticos. Medias de los parámetros de la MAPA (II)	272
Tabla XIII. Diabéticos. Desviación estándar de los parámetros de la MAPA (I)	273
Tabla XIV. Diabéticos. Desviación estándar parámetros de la MAPA (II)	274
Tabla XV. Diabéticos. Cargas MAPA, ritmo nictameral y medidas puntuales de rigidez arterial (I)	275
Tabla XVI. Diabéticos. Cargas MAPA, ritmo nictameral y medidas puntuales de rigidez arterial (II)	276
Tabla XVII. Diabéticos. Medias medidas de rigidez de 24 horas (PAsC, PADc, PPc y PAmp) (I)	277
Tabla XVIII. Diabéticos. Medias medidas de rigidez de 24 horas (PAsC, PADc, PPc y PAmp) (II)	278

Tabla XIX. Diabéticos. Medias medidas de rigidez de 24 horas (Alx@75, Alx calc, P2, P1, PAum, AASI, VOP) (I)279

Tabla XX. Diabéticos. Medias medidas de rigidez de 24 horas (Alx@75, Alx calc, P2, P1, PAum, AASI, VOP) (II)280

Tabla XXI. Diabéticos. Análisis de series temporales de medidas de presión (PAM) y rigidez (PASc y PADc) (I)281

Tabla XXII. Diabéticos. Análisis de series temporales de medidas de presión (PAM) y rigidez (PASc y PADc) (II)282

Tabla XXIII. Diabéticos. Análisis de series temporales de medidas de rigidez (Alx@75, P1, P2, VOP) (I)283

Tabla XXIV. Diabéticos. Análisis de series temporales de medidas de rigidez (Alx@75, P1, P2, VOP) (II)284

Tabla XXV. Controles. Características generales, estadio puberal de Tanner y somatometría (I)285

Tabla XXVI. Controles. Características generales, estadio puberal de Tanner y somatometría (II)286

Tabla XXVII. Controles. Perfil lipídico y función renal (I)287

Tabla XXVIII. Controles. Perfil lipídico y función renal (II)288

Tabla XXIX. Controles. cGIM, PA clínica y medias de parámetros de MAPA (I).....289

Tabla XXX. Controles. cGIM, PA clínica y medias de parámetros de MAPA (II).....290

Tabla XXXI. Controles. Medias y desviación estándar de parámetros de MAPA (I)291

Tabla XXXII. Controles. Medias y desviación estándar de parámetros de MAPA (II) ...292

Tabla XXXIII. Controles. Desviación estándar de parámetros de MAPA, cargas y ritmo nictameral (I).....293

Tabla XXXIV. Controles. Desviación estándar de parámetros de MAPA, cargas y ritmo nictameral (II).....294

Tabla XXXV. Controles. Medidas puntuales de rigidez y medias de medidas del registro de 24 horas (PASc y PADc) (I)295

Tabla XXXVI. Controles. Medidas puntuales de rigidez y medias de medidas del registro de 24 horas (PASc y PADc) (II)296

Tabla XXXVII. Controles. Medias de medidas del registro de 24 horas (PPc, Aix@75, P2, P1, PAum, AASI, VOP) (I)	297
Tabla XXXVIII. Controles. Medias de medidas del registro de 24 horas (PPc, Aix@75, P2, P1, PAum, AASI, VOP) (II)	298
Tabla XXXIX. Controles. Análisis de series temporales de medidas de presión (PAM) y rigidez (PASc y PADc) (I)	299
Tabla XXXX. Controles. Análisis de series temporales de medidas de presión (PAM) y rigidez (PASc y PADc) (II)	300
Tabla XXXXI. Controles. Análisis de series temporales de medidas de rigidez (Aix@75, P1, P2 y VOP) (I)	301
Tabla XXXXII. Controles. Análisis de series temporales de medidas de rigidez (Aix@75, P1, P2 y VOP) (II)	302

ANEXOS

Anexo 1. Búsqueda bibliográfica estructurada	253
Anexo 2. Consentimiento informado.....	254
Anexo 3. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica	255
Anexo 4. Instrucciones de MAPA (anverso)	256
Anexo 5. Instrucciones de MAPA (reverso)	257
Anexo 6. Esquema de recogida de datos	258

INTRODUCCIÓN

1. **INTRODUCCIÓN**

Los avances en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 han logrado que, en los últimos 20 años, la mortalidad de los diagnosticados en la infancia se haya reducido casi a la mitad (49%) (1). Sin embargo aún hoy, el diagnóstico de diabetes tipo 1 se asocia a un riesgo considerable de mortalidad prematura, tres a cuatro veces superior al de la población general, como consecuencia del desarrollo de complicaciones agudas y crónicas (1, 2).

Un reciente estudio realizado en Suecia basado en el análisis del registro nacional de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), comprueba que aunque el riesgo de muerte aumenta conforme lo hace la hemoglobina glucosilada (HbA1c), aún en los diabéticos que podríamos considerar bien controlados (HbA1c menor o igual a 6.9%) el riesgo de muerte por cualquier causa es dos veces superior al de la población general, y el triple para el de origen cardiovascular (3).

Los datos de los estudios Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) (4, 5) han demostrado sin ningún tipo de duda que la terapia intensiva, comparada con la convencional, disminuye la incidencia a largo plazo de complicaciones micro y macrovasculares. Esta mejoría se atribuye a la disminución de la exposición a la glucosa, valorada por la HbA1c, aunque paradójicamente en el segundo estudio no existe diferencia en los dos grupos entre la media de HbA1c al inicio y durante los once años de seguimiento. Los efectos prolongados de las intervenciones tempranas sobre la salud vascular de los diabéticos podrían deberse a la llamada “memoria metabólica” pero también a la reducción de la enfermedad microvascular, puesto

que tanto la enfermedad renal crónica como la neuropatía autonómica son factores de riesgo cardiovascular.

Se han formulado hipótesis alternativas que tratan de explicar por qué diabéticos con un control metabólico similar, medido por la HbA1c, presentan diferencias en su estado vascular. Una de ellas introduce el concepto de variabilidad glucémica (VG) y plantea que la existencia de múltiples fluctuaciones de la glucemia es más perjudicial que la hiperglucemia crónica. La HbA1c es una medida promedio de la glucemia pero no proporciona información sobre la frecuencia y extensión de las excursiones glucémicas. Estudios *in vitro* muestran que el estrés oxidativo, responsable del daño vascular, es mayor en condiciones de hiperglucemia intermitente que durante la hiperglucemia mantenida (6, 7). En adultos diabéticos tipo 2 se ha comprobado que los isoprostanos urinarios, marcadores de estrés oxidativo, están significativamente más elevados que en controles sanos, y además su tasa de excreción se correlaciona con el aumento de la VG (8). Por tanto, la variabilidad glucémica puede ser la respuesta a estas diferencias en el daño vascular.

El interés por este aspecto de la diabetes se hace evidente en los últimos quince años. Mediante una búsqueda bibliográfica estructurada (Anexo 1) de lo publicado en relación con el tema en MEDLINE se obtienen ciento veintitrés artículos. Sólo uno de ellos está realizado en la edad pediátrica, sin embargo es en la infancia cuando comienza el daño vascular, por lo que el estudio de niños y adolescentes diabéticos es fundamental para evaluar la relación entre VG y lesión vascular.

1.1 Variabilidad glucémica en la diabetes. Concepto y métodos de medición.

Se denomina VG a las excursiones en sentido ascendente y descendente de la concentración de glucosa que se producen en un período de tiempo.

La información que proporcionan los índices que estiman la VG depende del número de medidas realizadas. Por ello, aunque se puede calcular a partir de las mediciones de glucómetro con perfiles diarios de siete u ocho puntos, es preferible utilizar datos de registros de monitorización continua que miden la glucosa en el líquido intersticial cada uno o cinco minutos, y que ponen de manifiesto hipoglucemias y excursiones hiperglucémicas postprandiales no objetivables mediante el control glucémico habitual. Se desconoce cuanto tiempo se necesita para estimar de forma fiable la VG, pero probablemente requiere varios días mediante el registro con un monitor continuo de glucosa (MCG).

La glucemia no sigue una distribución normal. Si así fuera sería suficiente con el uso de la desviación estándar para describir su curva. Al contrario, generalmente los valores se desvían hacia la derecha complicando la representación matemática de la VG. Se han desarrollado diferentes fórmulas para evaluar la VG. El índice **MAGE** (Mean Amplitude of the largest Glycaemic Excursions), descrito en 1970 por Service *et al* (9), estudia las excursiones glucémicas relacionadas con la ingesta. Contabiliza los cambios en la glucosa que exceden una desviación estándar. Según Monnier, este índice debería ser el patrón oro para estimar la VG en los ensayos clínicos prospectivos (10). Sin embargo, se le han realizado varias críticas. Así, su cálculo puede ser operador dependiente al usar la rama ascendente o descendente de la

excursión, con diferencias de hasta el 7%, por ello se recomienda la determinación computerizada, existiendo en la actualidad diferentes programas que lo realizan (GlyCulator®, EasyGV®). También se cuestiona si sólo las excursiones relacionadas con la ingesta o todas aquellas mayores de una desviación estándar, independientemente de la relación con la ingesta, tienen importancia clínica (11). El índice **CONGA** (Continuous Overlapping Net Glycemic Action), propuesto por McDonnell en 1999 (12), expresa variabilidad intradía. Se calcula como la desviación estándar de la suma de las diferencias entre una medida de glucosa y otra medida un número determinado (n) de horas antes. Se han propuesto varios intervalos de tiempo (CONGA-1, CONGA-2, CONGA-4) sin que ninguno de ellos sea superior al otro.

Las publicaciones más recientes recomiendan para la evaluación de la VG en la práctica clínica, la medición de la desviación estándar de la glucemia, el coeficiente de variación y el rango intercuartílico (13, 14).

La **desviación estándar** (DE) se elige por su facilidad, familiaridad y correlación con otros parámetros a pesar de la desventaja que supone su distribución no normal.

El **coeficiente de variación** (CV) se calcula como el cociente entre la desviación estándar y la media aritmética. Es por tanto una medida normalizada, lo que la hace particularmente adecuada para analizar datos cuya desviación estándar tiende a aumentar con la media. A mayor coeficiente de variación, mayor heterogeneidad de los valores de la variable.

Ambos (DE y CV) pueden calcularse a partir de curvas diarias de siete puntos aunque es obvio que en ellas se pierden picos y valles que pueden ocurrir entre las mediciones, lo que disminuye la exactitud del método. Por tanto, es preferible su cálculo a partir de las mediciones de un MCG.

El **rango intercuartílico** es la única medida que expresa la VG independiente de la asunción de una distribución normal de los datos, ya que simplemente calcula la diferencia de los percentiles 75 y 25 de los valores de glucosa (15). Este método tiene la ventaja sobre los dos previos que analiza la VG de una manera más visual y hora por hora, a lo largo del día.

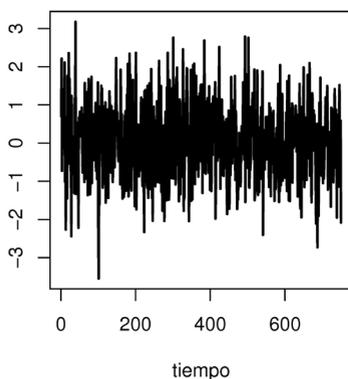
Se han publicado valores de normalidad de cada uno de estos parámetros en población adulta no diabética, obtenidos a partir de MCG y utilizando el programa informático EasyGV® (16).

No existe un consenso que establezca cuál de estos índices es el más apropiado. Para hacerlo debería analizarse cuál muestra la relación más estrecha con un resultado determinado. Hasta la fecha sólo se ha podido establecer la relación entre VG y mortalidad en adultos no diabéticos ingresados unidades de cuidados intensivos (17, 18) y para la existente entre la VG y la tasa de hipoglucemia en adultos con diabetes tipo 2 (19) .

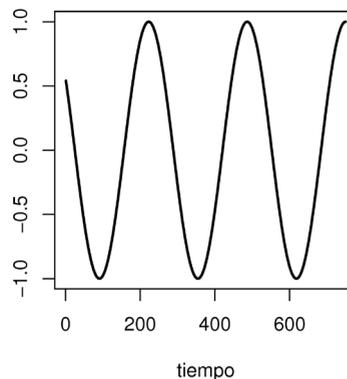
Los índices descritos hasta ahora dan información sobre la extensión de las excursiones glucémicas pero no de la dinámica de la glucosa, lo que se podría valorar mediante técnicas de análisis de series temporales (14). El método Detrended Fluctuation Analysis (DFA), que podría traducirse como el análisis de fluctuaciones

tras eliminación de tendencias, se emplea en series temporales para cuantificar la autosemejanza de una serie no estacionaria. La autosemejanza o autosimilitud significa que si observamos parcialmente la serie, su comportamiento es similar al de la serie completa. El grado de autosimilitud de la serie se mide mediante un coeficiente (coeficiente alfa, α). Una curva de glucemia obtenida mediante un MCG no es más que una serie temporal y por tanto las herramientas de análisis de las series temporales se pueden utilizar para su estudio. Para interpretar el valor del coeficiente se analiza qué valores obtendríamos en dos situaciones que podríamos llamar extremas. La primera, lo que se conoce como ruido blanco, es una serie compleja porque sus valores son independientes unos de otros y no hay por tanto correlación alguna entre ellos. La segunda es simplemente la función coseno cuyas variaciones a largo plazo son predecibles. En la primera el coeficiente alfa es 0,5 y en la segunda es 2,03 (Figura 1).

Figura 1. Ruido blanco y serie del coseno
ruido blanco $\alpha = 0,50$



coseno $\alpha = 2,03$



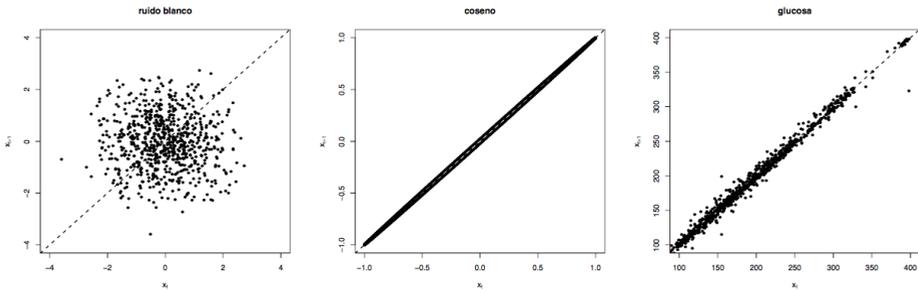
Churruca *et al* (20) y Yamamoto *et al* (21) sugieren que la alteración del metabolismo de la glucosa que subyace a la transición del síndrome metabólico a la

diabetes franca se manifiesta como una pérdida gradual y progresiva de la complejidad en las series temporales de glucosa, lo que traduce un fallo en el sistema de glucorregulación. Por ello proponen el DFA como herramienta de estudio. Intuitivamente el DFA se concibe como una representación de la magnitud de la influencia de diferentes puntos en una serie temporal. En series de alta complejidad la influencia de cada punto desaparece rápidamente. En series menos complejas la influencia de cada punto permanece más tiempo. Como regla general a menor coeficiente mayor complejidad (hasta un mínimo de 0,5 y con un punto de corte de 1,5), es decir, más preservada estará la homeostasis de la glucemia.

Otra forma de analizar las curvas de glucemia mediante MCG es el gráfico de Poincaré (Poincaré *plot*), que muestra la dispersión de los valores de una serie frente a los que les precedieron. Si por $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ representamos los valores observados de la serie, los puntos del gráfico son las parejas (x_t, x_{t+1}) , $t = \{1, 2, \dots, n - 1\}$. La observación del gráfico permite conocer la complejidad de la serie. Así, una serie sin cambios bruscos, que evoluciona de forma suave, presentará valores muy parecidos en instantes consecutivos. Los puntos se agruparán a lo largo de la bisectriz del primer cuadrante, la recta $y = x$. La Figura 2 muestra los gráficos correspondientes a un ruido blanco, la curva del coseno y una curva de glucemia obtenida por MCG. La gran dispersión que muestran los puntos del gráfico del ruido blanco indica los cambios bruscos que la serie experimenta, consecuencia de la independencia de sus valores. El gráfico para la función coseno se corresponde con

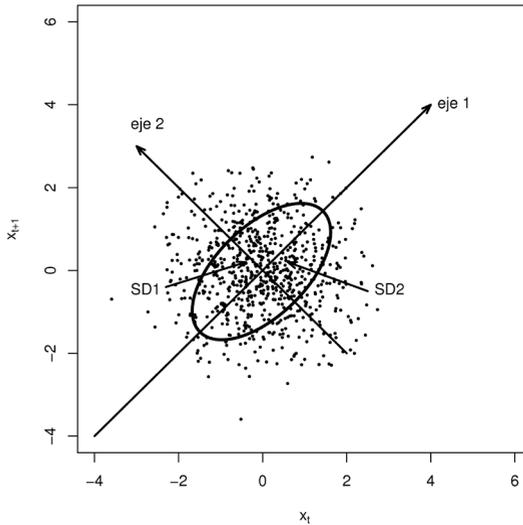
una evolución suave sin cambios bruscos. Para la curva de glucemia, la evolución es en general suave con algunos cambios bruscos aislados.

Figura 2. Gráficos de Poincaré para tres series con comportamientos distintos.



Si se quiere utilizar esta herramienta para comparaciones, sea entre pacientes o entre grupos, ha de evitarse la subjetividad que supone decidir sobre un gráfico. Es necesario introducir medidas asociadas al gráfico. Para ello se ajusta una elipse a la nube de puntos tomando como ejes principales las rectas $y = x$ y su perpendicular por el centro de gravedad del gráfico de dispersión, cuyas coordenadas son (\bar{x}_n, \bar{x}_n) , siendo \bar{x}_n la media de los valores de la serie (Figura 3).

Figura 3. Elipse asociada al gráfico de Poincaré



Los parámetros asociados a esta elipse son las medidas que se utilizan en el análisis de las curvas de glucemia: eje menor (describe la variabilidad a corto plazo), el eje mayor (describe la variabilidad a largo plazo) y la excentricidad. La excentricidad (EX) es el parámetro de forma que describe que tipo de variabilidad predomina en la curva y nos permite establecer comparaciones entre series con diferentes comportamientos. En el ruido blanco, con $Ex=1$, su elipse es prácticamente una circunferencia y presenta la misma variabilidad a corto o largo plazo. En la curva de glucemia, con $Ex=20$, la variabilidad es mucho mayor a largo plazo.

Una aplicación del gráfico de Poincaré al estudio de la variabilidad de las curvas de glucemia puede encontrarse en la publicación de Crenier *et al* (22). Realizan un estudio con MCG en 44 adultos con DM1. Aportan dos observaciones. La primera es cómo los parámetros asociados a la elipse se correlacionan con los índices

habituales de VG: el eje menor principalmente con el índice CONGA-1, el eje mayor con la desviación estándar de la glucosa y con el índice MAGE, y la excentricidad de manera negativa con los episodios de hipoglucemia. La segunda observación deriva del análisis de los gráficos de Poincaré para los pares de puntos $(x_n, x_{n[k]})$, para distintos valores de k . En particular usa aquellos k que se corresponden con incrementos de tiempo de 30, 60 y 120 minutos. A medida que aumenta k el eje mayor no experimenta grandes cambios, no así el eje menor que aumenta, de manera que a los 120 minutos su valor es similar al del eje mayor, indicando que toda la variabilidad ya se ha manifestado al cabo de dos horas.

Además de valorar las fluctuaciones de la glucemia intradía o interdía se puede analizar la variabilidad de la HbA1c, o variabilidad glucémica “a largo plazo”, a través de la desviación estándar de la misma.

1.2 Diabetes y enfermedad vascular en niños y adolescentes

En los últimos veinte años la prevalencia de complicaciones microvasculares en DM1 ha disminuido significativamente. Aún así, la enfermedad microvascular sigue presente en niños y adolescentes, con una prevalencia de retinopatía, microalbuminuria y neuropatía periférica del 12%, 3% y 14%, respectivamente con 8,9 años de media de evolución de la enfermedad. La disminución es constante para la retinopatía pero no para las complicaciones renales ni neurológicas (23). La duración de la diabetes, el mal control metabólico, la hipertensión, la dislipemia, el

hábito tabáquico y la pubertad son los factores más directamente relacionados con enfermedad microvascular (24).

Las últimas recomendaciones indican iniciar el despistaje de la retinopatía mediante fotografía fúndica a los 10 años de edad (o al inicio de la pubertad, si es antes) con dos años de duración de la diabetes. Para el cribado de la neuropatía periférica no se ha establecido una edad pero sí su estudio a través de la anamnesis y la exploración clínica (25).

En relación con el cribado de la nefropatía, aunque se recomienda el análisis de la microalbuminuria como marcador precoz, las primeras anomalías renales detectadas son el incremento del volumen renal y la hiperfiltración (26, 27). El riesgo de nefropatía establecida aumenta 2,7 veces si la hiperfiltración está presente (28), y en niños y adolescentes, con al menos 5 años de evolución de la diabetes también se ha relacionado con el incremento de biomarcadores del daño oxidativo a lípidos y proteínas (29). Sin embargo, existe acuerdo en continuar utilizando la microalbuminuria (índice albúmina/creatinina en muestra aislada de orina 30-299 $\mu\text{g}/\text{mg}$) como cribado de nefropatía en las mismas condiciones que la retinopatía (25).

La microalbuminuria, además de marcador de nefropatía diabética, se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia y la hipertensión arterial (HTA) y con marcadores de aterosclerosis subclínica como el aumento de la velocidad de onda de pulso o del grosor de la íntima-media, lo que sugiere que no es

sólo un marcador de enfermedad renal sino de “endoteliopatía” generalizada (30, 31).

En niños y adolescentes con DM1 la presión arterial (PA) clínica suele ser normal, no así los registros de 24 horas, la denominada Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA), cuyas alteraciones son frecuentes, se consideran marcadores predictivos de la nefropatía diabética y se asocian a complicaciones macrovasculares (26, 32-38).

Las alteraciones subclínicas de la aterosclerosis son más frecuentes en diabéticos que en controles (39). En adultos, jóvenes y niños diabéticos sin complicaciones microvasculares se ha detectado la existencia de disfunción endotelial, objetivada por una menor **dilatación mediada por flujo en arteria braquial**. Esta alteración se relaciona con el grado de control metabólico. El daño endotelial así valorado es menor en diabéticos con menor HbA1c, con un punto de corte en 8% (40, 41), aunque en un estudio longitudinal realizado en niños se observa que la dilatación mediada por flujo en arteria braquial empeora durante el seguimiento a pesar de HbA1c similar (42).

El **grosor combinado de la íntima-media** (GIM) de la pared de un vaso, otro marcador de aterosclerosis subclínica se puede valorar por ultrasonidos con un transductor de alta frecuencia (39). El análisis de la imagen se realiza mediante medición manual con los calibradores del ecógrafo o de forma más automatizada por radiofrecuencia. Están publicados los valores de referencia en población pediátrica para la medición manual del grosor íntima-media en carótida (cGIM) (43) pero no

para radiofrecuencia. Se ha demostrado un aumento del cGIM en DM1 respecto a niños sanos (44). No obstante, los cuatro estudios que evalúan al mismo tiempo cGIM y función endotelial ofrecen datos diferentes. Mientras que Singh *et al* (45), Hurks *et al* (40) y Babar *et al* (41) observan alteración de la dilatación mediada por flujo con un cGIM normal, Jarvisalo *et al* (44) encuentran que aquellos pacientes con disfunción endotelial presentan también un aumento del cGIM. Las diferencias en la metodología podrían explicar esta discrepancia.

La distensibilidad y su recíproco, la rigidez, son las propiedades arteriales estudiadas como marcadores de cambio estructural. Existen tres métodos no invasivos para medir la rigidez arterial: el cálculo del cambio en el diámetro (o área) de una arteria respecto a la presión de distensión valorado mediante ultrasonidos, la medición de la velocidad de la onda de pulso (VOP) y el análisis de la onda de pulso central.

La **VOP** se define como la rapidez con la que la onda de pulso que genera el ventrículo izquierdo se propaga desde la raíz aórtica a lo largo de las arterias de gran calibre durante la sístole. Se calcula mediante el cociente entre la distancia recorrida y el tiempo empleado para ello (39).

Del **análisis de la onda de pulso central** se obtienen diferentes parámetros que traducen el aumento de la rigidez arterial, como son la presión arterial sistólica central, la presión de pulso central y el índice de aumento (46).

Se puede analizar la onda de pulso y su velocidad por diferentes métodos como la tonometría y la oscilometría (46)

La tonometría de aplanamiento se basa en la teoría que afirma que cuando se presiona una estructura cilíndrica elástica, la presión transmural es igual a la presión en su interior (equivalente a la presión endovascular). En la práctica se coloca un dispositivo llamado tonómetro (sensor de presión) sobre la piel de una arteria superficial y se ejerce suficiente presión como para aplanar la arteria. De esta forma se obtiene una curva de presión superponible a la intra-arterial. Para la medición de la VOP aórtica se detecta con el tonómetro la llegada sincrónica de la onda de pulso a la arteria carótida y a la arteria femoral y se determina la distancia entre ellas (46).

En niños DM1 el índice de aumento medido por tonometría está elevado comparado con controles (47). En esta misma línea, el estudio SEARCH de rigidez arterial en jóvenes con DM1 (48), observa que los diabéticos presentan menor distensibilidad, mayor VOP y mayor índice de aumento que los controles. Según el ensayo AddIT (Adolescent type 1 Diabetes cardio-renal Intervention Trial), diseñado para evaluar la eficacia de IECA y estatinas en adolescentes DM1 (30), los pacientes de mayor “riesgo”, definido por mayor excreción urinaria de albúmina (valores superiores a 15,8 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de albúmina/creatinina) presentan mayor VOP (medida por tonometría) sin que se alteren el resto de parámetros de función y estructura vascular. Este estudio concluye que el aumento de la VOP es el cambio más precoz en la valoración del daño vascular.

Recientemente se han introducido equipos de MAPA que, mediante oscilometría, son capaces de analizar al mismo tiempo la onda de pulso y calcular su velocidad. Esta tecnología ha mostrado excelente correlación con las determinaciones obtenidas durante el cateterismo cardíaco y tiene la ventaja de su

alto nivel de automatización, que proporciona mejor reproducibilidad (46). No se han realizado estudios de rigidez arterial en población pediátrica diabética mediante este sistema, si bien están publicados valores de referencia en niños sanos (49).

Existe por tanto controversia en la población pediátrica diabética en cuanto al “orden” de alteración de la afectación subclínica, sin haber publicado hasta la fecha ningún estudio que evalúe todos los parámetros al mismo tiempo.

1.3 Variabilidad glucémica y riesgo de enfermedad vascular

La implicación de la VG como causa de las complicaciones vasculares de la diabetes es controvertida.

En el año 2010, Nalysnyk *et al* realizan una revisión sistemática de lo publicado desde los años noventa (50). Los hallazgos más relevantes en DM1 se detallan a continuación. En cuanto a las complicaciones microvasculares, dos estudios encuentran una asociación significativa entre VG y prevalencia de nefropatía (51) y neuropatía (52), estimada mediante la desviación estándar de la glucemia obtenida con el glucómetro durante cuatro semanas. El primero es un estudio transversal que incluye noventa y ocho diabéticos; el segundo sigue una cohorte de cien pacientes durante once años. Esta asociación no se encuentra en el análisis que realizan Kilpatrick *et al* (53) y Service *et al* (54) a partir de los datos del DCCT. Ambos utilizan el análisis trimestral de siete determinaciones diarias de glucemia capilar para el cálculo de los índices de VG. El primero valora el desarrollo de retinopatía y nefropatía durante un período de seguimiento de nueve años en

1.141 pacientes y su relación con la VG medida a través de la desviación estándar de la media de glucemia. El segundo estudia la relación entre el índice MAGE y la desviación estándar de la media de glucosa, entre otros, y el desarrollo de retinopatía durante un período de seguimiento mínimo de cuatro años en 565 pacientes. En esta misma revisión (50), dos publicaciones estudian las complicaciones macrovasculares. De nuevo Kilpatrick *et al* (55) exponen los datos de la misma cohorte respecto al riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares sin encontrar tampoco una asociación significativa. Gordin *et al* (56) evalúan en veintidós pacientes la VG utilizando el índice MAGE medido con un monitor continuo de glucosa, de manera basal tres días y durante dos horas de test de “clamp” hiperglucémico. Estudian la rigidez arterial a través del análisis de la onda de pulso y de la VOP. No encuentran correlación entre el índice MAGE y la rigidez arterial basal, aunque durante el “clamp” sí la demuestran con la presión diastólica central.

Como se puede observar en esta revisión, ningún estudio se realiza en edad pediátrica y sólo uno utiliza un monitor continuo de glucosa para evaluar la VG mediante el índice MAGE. Ello podría interpretarse como una limitación, ya que con esta metodología podrían no haberse objetivado las fluctuaciones mayores de la glucosa. Además el período de análisis de la VG es muy diferente en cada uno de ellos.

En los últimos cinco años ha crecido el interés sobre otras medidas de control metabólico diferentes a la HbA1c y la morbilidad vascular, y se han publicado estudios que incorporan en su diseño las nuevas tecnologías, principalmente el uso

de monitor continuo de glucosa y la evaluación de marcadores subclínicos de aterosclerosis.

Soupal *et al* observan que, DM1 con cualquier complicación microvascular presentan mayor VG comparados con los que no tienen microangiopatía, ambos grupos con cifras similares de HbA1c. Esta asociación de la VG sólo se aprecia si se analizan los resultados de glucosa a partir de un MCG, y no con el glucómetro del autocontrol (57). La disminución de la variabilidad en la frecuencia cardiaca en DM1, marcador de disfunción autonómica, también es independiente del valor de HbA1c y presenta una asociación negativa significativa con el área bajo la curva de hipoglucemia (58). En cuanto a las complicaciones macrovasculares, Giménez *et al* publican un estudio en adultos DM1 con media de HbA1c de 6.6%, en el que observan menor dilatación mediada por flujo y mayor cGIM que los controles sanos, y cómo el índice MAGE se correlaciona con ambos parámetros (59). El mismo grupo realiza otro trabajo en pacientes con historia de hipoglucemia grave y frecuente. Observan que éstos presentan mayor índice MAGE y peor pronóstico en cuanto a aterosclerosis subclínica, no sólo en la función endotelial sino también en cambios estructurales (60). Sin embargo, un estudio posterior no ha encontrado asociación entre la VG y la función endotelial ni con la rigidez arterial (61). Peña *et al*, única publicación en población pediátrica diabética, aprecian que los diabéticos presentan una función vascular (estimada con la dilatación mediada por flujo en arteria braquial) significativamente peor que los sanos, y encuentran relación entre la hipoglucemia y la función endotelial, pero no con la VG (62).

Por otra parte, en adultos se ha observado una correlación intensa entre la variabilidad de la HbA1c y el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, principalmente en DM1. En el estudio prospectivo de Pittsburg se evidenció que cada descenso del 1% de la desviación estándar de la HbA1c se asociaba a una reducción del 23% en el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular (63). Posteriormente, en un análisis de los datos del DCCT se observa que la variabilidad de la HbA1c añade un mayor riesgo en el desarrollo de complicaciones microvasculares que el predicho de forma exclusiva por la HbA1c (64). Un estudio longitudinal finés en una cohorte de más de dos mil adultos DM1 observa que la variabilidad en la HbA1c predice el desarrollo y progresión de la enfermedad renal. La media de HbA1c no difiere entre los pacientes que desarrollan o no eventos cardiovasculares, pero sí es mayor la desviación estándar de la HbA1c en los que presentan complicaciones macrovasculares. La mayor variabilidad de la HbA1c se asocia a mayor nivel de HbA1c, pacientes más jóvenes, inicio de la diabetes a edades más tempranas, menor duración de la enfermedad y sensibilidad a la insulina, y dislipemia (65). El mismo grupo observa que la variabilidad de la HbA1c se asocia a un aumento de la incidencia de retinopatía (66). En las Tablas 1-3 se resumen los diferentes trabajos.

Es evidente que son escasas las publicaciones pediátricas sobre VG y su implicación en las complicaciones vasculares de la diabetes. Tampoco hay estudios en niños diabéticos que valoren el cGIM con el análisis de imagen por radiofrecuencia ni el estudio de rigidez arterial por oscilometría, ambas técnicas con alto nivel de automatización lo que las hace altamente reproducibles. La valoración

de la dinámica de la glucosa a través del análisis de series temporales es una técnica de reciente aplicación en adultos, no estudiada en población pediátrica. En el estudio de la rigidez arterial no hay publicaciones hasta la fecha que realicen un análisis de series temporales a partir de registros de 24 horas ni establezcan su relación con la dinámica de la glucosa en diabéticos.

El interés del presente estudio radica en obtener información que ayude a entender mejor la patogenia de las complicaciones vasculares en el paciente diabético a través de técnicas automatizadas y del análisis de los datos desde un punto de vista dinámico.

Tabla 1. Resumen de estudios sobre VG (medida por glucómetro/MCG) y complicaciones vasculares (I)

Autor y año	n	Tipo de estudio	Tipo medición glucosa (glucómetro/MCG)	Tiempo de análisis de VG	Índice de VG	Complicación vascular estudiada	Resultado
Moberg, 1994 ⁽⁵¹⁾	98	Transversal	Glucómetro	4 semanas	DE glucosa	Retinopatía Nefropatía Neuropatía	VG mayor en pacientes con nefropatía incipiente
Bragd, 2008 ⁽⁵²⁾	100	Cohortes, 11 años seguimiento de complicaciones	Glucómetro	4 semanas	DE glucosa	Microangiopatía y macroangiopatía	VG predictora de prevalencia de neuropatía periférica
Kilpatrick, 2006 ⁽⁵³⁾ (DCCT)	1141	Cohortes, 9 años seguimiento	Glucómetro	1 día cada trimestre	DE glucosa	Retinopatía y nefropatía	No asociación
Service, 2001 ⁽⁵⁴⁾ (DCCT)	565	Cohortes, 4 años seguimiento	Glucómetro	1 día cada trimestre	DE glucosa MAGE	Retinopatía	No asociación
Kilpatrick, 2008 ⁽⁵⁵⁾ (DCCT)	1141	Cohortes, 9 años seguimiento	Glucómetro	1 día cada trimestre	DE glucosa	Eventos cardiovasculares	No asociación
Gordin, 2008 ⁽⁵⁶⁾	22	Transversal	MCG	3 días basales y 2 horas de "clamp" hiper glucémico	MAGE	Presión arterial aórtica Rigidez arterial	VG correlacionada con el aumento de la presión aórtica durante el clamp
Soupal, 2014 ⁽⁵⁷⁾	32	Transversal	Glucómetro y MCG	2 semanas	DE glucosa MAGE CV	Complicaciones microvasculares	Mayor VG (por MCG) si hay microangiopatía

Tabla 2. Resumen de estudios sobre VG (medida por glucómetro/MCG) y complicaciones vasculares (I)

Autor y año	n	Tipo de estudio	Tipo medición glucosa (glucómetro/MCG)	Tiempo de análisis de VG	Índice de VG	Complicación vascular estudiada	Resultado
Jaiswal, 2014 ⁽⁵⁸⁾	41	Transversal	MCG	5 días	Área bajo la curva de hipoglucemia	Variabilidad de la FC	Asociación negativa con área bajo la curva de hipoglucemia
Giménez, 2011 ⁽⁵⁹⁾	38 diabéticos 22 controles	Transversal	MCG	3 días	MAGE	Dilatación mediada por flujo cGIM	Correlación MAGE con menor dilatación mediada por flujo y mayor cGIM
Giménez, 2011 ⁽⁶⁰⁾	45 diabéticos 20 controles	Transversal	MCG	3 días	MAGE	Dilatación mediada por flujo cGIM	Mayor MAGE en los que tienen hipoglucemias graves (que presentan menor dilatación mediada por flujo y mayor cGIM)
Cesana, 2013 ⁽⁶¹⁾	17	Transversal	MCG	24 horas	DE glucosa MAGE	cGIM Rigidez arterial	No asociación
Peña, 2012 ⁽⁶²⁾	52 diabéticos 50 controles	Transversal	MCG	48 horas	MAGE, CONGA	Dilatación mediada por flujo	Asociación entre hipoglucemia y menor dilatación mediada por flujo, pero no con la VG

Todos los estudios se realizan en adultos excepto el de Peña et al que es población pediátrica

Tabla 3. Resumen de VG medida por DE HbA1c y complicaciones vasculares en adultos

Autor y año	n	Tipo de estudio	Complicación vascular estudiada	Resultado
Prince, 2007 ⁽⁶³⁾	469	Cohortes, 16 años de seguimiento	Enfermedad cardiovascular	Descenso de 1% de HbA1c se asocia a disminución 23% riesgo enfermedad cardiovascular
Kilpatrick, 2008 ⁽⁶⁴⁾ (DCCT)	1141	Cohortes, 9 años de seguimiento	Complicaciones microvasculares	El aumento de la variabilidad de la HbA1c añade riesgo de complicaciones microvasculares al predicho de forma exclusiva por la HbA1c.
Waden, 2009 ⁽⁶⁵⁾	2107	Cohortes, 5,7 años de seguimiento	Nefropatía Eventos cardiovasculares	La mayor variabilidad de la HbA1c predice el desarrollo y progresión de enfermedad renal, y es mayor en los que tienen eventos cardiovasculares
Hietala, 2013 ⁽⁶⁶⁾	2019	Cohortes, 5,7 años de seguimiento	Retinopatía	La variabilidad de la HbA1c se asocia a un aumento en la incidencia de retinopatía

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

La variabilidad glucémica se relaciona en niños y adolescentes diabéticos tipo 1 con las complicaciones subclínicas macro y microvasculares: incremento del grosor íntima-media en carótida, aumento de la rigidez arterial, HTA y otras alteraciones en la MAPA, hiperfiltración, microalbuminuria, alteraciones en la fotografía fúndica y de la sensibilidad superficial y profunda.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMARIO.

- Determinar el grado de asociación del control metabólico medido por diferentes índices de variabilidad glucémica con el grosor íntima-media en carótida, medidas de rigidez arterial e indicadores de nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Evaluar la existencia de retinopatía diabética.
- Delimitar la existencia de neuropatía diabética.
- Determinar la existencia de nefropatía en nuestra población de niños y adolescentes diabéticos.
- Identificar alteraciones en la MAPA.
- Medir el grosor íntima-media en carótida y parámetros seleccionados de rigidez arterial como precursores de aterosclerosis en nuestra población de niños y adolescentes diabéticos.
- Comparar los valores obtenidos del grosor íntima-media y las medidas de rigidez arterial en la población de niños y adolescentes diabéticos con un grupo control sano.
- Examinar la asociación del control metabólico medido por el valor de HbA1c con el grosor íntima-media en carótida, las medidas de rigidez arterial y los indicadores de nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética.

- Valorar la asociación del grosor íntima-media en carótida y las medidas de rigidez arterial con otros factores de riesgo cardiovascular como son la microalbuminuria, la HTA (definida por PA casual y/o por MAPA) y las alteraciones en el perfil lipídico.

PACIENTES Y MÉTODO

4. PACIENTES Y MÉTODO

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico, observacional, transversal.

4.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO.

El estudio se realiza en niños y adolescentes atendidos durante la mayor parte de la evolución de su enfermedad en la Unidad de Diabetes y las Consultas Externas del Hospital de Sagunto. Los datos se recogen de forma individualizada, respetándose la confidencialidad marcada por la Ley 15/1999, 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal. A todos los participantes se les solicita el consentimiento informado (Anexo 2) para ser incluidos. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Sagunto (Anexo 3).

4.3 POBLACIÓN A ESTUDIO.

4.3.1 Diabéticos

Abarca toda la población pediátrica de pacientes diabéticos tipo 1 del Departamento de Salud número 4. El registro de dicha población se obtiene a través de la herramienta denominada “Problemas relacionados con los medicamentos” disponible en el gestor de la Prestación Farmacéutica de la Comunidad Valenciana, GAIA. Se establecen los filtros

“Tratamiento ambulatorio con medicamentos del grupo terapéutico A10A (insulina y análogos)” y “Edad hasta 20 años”. El programa ofrece el número de Sistema de Información Poblacional (SIP) con lo que se accede a la historia del hospital para seleccionar a los pacientes afectos de DM1. Para incluir también aquellos pacientes que no siguen el régimen de financiación de la Seguridad Social se recurre al registro interno de la Unidad de Diabetes del Hospital de Sagunto.

Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Tiempo mínimo de evolución de la enfermedad de un año.
- Seguimiento adecuado durante el año anterior: al menos 4 controles clínicos y analíticos según la pauta establecida.
- No recibir tratamiento antihipertensivo ni hipolipemiente.
- No padecer enfermedad renal previa.
- No presentar patología intercurrente en el momento del estudio.
- Aceptación de la participación (consentimiento informado) por los mayores de 12 años y por los padres o tutores en los menores.

Criterios de exclusión:

- Niños diabéticos del Departamento de Salud número 4 menores de 6 años de edad por no poder realizar en ellos las diferentes mediciones del estudio debido a dificultades técnicas.
- Niños y adolescentes que estén participando en algún otro estudio.

4.3.2 Controles

Para poder establecer comparaciones con la población sana se incluye un grupo control constituido por un número similar al de enfermos. La selección de los controles se establece mediante método de emparejamiento por edad y sexo con un intervalo de diferencia de edad de 12 meses. Deben cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Seguimiento en Consultas Externas de Hospital de Sagunto.
- No recibir tratamiento antihipertensivo ni hipolipemiente.
- No padecer patología renal, nutricional y/o endocrino-metabólica.
- No presentar patología intercurrente en el momento del estudio.
- Aceptación de la participación (consentimiento informado) por los mayores de 12 años y los padres o tutores en los menores.

Criterios de exclusión:

- Niños menores de 6 años por no poder realizar en ellos las diferentes mediciones del estudio debido a dificultades técnicas.
- Niños y adolescentes que estén participando en algún otro estudio.

4.4 VARIABLES

Se distinguen las variables explicativas de las variables dependientes. En ambos grupos existe la posibilidad de categorizarlas posteriormente para facilitar la interpretación de los resultados.

4.4.1 Variables explicativas

4.4.1.1 *Datos biográficos y de caracterización de la diabetes.*

Se obtienen de la historia clínica. Incluyen: sexo, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico de diabetes, forma de presentación de la diabetes (con o sin cetoacidosis), autoinmunidad (presente o ausente), dosis de insulina en el momento del estudio (dosis total en UI/Kg/día y porcentaje de rápida/lenta), índice de sensibilidad a la insulina (1800/idades totales de insulina al día para los pacientes con análogos ultra-rápidos; 1500/ unidades totales de insulina al día para los pacientes con insulina regular), media y desviación estándar de la HbA1c durante todo su seguimiento y del último año, hábito tabáquico (presente/ausente), otros hábitos tóxicos, complicaciones agudas registradas (hipoglucemias graves y/o episodios de cetoacidosis), antecedentes familiares (padres/hermanos) de HTA esencial y enfermedad cardiovascular precoz (presente en varones menores de 55 años y/o mujeres menores de 65 años).

4.4.1.2 Datos clínicos.

- Peso.

Expresado en Kg. Medido con el sujeto sin zapatos y sólo con ropa interior. Se utiliza una báscula clínica con precisión de 0,05 Kg. Se identifica el percentil y la desviación estándar según los patrones de referencia y se calcula la puntuación z (67).

- Talla.

Expresada en cm. Medida con el sujeto en bipedestación, descalzo, con los pies juntos, rodillas estiradas, talones, nalgas y espalda en contacto con la pieza vertical del aparato medidor, estando la cabeza colocada en el plano de Frankfurt (línea horizontal que une el borde inferior de la órbita con el margen superior del meato auditivo externo). Los brazos permanecen colgantes a lo largo de los costados con las palmas dirigidas hacia los muslos. Se utiliza un estadiómetro Harpenden con precisión de 1 mm. La pieza horizontal y móvil del aparato se baja hasta contactar con la cabeza del individuo presionando ligeramente el pelo. Se identifica el percentil y la desviación estándar según los patrones de referencia y se calcula la puntuación z (67).

- Índice de masa corporal (IMC).

Expresado en Kg/cm^2 . Se realiza a través del cálculo matemático de dividir el peso (en Kg) entre la talla elevada al cuadrado (en cm). Se identifica el percentil y la desviación estándar según los patrones de referencia y se calcula la puntuación z (67). Se define sobrepeso si el percentil de IMC es mayor de 85 y obesidad si sobrepasa el 95.

- Perímetro de cintura (PC).

Expresado en cm. Medido con el sujeto en bipedestación, con el abdomen relajado, los miembros superiores junto a los costados y con los pies juntos. Se pasa una cinta métrica inextensible por una línea horizontal equidistante de la última costilla y la cresta ilíaca. Se identifica el percentil y la desviación estándar según los patrones de referencia y se calcula la puntuación z (68).

- Perímetro del brazo (PB).

Expresado en cm. Medido con el sujeto en bipedestación, con el brazo en ángulo de 90° . Se mide la distancia entre acromion y olecranon y se marca el punto medio. Se extiende completamente el brazo y se pasa una cinta métrica inextensible por la marca realizada previamente. Se identifica el percentil y la desviación estándar según los patrones de referencia y se calcula la puntuación z (69).

- Maduración sexual.

Valoración del estadio de desarrollo sexual según el método descrito por Tanner, distinguiendo 5 estadios de desarrollo genital y vello pubiano en varones, y de desarrollo mamario y vello pubiano en mujeres (70, 71).

4.4.1.3 *Datos de exámenes complementarios analíticos sanguíneos.*

En los pacientes diabéticos constituye una práctica clínica habitual. Para los controles se aprovecha una extracción sanguínea realizada por otro motivo asistencial que no implique un criterio de exclusión. Se realizan las siguientes determinaciones:

- HbA1c.

Expresada como porcentaje. Determinación realizada en sangre total anticoagulada con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico (EDTA) mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) estandarizada con los criterios del DCCT.

- Perfil lipídico.

Muestra extraída en ayunas de 12 horas. Determinación en suero triglicéridos (TG) por método enzimático colorimétrico basado en la reacción de Wahlefeld y la reacción de Tinder (lipasa lipoproteica y rojo quinonimina); colesterol total (CT) por método enzimático colorimétrico

basado en el método de Abell-Kendall modificado con la reacción de Tindler (colesterol oxidasa, colesterol peroxidasa y rojo quinonimina); colesterol HDL (c-HDL) por método colorimétrico enzimático homogéneo (colesterol esterasa y colesterol oxidasa acopladas con polietilenglicol, reacción de coloración con N-(2-hidroxi-3-sulfopropilo)-3,5-dimetoxianilina sódica) y cálculo de colesterol LDL (c-LDL) mediante la fórmula de Friedwald. Las determinaciones se expresan en mg/dL. Determinación en suero de apolipoproteína A1 (ApoA1) y apolipoproteína B (ApoB) por inmunoturbidimetría. El resultado se expresa en mg/dL.

En la población general el punto de corte de la hipercolesterolemia se establece cuando los niveles séricos de CT, c-LDL, TG y ApoB están por encima del percentil 95 y los de c-HDL y ApoA1 por debajo del percentil 5 (72). En la Tabla 4 se especifican dichos los percentiles.

Tabla 4. Percentiles del perfil lipídico.

Determinación	Percentil 95	Percentil 5
Colesterol total (mg/dL)	200	
c-LDL (mg/dL)	130	
ApoB (mg/dL)	110	
c-HDL (mg/dL)		35
ApoA1 (mg/dL)		110
TG (mg/dL)	0-9 años: 100 10-19 años: 130	

En caso de población diabética se considera elevado un valor de c-LDL ≥ 100 mg/dL y necesidad de tratamiento farmacológico a aquellos con c-LDL ≥ 130 mg/dL si tienen uno o más factores de riesgo cardiovascular y son mayores de 10 años de edad (25).

- Glucosa sanguínea.

Expresada en mg/dL. Muestra extraída en ayunas. Método cinético colorimétrico basado en la reacción de la glucokinasa.

- Se reservan 5 mL de plasma del paciente congelados en la seroteca del Laboratorio para futuras investigaciones.

4.4.1.4 *Datos de variabilidad glucémica.*

La variabilidad glucémica se estima mediante fórmulas matemáticas y análisis de series temporales de los valores de glucosa.

Se registran dos tipos de datos, los valores de glucemia capilar obtenidos mediante glucómetro de autocontrol de los pacientes y los valores de glucosa intersticial obtenidos mediante un monitor continuo de glucosa intersticial. Sólo se aplica el análisis de series a este último registro.

- Datos obtenidos mediante glucómetro.

Se analizan los datos de dos períodos diferentes: doce semanas previas al inicio del estudio y la semana de realización del mismo. En este último periodo se valoran los datos que coincidan con los del análisis de sensor de glucosa intersticial, es decir, como se explica más adelante, los días 1 al 3.

Todos los pacientes realizan los autocontroles de glucemia mediante el glucómetro Accu-Chek Aviva Expert, Roche® durante la semana del estudio. Los datos registrados se descargan en el ordenador a través del software Smart Pix versión 3.02®. En algunos pacientes el glucómetro previo puede no ser dicho modelo y la descarga de datos de las doce semanas previas se realiza a través del software proporcionado por cada casa comercial.

- Datos obtenidos mediante monitor continuo de glucosa intersticial.

El monitor continuo de glucosa intersticial (Dexcom G4-Platinum®) consta de tres elementos: sensor, transmisor y receptor. El sensor se inserta a nivel subcutáneo en el abdomen mediante el dispositivo que facilitado para ello. Posteriormente se acopla el transmisor sobre él. Los datos de glucosa intersticial se transmiten cada cinco minutos al receptor. La inserción se lleva a cabo el día 0 y se retira el día 4. Los pacientes continúan realizando mediciones de glucemia capilar y se

introducen los resultados en el monitor para calibrarlo. Las medidas de glucosa de los días 0 y 4 no se incluyen en el análisis de los datos para evitar sesgos relacionados con la ansiedad por la inserción-desconexión del sistema. Así pues se toman los datos de glucosa desde 12 am del día 1 hasta 11:59 pm del día 3. La descarga de los datos se realiza mediante el programa Dexcom STUDIO™.

- Fórmulas matemáticas

Para el estudio de la variabilidad con los datos del glucómetro de las semanas previas al estudio se utiliza la media, desviación estándar y coeficiente de variación; y en el caso del glucómetro de la semana del estudio, además de estos parámetros se analiza el índice MAGE.

Para el estudio de variabilidad con los datos del sensor se utiliza la media, desviación estándar, coeficiente de variación, rango intercuartílico, índices MAGE y CONGA. Aún no siendo un dato de variabilidad también se obtiene el porcentaje de lecturas en hipoglucemia (glucosa <70 mg/dL), en euglucemia (glucosa entre 70-140 mg/dL) y en hiperglucemia (glucosa >140 mg/dL).

- Media aritmética de glucosa, en mg/dL.
- Desviación estándar de la glucosa, en mg/dL.

- Coeficiente de variación, en porcentaje.

$$CV = 100 \times SD / \text{media aritmética glucosa.}$$

Se considera exceso de variabilidad valores de CV mayores de 40,6% (73).

- Intervalo intercuartílico, en mg/dL.

Diferencia entre los percentiles 75% y 25% de los valores de glucosa.

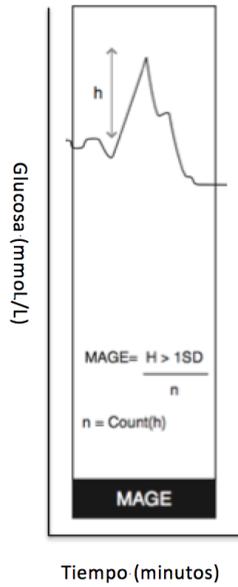
- Índice MAGE, en mmol/L.

$$MAGE = \sum \frac{\lambda}{x} \text{ si } \lambda > v$$

λ = cambio de glucosa desde el pico hasta el valle; x = número de observaciones válidas; v = 1 SD de la media de glucosa durante un período de 24 horas

En la Figura 4 se representa de manera gráfica su cálculo.

Figura 4. Representación gráfica del cálculo índice MAGE (tomado de Hill NR⁽¹⁶⁾)



Para su cálculo se utiliza el programa informático EasyGV®, disponible en www.easygv.co-uk.

Los valores de normalidad para población adulta sana son $1,4 \pm 0,7$ mmol/L (16), por lo que consideramos exceso de variabilidad puntuaciones mayores de 2,8 mmol/L.

- Índice CONGA, en mmol/L

$$CONGA = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^{tk} (Dt - \bar{D})^2}{k - 1}}$$

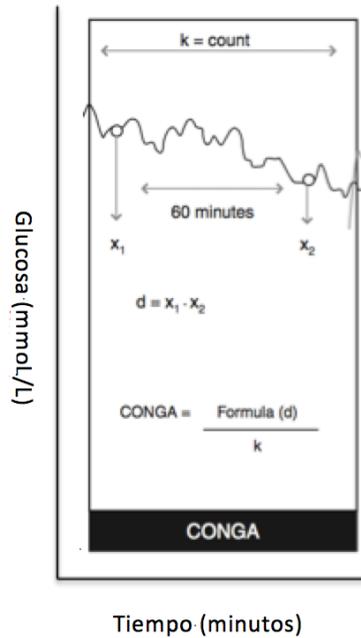
$$\bar{D} = \frac{\sum_{t=1}^{tk} Dt}{k}$$

$$Dt = G_t - G_{t-m}$$

k = número de observaciones con una observación $n \times 60$ minutos antes; $m = n \times 60$; G = glucosa medida

En la Figura 5 se representa de manera gráfica su cálculo.

Figura 5. Representación gráfica del cálculo índice CONGA (tomado de Hill NR⁽¹⁶⁾)



Para su cálculo se utiliza el programa informático EasyGV[®], disponible en www.easygv.co-uk. Por defecto se utiliza el índice CONGA-1, es decir, aquel cuyo intervalo de tiempo es de 60 minutos.

Los valores de normalidad para población adulta sana son $4,6 \pm 0,5$ mmol/L (16), por lo que consideramos exceso de variabilidad puntuaciones mayores de 5,6 mmol/L.

- Análisis de series temporales (DFA y gráficos de Poincaré).

Para su cálculo se diseña un programa informático integrado en el paquete estadístico R (Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Valencia, profesor F. Montes).

Se analizan los registros del MCG y se obtiene para cada paciente el valor de α y los parámetros asociados a la elipse derivada del gráfico de Poincaré. Se describen a continuación las fórmulas de éstos últimos.

El eje menor (em) es la desviación típica de las distancias de los puntos al eje 1. Se obtiene mediante la expresión,

$$SD1 = \frac{s_{x_n - x_{n+1}}}{\sqrt{2}},$$

donde s es la desviación estándar.

El eje mayor (EM) es la desviación típica de las distancias de los puntos al eje 2 de la Figura 3. Se obtiene mediante la expresión,

$$SD2 = \sqrt{2s_{x_n}^2 - \frac{1}{2}s_{x_n - x_{n+1}}^2},$$

donde s^2 es la varianza.

La excentricidad (EX) se expresa como $E = SD2/SD1$.

Se considera α bajo (elevada complejidad) entre 0,5 y 1,5, y elevado (baja complejidad) si es mayor de 1,5 (20, 21, 74).

Se define como variabilidad a corto plazo (eje menor) la que ocurre en periodos de 5 minutos, y a largo plazo (eje mayor) la que ocurre a lo largo del registro analizado (las 72 horas comprendidas entre el día 1 y día 3).

4.4.2 Variables dependientes

4.4.2.1 *Estudio de retinopatía.*

Se realiza mediante fotografía de retina. Se toman los datos registrados en la historia clínica a partir de los 10 años de edad (o al inicio de la pubertad si es antes) y después de los dos años del inicio de la diabetes si ha pasado menos de un año desde su realización. En los casos en que no se haya realizado o haya pasado más de un año desde la última exploración se cita a Oftalmología del Hospital de Sagunto.

4.4.2.2 *Estudio de neuropatía.*

Incluye anamnesis, sensación vibratoria valorada mediante un diapasón, prueba de sensibilidad fina con una fibra de plástico (monofilamento) y estudio de los reflejos rotulianos.

4.4.2.3 *Datos de presión arterial clínica.*

Se realiza por método auscultatorio con un esfigmomanómetro de mercurio modelo RIESTER Diplomat de mesa. En cada niño se obtienen tres medidas de PA separadas un minuto. Los 30 minutos antes de la medición, el sujeto no debe haber comido ni realizado ejercicio vigoroso, y debe haber orinado previamente. Se utiliza el brazo derecho por la consistencia y comparación con las tablas de referencia. La medición se realiza según las recomendaciones de la Task Force for Blood Pressure in Children publicadas en el año 2004 (75). Se define la presión arterial sistólica (PAS) por la fase 1 de Korotkoff (aparición de un ruido claro y pulsátil) y la presión arterial diastólica (PAD) por la fase 5 de Korotkoff (desaparición completa de todos los sonidos). La PA asignada a cada niño es la media aritmética de la 2ª y 3ª medida. Se calcula el percentil y la puntuación z de PAS y PAD según los valores de referencia para la edad, el sexo y el percentil de talla (75).

Se considera normotenso si la PAS y PAD son menores del percentil 90, presión normal-alta si la PAS y/o PAD son mayores o igual al percentil 90 y menor del percentil 95 (o $\geq 120/80$ mmHg en adolescentes aunque esté por debajo de percentil 90) e hipertensión si la PAS y/o PAD es mayor del percentil 95.

4.4.2.4 *Datos de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial*

La MAPA se realiza mediante técnica oscilométrica con sistema Mobil-O-Graph IEM®, homologado y validado según protocolo internacional (76, 77). Previo a su colocación se instruye y se entrega por escrito un documento con las medidas a adoptar durante la realización de la misma (mantener el brazo relajado durante el inflado del manguito, evitar actividad física intensa y deportes de contacto, registro de actividades diarias incluyendo hora de acostarse y hora de levantarse) (Anexos 5 y 6). Se interroga sobre el uso de la mano derecha o izquierda y hábitos horarios, para establecer los períodos actividad-descanso acorde al horario de cada paciente. Para la elección del manguito se utilizan los mismos criterios que con la PA clínica, colocándolo en el brazo no dominante. Se efectúa una primera medida manual de prueba antes de que el paciente abandone la consulta, comprobando así la adecuada colocación del manguito y el correcto funcionamiento del aparato. Se realizan determinaciones durante 24 horas, con inflado cada 20 minutos durante el período actividad y cada 30 minutos durante el período reposo. Se asignan como valores de referencia los recomendados por la Sociedad Europea de Hipertensión (78, 79). Para el análisis de los datos se siguen las recomendaciones de la American Heart Association (80).

- Valores obtenidos con la MAPA:

- Número de lecturas por día.

Son necesarias al menos 40 lecturas/día para considerar que el registro de MAPA es aceptable.

- Porcentaje de lecturas satisfactorias.

Se considera que el registro es apto cuando este valor es mayor o igual al 65%.

- Media aritmética de la PAS y de la PAD.

Expresada en mmHg. Se calcula para 24 h y para los períodos de actividad y descanso. Se considera normal que la media sea menor al percentil 95 para los valores de referencia.

- Media aritmética de la presión arterial media (PAM).

Expresada en mmHg. Se calcula para 24 h y para los períodos de actividad y descanso. En un análisis posterior se obtiene el valor del coeficiente alfa y los derivados de la elipse asociada al gráfico de Poincaré (eje menor, eje mayor y excentricidad). A diferencia de la curva de glucemia registrada por el MCG, la obtención de α para la curva de presión precisa un tratamiento

previo de los datos, tal y como se detalla en el apartado “Análisis de la onda de pulso”.

De todos los parámetros que se obtienen con el registro de MAPA únicamente se escoge la PAM para el análisis de series temporales porque es la presión directamente medida por el sistema. El resto (PAD, PAS, presión de pulso) se obtienen a partir de algoritmos matemáticos integrados en el software del aparato.

- Media aritmética de la presión de pulso (PP) braquial.

Expresada en mmHg. Se calcula como la diferencia entre PAS y PAD para 24 horas y para los períodos de actividad y descanso.

- Frecuencia cardiaca (FC).

Se expresa en latidos por minuto (lpm). Calculada para la determinación puntual y la media aritmética para 24 horas y para los períodos de actividad y descanso.

- Desviación estándar de la PAS, PAD, PAM, PP braquial y FC.

Se calcula para 24 horas y para los períodos de actividad y descanso.

- Índice de carga sistólica y diastólica.

Es el porcentaje de lecturas por encima del percentil 95 de los valores de referencia. Se calcula para 24 h y para los períodos de actividad y descanso. Se considera normal una carga menor al 25%.

- Ritmo circadiano

Es el porcentaje de descenso nocturno de la PA. Se asigna el que ofrece el sistema. El valor puede diferir respecto al cálculo manual debido a los decimales que utiliza el monitor. Se ofrece un valor para PAS y otro para PAD. Se categoriza a los pacientes en cuatro grupos:

- ✓ Dipper invertido, incremento nocturno.
- ✓ No-Dipper, descenso nocturno entre 0-9%.
- ✓ Dipper, descenso nocturno entre 10-19%
- ✓ Dipper extremo, descenso nocturno mayor o igual del 20%.

- Interpretación de los resultados de la MAPA

- MAPA normal.

Si cumple los tres siguientes:

- ✓ Normotenso por clínica y
- ✓ Media aritmética de PAS y PAD de 24 h, período de actividad y período de descanso menor al percentil 95 para los valores de referencia y
- ✓ Carga sistólica y diastólica de las 24 h, de los períodos de actividad y descanso menor al 25%.

- HTA de bata blanca:

Si cumple los tres siguientes:

- ✓ HTA por clínica y
- ✓ Media aritmética de PAS y PAD de 24 h, período de actividad y período de descanso menor al percentil 95 para los valores de referencia y
- ✓ Carga sistólica y diastólica de las 24 h, de los períodos de actividad y descanso menor al 25%.

- Pre-hipertensión arterial por MAPA.

Si cumple los tres siguientes:

- ✓ Presión arterial normal-alta por clínica y
- ✓ Media aritmética de PAS y PAD de 24 h, período de actividad y período de descanso menor al percentil 95 para los valores de referencia y
- ✓ Carga sistólica y/o diastólica de las 24 h, de los períodos de actividad y/o descanso mayor o igual al 25%.

- MAPA inclasificable número 1.

Si cumple los tres siguientes:

- ✓ Normotenso por clínica y
- ✓ Media aritmética de PAS y PAD de 24 h, período de actividad y período de descanso menor al percentil 95 para los valores de referencia y
- ✓ Carga sistólica y/o diastólica de las 24 h, de los períodos de actividad y/o descanso mayor o igual al 25%.

- MAPA inclasificable número 2.

Si cumple los tres siguientes:

- ✓ HTA por clínica y
- ✓ Media aritmética de PAS y PAD de 24 h, período de actividad y período de descanso menor al percentil 95 para los valores de referencia y
- ✓ Carga sistólica y/o diastólica de las 24 h, de los períodos de actividad y/o descanso mayor o igual al 25%.

- Hipertensión enmascarada.

Si cumple los tres siguientes:

- ✓ Normotenso por clínica y
- ✓ Media aritmética de PAS y/o PAD de 24 h, período de actividad y/o período de descanso mayor o igual al percentil 95 para los valores de referencia y
- ✓ Carga sistólica y/o diastólica de las 24 h, de los períodos de actividad y/o descanso mayor o igual al 25%.

○ Hipertensión arterial por MAPA.

Si cumple los tres siguientes:

- ✓ HTA por clínica y
- ✓ Media aritmética de PAS y/o PAD de 24 h, período de actividad y/o período de descanso mayor o igual al percentil 95 para los valores de referencia y
- ✓ Carga sistólica y/o diastólica de las 24 h, de los períodos de actividad y/o descanso entre 25-50%.

○ Hipertensión arterial grave por MAPA.

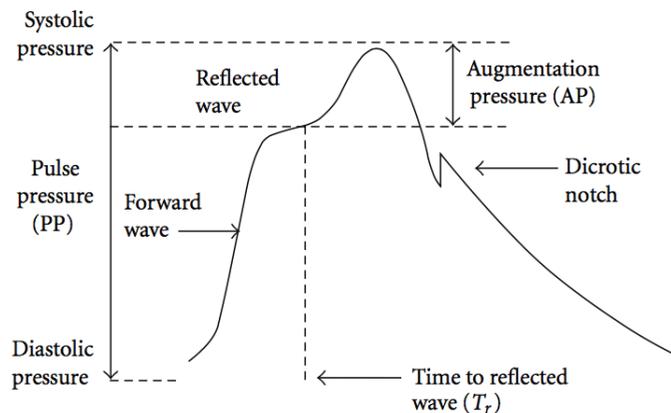
Si cumple los tres siguientes:

- ✓ HTA por clínica y
- ✓ Media aritmética de PAS y/o PAD de 24 h, período de actividad y/o período de descanso mayor o igual al percentil 95 para los valores de referencia y
- ✓ Carga sistólica y/o diastólica de las 24 h, de los períodos de actividad y/o descanso mayor del 50%.

4.4.2.5 Datos del análisis de la onda de pulso

Se realiza con el sistema de la MAPA (Mobil-O-Graph IEM®). Para ello se utiliza la determinación oscilométrica clásica de la presión arterial en la arteria braquial modificada de tal manera que mantiene la presión arterial diastólica durante 10 segundos, en los que registra la onda de pulso braquial. El monitor integra el método ARCSolver, que reconstruye la onda de pulso central aplicando una función de transferencia y determina la velocidad de la onda de pulso en cada medición. El sistema califica la calidad de la medición desde 1 hasta 4 (1 excelente, 2 buena, 3 pobre, 4 insuficiente). Para el estudio sólo se incluyen las medidas de calidad 1 ó 2. En la Figura 6 se representa la onda de pulso central.

Figura 6. Onda de pulso central (tomado de Stoner⁽⁸¹⁾)



Se realizan dos tipos de mediciones, una puntual y un registro de 24 horas. A su vez existen tres tipos de datos, los ofrecidos por el software, los calculados a partir de los valores crudos y el análisis de series temporales (DFA y gráfico de Poincaré).

- Datos ofrecidos por el software (Hypertension Management Software Client-Server®).

- Velocidad de la onda de pulso.

Expresada en metros/segundo (m/seg). Se obtienen valores de la determinación puntual y medias aritméticas del registro de 24 horas (media de VOP de 24 horas, media de VOP del período actividad y media de VOP del período descanso).

Posteriormente se categoriza la medida de VOP puntual según los percentiles de referencia (menor del percentil 90 o mayor o igual al percentil 95) (49).

- Presión arterial central.

Expresada en mmHg. Se obtiene el valor de PAS central (PASc) y PAD central (PADc) de la determinación puntual y medias aritméticas del registro de 24 horas (media de 24 horas, media del período actividad y media del período descanso). Posteriormente se categoriza la medida de PASc puntual según

los percentiles de referencia (menor del percentil 90 o mayor o igual al percentil 95) (49).

- Índice de aumento corregido por frecuencia cardíaca.

Expresa el porcentaje de cambio de la presión de pulso central derivado de la reflexión de la onda de pulso. Se estandarizan los resultados a 75 latidos por minuto para poder establecer comparaciones entre dos sujetos. Este parámetro se conoce como $Alx@75$. Se obtiene el valor puntual y la media de los períodos de 24 horas, actividad y descanso.

- Datos calculados a partir de valores crudos.

- Presión de pulso central (PPc).

Expresada en mmHg. Se obtiene de la diferencia entre PAsc y PADc para la determinación puntual y para los períodos de 24 horas, actividad y descanso.

- Presión de amplificación (PAmp).

Expresada en mmHg. Se define como la diferencia entre la presión de pulso braquial y la presión de pulso central. Se obtienen valores para los períodos de 24 horas, actividad y reposo.

- Media de P1.

Expresada en mmHg. Es la media de los valores de 24 horas del primer pico sistólico (onda centrífuga o “Forward wave”).

- Media de P2

Expresada en mmHg. Es la media de los valores de 24 horas del segundo pico sistólico (onda refleja o “Reflected wave”).

- Media de presión de aumento (PAum).

Expresada en mmHg. Es la diferencia entre P2 y P1.

- Índice de aumento calculado (Aix).

Expresado en porcentaje. Se calcula como el cociente entre la presión de aumento y la presión de pulso central de 24 horas (P2-P1/PPc). A diferencia del Aix@75 sus valores no están estandarizados a la frecuencia cardíaca.

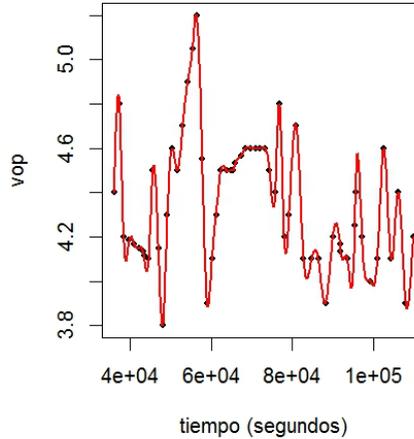
- Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI).

Se calcula con la fórmula 1-pendiente de la regresión lineal de los valores de 24 horas de PAD frente a los de PAS. Para la inclusión en el análisis de datos sólo se aceptan aquellos con un nivel de significación <0,05.

- Análisis de series temporales.

Para la obtención de α se realiza un tratamiento previo de los datos de la curva de presión. El dispositivo registra la presión arterial cada 15 minutos a largo del periodo de actividad y cada 20 a lo largo del periodo de descanso. Ello supone aproximadamente 70 valores. La obtención de α exige una curva con muchos más registros, que se pueden obtener alargando el periodo de registro o incrementando la frecuencia de lecturas dentro del mismo periodo. La primera de las opciones no es posible por dificultades técnicas, pero sí podemos incrementar la frecuencia de lecturas de manera artificial valiéndonos de una herramienta matemática. Podemos ajustar una curva a los datos disponibles e interpolar los valores en los instantes de tiempo que deseemos. La interpolación se realiza mediante la función *splinefun* del software R (82) que utiliza splines cúbicos para ello. La Figura 7 muestra la curva original correspondiente a la variable VOP de un paciente cualquiera, puntos en la gráfica, y la curva interpolada en 750 valores dentro del rango. El tiempo está expresado en horas transcurridas desde la 0 horas del día que se inicia el registro.

Figura 7. Curva original e interpolada de VOP



A su vez, los datos faltantes de la curva original son también imputados mediante la función *na.interp* del paquete *forecast* de R.

De esta forma se obtiene a partir del registro de 24 horas, y para cada individuo, un valor de α y los derivados de la elipse asociada al gráfico de Poincaré (eje menor, eje mayor y excentricidad) de la PAM y de cada uno de los siguientes parámetros de rigidez: VOP, PASC, PADc, Alx@75, P1 y P2. Para el cálculo de estos parámetros se utiliza el mismo programa informático que en el análisis temporal de la curva de glucosa.

Se considera α bajo (elevada complejidad) si está entre 0,5 y 1,5, y elevado (baja complejidad) si es mayor de 1,5.

Se define como variabilidad a corto plazo (eje menor) la que ocurre cada 14 minutos y a largo plazo (eje mayor) la que ocurre en el periodo del registro analizado (24 horas).

4.4.2.6 Datos de ultrasonidos.

Se determina el grosor de la íntima-media en carótida común (expresado en μm) y el diámetro del vaso (expresado en mm) mediante un sistema de ultrasonido de alta resolución (AU5 Harmonic, Esaote Biomedica®) equipado con un transductor lineal con 7,5 MHz. Se mide la distancia entre los bordes internos de la luz arterial en el llamado modo-B (del inglés “brightness”, brillo). La imagen que aparece es una doble línea que comprende por una lado a la íntima-media y por otro a la adventicia. En adultos existen protocolos de medida que se utilizan fundamentalmente en estudios cardiovasculares. En niños no hay un protocolo establecido, aunque se recomienda la medición de la pared posterior por tener mejor correlación histológica. Se toma la imagen de la sección longitudinal de la arteria carótida común proximal a un centímetro del bulbo carotídeo. Se obtienen dos mediciones de la pared posterior de carótida común derecha y dos mediciones de la pared posterior de la carótida común izquierda. Se asigna como valor de cGIM y de diámetro del vaso la media de los cuatro valores. Se realiza un análisis por radiofrecuencia. En lugar de codificar las ondas de ultrasonido cuando éstas atraviesan dos medios a distintas velocidades, el análisis de radiofrecuencia analiza la amplitud de las señales generadas en tiempo real. Mediante el software apropiado, ofrece el valor del espesor íntima-media en μm (Figura 8). Este sistema hace que

la técnica sea menos dependiente del operador, con una reproducibilidad mayor y un procesamiento más rápido.

Figura 8. Imagen de cGIM ofrecida por el ecógrafo



4.4.2.7 Datos de exámenes complementarios analíticos.

- Determinaciones analíticas en orina:
 - Cociente albúmina/creatinina.

Expresado en $\mu\text{g}/\text{mg}$. Se realiza en la primera orina de la mañana. Se recogen tres muestras durante un período de tres-seis meses. Determinación de albúmina urinaria (AU) mediante método inmunturbidimétrico (anticuerpos policlonales anti-albúmina humana de oveja) y determinación de creatinina

urinaria (Cro) mediante método cinético colorimétrico basada en la reacción de Jaffé (picrato alcalino) con dilución previa de 1/20 y corregido por efectos de la matriz (proteínas y cetonas) $-26 \mu\text{mol/L}$ ($-0,3 \text{ mg/dL}$), y con medida de blanco. Se define microalbuminuria (MAU) como albúmina/creatinina urinaria 30-299 mg/g (o $\mu\text{g/mg}$) y proteinuria como albúmina/creatinina urinaria $\geq 300 \text{ mg/g}$ (o $\mu\text{g/mg}$). Se define como microalbuminuria persistente su hallazgo en dos pruebas sobre tres consecutivas realizadas en un período de tres-seis meses (25). En caso que el valor de albúmina urinaria sea indetectable (resultado inferior a 2 mg/L) se asignará como valor del cociente albúmina/creatinina $0 \mu\text{g/mg}$. El valor de albúmina/creatinina para a cada paciente es la media aritmética de los valores de las tres muestras.

- Determinaciones analíticas en sangre.
 - Creatinina plasmática (Crp).

Expresada en mg/dL . Muestra extraída en ayunas. Determinación en suero por método cinético colorimétrico basada en la reacción de Jaffé (picrato alcalino) corregido por efectos de la matriz (proteínas y cetonas) $-26 \mu\text{mol/L}$ ($-0,3 \text{ mg/dL}$), y con medida de blanco, estandarizado mediante el

procedimiento de medida de referencia de dilución isotópica-espectrometría de masas (IDMS).

- Para el cálculo de filtrado glomerular (FG) se utiliza el aclaramiento de creatinina (CCr) y la ecuación de predicción de Schwartz-IDMS, 2009 (83).

- Aclaramiento de creatinina.

$$CCr \text{ (mL/min/1,73m}^2\text{)} = V_o \times [Cr_o] \times 1,73\text{m}^2 / 1.440 \times [Cr_p] \times sc$$

V_o : volumen de orina (mL), en muestra de 24 horas; Cr_o : concentración de creatinina en orina (mg/dL), en muestra de 24 horas; Cr_p : concentración de creatina plasmática (mg/dL); sc : superficie corporal en m^2 que se calcula como la raíz cuadrada del siguiente cociente: peso (Kg) x talla (cm)/3.600.

- Schwartz-IDMS, 2009.

Filtrado glomerular (mL/min/1,73m²) = 0,413 x (talla/ Cr_p); donde Cr_p : creatinina plasmática en mg/dL y talla en cm. Con esta fórmula los resultados se ofrecen como FG superior o inferior a 75 mL/min/1,73m² (83).

4.5 PROTOCOLO DE ESTUDIO

Realizado en las instalaciones del Servicio de Pediatría, Unidad de Hipertensión y Servicio de Oftalmología del Hospital de Sagunto.

En la información y recogida de datos participa la enfermera pediátrica, el investigador principal y uno de los co-investigadores. Para informar a los pacientes se lleva a cabo una reunión dirigida a la población pediátrica diabética del Departamento de salud 4, en la que participan uno de los co-investigadores y el investigador principal. Posteriormente, en la visita programada en Consultas Externas durante el período de reclutamiento, uno de los co-investigadores entrega el consentimiento informado aclarando posibles dudas sobre el mismo. Los pacientes no realizan modificaciones en su plan terapéutico por la participación en el estudio.

A continuación se expone la organización del trabajo para la recogida de datos y reparto de tareas según se trate de diabéticos o controles. Se muestra de manera esquemática en el Anexo 6.

4.5.1 Diabéticos

Se realiza de lunes a viernes, dos pacientes por cada semana. Hay dos tipos de pacientes, el A y el B. La diferencia entre ellos es el momento de realización del registro de MAPA y medición de parámetros puntuales de rigidez arterial (martes o miércoles).

Esquema de trabajo y el reparto de tareas por días:

- Lunes:

El investigador principal/co-investigador recoge el consentimiento informado firmado.

La enfermera pediátrica realiza la medición de peso, talla, perímetro de cintura, perímetro del brazo y presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio.

El investigador principal calcula los percentiles y puntuación z de los datos antropométricos y de presión arterial.

El investigador principal/co-investigador determina el estadio Tanner, realiza el estudio de neuropatía y programa, en caso de ser necesaria, la realización de fotografía fúndica en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Sagunto.

La enfermera pediátrica descarga los datos del glucómetro de autocontrol de las doce semanas previas al estudio mediante el software apropiado.

La enfermera pediátrica coloca el sensor-transmisor de glucosa intersticial y se instruye al paciente en el manejo del receptor Dexcom G4-Platinum®.

- Martes/Miércoles:

La enfermera pediátrica/investigador principal realiza la medición de puntual de parámetros de rigidez arterial y pone en funcionamiento el monitor de MAPA que el paciente llevará durante 24 horas. Se instruye

sobre las medidas a adoptar durante el mismo y se le entrega al paciente/tutor una hoja de registro de horarios e incidencias.

- Miércoles/Jueves:

La enfermera pediátrica/investigador principal retira el monitor de MAPA. Mediante el software Hypertension Management Software Client-Server® (versión 4.0) se descarga el registro de 24 horas ajustando los horarios del paciente.

- Viernes:

El investigador principal realiza las mediciones de ultrasonidos, estando el paciente en ayunas, a las 8:00 horas.

El paciente aporta la orina de 24 horas del día previo y la primera orina de la mañana de ese día (denominada orina 1), y se le realiza en el Laboratorio del Hospital la extracción de sangre.

El investigador principal retira el sensor-transmisor de glucosa intersticial y descarga los datos del registro mediante el software proporcionado por el fabricante (Dexcom STUDIO™) así como los datos del glucómetro de autocontrol de la semana del estudio mediante el software Smart Pix® (versión 3.02).

- Al mes y dos meses del inicio del estudio el paciente entrega en el Laboratorio la orina de la primera micción del día para su análisis (orinas 2 y 3, respectivamente).

4.5.2 Controles

Se realiza de lunes a viernes, dos controles por cada semana. Hay dos tipos de controles, el A y el B. La diferencia entre ellos es el momento de realización del registro de MAPA y medición de parámetros puntuales de rigidez arterial (martes o miércoles).

Esquema de trabajo y el reparto de tareas por días:

- Lunes:

El investigador principal recoge el consentimiento informado.

La enfermera pediátrica realiza la medición de peso, talla, perímetro de cintura, perímetro del brazo y presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio.

El investigador principal determina el estadio Tanner y calcula los percentiles y puntuación z de los datos antropométricos y de presión arterial.

- Martes/Miércoles:

La enfermera pediátrica/investigador principal realiza la medición de puntual de parámetros de rigidez arterial y pone en funcionamiento el monitor de MAPA que el paciente llevará durante 24 horas. Se instruye sobre las medidas a adoptar durante el mismo y se le entrega al paciente/tutor una hoja de registro de horarios e incidencias.

- Miércoles/Jueves:

La enfermera pediátrica/investigador principal retira el monitor de MAPA. Mediante el software Hypertension Management Software Client-Server® (versión 4.0) se descarga el registro de 24 horas ajustando los horarios del paciente.

- Viernes:

El investigador principal realiza las mediciones de ultrasonidos, estando el paciente en ayunas, a las 8:00 horas.

El paciente aporta la orina de 24 horas del día previo y la primera orina de la mañana de ese día (denominada orina 1), y se le realiza en el Laboratorio del Hospital la extracción de sangre.

- Al mes y dos meses del inicio del estudio el paciente entrega en el Laboratorio la orina de la primera micción del día para su análisis (orinas 2 y 3, respectivamente).

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.6.1 Estudio descriptivo

Las variables continuas se exploran para comprobar si su distribución se ajusta a la distribución normal. Para constatar la bondad de ajuste de la muestra a la distribución normal, se utiliza la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se rechaza el supuesto de normalidad si el valor de “p” es <0,05.

En caso de no seguir una distribución normal se realiza, cuando es adecuada, una transformación logarítmica para normalizar la distribución.

Las variables continuas se presentan en forma de media y desviación estándar, si siguen una distribución normal, o bien en forma de mediana e intervalo intercuartílico entre el percentil 25 y el percentil 75 si no se distribuyen de forma normal.

Las variables categóricas se expresan en forma de frecuencias absolutas y porcentajes.

4.6.2 Estudio analítico

4.6.2.1 *General*

Para la comparación de medias entre dos grupos se usa el test t-Student comprobando la homogeneidad de varianzas mediante el test de Levene y corrigiendo los grados de libertad en el caso de no homogeneidad. Cuando la variable continua no presenta una distribución normal o no se puede aplicar un test paramétrico se utiliza la U de Mann-Whitney.

Para comparación de medias entre más de dos grupos se utiliza ANOVA de un factor; para las comparaciones múltiples post hoc se usa la prueba de Bonferroni. Si la distribución no es normal se utiliza Kruskal-Wallis y para las comparaciones dos a dos, la U de Mann-Whitney, corrigiendo el grado de significación con el criterio de Bonferroni.

En caso de análisis de variables categóricas se emplea el test χ^2 y el test exacto de Fisher en tablas dos por dos.

Para analizar el grado de asociación de las variables dependientes con las diferentes variables explicativas se realiza en primer lugar un análisis bivariante. Para analizar el grado de relación lineal entre variables continuas se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman, si no son de distribución normal. Posteriormente se ajusta un modelo de regresión lineal múltiple utilizando el método stepwise para la selección de las variables del modelo.

En todos los casos se ha establecido un nivel de significación de 0,05.

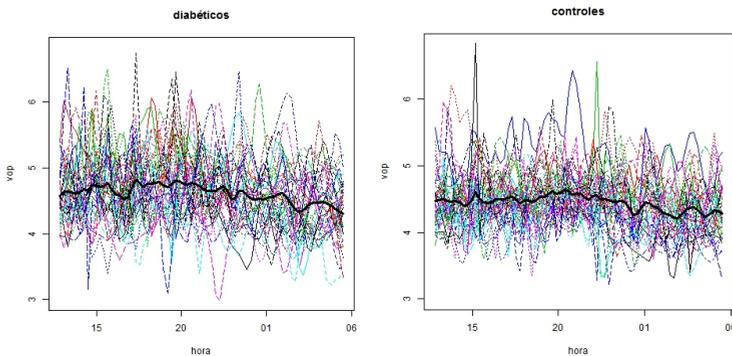
El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa IBM® SPSS® Statistics versión 22.0, con Licencia de la Universidad de Valencia.

4.6.2.2 *Análisis de series temporales*

La comparación se realiza por dos métodos. El primero se basa en la aplicación de técnicas clásicas de comparación de medias. Para evitar el uso de dos pruebas distintas sobre datos de la misma procedencia (test t-Student en las de distribución normal y test no paramétrico en las no normales), se recurre a un test de permutaciones que no exige normalidad, implementado en el paquete coin del software R. Los detalles pueden consultarse en Hothorn *et al* (84). El segundo método de comparación se basa en considerar cada curva como una función observada en un conjunto discreto de tiempos. Las observaciones no son

por tanto valores puntuales sino una función discreta cuyo tratamiento requiere técnicas estadísticas ad hoc. El análisis de datos funcionales es una técnica introducida por Ramsay y Sirverman (85). Para llevar a cabo esta comparación es importante que los registros estén tomados a las mismas horas del día, es decir, debe existir sincronía entre las curvas de todos los pacientes y controles, con el mismo inicio y final, y que los registros se hayan efectuado en los mismos instantes en todas ellas. Esto último se consigue mediante las curvas interpoladas a las que nos hemos referido anteriormente (ver “Análisis de la onda de pulso”). La Figura 9 muestra un ejemplo de la curva de una de las variables (VOP) para los diabéticos y controles, en negro y con trazo grueso la curva media para cada grupo.

Figura 9. Datos funcionales para VOP en diabéticos y en controles.



El contraste se lleva a cabo mediante el test desarrollado por Cuevas *et al* (86).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

5.1.1 Controles

5.1.1.1 Características generales.

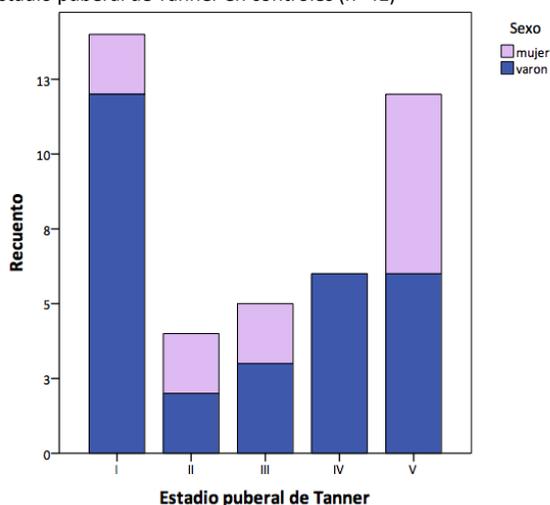
La muestra la constituyeron 41 individuos caucásicos (29 varones). Se controlaban en Consultas Externas del Hospital de Sagunto por diferentes motivos (Tabla 5).

Tabla 5. Motivo de seguimiento en Consultas Externas de los controles.

n	Motivo de consulta
5	Alergia a fármacos
12	Rinitis alérgica
1	Asma
4	Enuresis primaria monosintomática
1	Polaquiuria psicógena
2	Cefalea
4	Dolor abdominal funcional
1	Reflujo gastroesofágico
1	Úlcera duodenal
4	Hipertirotinemia aislada
3	Pubertad adelantada
1	Retraso constitucional del crecimiento
1	Adipomastia residual
1	Cribado de hipercolesterolemia

La edad fue de $12,9 \pm 3,4$ años (rango de 6 a 18,4 años). Ninguno presentaba hábitos tóxicos. Había antecedentes de hipertensión en familiares de primer grado en 11 casos (26,8%), uno de ellos además presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular precoz. El estadio puberal de Tanner se representa en la Figura 10.

Figura 10. Estadio puberal de Tanner en controles (n=41)



Excepto un varón con talla mayor al percentil 95 para su edad, en el resto los datos auxológicos estaban dentro de la normalidad (Tabla 6).

Tabla 6. Somatometría en controles (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
Peso (Kg)	47,58	16,28	19	76,8
Puntuación z peso	-,235	0,762	-1,76	1,19
Talla (cm)	154,92	19,11	117	185
Puntuación z talla	-,006	0,856	-1,81	2,02
IMC (Kg/m ²)	19,13	2,90	13,88	24,96
Perímetro cintura (cm)	66,34	8,79	49	82
Puntuación z perímetro cintura	-,201	0,692	-1,51	1,30
Perímetro brazo (cm)	23,3	3,83	16	33
Puntuación z perímetro brazo	0,04	0,93	-1,93	2,14
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Puntuación z IMC	-0,47	-0,835	0,275	

5.1.1.2 Datos de exámenes de laboratorio

Dos controles presentaban cifras de colesterol total ≥ 200 mg/dL (controles 21 y 26), uno de ellos además con c-LDL ≥ 130 mg/dL (control

26). En tres varones se observó cifra de ApoA1 menor de 110 mg/dL sin otra alteración en el perfil lipídico (control 29, 39 y 82). Los datos de perfil lipídico se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Datos de perfil lipídico en controles (n=41)

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
CT (mg/dL)	145,6	25,83	97	202
c-HDL (mg/dL)	60,2	13,55	36	92
c-LDL (mg/dL)	73,7	19,67	25	131
ApoA1 (mg/dL)	147	24,09	101	204
ApoB (mg/dL)	61,8	13,67	30	101
Apo A1/Apo B	0,42	0,11	0,2	0,7
TG (mg/dL)	58,4	21,79	20	123

Ningún control presentaba creatininemia fuera del rango de la normalidad para la edad ni tenía microalbuminuria. Dos controles no aportaron la muestra de orina 2 y 3 (controles 75 y 82) y otros 4 no aportaron la muestra de orina 3 (controles 40, 65, 73 y 80). El valor de albúmina/creatinina que se asignó a estos individuos fue el de la primera muestra, cuando era la única aportada; o la media aritmética de la primera y segunda, cuando faltaba la tercera. Los datos de función renal se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Datos de función renal en controles (n=41)

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
Crp (mg/dL)	0,62	0,15	0,34	0,90
FG por Schwartz (mL/min/1,73m ²)	106,88	14,89	81,22	143,70
Cro 24 h (mg/Kg/día)	20,45	4,57	12,70	34,95
CCr (mL/min/1,73m ²)	132,67	28,17	89,36	239
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
AU/Cro (µg/mg)	4	2,67	6,17	

5.1.1.3 Presión arterial clínica y por Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

La presión clínica fue normal-alta en 3 (controles 28, 52 y 73), con percentiles de PAS y PAD normales pero valor absoluto de PAS mayor o igual a 120 mmHg. No hubo ningún control con HTA clínica.

Tabla 9. Datos de presión arterial clínica en controles (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
PAS (mmHg)	100,6	12,01	80	131
Puntuación z PAS	-0,81	0,74	-2,04	1,24
PAD (mmHg)	53,1	10,10	35	77
Puntuación z PAD	-0,95	0,74	-2,12	0,91

En las Tablas 10 y 11 se resumen los valores medios de cada una de las variables exploradas con la MAPA y su desviación estándar. En la Tabla 12 se expresan las cargas de presión. En las Tablas 13 y 14 se agrupan los valores absolutos y porcentajes de los registros con medias \geq percentil 95 y cargas \geq 25%.

Tabla 10. Media de los parámetros obtenidos por MAPA en controles (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
PAS 24h	108,5	6,25	97	127
PAS actividad	111,5	6,99	101	134
PAS descanso	101,5	6,12	87	117
PAD 24h	62	3,90	55	70
PAD actividad	65,1	4,38	56	74
PAD descanso	54,7	4,75	42	68
PAM 24h	83,3	4,51	76	96
PAM actividad	86,2	5,08	78	101
PAM descanso	76,2	4,91	65	90
FC 24h	72,8	9,44	49	90
FC actividad	76,3	10,7	51	95
FC descanso	64	9,24	44	89
PP 24h	46,4	4,65	37	59
PP actividad	46,2	5,42	36	61
PP descanso	46,8	4,20	37	55

Presiones expresadas en mmHg, FC en lpm

Tabla 11. Desviación estándar de los parámetros obtenidos por MAPA en controles (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
DE PAS 24h	11,11	2,59	6,8	17,8
DE PAS actividad	9,95	2,88	5,2	15,4
DE PAS descanso	9,40	2,52	4,3	14,9
DE PAD 24h	9,43	1,64	6,2	13,3
DE PAD actividad	8,06	1,81	5,4	15,2
DE PAD descanso	7,33	1,65	4,8	10,7
DE PAM actividad	7,53	1,83	4,9	12,8
DE PAM descanso	7,24	1,46	3,7	10,5
DE FC 24h	11,06	3,25	5,4	19,5
DE FC actividad	9,65	2,90	4,7	17,8
DE FC descanso	6,66	2,67	2,4	13,2
DE PP 24h	9,74	2,45	5,3	14,3
DE PP actividad	9,87	2,79	4,9	15
DE PP descanso	8,43	2,93	4,3	18,4
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
DE PAM 24h	8,8	7,65	10,25	

Presiones expresadas en mmHg, FC en lpm

Tabla 12. Cargas de presión obtenidas por MAPA en controles (n=41).

Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Carga PAS 24h	4	2	13
Carga PAS actividad	3	0	9,5
Carga PAS descanso	7	0	14
Carga PAD 24h	6	2	12
Carga PAD actividad	2	0	7
Carga PAD descanso	7	0	18

Cargas expresadas en porcentajes

Tabla 13. Número y frecuencia de registros con medias \geq percentil 95 en controles (n=41).

Periodo	PAS		PAD	
	Total	Porcentaje (%)	Total	Porcentaje (%)
Actividad	0	0	0	0
Descanso	1	2,4	1	2,4
24h	0	0	0	0

Tabla 14. Número y frecuencia de registros con cargas \geq 25% en controles (n=41).

Periodo	Carga PAS		Carga PAD	
	Total	Porcentaje (%)	Total	Porcentaje (%)
Actividad	1	2,4	0	0
Descanso	5	12,2	2	4,9
24h	6	14,6	1	2,4

Si analizamos la clasificación establecida previamente, fueron normales 27 registros. No hubo ningún registro denominado “Hipertensión de bata blanca”, “Inclasificable número 2” ni “Hipertensión por MAPA”. El control 73, aunque presentaba unas medias y cargas normales, no se clasificó como “MAPA normal” al tener una presión normal-alta por clínica. Fueron “Prehipertenso por MAPA”

dos adolescentes (controles 28 y 52). Dos varones presentaban “Hipertensión enmascarada” (controles 30 y 74). En ambos se repitió el registro de MAPA porque en el inicial referían mal descanso nocturno. Tras un descanso normal persistían las mismas alteraciones. 9 fueron “Inclasificable número 1” (controles 26, 39, 51, 54, 56, 58, 70, 76, 79).

Los dos controles (controles 30 y 74) que presentaron medias de presión \geq percentil 95, uno de ellos fue para la PAS y otro para la PAD, ambos exclusivamente para el periodo descanso.

En cuanto al ritmo circadiano (categoría “Dipper”), no se observó para PAD y/o PAS en 24 controles. Si lo analizamos para cada uno de los componentes de la presión arterial, 16 no tenían ritmo exclusivamente para PAS (controles 25, 27, 29, 39, 40, 49, 59, 60, 68-71, 74, 76, 77 y 79) y 8 no tenían ritmo para PAS ni PAD (22, 26, 30, 56, 61, 73, 78 y 80). Los porcentajes de la clasificación del ritmo se reflejan en las Figuras 11 y 12. Los valores absolutos se reflejan en la Tabla 15.

Figura 11. Categorías de Dipper PAS en controles (n=41)

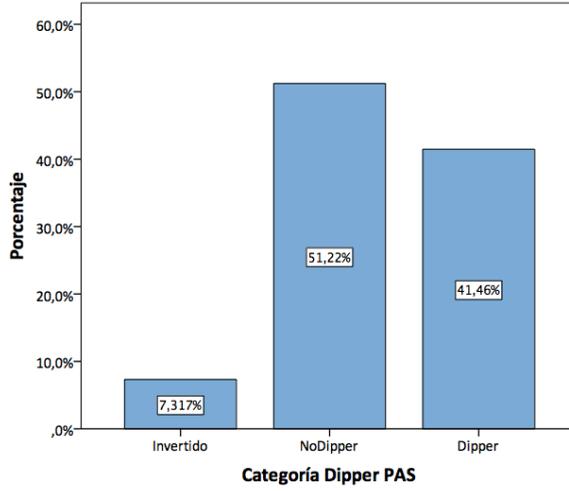


Figura 12. Categorías de Dipper PAD en controles (n=41)

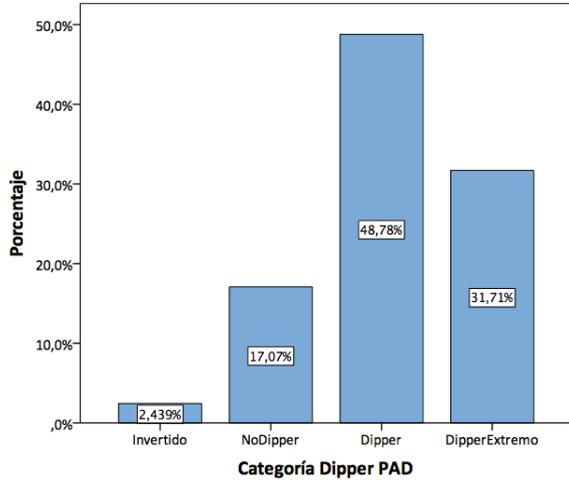


Tabla 15. Valor Dipper en controles (n=41)

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
Dipper PAS (%)	8,69	4,98	-5,3	17,8
Dipper PAD (%)	15,81	7,10	-3	33,8

Se objetivó otra alteración en el registro del MAPA además de la ausencia de ritmo circadiano de PAS y/o PAD en 8 controles (Tabla 16).

Tabla 16. Controles con otras alteraciones en el registro MAPA además de la ausencia de ritmo para PAS y/o PAD.

Control	Ritmo PAS	Ritmo PAD	Otra alteración en MAPA
26	Invertido	Invertido	
39	No Dipper	Dipper	
56	Invertido	No Dipper	
70	No Dipper	Dipper Extremo	Inclasificable número 1
76	No Dipper	Dipper	
79	No Dipper	Dipper	
30	Invertido	No Dipper	
74	No Dipper	Dipper	Hipertensión enmascarada

Los datos del análisis de series temporales de la PAM, según DFA (α) y según gráfico de Poincaré (em, EM, EX), se exponen en la Tabla 17.

Tabla 17. α y parámetros de la elipse derivada del gráfico de Poincaré de la PAM en controles (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
α	1,4844	0,0972	1,1925	1,6937
em (mmHg)	6,0726	1,2761	3,8430	9,7862
EM (mmHg)	11,1253	2,5313	6,6943	16,6470
EX	1,8931	0,5257	0,9375	3,4886

5.1.1.4 Análisis de la onda de pulso

En todos los controles la PAS central puntual fue menor al percentil 90 para los valores de referencia. Una niña presentó un valor de VOP puntual mayor al percentil 95 (control 24).

Tabla 18. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante determinación puntual en controles (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
VOP (m/seg)	4,34	0,28	3,8	5,1
PASc (mmHg)	91	6,46	76	105
PADc (mmHg)	61,6	6,48	50	76
PPc (mmHg)	29,4	5,79	20	47
FC (lpm)	75,6	13,00	50	102
AIx@75 (%)	18,58	11,35	-7	47

En las Tablas 19-21 se representan los datos del registro de 24 horas de velocidad de onda de pulso, presiones centrales (PASc, PADc, PPc), índice de aumento, presión de amplificación y de aumento, P1, P2 y AASI.

Tabla 19. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante registro de MAPA en controles. Período 24 horas.

Variable	n	Media	DE	Mínimo	Máximo
PASc (mmHg)	41	96,5	4,49	88	110
PADc (mmHg)	41	63,7	4,02	56	73
PPc (mmHg)	41	32,8	2,99	27	39
Alx@75(%)	41	17,16	6,59	4,5	30,9
Alx (%)	41	20,48	7,70	9,1	35,3
PAmp (mmHg)	41	13,7	3,42	8	24
P1 (mmHg)	41	90,2	5,26	81	105
P2 (mmHg)	41	96,7	4,53	88	110
AASI	38	0,466	0,190	-0,024	0,752

Variable	n	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
VOP (m/seg)	41	4,4	4,3	4,6
PAum (mmHg)	41	6	2	9

Tabla 20. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante registro de MAPA en controles. Período actividad (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
PASc (mmHg)	98	4,67	91	113
PADc (mmHg)	67,1	4,36	58	76
PPc (mmHg)	30,9	3,73	23	38
Alx@75 (%)	18,72	7,21	4,5	35,4
PAmp (mmHg)	15,4	4,15	9	28

Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
VOP (m/seg)	4,5	4,3	4,6

Tabla 21. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante registro de MAPA en controles. Período descanso (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
PASc (mmHg)	92,1	5,93	74	106
PADc (mmHg)	56	4,85	43	69
PPc (mmHg)	36,9	3,73	28	44
Alx@75 (%)	13,66	9,71	-0,9	34,5
PAmp (mmHg)	10,6	5,74	2	38
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
VOP (m/seg)	4,3	4,2	4,4	

Los valores del análisis de series temporales de las variables de rigidez arterial, según DFA (α) y según gráfico de Poincaré (em, EM, EX), se exponen en las Tablas 22 y 23

Tabla 22. α de variables de rigidez arterial en controles (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
α VOP	1,4791	0,0979	1,1704	1,6727
α PASc	1,4868	0,1025	1,1503	1,6685
α PADc	1,4888	0,0921	1,2710	1,7684
α Alx@75	1,4720	0,0773	1,3511	1,6444
α P1	1,4979	0,1004	1,1704	1,6751
α P2	1,4724	0,0931	1,2772	1,6944

Tabla 23. Parámetros de la elipse derivada del gráfico de Poincaré de variables de rigidez arterial en controles (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
em VOP	0,2567	0,0750	0,1528	0,4315
EM VOP	0,3921	0,0953	0,1528	0,6649
EX VOP	1,6004	0,4569	0,9601	2,8393
em PAsC	6,9613	1,9127	4,1533	12,1061
EM PAsC	10,8142	2,1311	6,2854	15,2215
EX PAsC	1,6376	0,4597	0,9070	2,6505
em PADc	5,3846	1,0457	3,0612	7,5331
EM PADc	11,8378	2,4953	7,2484	18,6828
EX PADc	2,2828	0,6760	1,2363	3,9934
em Alx@75	9,0899	2,3922	4,0080	14,2367
EM Alx@75	13,9233	2,6229	9,3708	19,8783
EX Alx@75	1,6416	0,5718	0,9142	3,8237
em P1	6,9588	1,9897	4,1917	12,8204
EM P1	10,9070	2,3898	5,1434	16,2157
em P2	6,9636	1,9151	4,1533	12,1061
EM P2	10,8136	2,1272	6,2854	15,1236
EX P2	1,6372	0,4597	0,9070	2,6505
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
EX P1	1,5049	1,2234	1,8868	

VOP en m/seg, presiones en mmHg, Alx@75 en %

5.1.1.5 Ultrasonidos

Los valores obtenidos se representan en la Tabla 24.

Tabla 24. Grosor de íntima-media en carótida y diámetro del vaso en controles.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
cGIM medio (μ m)	440,9	57,56	306,3	551,5
Diámetro medio (mm)	5,83	0,45	4,85	6,74

5.1.2 Diabéticos

5.1.2.1 *Características generales*

La población pediátrica (6-19 años) afecta de diabetes tipo 1 del Departamento de Salud 4 la constituyen 56 individuos. De ellos 13 no cumplieron los criterios de inclusión (5 fueron menores de seis años de edad, 2 presentaban menos de un año de evolución de la enfermedad, 4 no habían realizado los controles mínimos exigidos, 2 no se atendían o habían atendido en la Unidad de Diabetes del área) y 2 rechazaron participar en el estudio. Por lo tanto la muestra fue de 41 pacientes (29 varones).

Eran caucásicos 39 pacientes y 2 de origen árabe. La edad fue de $13,6 \pm 4,0$ años (rango de 6 a 20 años), con un tiempo de evolución de la enfermedad de $6,4 \pm 3,9$ años (rango de 1 a 14,3 años). Las características de forma de diagnóstico y complicaciones agudas durante su evolución se detallan en la Tabla 25

Tabla 25. Diagnóstico de diabetes y complicaciones agudas (n=41)

Variable		Frecuencia	Porcentaje
Cetoacidosis al diagnóstico	Sí	11	26,8
	No	29	70,7
	No consta	1	2,4
Autoinmunidad al diagnóstico	Sí	24	58,5
	No	8	19,5
	No consta	9	22
Cetoacidosis en la evolución	Sí	1	2,4
	No	40	97,6
Hipoglucemia en la evolución	Sí	10	24,4
	No	31	75,6

Respecto a la insulinoterapia (Tabla 26), 39 pacientes se trataban con un régimen basal-bolo con análogos de acción rápida y lenta, un paciente con pauta de dos dosis de NPH y análogo de acción rápida, y otro con infusor continuo de insulina subcutánea. Ningún paciente recibía otro tipo de tratamiento farmacológico diferente a la insulina.

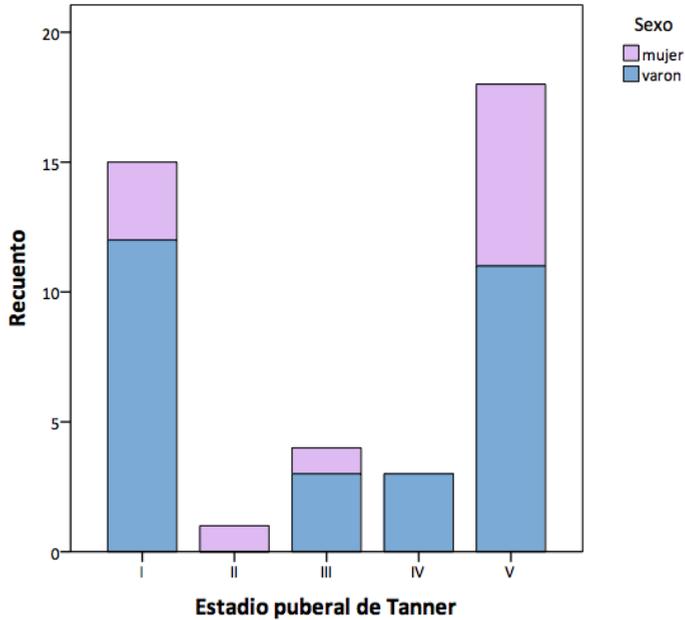
Tabla 26. Insulinoterapia (n=41)

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
Dosis total de insulina (UI/Kg/día)	0,88	0,28	0,4	1,5
Insulina lenta (%)	47,6	13,58	0	73
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Índice de sensibilidad (mg/dL)	36	28	80	

Dos pacientes fumaban marihuana (casos 11 y 35). Había antecedentes de hipertensión y de enfermedad cardiovascular precoz en familiares de primer grado en 20 y 5 casos, respectivamente. De éstos últimos, 4 tenían el antecedente de HTA (pacientes 1, 4, 13 y 48).

El estadio puberal de Tanner se representa en la Figura 13.

Figura 13. Estadio puberal de Tanner en diabéticos (n=41).



Dos casos tenían sobrepeso (casos 10 y 53) y otras dos mujeres obesidad (casos 15 y 64). En tres de ellos el percentil de perímetro de cintura era mayor de 95 (pacientes 15, 53, 64). Otros tres pacientes con percentil de perímetro de cintura mayor del 95 tenían un IMC normal (pacientes 3, 8, 42). Los datos de somatometría se describen en la Tabla 27.

Tabla 27. Somatometría en diabéticos (n=41)

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
Peso (Kg)	51,51	17,99	19	84,5
Talla (cm)	155,53	19,00	113,5	184
Puntuación z talla	-0,143	0,790	-1,84	1,77
IMC (Kg/m ²)	20,44	3,712	14,75	29,51
Puntuación z IMC	0,029	0,879	-1,38	2,88
Perímetro cintura (cm)	70,83	11,02	49	98
Puntuación z perímetro brazo	0,387	0,993	-1,5	2,09
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Puntuación z peso	-0,21	-0,68	0,60	
Puntuación z perímetro cintura	0,07	-0,35	0,79	
Perímetro del brazo (cm)	26	21	28	

5.1.2.2 Control metabólico

La media de HbA1c durante toda la evolución de la enfermedad, en el último año y al inicio del estudio era de 7,4%, 7,6% y 7,8%, respectivamente. La mediana de la desviación estándar de la HbA1c desde el diagnóstico de la diabetes era de 0,56 y en el último año de 0,42 (Tabla 28).

Tabla 28. Evolución de la HbA1c en diabéticos (n=41)

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
HbA1c toda enfermedad (%)	7,43	0,81	5,8	8,8
HbA1c último año (%)	7,59	1,16	5,8	10,8
HbA1c inicio estudio (%)	7,78	0,99	5,9	10
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
DE HbA1c toda enfermedad (%)	0,56	0,45	0,87	
DE HbA1c último año (%)	0,42	0,29	0,48	

Se categorizó el control metabólico medido por la HbA1c en base a dos criterios. Uno de ellos fue la clasificación de la ADA (87), por la que se establecieron tres grupos: control metabólico bueno (HbA1c <7.5%), aceptable (HbA1c 7,5-8,5%) e insuficiente (HbA1c >8,5%). El

segundo criterio se realizó en base a la publicación de Lind *et al* (3) que analiza el exceso de mortalidad en DM1. Según ello establecimos dos grupos, los que tenían HbA1c menor o igual a 6,9% y los de más de 6,9%. Los valores absolutos y porcentajes se exponen en las Tablas 29 y 30 y en las Figuras 14 - 16.

Tabla 29. Clasificación de los diabéticos según el valor de HbA1c, criterio ADA 2014. Valores absolutos (n=41).

Grupo	HbA1c toda la evolución	HbA1c último año	HbA1c inicio estudio
<7,5%	20	21	17
7,5-8,5%	14	12	18
>8,5%	7	8	6

Figura 14. Clasificación de los diabéticos según el valor de HbA1c de toda la evolución de la enfermedad, criterio ADA 2014. Porcentajes (n=41).

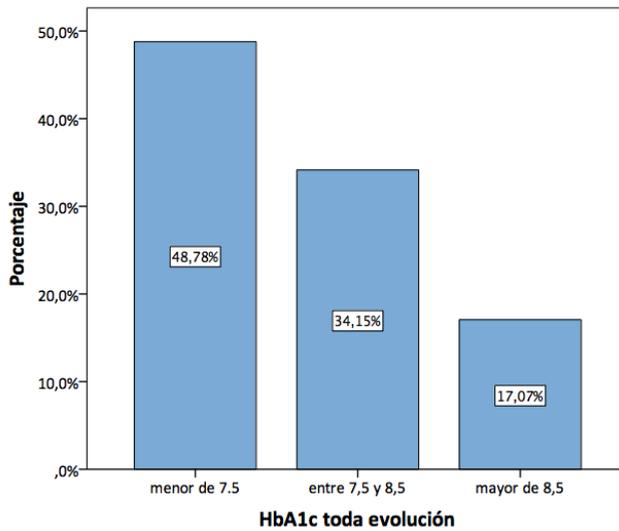


Figura 15. Clasificación de los diabéticos según el valor de HbA1c del último año, criterio ADA 2014. Porcentajes (n=41).

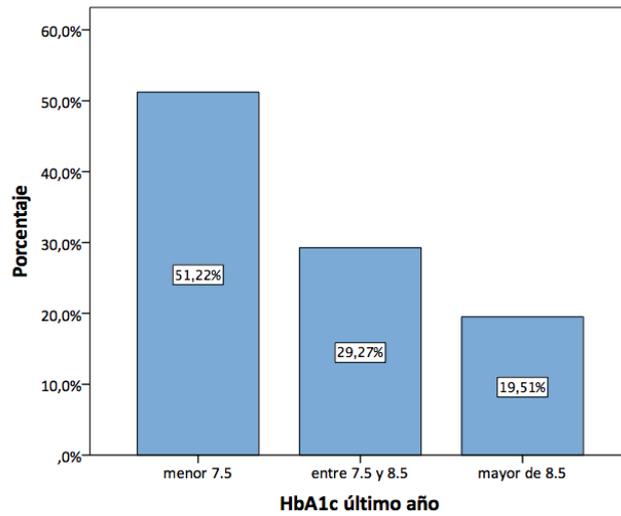


Figura 16. Clasificación de los diabéticos según el valor de HbA1c al inicio del estudio, criterio ADA 2014. Porcentajes (n=41).

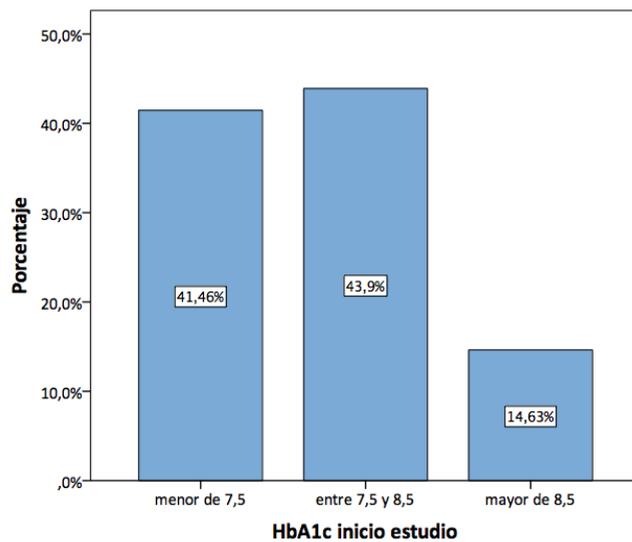


Tabla 30. Clasificación de los diabéticos según el valor de HbA1c, criterio publicación de Lind *et al.* Valores absolutos y porcentajes (n=41).

Grupo	HbA1c toda evolución	HbA1c último año	HbA1c inicio estudio
≤6,9%	10 (24,4%)	12 (29,3%)	9 (22%)
>6,9%	31 (75,6%)	29 (70,7%)	32 (78%)

Valor absoluto (porcentaje)

De los 41 pacientes uno de ellos no aportó los datos de autocontrol de las 12 semanas previas al estudio. El resto realizaron una media de 4,9 mediciones/día, la glucemia media fue de 162,9 mg/dL con una DE media de 79,22 mg/dL y media de CV de 48,6% (Tabla 31). Según el CV de este período un 92,5% presentaban aumento de variabilidad.

El análisis de los datos del glucómetro que coinciden con los días del análisis del sensor de glucosa intersticial mostró los siguientes resultados. Realizaron 6,26 mediciones/día, la glucemia media fue de 169 mg/dL con una DE media de 69,44 mg/dL, media del CV 40,88% e índice MAGE medio de 6,82 mmol/L (Tabla 31). Se observó elevada variabilidad según el índice MAGE en el 97,6% y según el CV en el 43,9%.

Tabla 31. Datos obtenidos por glucómetro.

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
GLUCÓMETRO PREVIO AL ESTUDIO (n=40)				
Número mediciones/día	4,9	1,56	2	9,2
Media glucemia (mg/dL)	162,9	34,94	84	270
DE glucemia (mg/dL)	79,22	19,49	43	122
CV (%)	48,67	7,4	37	68
GLUCÓMETRO SEMANA ESTUDIO (n=41)				
Número mediciones/día	6,26	1,67	3	10,33
Media glucemia (mg/dL)	169	35,99	99,14	255,69
DE glucemia (mg/dL)	69,44	25,01	30,34	177,14
CV (%)	40,88	9,53	23,27	69,28
MAGE (mmol/L)	6,82	2,86	2,78	18,25

El caso 44 presentó una interrupción del registro de glucosa durante 24 horas por lo que se colocó un nuevo sensor que mantuvo durante 5 días. Para el análisis de los datos de dicho paciente se recogieron las determinaciones de las 24 horas del día 1 (lo estipulado por protocolo), coincidentes con la realización del MAPA, y los días 2 y 3 del nuevo sensor. Este paciente no se incluyó en el análisis de series temporales de glucosa.

El análisis de los datos obtenidos con el sensor de glucosa intersticial ofreció los siguientes resultados (Tabla 32). La mediana de mediciones fue 846 para las 72 horas consecutivas de registro. La media de glucosa fue de 179,2 mg/dL con una DE media de 68,55 mg/dL, media de CV de 38,85%, MAGE medio de 7,18 mmol/L y CONGA medio de 8,35 mmol/L.

Todos los pacientes presentaban elevada variabilidad según el índice MAGE, el 92,7% según el índice CONGA y el 43,9% según el CV.

Tabla 32. Datos obtenidos con sensor glucosa intersticial (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
Media glucosa (mg/dL)	179,2	33,79	111,69	255,45
DE glucosa (mg/dL)	68,55	14,34	37,85	95
CV (%)	38,85	7,99	24,29	54
MAGE (mmoL/L)	7,18	2,03	4,07	11,76
CONGA (mmoL/L)	8,35	1,65	4,79	12,08
Cuartil 25 (mg/dL)	124,3	28,87	73	193
Cuartil 75 (mg/dL)	226,4	42,43	130	320
Rango intercuartílico (mg/dL)	102	26,36	44	168
Medidas 70-140 mg/dL (%)	31,71	14,22	5,10	68,8
Medidas >140 mg/dL (%)	63,31	17,96	20	94,9
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Número mediciones por sensor	846	815,5	863	
Medidas <70 mg/dL (%)	3,6	0,8	8,1	

El análisis de series temporales de glucosa, según DFA (α) y según gráfico de Poincaré (em, EM, EX), se expone en la Tabla 33. Se apreció, según el coeficiente alfa, complejidad elevada en el 32,5% y baja en el 67,5%.

Tabla 33. α y parámetros derivados del análisis de la elipse asociada al gráfico de Poincaré para la curva de glucosa intersticial (n=40).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
α	1,539	0,076	1,360	1,652
em (mg/dL)	5,093	1,073	3,134	7,578
EM (mg/dL)	98,753	23,493	53,438	155,10
EX	19,769	4,935	12,564	41,026

5.1.2.3 Datos de exámenes de laboratorio

Dos mujeres presentaron cifra de colesterol total >200 mg/dL, ambas con c-LDL mayor de 130 mg/dL y apolipoproteína B mayor de 110 mg/dL

(pacientes 53 y 64). Una de ellas además presentó valor de triglicéridos mayor de 130 mg/dL (paciente 53). En ambas el valor de c-HDL y de apolipoproteína A fue normal. Seis casos con niveles de colesterol total, c-HDL, apolipoproteínas A y B y triglicéridos normales presentaron un valor de c-LDL entre 100-130 mg/dL (pacientes 5, 15, 31, 42, 43 y 48). Los datos de perfil lipídico se resumen en la Tabla 34.

Tabla 34. Datos de perfil lipídico en diabéticos (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
CT (mg/dL)	154,4	36,37	101	293
c-HDL (mg/dL)	61,7	15,61	37	96
c-LDL (mg/dL)	81,7	30,91	41	219
ApoA1 (mg/dL)	155,1	22,27	120	200
ApoB (mg/dL)	69,8	24,98	38	173
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
TG (mg/dL)	46	33	68	
Apo A1/Apo B	0,40	0,35	0,50	

5.1.2.4 Microangiopatía

Ningún paciente presentó datos de retinopatía en la fotografía fúndica ni de neuropatía por la anamnesis y exploración clínica.

Todos los paciente presentaron una creatininemia dentro del rango de la normalidad para la edad. El FG calculado por Schwartz fue menor de 75 mL/min/1.73m² en dos pacientes (casos 11 y 55), lo que no se constató mediante el aclaramiento de creatinina. Tres diabéticos (casos 53, 63 y 67) no aportan la tercera muestra de orina. En ellos el valor que se asignó del cociente albúmina/creatinina fue la media aritmética de los cocientes de la primera y segunda muestra orina. Se observó

microalbuminuria en 4 casos (pacientes 19, 37, 46 y 62), todos de manera intermitente.

Tabla 35. Datos de función renal en diabéticos (n=41)

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
Crp (mg/dL)	0,65	0,18	0,32	0,98
FG por Schwartz (mL/min/1,73m ²)	104,81	22,98	69,26	171,77
Cro 24h (mg/Kg/día)	20,82	4,69	11	34,89
CCr (mL/min/1,73m ²)	136,06	29,15	95,53	195,47
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
AU/Cro (µg/mg)	4,33	3	7,5	

5.1.2.5 Presión arterial clínica y por Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

Presentaron presión arterial normal-alta 4 casos (pacientes 2, 8, 47, 55). La PAS clínica del paciente 47 estaba entre el percentil 90-95 con una PAD menor al percentil 90. Los otros tres casos tenían percentiles normales pero el valor absoluto de PAS era ≥ 120 mmHg. Hubo un caso de HTA clínica (paciente 15). Datos reflejados en la Tabla 36.

Tabla 36. Datos de presión arterial clínica en diabéticos (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
PAS (mmHg)	104,3	10,31	87	129
Puntuación z PAS	-0,43	0,90	-2,68	1,38
PAD (mmHg)	52,9	12,23	37	84
Puntuación z PAD	-0,95	0,93	-2,44	1,70

Un caso se retiró del análisis del registro de MAPA por no cumplir los criterios requeridos (paciente 38). En las Tablas 37 y 38 se resumen los valores medios de cada una de las variables exploradas con la MAPA y su desviación estándar. En la Tabla 39 se expresan las cargas de presión.

En las Tablas 40 y 41 se agrupan los valores absolutos y porcentajes de los registros con medias \geq percentil 95 y con cargas \geq 25%.

Tabla 37. Media de los parámetros obtenidos por MAPA en diabéticos (n=40).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
PAS 24h	113,4	7,78	98	127
PAS actividad	116,7	7,89	102	135
PAS descanso	105,8	8,50	89	126
PAD 24h	65,1	5,65	56	80
PAD actividad	68,8	6,39	57	87
PAD descanso	56,9	5,25	48	70
PAM 24h	87,2	6,04	76	102
PAM actividad	90,7	6,32	80	109
PAM descanso	79,4	6,16	67	95
FC 24h	73,2	8,56	52	89
FC actividad	76,8	9,31	53	95
FC descanso	64,4	8,72	47	83
PP 24h	48,2	6,23	36	66
PP actividad	47,9	6,38	36	66
PP descanso	48,29	6,23	36	66

Presiones expresadas en mmHg, FC en lpm

Tabla 38. Desviación estándar de los parámetros obtenidos por MAPA en diabéticos (n=40).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
DE PAS 24h	12,64	2,62	8,1	19,8
DE PAS actividad	11,81	3,03	7,4	20,2
DE PAS descanso	9,57	2,61	5,2	18,7
DE PAD 24h	10,9	1,74	7,8	14,7
DE PAD actividad	9,61	2,08	7,1	15,4
DE PAD descanso	7,69	1,77	4,1	12,4
DE PAM 24h	10,40	1,85	6	14
DE PAM actividad	9,02	2,10	5,3	13,6
DE PAM descanso	7,50	1,90	4,2	12
DE FC 24h	11,21	3,06	5,6	18,1
DE FC actividad	9,91	2,75	5,1	17,3
DE FC descanso	6,72	2,12	2,8	11,3
DE PP 24h	10,7	3,19	4,8	23
DE PP actividad	11,26	3,51	3,8	25
DE PP descanso	8,26	2,87	4	14,1

Presiones expresadas en mmHg, FC en lpm

Tabla 39. Cargas de presión obtenidas por MAPA en diabéticos (n=40).

Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Carga PAS 24h	17,4	4	34
Carga PAS actividad	11,5	3	26,75
Carga PAS descanso	12,5	0	26,5
Carga PAD 24h	14	7	23,5
Carga PAD actividad	8	3	17,5
Carga PAD descanso	12	6	25

Cargas expresadas en porcentajes

Tabla 40. Número y frecuencia de registros con medias de \geq percentil 95 en diabéticos (n=40).

Periodo	PAS		PAD	
	Total	Porcentaje (%)	Total	Porcentaje (%)
Actividad	4	10	1	2,5
Descanso	3	7,5	4	10
24h	6	15	2	5

Tabla 41. Número y frecuencia de registros con cargas \geq 25% en diabéticos (n=40).

Periodo	Carga PAS		Carga PAD	
	Total	Porcentaje (%)	Total	Porcentaje (%)
Actividad	11	27,5	6	15
Descanso	9	22,5	9	22,5
24h	11	27,5	9	22,5

No fueron normales 22 registros de MAPA. El caso 8, aunque presentaba unas medias y cargas normales, no se clasificó como “MAPA normal” al tener una presión normal-alta por clínica. El caso 2 fue “Prehipertenso por MAPA”. El caso 47 tenía un registro alterado en cuanto a medias y cargas, mayor de percentil 95 y mayor del 25%

respectivamente, pero como su presión clínica era normal-alta no se clasificó como “Hipertenso por MAPA”. El único registro de hipertensión por MAPA fue “Hipertensa grave por MAPA” (paciente 15). Presentaron “Hipertensión enmascarada” 5 casos (pacientes 12, 14, 31, 37, 45). 13 casos fueron “Inclasificable número 1” (pacientes 3-7, 9, 11, 13, 33, 34, 48, 53, 62). No hubo ningún registro denominado “Hipertensión de bata blanca” ni “Inclasificable número 2”.

Fueron 7 los pacientes que presentaron medias de presión \geq percentil 95 (17,5%). La distribución según los periodos de tiempo y componente de presión se reflejan en la Tabla 42.

Tabla 42. Distribución de medias de presión según periodo de tiempo y componente de presión en los diabéticos con medias \geq percentil 95 (n=7).

Número de caso	PAS 24h	PAS act	PAS des	PAD 24h	PAD act	PAD des
12	↑	N	N	N	N	N
14	↑	↑	↑	N	N	↑
15	↑	N	↑	↑	N	↑
31	↑	↑	N	N	N	N
37	N	↑	N	↑	↑	↑
45	↑	↑	N	N	N	N
47	↑	N	↑	N	N	↑

act: actividad, des: descanso; ↑: \geq percentil 95; N: <percentil 95

Si analizamos de forma exclusiva el periodo actividad y descanso, presentaban valores elevados de media de presión de manera aislada para el día los casos 31 y 45, sólo para la noche los casos 15 y 47, y para ambos periodos los casos 14 y 37.

En cuanto al ritmo circadiano (categoría “Dipper”), no lo presentaban para la PAS y/o PAD en 20 casos. Si lo analizamos para cada uno de los componentes de la presión arterial, 16 no tenían ritmo exclusivamente para PAS (casos 3, 5-9, 11, 14, 15, 32, 34, 42, 43, 53, 63, 64, 67), uno no tenía ritmo exclusivamente para PAD (caso 46) y tres no tenían ritmo para PAS ni PAD (casos 6, 41 y 47). Los datos de la clasificación del ritmo se reflejan en las Figuras 17 y 18. Los valores absolutos se reflejan en la Tabla 43.

Figura 17. Categorías de Dipper PAS en diabéticos (n=40)

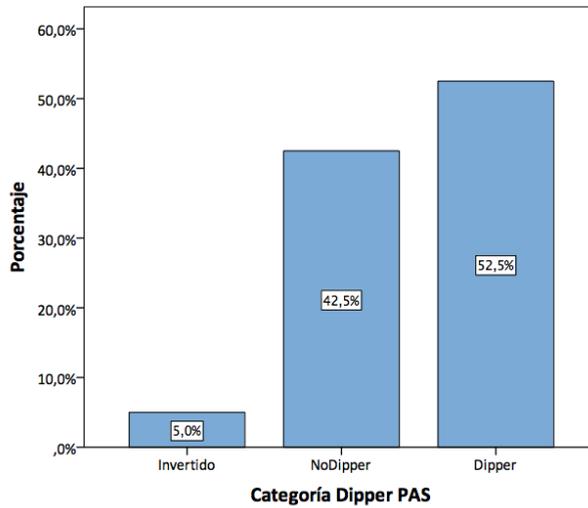


Figura 18. Categorías de Dipper PAD en diabéticos (n=40)

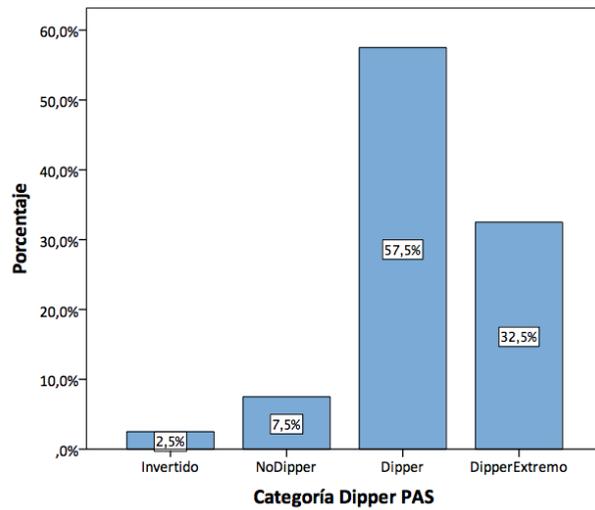


Tabla 43. Valor Dipper en diabéticos (n=40)

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
Dipper PAS (%)	9,32	4,81	-2,3	18,7
Dipper PAD (%)	17,13	6,42	-1,1	28,6

Se objetivó otra alteración en el registro del MAPA además de la ausencia de ritmo circadiano para PAS y/o PAD en 11 casos (Tabla 44).

Tabla 44. Diabéticos con otras alteraciones en el registro MAPA además de la ausencia de ritmo para PAS y/o PAD

Paciente	Ritmo PAS	Ritmo PAD	Otra alteración del MAPA
3	Invertido	Dipper	
5	No Dipper	Dipper	
6	No Dipper	Invertido	
7	No Dipper	Dipper	Inclasificable número 1
9	No Dipper	Dipper	
11	No Dipper	Dipper	
34	No Dipper	Dipper	
53	No Dipper	Dipper	
14	No Dipper	Dipper	HTA enmascarada
15	No Dipper	Dipper	HTA grave por MAPA
47	Invertido	No Dipper	Medias >p95 y cargas >25%

En el análisis de series temporales de la PAM (Tabla 45) no se incluyeron los datos de dos diabéticos, el paciente 38 por no tener suficiente número de lecturas y el 62 por dificultades en la interpolación de la curva.

Tabla 45. α y parámetros derivados del análisis de la elipse asociada al gráfico de Poincaré para la PAM en diabéticos (n=39)

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
α	1,5231	0,0972	1,3693	1,7187
em (mmHg)	6,6318	1,3652	4,2958	10,4180
EM (mmHg)	13,0288	2,4988	6,9330	17,6188
EX	1,9946	0,3414	1,3712	2,5789

5.1.2.6 Análisis de la onda de pulso

En cuatro casos el valor de VOP puntual fue mayor del percentil 90 para los valores de referencia pero todos menores al percentil 95 (pacientes 5, 10, 11, 15). En una mujer el valor de PAsC puntual estaba entre el percentil 90 y 95 para los de referencia (caso 14) y en otra por encima del percentil 95 (caso 15). En la Tabla 46 se resumen las medidas puntuales de la onda de pulso.

Tabla 46. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante determinación puntual en diabéticos (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
VOP (m/seg)	4,52	0,36	3,8	5,3
PAsC (mmHg)	96,9	8,74	79	117
PADc (mmHg)	63,6	7,94	52	80
PPc (mmHg)	33,3	6,33	21	45
FC (lpm)	75,5	11,80	52	100
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Alx@75 (%)	16	11	28	

En las Tablas 47-49 se representan los datos del registro de 24 horas de velocidad de onda de pulso, presiones centrales (PAsC, PADc, PPc), índice de aumento, presión de amplificación y de aumento, P1, P2 y AASI.

Tabla 47. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante registro de MAPA en diabéticos. Período 24 horas.

Variable	n	Media	DE	Mínimo	Máximo
VOP (m/seg)	41	4,62	0,28	4	5,1
PASc (mmHg)	41	101,3	7,34	88	116
PADc (mmHg)	41	66,8	5,84	57	82
PPc (mmHg)	41	34,7	4,77	26	45
Alx@75(%)	41	18,17	7,27	7,2	34,4
Alx (%)	41	20,89	6,88	9	40
PAmp (mmHg)	41	14,1	3,55	9	25
P1 (mmHg)	41	94,1	7,07	80	107
P2 (mmHg)	41	101,2	7,54	86	116
AASI	38	0,48	0,21	-0,013	0,947
Variable	n	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
PAum (mmHg)	41	6	5	8	

Tabla 48. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante registro de MAPA en diabéticos. Período actividad (n=41)

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
VOP (m/seg)	4,69	0,27	4,1	5,2
PASc (mmHg)	103,2	7,34	89	120
PADc (mmHg)	70,9	6,66	59	91
PPc (mmHg)	32,2	5,23	24	43
Alx@75 (%)	19,96	8,63	6,4	37
PAmp (mmHg)	16,2	4,01	10	29

Tabla 49. Parámetros de onda de pulso obtenidos mediante registro de MAPA en diabéticos. Período descanso (n=41).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
VOP (m/seg)	4,47	0,33	3,9	5,1
PASc (mmHg)	97,5	8,89	82	117
PADc (mmHg)	58,2	5,28	49	72
PPc (mmHg)	39,8	6,94	29	52
Alx@75 (%)	14,7	7,45	2,3	30,9
PAmp (mmHg)	9,6	4,13	3	22

Para el análisis de series temporales de las variables de rigidez (Tablas 50 y 51) se excluyó al paciente 62 porque por dificultades en la interpolación de la curva.

Tabla 50. α de variables de rigidez arterial en diabéticos (n=40).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
α VOP	1,4798	0,0650	1,3731	1,5981
α PASC	1,4870	0,0759	1,3190	1,6297
α PADc	1,5136	0,0841	1,3310	1,6765
α Alx@75	1,4929	0,0563	1,3785	1,6106
α P1	1,5205	0,0731	1,3749	1,6819
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
α P2	1,4049	1,3772	1,5079	

Tabla 51. Parámetros de la elipse derivada del gráfico de Poincaré de variables de rigidez arterial en diabéticos (n=40).

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
em VOP	0,2888	0,0720	0,1802	0,5450
EX VOP	1,6694	0,4057	0,9334	2,7086
em PASC	7,7662	1,5163	4,6770	11,7826
EM PASC	12,6911	2,9466	7,3914	19,4028
EX PASC	1,6688	0,4103	0,9162	2,5721
em PADc	6,6986	1,2326	4,1727	10,0253
EM PADc	13,9296	2,5399	10,2382	20,4231
EX PADc	2,1179	0,4119	1,4527	2,9683
em Alx@75	9,5617	1,8772	5,3163	12,9962
EM Alx@75	13,9754	2,6000	9,9201	20,6719
EX Alx@75	1,5085	0,3657	1,0006	2,4678
em P1	7,6337	1,6716	4,5896	11,7237
EM P1	12,5516	2,7528	7,4857	18,0602
EX P1	1,6878	0,4059	0,9962	2,6861
em P2	7,7617	1,5189	4,6770	11,7794
EM P2	12,6887	2,9277	7,3913	19,0710
EX P2	1,6700	0,4111	0,9162	2,5911
Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
EM VOP	0,4416	0,3687	0,5616	

VOP expresada en m/seg, presiones en mmHg,

5.1.2.7 Ultrasonidos

Los datos se exponen en la Tabla 52.

Tabla 52. Grosor de íntima-media en carótida y diámetro del vaso en diabéticos.

	Media	SD	Mínimo	Máximo
cGIM medio (μm)	442,9	61,53	344,8	638,5
Diámetro medio (mm)	5,79	0,38	4,96	6,49

5.2 ESTUDIO ANALÍTICO

5.2.1 Comparación entre grupo de diabéticos y grupo control.

5.2.1.1 *Características generales*

No hubo diferencias entre los diabéticos y los controles en cuanto a los antecedentes familiares de primer grado de HTA y enfermedad cardiovascular precoz, edad, sexo, estadio puberal y datos antropométricos excepto el perímetro de cintura, que fue significativamente mayor en los diabéticos. La comparación de datos de somatometría se expone en la Tabla 53.

Tabla 53. Comparación de datos de somatometría entre diabéticos y controles.

Variable	Diabéticos	Controles	p-valor
Peso (Kg)	51,51 (17,99)	47, 58 (16,28)	0,302
Puntuación z peso [‡]	-0,268 (0,846)	-0,235 (0,762)	0,223
Talla (cm)	155,53 (19,00)	154,92 (19,11)	0,883
Puntuación z talla	-0,143 (0,790)	-0,006 (0,856)	0,455
IMC (Kg/m ²)	20,44 (3,712)	19,13 (2,90)	0,079
Puntuación z IMC [‡]	0,029 (0,879)	-0,290 (0,670)	0,089
Perímetro cintura (cm)	70,83 (11,02)	66,34 (8,79)	0,045
Puntuación z perímetro cintura	0,391 (1,19)	-0,215 (0,692)	0,054 [#]
Perímetro del brazo (cm)	0,387 (0,993)	23,3 (3,83)	0,110 [#]
Puntuación z perímetro brazo	0,387 (0,993)	0,04 (0,928)	0,107

Valores expresados como media (DE); [‡] variable transformada a logaritmo neperiano; [#]U de Mann-Whitney

5.2.1.2 Datos de laboratorio

No hubo diferencias significativas en ninguna de las medias del perfil lipídico entre diabéticos y controles ni en el porcentaje de alteraciones lipídicas (Tabla 54).

Tabla 54. Comparación de datos perfil lipídico entre diabéticos y controles.

Variable	Diabéticos	Controles	p-valor
CT (mg/dL)	154,4 (36,37)	145,6 (25,83)	0,209
c-HDL (mg/dL)	61,7 (15,61)	60,2 (13,55)	0,635
c-LDL (mg/dL)	81,7 (30,91)	73,7 (19,67)	0,163
ApoA1 (mg/dL)	155,1(22,27)	147 (24,09)	0,119
ApoB (mg/dL)	69,8 (24,98)	61,8 (13,67)	0,073
ApoA1/ApoB	0,45 (0,16)	0,42 (0,11)	0,650 [#]
TG (mg/dL) [‡]	54,27 (31,00)	58,4 (21,79)	0,177

Valores expresados como media (DE); [‡] variable transformada a logaritmo neperiano;

Tampoco hubo diferencias en los parámetros analíticos en sangre y orina de función renal (Tabla 55).

Tabla 55. Comparación de datos de función renal entre diabéticos y controles.

Variable	Diabéticos	Controles	p-valor
Crp (mg/dL)	0,65 (0,18)	0,62 (0,15)	0,409
FG por Schwartz (mL/min/1,73m ²)	104,81 (22,98)	106,88 (14,89)	0,631
Cro 24 h (mg/Kg/día)	20,82 (4,69)	20,45 (4,57)	0,717
CCr (mL/min/1,73m ²)	136,06 (29,15)	132,67 (28,17)	0,594
AU/Cro (µg/mg) [‡]	7,62 (11,31)	5,13 (3,54)	0,631

Valores expresados como media (DE); [‡] variable transformada a logaritmo neperiano;

5.2.1.3 Presión arterial clínica y por Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

No hubo diferencias significativas en las medias ni en las categorías de presión arterial clínica entre diabéticos y controles (Tabla 56).

Tabla 56. Comparación de medias de presión arterial clínica entre diabéticos y controles.

Variable	Diabéticos	Controles	p-valor
PAS (mmHg)	104,3 (10,31)	100,6 (12,01)	0,130
Puntuación z PAS	-0,43 (0,90)	-0,81 (0,71)	0,077
PAD (mmHg)	52,9 (12,23)	53,1 (10,10)	0,930
Puntuación z PAD	-0,95 (0,93)	-0,95 (0,74)	0,765

Valores expresados como media (DE)

En el registro de MAPA, las medias de PAS, PAD y PAM para todos los períodos (24 horas, actividad y descanso) fueron significativamente mayores en los diabéticos que en los controles. Aunque la FC y la PP fueron mayores en diabéticos para todos los períodos, la diferencia sólo fue significativa para la PP en el período de descanso (Tablas 57 y 58). En cuanto a la desviación estándar de estos parámetros, fue mayor en diabéticos y alcanzó significación estadística la de la PAS, PAD y PAM del período de 24 horas y actividad (Tablas 59 y 60).

Tabla 57. Comparación medias de variables de MAPA entre diabéticos y controles (I).

Variable	Diabéticos	Controles	p-valor
PAS 24h	113,4 (7,78)	108,5 (6,25)	0,020
PAS actividad	116,7 (7,89)	111,5 (6,99)	0,020
PAS descanso	105,8 (8,50)	101,5 (6,12)	0,010
PAD 24h	65,1 (5,65)	62 (3,90)	0,005
PAD actividad	68,8 (6,39)	65,1 (4,38)	0,003
PAD descanso	56,9 (5,25)	54,7 (4,75)	0,048
PAM 24h	87,2 (6,04)	83,3 (4,51)	0,001
PAM actividad	90,7 (6,32)	86,2 (5,08)	0,001
PAM descanso	79,4 (6,16)	76,2 (4,91)	0,010

Valores expresados como media (DE), presión arterial expresada en mmHg

Tabla 58. Comparación medias de variables de MAPA entre diabéticos y controles (II).

Variable	Diabéticos	Controles	p-valor
FC 24h	73,2 (8,56)	72,8 (9,44)	0,826
FC actividad	76,8 (9,31)	76,3 (10,7)	0,818
FC descanso	64,4 (8,72)	64 (9,24)	0,845
PP 24h	48,2 (6,23)	46,4 (4,65)	0,126
PP actividad	47,9 (6,38)	46,2 (5,42)	0,189
PP descanso	48,29 (6,23)	46,8 (4,20)	0,041

Valores expresados como media (DE), presión arterial expresada en mmHg, FC en lpm

Tabla 59. Comparación de la desviación estándar de las variables de MAPA entre diabéticos y controles (I).

Variable	Diabéticos	Controles	p-valor
DE PAS 24h	12,64 (2,62)	11,11 (2,59)	0,010
DE PAS actividad	11,81 (3,03)	9,95 (2,88)	0,005
DE PAS descanso	9,57 (2,61)	9,40 (2,52)	0,764
DE PAD 24h	10,9 (1,74)	9,43 (1,64)	0,001
DE PAD actividad	9,61 (2,08)	8,06 (1,81)	0,001
DE PAD descanso	7,69 (1,77)	7,33 (1,65)	0,343
DE PAM 24h [¥]	10,40 (1,85)	9,029 (1,71)	0,001
DE PAM actividad	9,02 (2,10)	7,53 (1,83)	0,001
DE PAM descanso	7,50 (1,90)	7,24 (1,46)	0,493

Valores expresados como media (DE), presión arterial expresada en mmHg; [¥]variable transformada a logaritmo neperiano

Tabla 60. Comparación de la desviación estándar de las variables de MAPA entre diabéticos y controles (II).

Variable	Diabéticos	Controles	p-valor
DE FC 24h	11,21 (3,06)	11,06 (3,25)	0,840
DE FC actividad	9,91 (2,75)	9,65 (2,90)	0,678
DE FC descanso	6,72 (2,12)	6,66 (2,67)	0,906
DE PP 24h	10,7 (3,19)	9,74 (2,45)	0,131
DE PP actividad	11,26 (3,51)	9,87 (2,79)	0,050
DE PP descanso	8,26 (2,87)	8,43 (2,93)	0,799

Valores expresados como media (DE), presión arterial expresada en mmHg, FC en lpm

Respecto a las cargas fueron mayores tanto para PAS como para PAD en diabéticos, con diferencias significativas para los periodos de 24 horas y actividad (Tabla 61).

Tabla 61. Comparación de cargas por MAPA entre diabéticos y controles.

Variable	Diabéticos	Controles	p-valor [#]
Carga PAS 24h	21,08 (19,09)	9,66 (11,04)	0,002
Carga PAS actividad	17,03 (18,14)	5,66 (7,41)	0,001
Carga PAS descanso	18,15 (21,21)	10,46 (13,74)	0,052
Carga PAD 24 h	17,23 (14,38)	8,02 (7,41)	0,001
Carga PAD actividad	12,43 (14,66)	3,85 (4,85)	0,001
Carga PAD descanso	17,18 (17,80)	10,95 (13,00)	0,077

Valores expresados como media (DE), cargas expresadas en porcentajes; [#]U de Mann-Whitney

No se apreciaron diferencias en cuanto a las categorías de MAPA en los dos grupos. Tampoco las hubo en el ritmo nictameral, ni en las categorías ni en los valores medios, tanto para la PAS como para la PAD. La comparación de medias de ritmo nictameral se expone en la Tabla 62.

Tabla 62. Comparación de ritmo nictameral entre diabéticos y controles.

Variable	Diabéticos (n=40)	Controles (n=41)	p-valor
Dipper PAS (%)	9,32 (4,81)	8,69 (4,98)	0,559
Dipper PAD (%)	17,13 (6,42)	15,81 (7,10)	0,384

La comparación del análisis de series temporales para la PAM se refleja en el apartado “Análisis de series temporales del registro de MAPA”.

5.2.1.4 Análisis de la onda de pulso

Respecto a las medidas puntuales fueron significativamente mayores las medias de VOP, PAsC y PPc en los diabéticos (Tabla 63).

Tabla 63. Comparación de medidas puntuales del análisis de onda de pulso entre diabéticos y controles.

Variable	Diabéticos	Controles	p-valor
VOP (m/seg)	4,52 (0,36)	4,34 (0,28)	0,012
PAsC (mmHg)	96,9 (8,74)	91 (6,46)	0,001
PADc (mmHg)	63,6 (7,94)	61,6 (6,48)	0,227
PPc (mmHg)	33,3 (6,33)	29,4 (5,79)	0,005
FC (lpm)	75,5 (11,80)	75,6 (13,00)	0,965
Alx@75 (%)	18,98 (10,82)	18,58 (11,35)	0,791 [#]

Valores expresados como media (DE); [#]U de Mann-Whitney

En el registro de 24 horas fueron significativamente mayores en diabéticos las medias de PAsC y PADc para todos los periodos, PPc para el periodo de 24 horas, P1, P2 y la VOP para los periodos de 24 horas y actividad. El resto de parámetros y para cualquiera de los periodos presentaba medias similares (Tablas 64 y 65).

Tabla 64. Comparación de medidas de 24 horas del análisis de onda de pulso entre diabéticos y controles (I).

Variable	Diabéticos	Controles	p-valor
VOP 24h	4,62 (0,28)	4,47 (0,21)	0,004[#]
VOP actividad	4,69 (0,27)	4,61 (0,23)	0,001[#]
VOP descanso	4,47 (0,33)	4,32 (0,22)	0,090 [#]
PASc 24h	101,3 (7,34)	96,5 (4,49)	0,001
PASc actividad	103,2 (7,34)	98 (4,67)	0,001
PASc descanso	97,5 (8,89)	92,1 (5,93)	0,005
PADc 24h	66,8 (5,84)	63,7 (4,02)	0,006
PADc actividad	70,9 (6,66)	67,1 (4,36)	0,003
PADc descanso	58,2 (5,28)	56 (4,85)	0,044
PPc 24h	34,7 (4,77)	32,8 (2,99)	0,040
PPc actividad	32,2 (5,23)	30,9 (3,73)	0,119
PPc descanso	39,8 (6,94)	36,9 (3,73)	0,053

Valores expresados como media (DE), VOP en m/seg, presiones en mmHg; [#]U de Mann-Whitney

Tabla 65. Comparación de medidas de 24 horas del análisis de onda de pulso entre diabéticos y controles (II).

Variable	Diabéticos	Controles	p-valor
Alx@75 24h	18,17 (7,27)	17,16 (6,59)	0,513
Alx@75 actividad	19,96 (8,63)	18,72 (7,21)	0,485
Alx@75 descanso	14,7 (7,45)	13,66 (9,71)	0,589
Alx (%)	20,89 (7,70)	20,48 (6,88)	0,803
PAmp 24h	14,1 (3,55)	13,7 (3,42)	0,851
PAmp actividad	16,28 (4,02)	15,4 (4,15)	0,793
PAmp descanso	9,66 (4,13)	10,60 (5,74)	0,606
PAum	7,24 (2,65)	6,71 (2,65)	0,352 [#]
P1	94,1 (7,07)	90,2 (5,26)	0,006
P2	101,2 (7,54)	96,7 (4,53)	0,002
AASI	0,48 (0,21)	0,46 (0,19)	0,676

Valores expresados como media (DE), presiones en mmHg, Alx@75 como %; [#]U de Mann-Whitney

5.2.1.5 *Análisis de series temporales del registro de Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial*

En las Tablas 66-68 se resumen los resultados de la comparación clásica de medias. Las variables PAM, VOP, PASc, PADc y P2 fueron las que más diferencias muestran entre ambos grupos, y no para todas las medidas asociadas; en ninguna de ellas la EX y el coeficiente alfa presentaban diferencias. La variable Alx@75 se comportó igual en ambos grupos para las cuatro medidas.

Tabla 66. Análisis de series temporales, DFA, comparación de medias de α entre diabéticos y controles.

Variable	Diabéticos	n	Controles	n	p-valor
α PAM	1,5231 (0,0972)	39	1,4844 (0,0972)	41	0,077
α VOP	1,4798 (0,0650)	40	1,4791 (0,0979)	41	0,969
α PASC	1,4870 (0,0759)	40	1,4868 (0,1025)	41	0,994
α PADc	1,5136 (0,0841)	40	1,4888 (0,0921)	41	0,207
α Alx@75	1,4929 (0,0563)	40	1,4720 (0,0773)	41	0,168
α P1	1,5205 (0,0731)	40	1,4979 (0,1004)	41	0,249
α P2	1,4360 (0,0819)	40	1,4724 (0,0931)	41	0,066

Valores expresados como media (DE)

Tabla 67. Análisis de series temporales, comparación de medias de parámetros de la elipse derivada del gráfico de Poincaré entre diabéticos y controles (I).

Variable	Diabéticos	n	Controles	n	p-valor	
PAM	em	6,6318 (1,3652)	39	6,0726 (1,2761)	41	0,061
	EM	13,0288 (2,4988)	39	11,1253 (2,5313)	41	0,001
	EX	1,9946 (0,3414)	39	1,8931 (0,5257)	41	0,304
VOP	em	0,2888 (0,0720)	40	0,2567 (0,0750)	41	0,053
	EM	0,4688 (0,1155)	40	0,3921 (0,0953)	41	0,002
	EX	1,6694 (0,4057)	40	1,6004 (0,4569)	41	0,471
PASC	em	7,7662 (1,5163)	40	6,9613 (1,9127)	41	0,040
	EM	12,6911 (2,9466)	40	10,8142 (2,1311)	41	0,001
	EX	1,6688 (0,4103)	40	1,6376 (0,4597)	41	0,746
PADc	em	6,6986 (1,2326)	40	5,3846 (1,0457)	41	0,001
	EM	13,9296 (2,5399)	40	11,8378 (2,4953)	41	0,001
	EX	2,1179 (0,4119)	40	2,2828 (0,6760)	41	0,188

Valores expresados como media (DE), VOP expresada en m/seg, presiones en mmHg

Tabla 68. Análisis de series temporales, comparación de medias de parámetros de la elipse derivada del gráfico de Poincaré entre diabéticos y controles (II).

Variable		Diabéticos (n=40)	Controles (n=41)	p-valor
Alx@75	em	9,5617 (1,8772)	9,0899 (2,3922)	0,324
	EM	13,9754 (2,6000)	13,9233 (2,6229)	0,928
	EX	1,5085 (0,3657)	1,6416 (0,5718)	0,215
P1	em	7,6337 (1,6716)	6,9588 (1,9897)	0,102
	EM	12,5516 (2,7528)	10,9070 (2,3898)	0,005
	EX	1,6878 (0,4059)	1,6595 (0,5259)	0,785
P2	em	7,7617 (1,5189)	6,9636 (1,9151)	0,042
	EM	12,6887 (2,9277)	10,8136 (2,1272)	0,001
	EX	1,6700 (0,4111)	1,6372 (0,4597)	0,734

Valores expresados como media (DE), presiones en mmHg, Alx@75 como %.

En la comparación de las curvas como funciones, para que existiera sincronía entre las curvas de todos los pacientes y controles se tomó como intervalo común a todos los individuos el comprendido entre las 12:50 horas de un día y las 5:30 horas del día siguiente. Teniendo en cuenta la longitud de este intervalo y tras la realización de curvas interpoladas se seleccionaron 72 valores, lo que equivalía aproximadamente a una lectura cada 14 minutos. El resultado del contraste se recoge en la Tabla 69. Se concluye que excepto la variable Alx@75 todas mostraban diferencias entre ambos grupos. En las Figuras 19-25 se representan las curvas de las siete variables en diabéticos y controles.

Tabla 69. Resultado de la comparación de los datos funcionales entre diabéticos y controles.

Variable	Estadístico	p-valor
PAM	17,41	0,01
VOP	0,71	0,02
PASc	22,54	0,01
PADc	14,95	0,01
Alx@75	11,04	0,64
P1	19,03	0,01
P2	22,52	0,01

Figura 19. Datos funcionales para PAM en diabéticos y en controles.

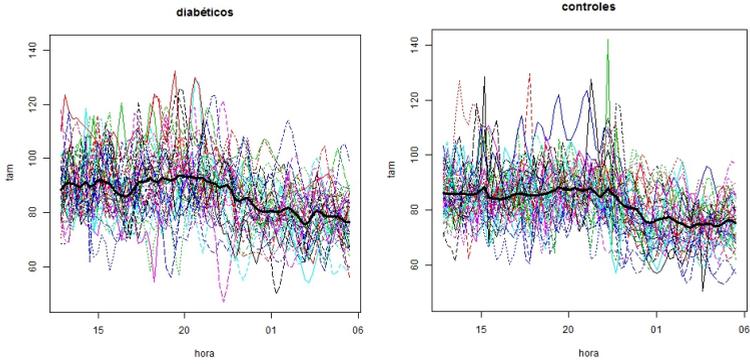


Figura 20. Datos funcionales para VOP en diabéticos y en controles.

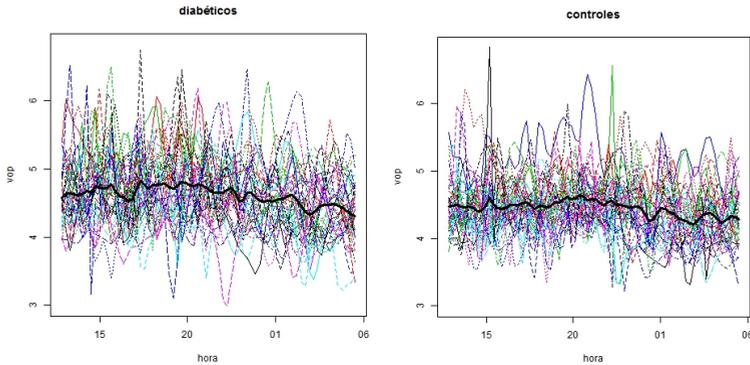


Figura 21. Datos funcionales para PASC en diabéticos y en controles.

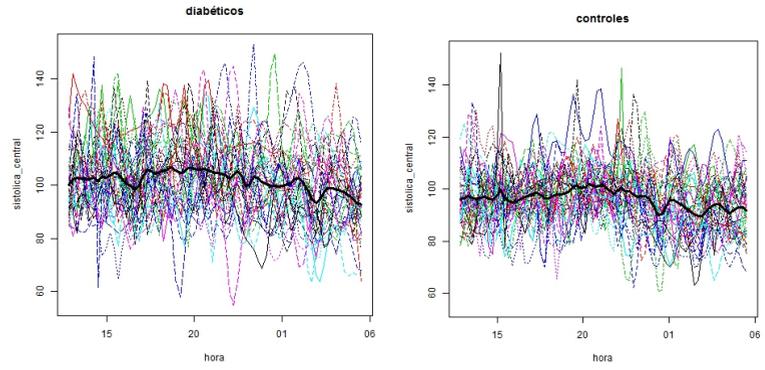


Figura 22. Datos funcionales para PADc en diabéticos y en controles.

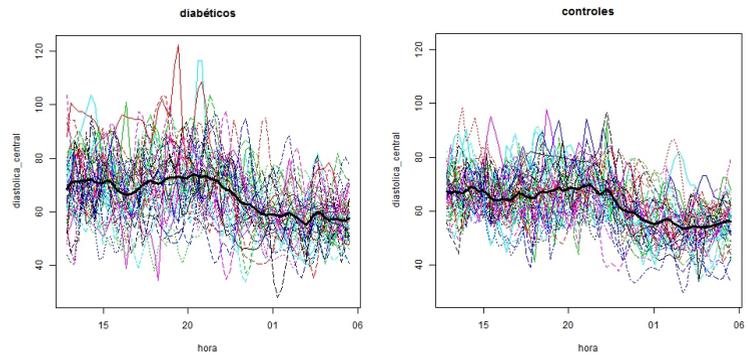


Figura 23. Datos funcionales para Alx@75 en diabéticos y en controles.

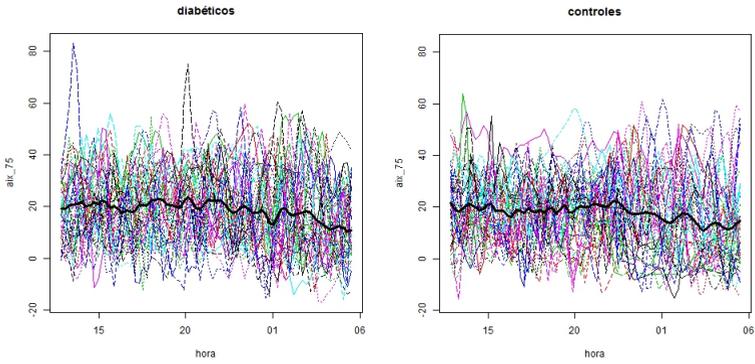


Figura 24. Datos funcionales para P1 en diabéticos y en controles.

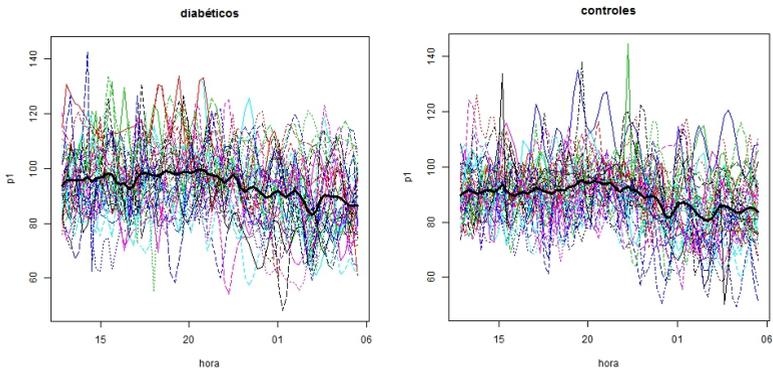
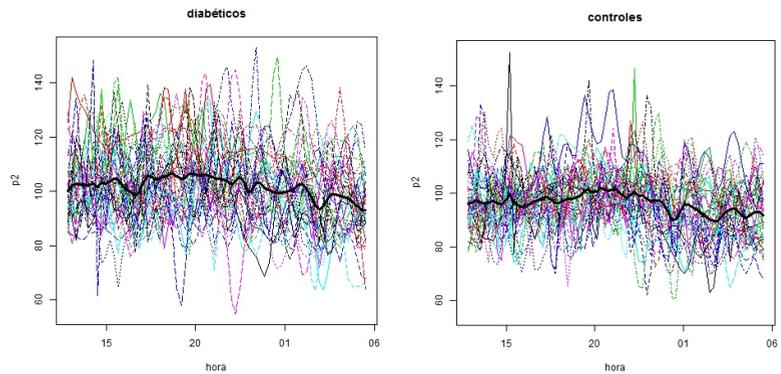


Figura 25. Datos funcionales para P2 en diabéticos y en controles.



5.2.1.6 Ultrasonidos

La media de cGIM y diámetro de carótida fue similar entre ambos grupos.

5.2.2 Comparación entre subgrupos de diabéticos según el control metabólico

5.2.2.1 *Control metabólico medido por la hemoglobina glucosilada*

Como se refirió en el apartado “Resultados. 5.1.2. Estudio descriptivo en pacientes” se establecieron dos clasificaciones, la recomendada por la ADA (87) y otra basada en los datos de la publicación de Lind et al (3). En cada clasificación se analizó la edad, tiempo de evolución, autoinmunidad o cetoacidosis al diagnóstico, dosis de insulina, puntuación z del IMC y perímetro de cintura, estadio Tanner, perfil lipídico, parámetros de variabilidad glucémica, presión arterial clínica, parámetros del MAPA y de rigidez arterial, datos de

función renal y ultrasonidos. Se especifica únicamente cuando hay diferencias entre los grupos.

- **Según la HbA1c de toda la evolución.**

- Criterio ADA 2014.

Se encontraron diferencias significativas en la desviación estándar de la HbA1c de toda la evolución de la enfermedad, el valor de triglicéridos y la PAD clínica, mayores si el valor de HbA1c era más elevado. También hubo diferencias entre los grupos, con valores más bajos en los peor controlados, respecto a los niveles de cHDL y al aclaramiento de creatinina. Los datos de significación se expresan en la Tabla 70.

Tabla 70. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según HbA1c de toda la evolución, criterio ADA 2014.

Variable	Grupo 1 (n=20)	Grupo 2 (n=14)	Grupo 3 (n=7)	p-valor ANOVA	p-valor Bonferroni
DE HbA1c toda evolución [‡] (%)	0,49 (0,13)	0,74 (0,23)	1,27 (0,28)	0,001	3vs2, 3vs1 y 2vs1 0,001
cHDL (mg/dL)	65 (17,53)	63,9 (12,13)	48,3 (8,71)	0,038	3vs1 0,041
TG [‡] (mg/dL)	44,6 (16,88)	48,4 (25,66)	93,9 (43,10)	0,001	3vs2 y 3vs1 0,001
PAD clin (mmHg)	50,5 (11,04)	50,6 (10,11)	64,3 (14,43)	0,022	3vs2 0,037 3vs1 0,027
CCr (mL/min/1,73m ²)	146,1 (28,85)	132,1 (27,36)	115,4 (19,04)	0,042	3vs1 0,046

Valores expresados como media (DE); PAD clin: PAD clínica; [‡] variable transformada a logaritmo neperiano

- Criterio HbA1c $\leq 0,069$.

El grupo con mayor HbA1c presentó valores significativamente mayores de desviación estándar de HbA1c de toda la evolución de la enfermedad ($0,51 \pm 0,13$ vs $0,77 \pm 0,20$ en %; $p=0,037$) y dosis de insulina total ($0,63 \pm 0,20$ vs $0,97 \pm 0,26$ UI/Kg/día; $p=0,001$).

- Según la HbA1c del último año.

- Criterio ADA 2014.

Se encontraron diferencias significativas, con valores más elevados cuando el porcentaje de HbA1c fue mayor, en la desviación estándar de la HbA1c de toda la evolución de la enfermedad, la dosis total de insulina, el valor de triglicéridos, de ApoB y de creatinina plasmática (Tabla 71).

Tabla 71. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según HbA1c del último año, criterio ADA 2014.

Variable	Grupo 1 (n=21)	Grupo 2 (n=12)	Grupo 3 (n=8)	p-valor ANOVA	p-valor Bonferroni
DE HbA1c toda evolución [‡] (%)	0,54 (0,16)	0,68 (0,30)	1,20 (0,30)	0,001	3vs2 y 3vs1 0,001
Dosis insulina (UI/Kg/día)	0,80 (0,27)	0,90 (0,21)	1,10 (0,32)	0,046	3vs2 0,042
TG [‡] (mg/dL)	41 (15,14)	58,1 (32,30)	83,4 (41,00)	0,001	3vs2 0,002
ApoB (mg/dL)	58,8 (12,54)	81,1 (24,62)	82,1 (37,52)	0,011	2vs1 0,030
Crp (mg/dL)	0,60 (0,14)	0,64 (0,21)	0,79 (0,18)	0,035	3vs1 0,031

Valores expresados como media (DE); [‡]variable transformada a logaritmo neperiano

- Criterio HbA1c \leq o $>6,9\%$.

El grupo con mayor nivel de HbA1c presentó valores significativamente mayores de desviación estándar de la HbA1c de toda la evolución de la enfermedad y precisó más dosis de insulina total. También fueron significativamente más elevados los valores de colesterol total, c-LDL y ApoB en este grupo así como la media de FC para todos los periodos, las medidas puntuales de PAsc, PADc y VOP, y la media de PAsc para el periodo actividad. Los niveles de significación se expresan en la Tabla 72.

Tabla 72. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según HbA1c del último año, criterio \leq o $>6,9\%$.

Variable	Grupo $\leq 6,9\%$ (n=12)	Grupo $>6,9\%$ (n=29)	p-valor
DE HbA1c toda evolución [‡] (%)	0,51 (0,17)	0,79 (0,36)	0,007
Dosis insulina (U/Kg/día)	0,69 (0,22)	0,97 (0,27)	0,002
CT (mg/dL)	135,2 (26,54)	164,4 (37,26)	0,027
cLDL (mg/dL)	63,2 (14,94)	89,5 (32,67)	0,011
ApoB (mg/dL)	54,5 (11,31)	76,2 (26,43)	0,010
FC 24 h (lpm)	68 (10,22)	75,8 (6,57)	0,006
FC actividad (lpm)	71,4 (10,98)	79,5 (7,44)	0,010
FC descanso (lpm)	59,8 (10,52)	66,6 (7,21)	0,023
PAsc puntual (mmHg)	91,9 (6,80)	99,0 (8,72)	0,017
PADc puntual (mmHg)	59,3 (7,10)	65,3 (7,71)	0,026
VOP puntual (m/seg)	4,33 (0,24)	4,60 (0,38)	0,011
FC puntual (lpm)	69,5 (12,80)	78,0 (10,59)	0,034
PAsc actividad (mmHg)	99,7 (5,74)	104,7 (7,51)	0,043

Valores expresados como media (DE); [‡] variable transformada a logaritmo neperiano

- Según la HbA1c al inicio del estudio.

- Criterio ADA 2014.

Se encontraron diferencias significativas, con valores más elevados cuando el porcentaje de HbA1c fue mayor, en parámetros de VG (desviación estándar de la HbA1c de toda la evolución de la enfermedad, desviación estándar de la glucemia determinada por glucómetro 12 semanas antes del estudio e índice CONGA) y en el valor de creatinina plasmática. Los datos de significación se expresan en la Tabla 73.

Tabla 73. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según HbA1c al inicio del estudio, criterio ADA 2014.

Variable	Grupo 1 (n=17)	Grupo 2 (n=18)	Grupo 3 (n=6)	p-valor ANOVA	p-valor Bonferroni
DE HbA1c toda evolución [¥] (%)	0,52 (0,17)	0,71 (0,34)	1,20 (0,20)	0,001	3vs2 0,002 3vs1 0,001
DE G12 (mg/dL)	71 (13,83)	81,94 (19,50)	94,83 (29,24)	0,023	3vs1 0,026
Índice CONGA (mmol/L)	7,67 (1,52)	8,51 (1,64)	9,79 (1,06)	0,018	3vs1 0,017
Crp (mg/dL)	0,60 (0,13)	0,62 (0,21)	0,86 (0,08)	0,007	3vs2 0,013 3vs1 0,007

Valores expresados como media (DE); [¥] variable transformada a logaritmo neperiano

- Criterio HbA1c ≤ o >6,9%.

El grupo con mayor nivel de HbA1c presentó valores significativamente mayores de desviación estándar de la HbA1c de toda la evolución de la enfermedad y de desviación estándar

de la glucemia determinada por glucómetro 12 semanas antes del estudio. También fueron significativamente más elevadas las medias de PAS para el periodo descanso y de PAD y PAM para los periodos de 24 horas y descanso. En cuanto a medidas de rigidez fueron significativamente mayores en el grupo peor controlado la PADc puntual y para los periodos de 24 horas y descanso, así como la PASc para el periodo actividad. Los niveles de significación se expresan en la Tabla 74.

Tabla 74. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según HbA1c al inicio del estudio, criterio $\leq 0,6,9\%$.

Variable	Grupo $\leq 6,9\%$ (n=9)	Grupo $>6,9\%$ (n=32)	p-valor
DE HbA1c toda evolución [¥]	0,49 (0,14)	0,77 (0,36)	0,019
DE G12	67,78 (12,94)	82,55 (19,97)	0,044
PAS descanso	101 (8,78)	107,4 (8,10)	0,048
PAD 24h	61,7 (4,12)	66,2 (5,76)	0,035
PAD descanso	53,1 (4,14)	58 (5,15)	0,013
PAM 24h	83,7 (5,30)	88,4 (5,40)	0,039
PAM descanso	74,8 (5,36)	80,8 (5,80)	0,008
PADc puntual	57,8 (5,61)	65,2 (7,80)	0,011
PASc actividad	98,8 (6,22)	104,5 (7,22)	0,037
PADc 24h	63,2 (3,40)	67,8 (5,92)	0,034
PADc descanso	54,1 (4,29)	59,4 (5,00)	0,006

Valores expresados como media (DE); DE en mg/dL; DE HbA1c en %; presiones en mmHg; [¥]variable transformada a logaritmo neperiano

5.2.2.2 Control metabólico medido por variabilidad glucémica

Se establecieron grupos de diabéticos según los terciles de la desviación estándar de la HbA1c (la de toda la evolución de la enfermedad y la del último año), la desviación estándar de la glucosa,

índice CONGA-1 e índice MAGE, todos ellos obtenidos con el sensor de glucosa intersticial.

En cada uno se analizó la edad, tiempo de evolución, autoinmunidad o cetoacidosis al diagnóstico, dosis de insulina, puntuación z del IMC y perímetro de cintura, estadio Tanner, perfil lipídico, control metabólico medido por la HbA1c, presión arterial clínica, parámetros del MAPA y de rigidez arterial, datos de función renal y ultrasonidos. No se observaron diferencias en ninguna de estas variables entre los grupos.

5.2.2.3 Control metabólico medido por análisis de series temporales

Se establecieron grupos de diabéticos según el valor de α (menor o igual a 1,5 y mayor a 1,5) y según la excentricidad obtenida por el sensor de glucosa con las categorías establecidas en base a los terciles de la muestra. Se analizaron los datos de 40 diabéticos ya que el paciente 44 se excluyó por una interrupción prematura del registro.

En cada subgrupo se analizó la edad, tiempo de evolución, autoinmunidad o cetoacidosis al diagnóstico, puntuación z del IMC y perímetro de cintura, estadio Tanner, perfil lipídico, control metabólico medido por la HbA1c e índices de variabilidad glucémica, datos de función renal, parámetros del MAPA y de rigidez arterial, y datos de ultrasonidos. Se especifica cuando hay diferencias.

- **Según el DFA de la curva de glucemia.**

Se encontraron diferencias significativas, con valores más elevados cuando α fue mayor, en el nivel de HbA1c al inicio del estudio, parámetros de VG, el coeficiente alfa de PASC y la excentricidad de PADc (Tabla 75)

Tabla 75. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según DFA de glucosa, criterio $\alpha \leq 0 > 1,5$.

Variable	Grupo $\leq 1,5$ (n=13)	Grupo $>1,5$ (n=27)	p-valor
HbA1c inicio (%)	7,26 (0,79)	8,06 (1,00)	0,017
DE glucosa G12 (mg/dL)	65,15 (15,12)	86,70 (17,80)	0,001
DE glucosa G (mg/dL)	51,05 (11,32)	78,90 (25,15)	0,001
DE glucosa GI (mg/dL)	56,09 (10,88)	74,08 (12,08)	0,001
Rango GI (mg/dL)	81,25 (22,85)	111,76 (22,62)	0,001
CV G (%)	36,20 (7,60)	43,17 (9,83)	0,030
MAGE G (mmoL/L)	5,36 (1,63)	7,60 (3,09)	0,019
CONGA GI (mmoL/L)	6,97 (1,40)	9,03 (1,36)	0,001
EM GI (mg/dL)	80,0036 (16,4132)	107,7804 (21,0506)	0,001
EX GI	16,1307 (2,5875)	21,5207 (4,8615)	0,001
EX PAM	1,8210 (0,2515)	2,0744 (0,3568)	0,033
α PASC	1,4368 (0,0734)	1,5090 (0,0685)	0,005
EX PADc	1,9288 (0,2613)	2,2083 (0,4467)	0,020

Valores expresados como media (DE), G12: glucómetro 12 semanas previas al estudio, G: glucómetro de la semana de estudio, GI: sensor de glucosa intersticial

- **Según la excentricidad de la glucosa obtenida con el sensor de glucosa.**

Se establecieron tres grupos en base a la distribución por terciles de la muestra: grupo 1 desde el menor valor hasta 16,9842 (n=13), grupo 2 entre 16,9842 y 21,9054 (n=14) y grupo 3 desde 21,9054 hasta el mayor valor (n=13).

Se encontraron diferencias significativas, con valores más elevados cuando la excentricidad de la glucosa fue mayor, en la dosis total de insulina, el valor de HbA1c de toda la evolución de la enfermedad, parámetros de VG (desviación estándar de la glucemia, coeficiente de variación e índice MAGE medidos con el glucómetro, índice CONGA y el rango intercuartílico), el coeficiente alfa de la curva de glucemia, y la frecuencia cardíaca para todos los periodos. Los datos de significación se expresan en la Tabla 76.

Tabla 76. Diferencias significativas entre grupos de diabéticos según excentricidad del sensor, grupos por terciles.

Variable	Grupo 1 (n=13)	Grupo 2 (n=14)	Grupo 3 (n=13)	p-valor ANOVA	p-valor Bonferroni
Dosis insulina (UI/Kg/día)	0,72 (0,25)	0,94 (0,24)	1,00 (0,30)	0,025	3vs1 0,031
HbA1c toda evolución (%)	7,08 (0,94)	7,47 (0,61)	7,90 (0,74)	0,044	3vs1 0,039
DE glucosa G12 (mg/dL)	64,77 (15,19)	83,71 (19,57)	90,58 (14,78)	0,001	3vs1 0,001 2vs1 0,018
DE glucosa G (mg/dL)	53,70 (13,58)	72,49 (15,66)	83,12 (33,66)	0,007	3vs1 0,006
DE glucosa GI (mg/dL)	55,30 (11,44)	71,55 (10,98)	77,60 (11,00)	0,001	3vs1 0,001 2vs1 0,002
Rango GI (mg/dL)	78,71 (23,91)	108,96 (18,79)	117,31 (21,45)	0,001	3vs1 0,001 2vs1 0,002
CV G (%)	35,80 (7,31)	40,88 (5,49)	46,04 (12,65)	0,021	3vs1 0,018
MAGE G (mmol/L)	5,33 (1,70)	7,20 (2,29)	8,07 (3,77)	0,042	3vs1 0,043
CONGA GI (mmol/L)	7,13 (1,37)	8,50 (1,37)	9,45 (1,48)	0,001	3vs1 0,001 2vs1 0,049
α GI	1,4634 (0,0493)	1,5531 (0,0628)	1,5992 (0,4333)	0,001	3vs1 0,001
FC 24h (lpm)	67,7 (10,63)	75,2 (5,71)	77 (6,78)	0,013	3vs1 0,016
FC actividad (lpm)	71 (11,27)	78,9 (6,52)	80,5 (8,04)	0,022	3vs1 0,030
FC descanso (lpm)	58,6 (10,11)	66,9 (6,26)	67,9 (7,76)	0,013	3vs1 0,021 2vs1 0,040

Valores expresados como media (DE)

5.2.3 Comparación entre subgrupos según parámetros de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (diabéticos y controles)

5.2.3.1 *Según cargas y medias*

Se realizaron tres grupos en base las cargas y medias de presión obtenidas con la MAPA: grupo 1 aquellos con cargas y medias normales, grupo 2 aquellos con cargas elevadas pero medias normales y grupo 3 aquellos con medias elevadas.

En el caso de los diabéticos no hubo diferencias en los tres grupos en cuanto a edad, sexo, antecedentes familiares, perfil lipídico, datos antropométricos y estadio puberal, tiempo de evolución de la diabetes, control metabólico medido por HbA1c y por los diferentes parámetros de VG, y dosis de insulina. Los tres grupos presentaron valores similares de PA clínica, desviación estándar de la presión arterial y de la FC, cGIM y función renal. Respecto a los parámetros de rigidez sí que se observaron diferencias entre los tres grupos para las medidas puntuales y de 24 horas. Aquellos con aumento de medias por MAPA (grupo 3) tuvieron valores significativamente más elevados tanto en las medidas puntuales (PADc y Alx@75) como en las de 24 horas (VOP, PASC, PADc, P1, P2 y PAum). El que sólo presentaba las cargas elevadas (grupo 2) tuvo valores significativamente mayores que el grupo 1 para las todas las medidas de VOP y PASC del registro de 24 horas, y para P1 y P2 (Tablas 77-79).

Tabla 77. Parámetros de rigidez arterial (medidas puntuales) según categorías de MAPA en diabéticos (n=40)

Variable	Grupo 1 (n=19)	Grupo 2 (n=14)	Grupo 3 (n=7)	p-valor ANOVA	p-valor Bonferroni
PADc (mmHg)	60,8 (7,28)	63,1 (7,34)	72,3 (5,70)	0,03	3vs1 0,002 3vs2 0,023
AIx@75 (%)	17,68 (10,41)	16,07 (10,26)	28,57 (9,68)	0,032	3vs2 0,036

Valores expresados como media (DE)

Tabla 78. Parámetros de rigidez arterial (medidas de 24 horas) según categorías de MAPA en diabéticos (n=40) (I)

Variable	Grupo 1 (n=19)	Grupo 2 (n=14)	Grupo 3 (n=7)	p-valor ANOVA	p-valor Bonferroni
VOP 24h	4,46 (0,26)	4,71 (0,19)	4,91 (0,11)	0,001	3vs1 0,001 2vs1 0,008
VOP actividad	4,53 (0,25)	4,76 (0,17)	5,03 (0,13)	0,001	3vs2 0,021 3vs1 0,001 2vs1 0,011
VOP descanso	4,32 (0,30)	4,59 (0,30)	4,70 (0,30)	0,007	3vs1 0,018 2vs1 0,044
PASc 24h	96,3 (5,23)	103,2 (4,34)	111,9 (3,81)	0,001	3vs2 0,001 3vs1 0,001 2vs1 0,001
PASc actividad	98,4 (5,12)	104,4 (4,70)	114,3 (3,55)	0,001	3vs2 0,001 3vs1 0,001 2vs1 0,003
PASc descanso	92,5 (6,41)	100,5 (7,37)	106,3 (9,27)	0,001	3vs1 0,001 2vs1 0,010
PADc 24h	63,6 (4,00)	66,9 (4,05)	75,7 (4,30)	0,001	3vs2 0,001 3vs1 0,001
PADc actividad	67,5 (4,77)	70,6 (4,80)	80,6 (5,70)	0,001	3vs2 0,001 3vs1 0,001
PADc descanso	55,6 (4,20)	58,4 (3,37)	65,1 (5,61)	0,001	3vs2 0,004 3vs1 0,001

Valores expresados como media (DE); VOP en m/seg, presiones en mmHg

Tabla 79. Parámetros de rigidez arterial (medidas de 24 horas) según categorías de MAPA en diabéticos (n=40) (II)

Variable	Grupo 1 (n=19)	Grupo 2 (n=14)	Grupo 3 (n=7)	p-valor ANOVA	p-valor Bonferroni
PAum	6,5 (1,90)	6,6 (2,14)	10,3 (3,50)	0,002	3vs2 0,004 3vs1 0,002
P1	90 (6,21)	96,5 (4,72)	101,7 (5,06)	0,001	3vs1 0,001 2vs1 0,005
P2	96,1 (5,50)	103,1 (4,32)	112 (3,92)	0,001	3vs2 0,001 3vs1 0,001 2vs1 0,001

Valores expresados como media (DE); presiones en mmHg

En el caso de los controles no hubo diferencias en los tres grupos en cuanto a edad, sexo, antecedentes familiares, perfil lipídico, datos antropométricos, estadio puberal, presión arterial clínica, desviación estándar de la presión arterial y de la FC, cGIM y función renal. Respecto a los parámetros de rigidez se observaron diferencias para las medidas de PAsc en el periodo de descanso, y de PADc en el periodo de 24 horas y descanso. En la Tabla 80 se reflejan los niveles de significación.

Tabla 80. Parámetros de rigidez arterial (medidas de 24 horas) según categorías de MAPA en controles (n=41).

Variable	Grupo 1 (n=28)	Grupo 2 (n=11)	Grupo 3 (n=2)	p-valor ANOVA	p-valor Bonferroni
PAsc descanso	90,9 (4,56)	96,4 (4,50)	101,0 (7,10)	0,001	3vs1 0,015 2vs1 0,06
PADc 24h	62,4 (2,90)	66,2 (4,90)	69,0 (2,83)	0,003	3vs1 0,042 2vs1 0,012
PADc descanso	54,2 (3,91)	59,0 (4,00)	64 (7,10)	0,001	3vs1 0,006 2vs1 0,005

Valores expresados como media (DE); presiones en mmHg

5.2.3.2 Según ritmo nictameral

Se establecieron dos grupos en base al descenso nocturno de la PAS y/o PAD: los que tienen un descenso menor al 10% y los que tienen un descenso mayor o igual al 10%.

Se analizó la edad, sexo, antecedentes familiares, perfil lipídico, datos antropométricos, estadio puberal, presión arterial clínica, medias de presión por MAPA, parámetros de rigidez, cGIM y función renal; en el grupo diabético además se analizó el control metabólico medido por

HbA1c y variabilidad glucémica, duración de la enfermedad y dosis de insulina.

En el caso de los diabéticos se encontraron diferencias significativas, con valores más elevados en los que no tenían ritmo nictameral, para la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, presión arterial nocturna por MAPA (PAS, PAD, PAM) y medidas de rigidez nocturnas (PASc, PADc y VOP). En el resto de parámetros no hubo diferencias. Los niveles de significación se expresan en la Tabla 81.

Tabla 81. Comparación entre grupo Dipper y no Dipper en diabéticos (n=40).

Variable	Dipper (n=20)	No Dipper (n=20)	p-valor
Edad	12,3 (3,87)	15,3 (3,37)	0,011
Tiempo de evolución	5,3 (3,51)	7,9 (3,90)	0,032
PAS descanso	102,6 (6,40)	109,4 (9,26)	0,010
PAD descanso	55,1 (4,40)	58,9 (5,64)	0,028
PAM descanso	76,7 (4,89)	82,3 (6,24)	0,003
PASc descanso	94,7 (7,06)	100,7 (9,72)	0,032
PADc descanso	56,2 (4,46)	60,3 (5,50)	0,013
VOP descanso	4,37 (0,25)	4,60 (0,37)	0,030

Valores expresados como media (DE); edad y tiempo evolución en años, VOP en m/seg, presiones en mmHg

En el caso de los controles se encontraron diferencias significativas, con valores más elevados en los que no tenían ritmo nictameral, para las medias de presión arterial nocturna por MAPA y medidas de rigidez PADc y Alx@75 del periodo descanso, índice de aumento calculado, y presión de aumento. En el resto de parámetros no hubo diferencias. Los niveles de significación se expresan en la Tabla 82.

Tabla 82. Comparación entre grupo Dipper y no Dipper en controles (n=41).

Variable	Dipper (n=17)	No Dipper (n=24)	p-valor
PAS descanso	98,82 (6,90)	103,42 (4,81)	0,016
PAD descanso	52,4 (4,91)	56,3 (3,98)	0,007
PAM descanso	73,7 (5,26)	77,9 (3,84)	0,004
PADc descanso	53,7 (5,15)	57,6 (3,97)	0,009
Alx@75 descanso	8,98 (9,61)	16,98 (8,49)	0,008
Alx	17,46 (7,08)	22,62 (7,54)	0,033
PAum	5,7 (2,18)	7,5 (2,73)	0,029

Valores expresados como media (DE); presiones en mmHg, Alx@75 y Alx en %.

5.2.4 Correlaciones entre los parámetros de variabilidad glucémica

Se analizó la correlación bivariada entre los diferentes índices que evalúan la variabilidad glucémica obtenidos a través del glucómetro y del sensor de glucosa intersticial. La misma operación se realizó para valorar la correlación entre los índices de VG obtenidos por MCG y el análisis de series temporales de la glucosa. Los datos se reflejan en las Tablas 83 y 84.

Tabla 83. Correlación Pearson entre índices de VG obtenidos por glucómetro y los obtenidos por MCG.

	DE G12	CV G12	DE G	CV G	MAGE G	DE GI	CV GI	MAGE GI	CONGA GI
CV G12	0,526 (0,001)								
DE G	0,634 (0,001)	0,182 (0,261)							
CV G	0,510 (0,001)	0,342 (0,031)	0,770 (0,001)						
MAGE G	0,558 (0,001)	0,259 (0,106)	0,908 (0,001)	0,767 (0,001)					
DE GI	0,575 (0,001)	0,305 (0,056)	0,706 (0,001)	0,660 (0,001)	0,639 (0,001)				
CV GI	0,155 (0,338)	0,248 (0,123)	0,356 (0,023)	0,754 (0,001)	0,376 (0,015)	0,616 (0,001)			
MAGE GI	0,213 (0,186)	0,233 (0,148)	0,230 (0,148)	0,105 (0,515)	0,258 (0,104)	0,566 (0,001)	0,238 (0,135)		
CONGA GI	0,481 (0,002)	0,060 (0,715)	0,419 (0,006)	-0,037 (0,817)	0,316 (0,044)	0,526 (0,001)	-0,309 (0,049)	0,335 (0,032)	
Rango GI	0,542 (0,001)	0,312 (0,050)	0,536 (0,001)	0,408 (0,008)	0,468 (0,002)	0,879 (0,001)	0,375 (0,016)	0,626 (0,001)	0,648 (0,001)

Tabla 84. Correlación de Pearson entre los parámetros de VG según fórmulas matemáticas por MCG y mediante análisis de series temporales.

	DE GI	CV GI	MAGE GI	CONGA GI	Rango GI	α GI	em GI	EM GI
α GI	0,603 (0,001)	0,319 (0,045)	0,273 (0,088)	0,441 (0,004)	0,510 (0,001)			
em GI	0,490 (0,001)	0,288 (0,071)	0,482 (0,002)	0,152 (0,349)	0,425 (0,006)	-0,121 (0,457)		
EM GI	0,976 (0,001)	0,612 (0,001)	0,510 (0,001)	0,498 (0,001)	0,835 (0,001)	0,536 (0,001)	0,553 (0,001)	
EX GI	0,587 (0,001)	0,429 (0,006)	0,093 (0,566)	0,374 (0,018)	0,483 (0,002)	0,680 (0,001)	-0,373 (0,018)	0,533 (0,001)

5.2.5 Correlaciones entre la variabilidad glucémica y daño vascular

Se seleccionaron como parámetros de VG los obtenidos a partir del sensor de glucosa intersticial (tanto los índices habituales como los derivados del análisis de series temporales) y la desviación estándar de la HbA1c (de toda la evolución y del último año). Se realizó una correlación bivariada con las diferentes variables que determinaban la micro o

macroangiopatía. Aquellas con significación estadística se introdujeron en un modelo de regresión múltiple.

5.2.5.1 Variabilidad glucémica con grosor de íntima-media y con datos de función renal

No se observó correlación entre ninguno de los parámetros que evaluaba la variabilidad glucémica y los datos de ultrasonidos, la creatinemia o excreción urinaria de albúmina. Se observó una correlación negativa entre el aclaramiento de creatinina y la desviación estándar de la HbA1c de toda la evolución de la enfermedad ($r=-0,315$, $p=0,045$). Al introducir este parámetro en un modelo de regresión múltiple que incluía la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, dosis de insulina, medias de HbA1c (de toda la evolución, del último año y del inicio del estudio), desviación estándar de la HbA1c del último año y talla, la única variable con significación estadística fue la edad (Tabla 85)

Tabla 85. Determinantes del aclaramiento de creatinina en diabéticos en el análisis de regresión lineal múltiple.

Variable	β	p-valor
Edad (años)	-3,82 (0,99)	0,001
Tiempo evolución (años)	-0,192	0,297
Dosis insulina (UI/Kg/día)	-0,185	0,178
Talla (cm)	-0,204	0,501
HbA1c toda evolución (%)	-0,103	0,471
HbA1c último año (%)	-0,054	0,714
HbA1c inicio estudio (%)	-0,003	0,985
DE HbA1c toda evolución (%)	-0,145	0,326
DE HbA1c último año (%)	-0,109	0,437
Constante	188,09	R^2 0,259

5.2.5.2 Variabilidad glucémica con parámetros de la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

Los datos significativos de la correlación bivariada entre parámetros de VG y parámetros obtenidos con la MAPA se reflejan en la Tabla 86. En la regresión múltiple, además de los datos significativos de la correlación bivariada se introdujeron el tiempo de evolución de la enfermedad y el valor de HbA1c. En las Tablas 87-89 se reflejan los diferentes modelos para cada parámetro de la MAPA.

Tabla 86. Correlación bivariada entre medidas de variabilidad glucémica y parámetros de la MAPA.

Variable	DE GI	CV GI	Rango GI	MAGE GI	CONGA GI	α GI	em GI	EM GI	EX GI	DE HbA1c total	DE HbA1c último año
FC 24h	0,171 (0,293)	0,132 (0,415)	0,170 (0,296)	0,087 (0,594)	0,150 (0,357)	0,222 (0,175)	-0,242 (0,138)	0,157 (0,341)	0,426 (0,07)	0,029 (0,859)	-0,108 (0,506)
FC act	0,164 (0,313)	0,135 (0,406)	0,142 (0,382)	0,099 (0,541)	0,123 (0,451)	0,201 (0,221)	-0,256 (0,116)	0,146 (0,376)	0,437 (0,05)	-0,014 (0,934)	-0,098 (0,548)
DE PAS 24h	0,156 (0,338)	0,133 (0,414)	0,117 (0,473)	0,146 (0,368)	-0,026 (0,871)	-0,248 (0,128)	0,420 (0,008)	0,268 (0,099)	-0,111 (0,503)	-0,092 (0,571)	0,231 (0,151)
DE PAS act	0,044 (0,788)	0,065 (0,689)	0,008 (0,960)	0,087 (0,595)	-0,086 (0,598)	-0,325 (0,043)	0,404 (0,011)	0,174 (0,290)	-0,200 (0,222)	-0,077 (0,635)	0,173 (0,286)
DE PAS des	0,188 (0,246)	0,283 (0,139)	0,176 (0,277)	0,007 (0,967)	-0,037 (0,823)	0,014 (0,932)	0,291 (0,072)	0,307 (0,057)	0,097 (0,558)	0,116 (0,476)	0,450 (0,001)
DE PAD act	-0,008 (0,960)	0,015 (0,928)	-0,204 (0,207)	-0,059 (0,717)	0,096 (0,557)	-0,201 (0,220)	0,364 (0,023)	0,099 (0,550)	-0,226 (0,166)	0,128 (0,430)	0,245 (0,128)
DE PAM act	-0,125 (0,443)	-0,030 (0,855)	-0,247 (0,124)	0,022 (0,893)	-0,222 (0,169)	-0,378 (0,018)	0,348 (0,030)	-0,028 (0,865)	-0,375 (0,019)	-0,061 (0,707)	0,119 (0,464)
DE PAM des	0,103 (0,527)	0,166 (0,477)	0,064 (0,693)	0,003 (0,985)	-0,021 (0,899)	0,043 (0,795)	0,105 (0,525)	0,191 (0,244)	0,138 (0,401)	-0,013 (0,936)	0,334 (0,035)
em PAM	-0,142 (0,389)	-0,017 (0,917)	-0,199 (0,225)	-0,084 (0,609)	-0,221 (0,175)	-0,450 (0,005)	0,197 (0,236)	-0,063 (0,708)	-0,234 (0,157)	-0,094 (0,568)	-0,013 (0,935)
EX PAM	0,301 (0,062)	0,109 (0,510)	0,279 (0,085)	0,364 (0,023)	0,218 (0,183)	0,322 (0,049)	0,103 (0,537)	0,288 (0,080)	0,202 (0,224)	-0,057 (0,729)	0,161 (0,328)

Coefficiente de correlación Pearson (p-valor); en negrita las significativas. act: actividad, des: descanso.

En el caso de la FC, no se observó significación estadística para el tiempo de evolución ni la HbA1c, pero sí para la excentricidad determinada por el sensor de glucosa intersticial (Tabla 87).

Tabla 87. Determinantes de parámetros de MAPA en el análisis de regresión lineal múltiple (I).

	FC 24h	FC act
Variable	$\beta/p\text{-valor}$	$\beta/p\text{-valor}$
Tiempo evolución (años)	0,112/0,461	0,131/0,386
HbA1c toda evolución (%)	0,237/0,119	0,199/0,190
HbA1c último año (%)	0,219/0,147	0,184/0,222
HbA1c inicio estudio (%)	-0,004/0,981	-0,039/0,802
EX GI	0,743/0,007	0,832/0,005
Constante	58,705	60,449
R ²	0,159	0,169

-: variables no incluidas en el modelo; en negrita las variables que tienen significación..

En el caso de la desviación estándar de PAS y PAD tampoco se observó significación estadística para el tiempo de evolución ni la HbA1c, pero sí para eje menor determinado por el sensor de glucosa intersticial en el periodo de 24 horas y actividad, y para la desviación estándar de la HbA1c en el periodo de descanso (Tabla 88).

Tabla 88. Determinantes de parámetros de MAPA en el análisis de regresión lineal múltiple (II).

	DE PAS 24h	DE PAS act	DE PAS des	DE PAD act
Variable	β/p -valor	β/p -valor	β/p -valor	β/p -valor
Tpo evolución (años)	-0,120/0,459	0,004/0,980	0,203/0,172	0,056/0,729
HbA1c toda evolución (%)	-0,088/0,529	-0,087/0,546	-0,045/0,764	0,064/0,681
HbA1c último año (%)	-0,014/0,919	0,002/0,992	-0,053/0,724	0,205/0,185
HbA1c inicio estudio (%)	-0,022/0,877	-0,034/0,817	-0,140/0,356	0,180/0,247
em GI (mg/dL)	0,922/0,010	1,014/0,015	-	0,718/0,023
α GI	-	-0,248/0,079	-	-
DE HbA1c últ. año (%)	-	-	2,201/0,004	-
PAS 24h (mmHg)	0,140/0,004	-	-	-
PAS act (mmHg)	-	0,140/0,011	-	-
PAS des (mmHg)	-	-	0,273/0,059	-
PAD act (mmHg)	-	-	-	0,072/0,999
Constante	-0,7812	-0,9485	11,861	6,073
R ²	0,310	0,264	0,182	0,109

-: variables no incluidas en el modelo; en negrita las variables que tienen significación. Tpo evolución: tiempo de evolución, últ. año: último año.

En ninguno de los modelos de la PAM adquirió significación estadística el tiempo de evolución y la HbA1c. Para la desviación estándar de la PAM en actividad tuvo significación el eje menor del sensor, y en el caso del periodo descanso fue la desviación estándar de la HbA1c. El coeficiente alfa del sensor estuvo implicado en la desviación estándar de la PAM para el periodo actividad y en el eje menor de la PAM, pero no en la excentricidad de la PAM donde adquiere significación el índice MAGE (Tabla 89).

Tabla 89. Determinantes de parámetros de MAPA en el análisis de regresión lineal múltiple (III).

	DE PAM act	DE PAM des	em PAM	EX PAM
Variable	β/p -valor	β/p -valor	β/p -valor	β/p -valor
Tpo evolución (años)	0,182/0,245	0,110/0,485	0,140/0,374	-0,083/603
HbA1c toda evolución (%)	0,011/0,942	-0,140/0,368	0,059/0,702	0,003/0,983
HbA1c último año (%)	0,124/0,409	-0,110/0,485	0,251/0,095	-0,112/0,486
HbA1c inicio (%)	0,143/0,348	-0,131/0,415	0,144/0,351	0,057/0,723
MAGE GI (mmol/L)	-	-	-	0,062/0,025
EX GI (mg/dL)	-0,056/0,798	-	-	-
em GI (mg/dL)	0,623/0,034	-	-	-
α GI	-9,639/0,020	-	-8,213/0,005	0,239/0,142
DE HbA1c últ. año (%)	-	1,194/0,035	-	-
PAM act (mmHg)	0,138/0,351	-	-	-
PAM des (mmHg)	-	0,036/0,820	-	-
PAM 24h (mmHg)	-	-	0,124/0,412	0,095/0,549
Constante	20,864	8,719	19,366	1,554
R ²	0,203	0,088	0,180	0,190

-: variables no incluidas en el modelo; en negrita las variables que tienen significación.

Tpo evolución: tiempo de evolución

5.2.5.1 Variabilidad glucémica con parámetros de rigidez arterial

Los datos significativos de la correlación bivariada entre parámetros de VG y de rigidez arterial se reflejan en la Tabla 90. En la regresión múltiple, además de los datos significativos de la correlación bivariada se introdujeron el tiempo de evolución de la enfermedad y el valor de HbA1c. Los diferentes modelos para cada parámetro se expresan en la Tabla 91.

Tabla 90. Correlación bivariada entre medidas de variabilidad glucémica y parámetros de rigidez arterial.

Variable	DE GI	CV GI	Rango GI	MAGE GI	CONGA GI	α GI	em GI	EM GI	EX GI	DE HbA1c total	DE HbA1c último año
EM Aix@75	-0,008 (0,961)	0,039 (0,810)	0,013 (0,935)	0,366 (0,020)	0,039 (0,810)	0,88 (0,594)	0,015 (0,929)	0,012 (0,943)	0,000 (0,999)	-0,021 (0,896)	0,187 (0,249)
em PADc	-0,120 (0,459)	-0,301 (0,059)	-0,222 (0,169)	-0,002 (0,989)	-0,301 (0,059)	-0,345 (0,032)	0,078 (0,637)	-0,087 (0,597)	-0,075 (0,648)	-0,113 (0,489)	-0,049 (0,765)
α PASC	0,364 (0,021)	0,283 (0,077)	0,416 (0,008)	0,128 (0,432)	0,283 (0,077)	0,525 (0,001)	-0,023 (0,887)	0,326 (0,043)	0,380 (0,017)	0,243 (0,130)	0,161 (0,322)

Coefficiente de correlación Pearson (p-valor); en negrita las significativas.

En ninguno de los modelos adquirieron significación estadística el tiempo de evolución y la HbA1c. El índice MAGE estuvo implicado en la excentricidad del Alx@75, y en el caso de la PAD y PAS centrales, adquirió significación el coeficiente α del sensor de glucosa (Tabla 91).

Tabla 91. Determinantes de parámetros de rigidez arterial en el análisis de regresión lineal múltiple

	EM Alx@75	em PADc	α PASc
Variable	β/p -valor	β/p -valor	β/p -valor
Tiempo evolución (años)	-0,100/0,990	0,098/0,832	0,084/0,977
HbA1c último año (%)	0,001/0,960	0,021/0,889	0,077/0,973
DE glucosa GI (mg/dL)	-	-	0,084/0,650
Rango GI (mg/dL)	-	-	0,203/0,747
MAGE GI (mmoL/L)	0,469/0,020	-	-
α GI	-	-0,6091/0,014	0,530/0,001
EM GI (mg/dL)	-	-	0,071/0,726
EX GI (mg/dL)	-	-	0,025/0,512
Alx@75 (%)	0,067/0,994	-	-
PADc 24h (mmHg)	-	0,075/0,018	-
PASc 24h (mmHg)	-	-	0,125/0,989
Constante	10,58	11,063	0,671
R ²	0,111	0,205	0,256

-: variables no incluidas en el modelo; en negrita las variables que tienen significación

5.2.6 Correlaciones entre grosor de íntima-media y parámetros de rigidez con otros factores de riesgo cardiovascular en diabéticos.

5.2.6.1 *Grosor de íntima-media en carótida*

Se analizó la correlación bivariada del cGIM con la edad, datos antropométricos, perfil lipídico, presión arterial clínica, parámetros de MAPA y de rigidez arterial. Además se valoró la relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, la dosis de insulina y el porcentaje de HbA1c. No se hallaron correlaciones significativas.

5.2.6.2 *Parámetros de rigidez*

Entre las medidas de rigidez se eligió la VOP, la PAS central, el $Alx@75$, índice de aumento calculado y el AASI, por ser las variables más ampliamente utilizadas en estudios previos. Se analizó la correlación bivariada de cada una de ellas con la edad, datos antropométricos, perfil lipídico, presión arterial clínica y datos de MAPA. Para el AASI también se valoró la correlación con otros datos de rigidez. Además se analizó la relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, dosis de insulina y valor de HbA1c. Los datos significativos se reflejan en las Tablas 92-95.

Tabla 92. Correlación bivariada entre medidas de rigidez (VOP, Aix) y otros factores de riesgo cardiovascular en diabéticos.

Variable	VOP p	VOP 24h	VOP act	VOP des	Aix@75 p	Aix@75 24h	Aix@75 act	Aix@75 des	Aix
Edad	0,437 (0,004)	0,447 (0,003)	0,331 (0,034)	0,493 (0,001)	-0,415 (0,07)	-0,553 (0,001)	-0,606 (0,001)	-0,344 (0,028)	-0,482 (0,001)
Tiempo evolución	0,438 (0,004)	0,512 (0,001)	0,451 (0,003)	0,532 (0,001)	-0,090(0,577)	-0,165 (0,302)	-0,205 (0,198)	-0,071 (0,660)	-0,250 (0,116)
PAS clin	0,498 (0,001)	0,482 (0,001)	0,405 (0,009)	0,453 (0,003)	-0,047 (0,770)	-0,344 (0,028)	-0,362 (0,020)	-0,251 (0,114)	-0,271 (0,091)
PAD clin	0,483 (0,001)	0,401 (0,009)	0,320 (0,042)	0,474 (0,002)	-0,137 (0,392)	-0,254 (0,109)	-0,277 (0,079)	-0,159 (0,319)	-0,210 (0,193)
PAS 24h	0,524 (0,001)	0,960 (0,001)	0,934 (0,001)	0,806 (0,001)	-0,033 (0,841)	-0,014 (0,930)	-0,043 (0,794)	-0,022 (0,894)	-0,078 (0,031)
PAS act	0,431 (0,006)	0,910 (0,001)	0,947 (0,001)	0,676 (0,001)	0,019 (0,907)	0,066 (0,685)	0,044 (0,789)	0,036 (0,824)	-0,044 (0,789)
PAS des	0,531 (0,001)	0,856 (0,001)	0,712 (0,001)	0,900 (0,001)	-0,098 (0,549)	-0,117 (0,474)	-0,134 (0,411)	-0,113 (0,487)	-0,063 (0,701)
PAD 24h	0,177 (0,273)	0,568 (0,001)	0,621 (0,001)	0,422 (0,007)	0,219 (0,174)	0,382 (0,015)	0,344 (0,030)	0,251 (0,119)	0,181 (0,263)
PAD act	0,077 (0,636)	0,473 (0,002)	0,561 (0,001)	0,295 (0,064)	0,282 (0,078)	0,447 (0,004)	0,422 (0,007)	0,283 (0,076)	0,208 (0,197)
PAD des	0,291 (0,068)	0,529 (0,001)	0,501(0,001)	0,514 (0,001)	0,116 (0,476)	0,211 (0,192)	0,171 (0,292)	0,165 (0,308)	0,216 (0,180)
PAM 24h	0,387 (0,014)	0,864 (0,001)	0,876 (0,001)	0,694 (0,001)	0,105 (0,520)	0,194 (0,231)	0,156 (0,337)	0,125 (0,444)	0,051 (0,755)
PAM act	0,285 (0,075)	0,784 (0,001)	0,851 (0,001)	0,552 (0,001)	0,156 (0,335)	0,274 (0,088)	0,250 (0,119)	0,159 (0,326)	0,072 (0,658)
PAM des	0,450 (0,004)	0,730 (0,001)	0,630 (0,001)	0,753 (0,001)	0,027 (0,867)	0,053 (0,747)	0,016 (0,921)	0,039 (0,812)	0,097 (0,552)
FC 24h	0,021 (0,899)	0,215 (0,182)	0,219 (0,175)	0,262 (0,102)	0,471 (0,002)	0,420 (0,007)	0,558 (0,001)	-0,137 (0,398)	-0,325 (0,041)
FC act	0,065 (0,689)	0,216 (0,180)	0,228 (0,157)	0,235 (0,144)	0,450 (0,004)	0,431 (0,006)	0,574 (0,001)	-0,140 (0,389)	0,288 (0,071)
FC des	-0,187 (0,248)	0,093 (0,568)	0,092 (0,568)	0,202 (0,211)	0,498 (0,001)	0,416 (0,008)	0,523 (0,001)	-0,020 (0,905)	-0,218 (0,176)
Dipper PAS	-0,211 (0,190)	-0,112 (0,492)	0,147 (0,366)	-0,469 (0,002)	0,180 (0,266)	0,247 (0,125)	0,251 (0,119)	0,189 (0,242)	0,021 (0,899)
Dipper PAD	-0,223 (0,167)	-0,041 (0,801)	0,094 (0,565)	-0,231 (0,152)	0,218 (0,177)	0,279 (0,082)	0,303 (0,057)	0,127 (0,434)	-0,024 (0,884)

Correlación Pearson (significación); en negrita las significativas; p: puntual

Tabla 93. Correlación bivariada entre medidas de rigidez (PASC y AASI) y otros factores de riesgo cardiovascular en diabéticos.

Variable	PASC p	PASC 24h	PASC act	PASC des	AASI
Edad	0,415 (0,07)	0,287 (0,069)	0,130 (0,419)	0,420 (0,06)	0,052 (0,755)
Tiempo evolución	0,493 (0,001)	0,413 (0,007)	0,306 (0,051)	0,500 (0,001)	0,123 (0,464)
z IMC	0,354 (0,023)	0,033 (0,837)	-0,017 (0,917)	0,069 (0,667)	-0,115 (0,491)
z peso ^y	0,364 (0,019)	0,070 (0,664)	0,026 (0,873)	0,085 (0,597)	-0,038 (0,819)
PAS clin	0,502 (0,001)	0,383 (0,013)	0,315 (0,045)	0,390 (0,012)	0,388 (0,016)
PAD clin	0,572 (0,001)	0,368 (0,018)	0,275 (0,082)	0,460 (0,002)	0,228 (0,168)
PAS 24h	0,593 (0,001)	0,903 (0,001)	0,846 (0,001)	0,805 (0,001)	0,447 (0,005)
PAS act	0,512 (0,001)	0,881 (0,001)	0,887 (0,001)	0,686 (0,001)	0,387 (0,016)
PAS des	0,586 (0,001)	0,795 (0,001)	0,643 (0,001)	0,906 (0,001)	0,485 (0,002)
PAD 24h	0,434 (0,005)	0,777 (0,001)	0,805 (0,001)	0,545 (0,001)	0,006 (0,974)
PAD act	0,321 (0,043)	0,692 (0,001)	0,765 (0,001)	0,418 (0,007)	-0,078 (0,647)
PAD des	0,506 (0,001)	0,692 (0,001)	0,637 (0,001)	0,637 (0,001)	0,110 (0,517)
PAM 24h	0,564 (0,001)	0,940 (0,001)	0,922 (0,001)	0,759 (0,001)	0,271 (0,105)
PAM act	0,463 (0,003)	0,885 (0,001)	0,926 (0,001)	0,627 (0,001)	0,190 (0,261)
PAM des	0,581 (0,001)	0,777 (0,001)	0,659 (0,001)	0,821 (0,001)	0,242 (0,150)
FC 24h	0,088 (0,589)	0,234 (0,146)	0,233 (0,148)	0,240 (0,135)	0,023 (0,893)
FC act	0,122 (0,453)	0,233 (0,148)	0,242 (0,132)	0,218 (0,176)	0,036 (0,831)
FC des	-0,105 (0,517)	0,161 (0,321)	0,160 (0,324)	0,206 (0,202)	-0,069 (0,684)
Dipper PAS	-0,187 (0,248)	-0,066 (0,684)	0,162 (0,318)	-0,473 (0,002)	-0,208 (0,216)
Dipper PAD	-0,196 (0,226)	0,017 (0,917)	0,165 (0,309)	-0,241 (0,134)	-0,199 (0,237)

Correlación Pearson (significación); en negrita las significativas; ^y variable transformada a logaritmo neperiano; p: puntual

Tabla 94. Correlación bivariada entre AASI y otras medidas de rigidez arterial en diabéticos (I)

Variable	VOP p	VOP 24h	VOP act	VOP des	Aix@75 p	Aix@75 24h	Aix@75 act	Aix@75 des
AASI	0,322 (0,048)	0,405 (0,012)	0,320 (0,050)	0,469 (0,003)	-0,097 (0,562)	-0,123 (0,462)	-0,090 (0,592)	-0,179 (0,283)

Correlación Pearson (significación); en negrita las significativas, p: puntual

Tabla 95. Correlación bivariada entre AASI y otras medidas de rigidez arterial en diabéticos (II)

Variable	Aix	PASc p	PASc 24h	PASc act	PASc des
AASI	-0,046 (0,786)	0,325 (0,047)	0,307 (0,061)	0,212 (0,201)	0,420 (0,009)

Correlación Pearson (significación); en negrita las significativas, p: puntual

Posteriormente se introdujeron los parámetros significativos en un modelo de regresión lineal múltiple.

Se observó que la edad, PAS clínica y PAS obtenida por MAPA fueron las variables determinantes de la VOP (Tabla 96).

Tabla 96. Determinantes de la VOP en diabéticos.

	VOP p	VOP 24h	VOP act	VOP des
Variable	<i>β/p-valor</i>	<i>β/p-valor</i>	<i>β/p-valor</i>	<i>β/p-valor</i>
Edad	0,191/0,465	0,009/0,003	0,010/0,002	0,128/0,099
Tiempo evolución	0,182/0,741	0,041/0,476	0,051/0,436	0,135/0,090
PAS clin	0,011/0,036	0,008/0,867	-0,017/0,757	0,040/0,619
PAD clin	0,157/0,539	-0,050/0,305	-0,042/0,446	0,012/0,887
PAS 24h	-	0,033/0,001	-	-
PAS actividad	-	-	0,032/0,001	-
PAS descanso	0,016/0,014	-	-	0,035/0,001
PAD 24h	-	-0,021/0,686	0,019/0,761	-
PAD descanso	-	-	-	-0,144/0,120
PAM 24h	-	-0,037/0,714	0,028/0,809	-
PAM descanso	-0,006/0,205	-	-	-0,222/0,147
Valor Dipper PAS	-	-	-	0,017/0,837
Valor Dipper PAD	-	-	-	-
Constante	1,648	0,786	0,868	0,763
R ²	0,327	0,934	0,915	0,805

-: variables no incluidas en el modelo; en negrita las variables que tienen significación. Edad y tiempo de evolución en años, presiones en mmHg, Dipper en %

En el caso del Alx@75 no se incluye en el modelo la frecuencia cardíaca ya que está corregido por ella. Del resto de variables introducidas, la edad y la PAD obtenida por MAPA fueron las significativas (Tabla 97).

Tabla 97. Determinantes del Aix@75 en diabéticos.

	Aix@75 24h	Aix@75 act
Variable	<i>β/p-valor</i>	<i>β/p-valor</i>
Edad (años)	-0,987/0,001	-1,290/0,001
PAS clínica (mmHg)	-0,210/0,097	-0,203/0,095
PAD actividad (mmHg)	0,498/0,001	0,556/0,001
Constante	-2,678	-0,772
R ²	0,470	0,513

En negrita las variables que tienen significación.

En el caso del índice de aumento calculado, tanto la edad como la frecuencia cardíaca del periodo de 24 horas se incluyen en el modelo (Tabla 98).

Tabla 98. Determinantes del Aix calculado en diabéticos.

Variable	β	p-valor
Edad (años)	-0,878	0,001
FC 24 h (lpm)	-0,313	0,004

Constante: 55,737; R²: 0,351

Para la PASc el propio valor de presión arterial determinada por MAPA fue el mayor determinante, y de manera inconstante también la PA clínica y puntuación z del IMC (Tabla 99).

Tabla 99. Determinantes de la PASC en diabéticos.

	PASC p	PASC 24h	PASC act	PASC des
Variable	β/p -valor	β/p -valor	β/p -valor	β/p -valor
Edad	0,022/0,870	-	-	0,020/0,800
Tiempo de evolución	0,069/0,616	0,004/0,948	-	0,079/0,313
Puntuación z IMC	3,071/0,010	-	-	-
Puntuación z peso	0,002/0,994	-	-	-
PAS clin	0,099/0,504	0,001/0,989	0,063/0,328	-0,058/0,457
PAD clin	0,210/0,024	-0,039/0,515	-	-0,015/0,859
PAS 24h	0,546/0,001	0,260/0,039	-	-
PAS actividad	-	-	0,275/0,053	-
PAS descanso	-	-	-	0,943/0,001
PAD 24h	-	0,084/0,870	-0,086/0,528	-
PAD descanso	0,138/0,321	-	-	0,069/0,454
PAM 24h	-	0,834/0,001	-	-
PAM actividad	-	-	1,076/0,001	-
PAM descanso	0,016/0,931	-	-	0,076/0,615
Constante	23,764	-0,888	5,534	0,817
R ²	0,528	0,890	0,853	0,817

-: variables no incluidas en el modelo; en negrita las variables que tienen significación. Edad y tiempo de evolución en años, presiones en mmHg, FC en lpm.

En el caso del AASI fue la PAS del periodo descanso la que tuvo significación en el modelo de regresión lineal múltiple (Tabla 100).

Tabla 100. Determinantes del AASI en diabéticos.

Variable	β	p-valor
PAS clínica (mmHg)	0,184	0,288
PAS descanso (mmHg)	0,011	0,002

Constante: -0,671; R²: 0,214

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

El **grupo control** lo constituyen 41 niños y adolescentes que podemos catalogar “a priori” como sanos. El motivo de consulta por el que precisan seguimiento hospitalario no tiene aparente implicación en el daño vascular, los datos de somatometría y los parámetros analíticos de función renal son normales. En cuanto a las medias y porcentajes de alteraciones en el perfil lipídico son incluso menores que en otras series nacionales (88), y el porcentaje de antecedentes familiares de hipertensión y enfermedad cardiovascular es similar al descrito para la población sana (89). Considerando que la muestra es por tanto representativa de la población general, realizamos en ella el estudio vascular (presión arterial, análisis de la onda de pulso, VOP y ecografía carotídea) que nos permita establecer comparaciones con los diabéticos.

Respecto al grupo de pacientes, estudiamos el 73,2% de la población diabética tipo 1 pediátrica del Departamento de Salud 4. De los 15 no incluidos, 13 no cumplen criterios y sólo dos rechazan participar. Por tanto, según los criterios establecidos para el estudio, el **porcentaje de inclusión** es muy elevado, del 95%.

Comparado con otras series pediátricas que estudian daño vascular en diabéticos, nuestra **población** es relativamente **joven** y con **poco tiempo de evolución** de la enfermedad (23, 33, 45, 90, 91). Hay un predominio del **sexo**

masculino, similar a otras publicaciones sobre el tema (26, 32, 35-37, 44, 45, 91, 92), aunque nuestro porcentaje de varones es superior al descrito en ellas. Los pacientes tienden a agruparse en dos **estadios puberales**, casi el 40% en el estadio I y algo más de ello (43,9%) en el V. Son pocas las publicaciones que hacen referencia al estadio puberal y en ellas el porcentaje de prepúberes es menor (93, 94), dado que la media de edad en el momento del estudio es más elevada que la nuestra. La mayoría de nuestros casos presentan **datos auxológicos** normales, con un porcentaje de obesidad similar al de las series europeas (26, 32, 93, 94) y menor al de las norteamericanas (91, 92, 95, 96) Respecto al grupo control, los diabéticos presentan mayor perímetro de cintura pero la diferencia con el IMC y resto de parámetros antropométricos no es significativa (Tabla 53).

En la población pediátrica el porcentaje de **dislipemia** es inferior al observado en los adultos, en los que alcanza casi el 50% (97). Es difícil la comparación del perfil lipídico entre series por los diferentes puntos de corte establecidos según recomendaciones de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (25), American Diabetes Association (ADA) (98) o The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (99). La prevalencia de alteraciones lipídicas en series pediátricas que incluyen un número elevado de diabéticos, oscila entre el 15 -31% para el colesterol total, el 14% para los triglicéridos, el 4-9% para el c-HDL y hasta un 35% para el cLDL (93, 96, 100, 101). Para la valoración del perfil lipídico en toda la muestra hemos usado las guías de nuestra asociación nacional (72) basadas en el panel de expertos pediátrico NCEP y

en el estudio National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) (102). En los parámetros referentes al c-LDL en diabéticos se han utilizado las últimas recomendaciones de la ISPAD (25). Además hemos medido los niveles de ApoB, ya que, en su última publicación la ISPAD sugiere un papel complementario de esta última. Siguiendo estas guías nuestro porcentaje de alteraciones lipídicas en los pacientes es inferior al publicado en una muestra nacional de similares características que utiliza criterios parecidos (94). En nuestra población diabética los porcentajes de alteración son del 5% para el colesterol total, 2,4% para los triglicéridos y 19,5% para el cLDL, sin encontrar ningún paciente con alteración en el nivel de cHDL. El valor medio de ApoB que hemos obtenido es similar al de Guy *et al* para el grupo con menos HbA1c (103), y respecto a nuestros controles es más elevado, sin llegar a alcanzar significación estadística. Tampoco hemos visto diferencias significativas para el resto de medias de valores de lípidos.

Los diabéticos que presentan alteraciones lipídicas tienen con mayor frecuencia adiposidad abdominal, alteraciones de la presión clínica o por MAPA y mayores necesidades de insulina. Por tanto, aunque los valores de lípidos son similares a los del grupo control, sí que encontramos diferencias en aquellos metabólicamente peor controlados, en los que además observamos datos sugestivos de resistencia a la insulina. Tal y como se refleja en el estudio EURODIAB IDDM (104), los cambios en los lípidos se relacionan con la obesidad central en DM1. La resistencia a la insulina no es exclusiva de la diabetes tipo 2, y en DM1 se asocia a un mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares (105).

La presencia de **antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular** entre los diabéticos es mayor a la de series nacionales. En la de Golmayo *et al* casi la mitad de los pacientes presentan un antecedente de enfermedad cardiovascular hablando en términos generales. Cuando concreta el tipo de antecedente la prevalencia baja al 11% para el caso de la HTA o al 4,1% para la enfermedad vascular (94). A pesar de que nuestro porcentaje de antecedentes familiares de HTA o enfermedad cerebrovascular es mayor, no hemos encontrado una mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular como puedan ser el valor de HbA1c, la obesidad o la dislipemia.

En general el **control metabólico** de nuestro grupo de pacientes según la **HbA1c** puede considerarse muy bueno, prácticamente la mitad tienen valores medios de HbA1c menor de 7,5%. Esta característica lo hace diferente a la mayoría de los estudios pediátricos sobre aterosclerosis subclínica y microangiopatía, en los que los niveles de HbA1c son más elevados (23, 30, 32, 33, 35, 37, 41, 44, 45, 47, 91-93, 95, 106, 107). En nuestra muestra observamos que el periodo en el que “están mejor controlados” es el año anterior al estudio, aunque el porcentaje de diabéticos con valores de HbA1c <7,5% es menor en el momento del inicio respecto al año previo y a toda la evolución de la enfermedad (Tabla 29).

En resumen, es una población joven, prácticamente la mitad prepúber y la otra mitad ya postpuberales, con un buen control metabólico valorado por la HbA1c y un perfil lipídico más favorable que el de otras series que valoran vasculopatía.

6.2 VARIABILIDAD GLUCÉMICA

6.2.1 Índices habituales

Hay pocas dudas sobre la utilidad de la desviación estándar de la HbA1c para estimar la VG a largo plazo. Sin embargo sí las hay sobre los índices a utilizar para estimarla a corto plazo así como sobre la relación entre ellos.

El aumento de la desviación estándar de la HbA1c se ha asociado a mayor riesgo cardiovascular en adultos (63). En nuestro estudio hemos encontrado que es la desviación estándar de la HbA1c del año previo, y no la de toda la evolución de la enfermedad, la que se correlaciona con parámetros del MAPA, como posteriormente veremos.

Los índices obtenidos a través del glucómetro en ambos periodos (previo al estudio y durante los tres días coincidentes con el sensor) y los del MCG muestran buena correlación entre ellos (Tabla 83), excepto para el CV del glucómetro semanas antes, lo que podría atribuirse al mayor número de determinaciones realizadas durante el estudio, quizá porque se sienten observados. Es por este motivo que, cuando utilizamos el CV para catalogar la variabilidad glucémica de los pacientes, observamos que el porcentaje es casi del 90% con los datos de las semanas previas frente a algo menos de la mitad de la muestra si usamos los datos de la semana del estudio.

No existe un consenso que establezca que índice es el más apropiado para valorar la VG. En el análisis de correlación realizado entre ellos, son el rango intercuartílico y la desviación estándar de la glucemia medidos por el sensor los más significativos. Como posteriormente veremos, cuando se analiza la asociación con los parámetros del MAPA y de rigidez arterial, además adquiere significación el índice MAGE obtenido con el sensor.

El índice MAGE en nuestra serie es claramente inferior a los de otras publicaciones pediátricas (Tabla 101) (62, 108-110). Pensamos que ello se debe a los menores niveles de HbA1c de nuestros diabéticos. Paradójicamente el índice CONGA-1 de nuestra serie es muy superior al de Peña *et al* (8,35 vs 2,7 mmol/L) (62) Quizá el algoritmo matemático para su cálculo no sea exactamente el mismo al nuestro, ya que según el programa informático que hemos utilizado, el rango de normalidad de este índice en población adulta sana es de 3,6-5,5 mmol/L (16).

Tabla 101. Comparación índices de VG en diferentes estudios y datos propios

	Datos propios	Patton ⁽¹⁰⁸⁾	Colomo ⁽¹⁰⁹⁾	Meng ⁽¹¹⁰⁾	Peña ⁽⁶²⁾
n	41	48	54	20	50
Edad	13,6	5,1	11,4	12,2	14
Tpo evol	6,4	-	4,8	5,3	5,5
HbA1c	7,8	8,06	7,6	9,4	8,9
Media glucemia	179	198	131	175	201
DE glucemia	69	-	61	63	74
MAGE G	6,82	9,7	7,27	-	-
MAGE GI	7,18	8,7	-	8,97	11,6

n: número de pacientes, edad y tiempo de evolución (Tpo evol) en años, media y DE glucemia en mg/dL, MAGE glucómetro (G) y del sensor (GI) en mmol/L.

Existen datos que indican que la VG aumenta con la duración de la enfermedad, el nivel de HbA1c y la desviación estándar de la glucosa (109, 110).

Nosotros no hemos encontrado esta asociación, ni en el análisis de correlaciones ni tras establecer grupos según los índices de VG.

En resumen, observamos que existe una buena correlación entre los índices valorados por glucómetro y sensor. De ellos son el rango intercuartílico, la desviación estándar de la glucemia y el índice MAGE medidos por el sensor de glucosa intersticial los que mejor se relacionan entre sí. Nuestra población diabética tiene una VG (determinada por MAGE) menor a la de todas las series.

6.2.2 Análisis de series temporales

Los índices habituales de variabilidad de la glucemia ofrecen información sobre la extensión de las excursiones glucémicas pero no de cómo la regulación de la glucosa cambia en relación al tiempo. Para ello es útil el análisis de series temporales, DFA y gráfico de Poincaré (14).

En condiciones normales, los sistemas biológicos se caracterizan por resultados altamente elaborados. A menudo el primer síntoma de la enfermedad es la disminución de complejidad de este resultado debido a una pérdida de sus capacidades de procesado. Este es probablemente el caso de la evolución desde el estado de salud a síndrome metabólico y finalmente diabetes. Mediante el **DFA** (cálculo de α) se puede estimar la complejidad de la curva de glucosa. Valores de α mayores de 1,5 indican autocorrelación temporal positiva o persistencia en los

siguientes incrementos o descensos (menor complejidad), y valores menores de 1,5 corresponden a autocorrelación negativa o “antipersistencia”, esto es, mayor probabilidad de cambio de dirección (mayor complejidad).

Churruca *et al* (20) realizan un estudio en 10 diabéticos tipo 2 con menos de un año de evolución sin tratamiento insulínico, 10 pacientes con síndrome metabólico y 10 controles sanos. Observan que el perfil glucémico es claramente más complejo en los sanos ($\alpha=1,25$) que en los que presentan síndrome metabólico ($\alpha=1,39$) o diabetes ($\alpha=1,42$). La evolución de sano a diabético está marcada por una progresiva pérdida de complejidad en el perfil glucémico, probablemente reflejo del aumento de la resistencia a la insulina y el fallo de la glucohomeostasis, y ello ocurre antes incluso de que se produzca la hiperglucemia franca. Yamamoto *et al* (21) valoran el coeficiente alfa en tres grupos de pacientes: 21 casos con intolerancia a los hidratos de carbono, 13 diabéticos no insulinizados y 26 con diabetes controlada con insulina. Se registran los datos de glucosa intersticial durante 48 horas. Para el cálculo del coeficiente alfa realiza un análisis de las primeras tres horas (que denomina “corto plazo”) y de las restantes 45 (que denomina “largo plazo”). El coeficiente alfa del periodo “corto plazo” es significativamente menor en los pacientes con intolerancia a los hidratos que en los diabéticos. En la primera hora es $>1,5$ para todos los grupos y en los que tienen diabetes se mantiene ese valor en la segunda y tercera hora ($\alpha=1,67$), lo que sugiere que los sistemas de glucohomeostasis reaccionan de manera más lenta conforme avanza la enfermedad.

No existen publicaciones pediátricas sobre el DFA de la glucemia. En nuestra población el valor de α es 1,54. Para el cálculo se ha utilizado la serie completa de datos

(72 horas de registro), tal y como hacen Churruca *et al*. El valor medio de α que hemos obtenido es superior al de Churruca *et al* (1,54 vs 1,42). En esta última serie ningún paciente recibe insulina, el tiempo de evolución de la enfermedad es en todos menor de un año y la media de HbA1c es de 6,8%. Parece lógico que nuestro α sea superior. El escaso tiempo de evolución de la enfermedad y la ausencia de necesidad de insulina en esta serie sugieren que el mecanismo de homeostasis de la glucemia está más preservado.

Según nuestros datos, más de la tercera parte de la muestra presenta “baja complejidad” en el sistema de gluco-regulación ($\alpha > 1,5$). Respecto al grupo con $\alpha < 1,5$ no se aprecian diferencias en el tiempo de evolución de la enfermedad, la dosis de insulina o puntuación z del IMC y del perímetro de cintura (datos que indicarían mayor resistencia a la insulina), pero sí presentan un peor control metabólico medido tanto por la HbA1c como por algunos índices de VG y otros parámetros de series temporales. A diferencia de lo observado por Churruca *et al* no apreciamos una correlación de α con el índice MAGE. Tal y como observa Yamamoto *et al*, hemos encontrado una correlación positiva entre α y la desviación estándar de la glucosa obtenida con el sensor, y además con otros parámetros que evalúan VG (CV, índice CONGA y rango intercuartílico).

A la luz de estas correlaciones podría decirse que la pérdida de la complejidad en la homeostasis de la glucemia se acompaña de un aumento de la variabilidad glucémica.

Respecto a los **parámetros obtenidos a partir de la elipse del gráfico de Poincaré** los resultados de nuestra serie difieren de los que muestra Crenier en su estudio, realizado en adultos con DM1, 21 años de evolución de la enfermedad y HbA1c 8.06% (22). La forma de construir el gráfico podría justificar las diferencias en el valor del eje menor. En nuestro estudio representamos los pares de puntos de manera consecutiva, es decir, (x_t, x_{t+1}) , mientras que él construye el gráfico con incrementos de tiempo de 30, 60 y 120 minutos, es decir, (x_n, x_{n+k}) , la pareja la constituye el valor actual y el de dentro de 30 minutos para $k=30$. Como es lógico, a medida que aumenta k lo hace el eje menor, y el eje mayor no experimenta grandes cambios. Sus valores de eje menor son 21, 35 y 52 mg/dL, para los tiempos 30, 60 y 120 minutos, respectivamente. En nuestra población la oscilación a corto plazo es mucho menor ($em= 5,09$ mg/dL) porque contabilizamos el cambio de glucosa que se produce sólo 5 minutos más tarde, el tiempo que hay entre una medición y otra del sensor. La variabilidad a largo plazo, definida por el eje mayor sí que es similar. Obviamente la excentricidad (cociente entre eje mayor y eje menor) tiene valores mucho más elevados en nuestros pacientes. Como ya apunta Molnar (111), la longitud del gráfico (a lo largo del eje principal) es independiente de los periodos escogidos para las parejas de puntos y representa la amplitud de la distribución de los valores de glucosa, mientras que la anchura del gráfico (medida de manera perpendicular al eje principal) representa las fluctuaciones para ese periodo de tiempo escogido (ver Figura 3 de "Introducción").

En cuanto a las correlaciones entre estos nuevos parámetros y los índices habituales de VG, a diferencia de Crenier et al, no observamos correlación del eje menor con el índice CONGA-1 aunque sí con otros (MAGE, rango intercuartílico, desviación estándar de la glucemia), y la excentricidad tampoco se correlaciona con el porcentaje de tiempo en hipoglucemia. El eje mayor sí lo hace principalmente con la desviación estándar de la glucemia ($r=0,976$) y de forma más débil con los otros índices.

Si analizamos las categorías que hemos creado en los diabéticos según diferentes parámetros de VG, al igual que ocurre con el grupo con $\alpha >1,5$, los pacientes de tercil superior de la excentricidad de la glucosa presentan datos de mayor oscilación de la glucemia determinada por índices habituales de VG y además tienen valores significativamente superiores de HbA1c.

En resumen, es difícil comparar los resultados de los parámetros de series temporales de nuestra población porque no existen publicaciones pediátricas al respecto, son escasas en adultos y con diferencias metodológicas. Los parámetros derivados del análisis de series temporales se correlacionan con otros índices de VG habitualmente utilizados. Además, el gráfico de Poincaré es capaz de mostrar “de un golpe de vista” los componentes de VG a corto y largo plazo de registros amplios de glucemia (112, 113). En nuestra opinión, el análisis de series temporales complementa el estudio de la VG y añade información sobre la homeostasis de la glucemia.

6.3 DAÑO VASCULAR

6.3.1 Microangiopatía

Estudios realizados en poblaciones de niños y adolescentes diabéticos que incluyen un número elevado de casos, estiman la prevalencia de retinopatía entre el 12%-17%, la neuropatía periférica entre el 8,2%-14%, y la microalbuminuria entre el 3%-9,2% (23, 90, 95, 106, 114). En nuestra serie no hemos observado ningún caso de retinopatía, neuropatía periférica ni microalbuminuria persistente, pero sí intermitente (9,8%). Si bien esto podría justificarse por las diferencias metodológicas para la detección de neuropatía y microalbuminuria, y también por el limitado número de casos en nuestra serie, creemos que lo que principalmente distingue a nuestra población es el mejor control metabólico medido por la HbA1c.

Las características (edad y tiempo de evolución) de los 3.353 adolescentes diabéticos del estudio AddIT son más parecidas a las de los niños de nuestra muestra, aunque su valor medio de HbA1c es algo superior. La prevalencia de microalbuminuria persistente en esta serie, determinada por nefelometría, es sólo del 0,7% (30). En nuestro estudio, la determinación de albúmina la realizamos por inmunoturbidimetría, que es menos sensible que el radioinmunoensayo o nefelometría (115-118) pero aceptado para la detección de albuminuria en rango patológico. En publicaciones recientes del propio estudio AddIT se ha demostrado una correlación excelente entre el método inmunoturbidimétrico y la nefelometría (31).

Son cuatro los pacientes que presentan microalbuminuria de forma intermitente. Excepto un caso, el resto muestra alteraciones en el registro de la MAPA. Uno de ellos, el que presenta el valor de HbA1c más elevado, tiene una HTA enmascarada y el mayor valor de albúmina/creatinina urinaria de todo el grupo. En un estudio retrospectivo en DM1, Gorman *et al* encuentran que la MAU se normaliza en el 32% en la segunda década de la vida. En los que la MAU persiste o progresa los predictores independientes son el valor de albúmina urinaria inicial y el control metabólico medido por la HbA1c (119). Estos mismos factores aparecen en la cohorte de Stone *et al*, y el riesgo de microalbuminuria persistente también aumenta con la resistencia a la insulina (120).

Si analizamos la excreción urinaria de albúmina sin categorizar como normo o microalbuminuria, observamos que es discretamente superior en los diabéticos pero sin llegar a alcanzar diferencias con los controles. En las series que hacen referencia a la nefropatía diabética en la edad pediátrica la excreción urinaria de albúmina, a pesar de no seguir una distribución normal, se expresa como media y desviación estándar. En nuestra población diabética la media del cociente albúmina/creatinina en la primera orina de la mañana es 7,6 $\mu\text{g}/\text{mg}$, cifra parecida a la de otras series de similares características, aunque con peor control metabólico (31).

Los diferentes métodos empleados para el cálculo del FG hace difícil la comparación con lo publicado. Siguiendo las recomendaciones para la utilización de ecuaciones que estiman el FG en niños (83), los valores obtenidos con la fórmula de Schwartz-IDMS 2009 se informan como menor o mayor a 75 mL/min/1,73m². Sólo

dos adolescentes varones presentan cifras menores a $75 \text{ mL/min/1,73m}^2$ pero con FG estimado por CCr normal y sin microalbuminuria. Aunque se dice que la medición del aclaramiento de creatinina no mejora la valoración del FG obtenido por ecuaciones de estimación en población general, quizá la fórmula de Schwartz-IDMS, 2009 no es la más adecuada para la población diabética. En un reciente metanálisis sobre la definición de hiperfiltración, estiman como mediana $135 \text{ mL/min/1,73m}^2$ pero recomiendan utilizar un grupo control emparejado por edad y sexo para establecer un punto de corte (27). En nuestra serie, la media de filtrado glomerular estimado por el aclaramiento de creatinina en diabéticos es similar al grupo control, en ambos casos con valores próximos al establecido como hiperfiltración. En el cálculo del CCr, la concentración urinaria de creatinina aparece en el numerador. En nuestro estudio no hemos limitado la excreción urinaria de creatinina a 25 mg/Kg/día , práctica habitual para asegurar una correcta recogida de orina de 24 horas, porque su aumento es inherente a la propia hiperfiltración. Para establecer un valor más exacto de FG se debería realizar el aclaramiento renal de marcadores exógenos, como la inulina, pero dado que el estudio se ha realizado desde la práctica clínica, esta comprobación no se ha llevado a cabo.

Observamos que el aclaramiento de creatinina empeora en aquellos metabólicamente peor controlados, lo que también queda reflejado por el incremento de la creatinina plasmática en los grupos con HbA1c mayor de 8,5%, aunque todos presentan valores dentro de la normalidad. También la edad es mayor en ellos, sin alcanzar diferencias significativas, lo que explica en parte este hallazgo (Tablas 70, 71, 73).

6.3.2 Presión arterial clínica

Las publicaciones sobre prevalencia de alteraciones en la presión arterial clínica son heterogéneas en cuanto al método de medida, percentiles de referencia utilizados pero sobre todo en los puntos de corte para definirlos.

En el estudio SEARCH, la prevalencia de HTA en 1.376 niños y adolescentes DM1 es del 22% (96). La presión arterial se determina con esfigmomanómetro de mercurio y definen hipertensión como PAS y/o PAD mayor al percentil 90 para los valores de referencia norteamericanos, por lo que en ese 22% habrá incluidos pacientes que nosotros catalogaríamos como presión normal-alta. Además el porcentaje de niños con valores de HbA1c $\geq 9,5\%$ es muy superior al nuestro.

Un estudio multicéntrico noruego realizado en 1.658 niños y adolescentes con DM1, de características más parecidas a nuestra serie, estima la prevalencia de HTA en un 4% y de presión normal-alta en un 7%, definidas según los criterios de la Task Force for Blood Pressure in Children (93).

Existen datos nacionales en una cohorte pequeña controlada durante 9 años que estiman la prevalencia de HTA al final del estudio en un 13,3%, aunque como ocurre con el estudio SEARCH no distinguen entre presión normal-alta e hipertensión (94).

De nuestros pacientes sólo una adolescente presenta HTA clínica (2,5%), el porcentaje de presión normal-alta es del 9,8% y en conjunto presentan una presión arterial clínica mayor al percentil 90 para los valores de referencia un 12,3%, cifras

claramente inferiores a las norteamericanas pero similares a las europeas, quizá porque las muestras son más parecidas.

6.3.3 Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial

Las medias de presión para los diferentes periodos registrados con la monitorización ambulatoria de la presión arterial son los parámetros más importantes a evaluar según las guías europeas. En base a ellas establecen los diagnósticos de hipertensión por MAPA, hipertensión de bata blanca o hipertensión enmascarada (121). La American Heart Association sugiere un esquema de representación en el que incluye no sólo las medias de presión sino también las cargas y los datos de presión arterial clínica (80).

Más de la mitad de nuestra muestra de diabéticos (22/40) no se puede clasificar como "MAPA normal", lo que no quiere decir que todos ellos sean hipertensos. Efectivamente, sólo 7 de los 40 registros (17,5%) presentan medias mayores a los percentiles de referencia, es decir, los restantes 33 pacientes no son hipertensos por MAPA según las guías europeas.

No se obtiene ningún registro denominado "Hipertensión de bata blanca", pero un paciente presenta medias y cargas normales con una presión clínica normal-alta, por lo que a efectos prácticos lo podríamos considerar como una "Prehipertensión de bata blanca", lo que supondría un 2,5% de los diabéticos.

Aún no siendo estrictamente comparable, en la publicación de Sulakova *et al* (32) encuentran un 32% de HTA de bata blanca en niños diabéticos. Probablemente estos autores la sobreestimen porque su determinación clínica de la presión arterial no sea la más adecuada, ya que obtienen unos porcentajes de presión normal-alta e hipertensión clínica muy superiores a los descritos en poblaciones similares. Otra publicación reciente en niños diabéticos presenta un porcentaje parecido al nuestro (3,7%) con la determinación de la presión clínica por esfigmomanómetro de mercurio (38). Un control presenta un registro similar al diabético anterior, y por tanto lo consideraríamos de la misma forma, como una “Prehipertensión de bata blanca”. En la población general pediátrica los datos de prevalencia de HTA de bata blanca oscilan entre el 1% (122), 12,9% (123) y el 20% (124).

Como vimos previamente la prevalencia de hipertensión clínica en nuestro estudio es similar a la de otras series, y también la de hipertensión de bata blanca (con el matiz de que presentan una presión clínica normal-alta) si utilizan una metodología similar. El menor porcentaje respecto a otros estudios estaría justificado por el uso de tres mediciones (y no una aislada) y porque la medida se realiza por personal de enfermería, lo que reduce la potencial reacción de alarma.

Inicialmente se aceptó que las **cargas** eran predictoras de daño de órgano diana (125-127), pero los estudios más recientes en adultos no lo apoyan (128) y en las últimas recomendaciones no se incorporan en el análisis (129, 130). Como hemos referido previamente tampoco están recogidas en las guías pediátricas europeas de hipertensión (131), sin embargo existe cierto debate en relación con este aspecto.

Koshy *et al* observan en 728 registros de MAPA de niños y adolescentes remitidos para estudio de HTA que la correlación entre cargas y media de presión mayor del percentil 95 es baja para valores de cargas del 30% y el valor del coeficiente kappa es mayor de 0,8 (buena correlación) sólo cuando las cargas son mayores al 50% (132). El análisis de la MAPA en niños con enfermedad renal crónica, Samuels *et al* ofrecen el mismo valor a las cargas que a las medias y justifican esta decisión por el elevado riesgo cardiovascular de los pacientes (133). Sulakova *et al* (32) proponen usar las cargas como factor de riesgo de prehipertensión o hipertensión en pacientes con medias normales, aunque para afirmarlo estima que deberían realizarse estudios longitudinales que analicen la evolución de los parámetros de la MAPA en el tiempo y su correlación con el daño en órgano diana. Probablemente por ello y basado en la práctica clínica de “expertos” en MAPA pediátrico, Urbina *et al* (80, 134) sugieren introducirlas en la definición de hipertensión por MAPA.

Son 14 los pacientes que presentan unas medias de presión normales pero cargas elevadas (uno es “Prehipertenso por MAPA” y el resto “Inclasificables tipo 1”). Comparado con estudios nacionales (26) las cargas de nuestra muestra de diabéticos son mayores para todos los periodos, para PAS y PAD, aunque nosotros, establecemos el punto de corte en 25%, y no en 30%, tal y como dictan las recomendaciones americanas (80). Hemos encontrado que de estos 14 pacientes con cargas elevadas, 7 las tienen de forma exclusiva para la PAS, otros 6 para la PAD y un paciente las presenta elevadas para ambas, lo que supone un 21%, 18% y 3% respecto al total de pacientes con medias de presión normales (n=33). En la

literatura (32), los porcentajes de elevación de cargas en diabéticos con medias menores al percentil 95 oscilan entre el 20% para la PAS y el 43% para la PAD. Como se puede observar, nuestro porcentaje es algo inferior al de estos autores y con una distribución más homogénea.

En el grupo control son 11 los chicos que presentan unas medias de presión normales pero cargas elevadas (dos “Prehipertenso por MAPA” y el resto “Inclasificables tipo 1”). El porcentaje de prehipertensos por MAPA e inclasificables tipo 1 en niños estudiados por sospecha de HTA es inferior al obtenido en nuestro grupo control (135). Como parece lógico obtienen menos registros con un aumento exclusivo de cargas porque en sus pacientes el incremento de éstas se acompaña de un aumento de las medias.

No podemos determinar la implicación del aumento de cargas en el daño de órgano diana al tratarse de un estudio transversal, pero aunque no hay diferencias en el cGIM o datos de función renal, sí que observamos mayor rigidez (definida por la VOP y la PASc) en el grupo de diabéticos que tiene un aumento exclusivo de las cargas frente al que las tiene menores al 25% (Tabla 78). También en los controles se observa un comportamiento similar, aunque en ellos es sólo la presión central la que muestra diferencias (Tabla 80). Esto nos sugiere, que incluso pacientes considerados como normotensos según la guía europea, tendrían más riesgo de desarrollar una HTA franca ya que muestran datos sugestivos de rigidez arterial. Quizá, el aumento exclusivo de cargas precede al de las medias, y cabría considerar a las primeras como un factor de riesgo de hipertensión, tal y como apunta Sulakova (32). Nuestros

resultados indican que en el análisis de los registros de MAPA deberían tenerse en cuenta las cargas.

Siete pacientes presentan **medias mayores a los percentiles de referencia** para PAS y/o PAD en cualquiera de los períodos, el caso 47 (presión normal-alta por clínica), los cinco pacientes con “Hipertensión enmascarada” y el caso “Hipertensa grave por MAPA”. La prevalencia de HTA enmascarada en nuestra población diabética es del 12,5%, similar a otras publicaciones (32, 38). En conjunto, el porcentaje de hipertensos por MAPA en nuestra serie (17,5%) es claramente inferior al observado para todos los periodos por Lee y Sulakova (32, 33). El resto de publicaciones ofrece los datos prevalencia según el componente de la misma (PAM, PAS y/o PAD) y el periodo de tiempo analizado (24 horas, actividad y/o reposo). Esto hace que las comparaciones entre series sean difíciles. Aunque los porcentajes de alteración son variables, en general se observa que la hipertensión del niño y adolescente diabético tiene un predominio nocturno (32, 33, 36, 37). Analizados de esta forma, nuestros datos son similares a lo descrito, más de la mitad de los diabéticos son hipertensos en el periodo de descanso, aunque no de manera exclusiva, y el porcentaje de hipertensión diurna aislada es del 5% (Tabla 42).

En el grupo control sólo hay dos sujetos con medias mayores a los percentiles de referencia para PAS y/o PAD, ambos con una presión clínica normal, lo que supone un porcentaje de hipertensión enmascarada cercano al 5%, similar a lo descrito en la literatura (122, 123). Los dos presentan antecedentes familiares de HTA pero su puntuación z del IMC, FC y PA clínica es similar al resto de controles.

En niños y adolescentes sanos la HTA enmascarada es un precursor de hipertensión franca y de hipertrofia ventricular izquierda (122). Lee *et al* observan que los diabéticos hipertensos por MAPA tienen mayor cGIM y menor cHDL que el grupo normotenso (33). Los resultados de Atabek *et al* son similares, y en el análisis multivariante el valor de HbA1c y el ritmo de PAS son los predictores significativos del cGIM (34). Nosotros no hemos encontrado diferencias en los datos de ultrasonidos ni en el perfil lipídico en los siete pacientes que presentan hipertensión por MAPA (5 de ellos caracterizados como HTA enmascarada) frente al resto de diabéticos. Tampoco difieren con los otros dos grupos (medias y cargas normales, y cargas elevadas) respecto al control metabólico medido tanto por la HbA1c como por los parámetros de VG. Pero, al igual que ocurre en el grupo con cargas elevadas, sí que observamos diferencias en las variables que traducen rigidez (Tablas 77, 78 y 79). Y lo mismo ocurre con los controles (Tabla 80). Quizá la rigidez sea un cambio más precoz en el daño vascular que el incremento del cGIM.

No hay diferencias entre diabéticos y controles en cuanto a los grupos que hemos establecido para categorizar la MAPA, pero, al igual que en otras series publicadas (37), sí que las observamos al analizar los valores de **medias y cargas**, significativamente mayores en diabéticos para todos los periodos (Tablas 57, 58 y 61). Según nuestros datos, aunque el valor medio no alcance el punto de corte para considerarlo hipertenso o con cargas “altas”, sí que determinamos con la MAPA una presión arterial más elevada a lo largo de las 24 horas, diferencia que no se observa si nos limitamos a la presión arterial clínica. Además se objetiva un incremento de

todas las presiones en el periodo de descanso respecto a los controles, y cómo las medias de PAS, PAD y PAM nocturnas son más elevadas en aquellos con HbA1c mayor de 6,9% (Tabla 74).

Las **medias de descenso nocturno** de la PAS y PAD en nuestros diabéticos son similares a las de otros estudios (33, 37) así como los porcentajes de ausencia de ritmo, tanto de manera global (36, 136) como para cada uno de los componentes de la presión (26, 35-37). En el trabajo de Lurbe *et al* (35) no hay diferencias entre los grupos de diabéticos según el ritmo circadiano en cuanto a la edad, duración de la enfermedad, excreción urinaria de albúmina o valor de HbA1c. Los valores medios de PAS y PAD en actividad también son similares y obviamente los del periodo de descanso son significativamente más elevados en los que no tienen ritmo, reflejando el criterio para definir la ausencia de éste. Por el contrario, varias series de niños diabéticos observan una asociación entre la pérdida del ritmo circadiano y la edad, el tiempo de evolución y la HbA1c (37, 136). En nuestra población diabética las medias de PAS, PAD y PAM para los periodos de actividad no difieren entre el grupo que tiene ritmo y el que no (para PAS y/o PAD); tampoco hay diferencias en el control metabólico medido por la HbA1c y por la VG, la dosis de insulina, el sexo o la excreción urinaria de albúmina, pero la edad y tiempo de evolución de la diabetes son significativamente mayores en los “no-Dipper” (Tabla 81).

En el caso de los controles el porcentaje con ausencia de ritmo nictameral es muy elevado. Según nuestros datos sólo presentan ritmo para la PAS el 41,5% de la muestra y para la PAD el 80,5%. En el estudio de Lurbe *et al* en población pediátrica

sana, el 83% y 89% presentan ritmo para la PAS y la PAD, respectivamente (137). Sin embargo, en un trabajo posterior indica que un solo registro es insuficiente para caracterizar el perfil de presión, dada la baja reproducibilidad del ritmo circadiano (138). Para todos nuestros controles era la primera vez que se les realizaba una monitorización ambulatoria de la presión arterial, mientras que en la población diabética es una práctica habitual.

En nuestra población diabética no sólo las medias y cargas de tensión son más elevadas respecto a los controles sino también la **desviación estándar**, tanto de **PAS** como de **PAD** y **PAM** (Tablas 59 y 60). En adultos hipertensos es característico el aumento de la variabilidad de la presión arterial. Se ha propuesto como marcador de riesgo de órgano diana y como medida para monitorización del tratamiento antihipertensivo independientemente de los valores absolutos de presión arterial (139, 140). En una cohorte de 300 adultos diabéticos tipo 2 seguidos durante una media de 4,5 años observan que el aumento de la variabilidad de la presión arterial durante el periodo de descanso es un predictor de eventos cardiovasculares tanto en hipertensos como en normotensos independientemente de otras covariables como la media de presión o el ritmo circadiano de la misma (141). El aumento del tono simpático, la disminución de la sensibilidad del baroreceptor y la rigidez arterial pueden conducir a un aumento de la variabilidad de la presión arterial. En condiciones normales las variaciones en la presión arterial se modulan mediante el reflejo baroreceptor. La vía aferente se inicia en los receptores de presión localizados en la aorta y a través de los impulsos eferentes vagales y simpáticos se producen los

cambios en la frecuencia cardíaca y la vasodilatación o vasoconstricción arteriolar. La eficacia de este circuito se puede calcular mediante la regresión lineal de los cambios de presión frente a la frecuencia cardíaca, lo que se denomina sensibilidad del baroreceptor (SBR). Un estudio en niños y adolescentes diabéticos tipo 1 observa que la SBR está disminuida frente a los controles y presenta una correlación inversa con la PAS. Además, aquellos con una disminución de la función parasimpática (analizada a través de la variabilidad de la frecuencia cardíaca) tienen también menor SBR, y las dos disfunciones se correlacionan con el nivel de HbA1c y el tiempo de evolución de la enfermedad (142).

Nosotros no hemos incluido en el diseño del estudio el análisis de la SBR ni el de la variabilidad de la frecuencia cardíaca según los protocolos estandarizados para ello, pero a través de la desviación estándar de la presión arterial podemos intuir cierta disfunción autonómica cardiovascular en el grupo diabético. No hemos observado diferencias en la desviación estándar de la presión entre los diabéticos normotensos o hipertensos por MAPA ni entre los que tienen o no ritmo nictameral, pero el escaso número de pacientes en cada grupo podría justificarlo. Como se aprecia en las correlaciones, y posteriormente comentaremos, diferentes medidas de VG se asocian a la desviación estándar de la presión arterial y no al valor de HbA1c o el tiempo de evolución de la enfermedad.

En adultos con diabetes tipo 1 observan que la neuropatía autonómica cardíaca, medida a través de la **frecuencia cardíaca** y su variabilidad, se asocia a un incremento de la rigidez arterial valorada a través del análisis de la onda de pulso por tonometría (143, 144). En las diferentes publicaciones del estudio SEARCH sobre

disfunción autonómica, valorada a través de la variabilidad en la frecuencia cardíaca, se observa que ésta ya está presente en la población pediátrica, y que se asocia a un aumento de la rigidez arterial periférica y central (145, 146). En ellos la frecuencia cardíaca es mayor en los diabéticos que en los controles. Nuestros pacientes presentan una frecuencia cardíaca y desviación estándar de la misma similar a los controles, y no hemos observado que exista correlación entre ellas y la VOP o la PASC (Tablas 92 y 93). Sí que hay una correlación negativa entre la frecuencia cardíaca y el índice de aumento calculado (Tablas 92 y 98), acorde a otras publicaciones (147, 148) y explicado por la propia fisiología del ciclo cardíaco. Sin embargo, cuando analizamos a los diabéticos en grupos, observamos que la frecuencia cardíaca es significativamente mayor en los pacientes con peor control metabólico, tanto los que tienen mayor valor de HbA1c en el último año como aquellos en el tercil superior de la excentricidad obtenida por el sensor de glucosa intersticial (Tablas 72 y 76). Como posteriormente veremos, el parámetro de variabilidad glucémica es el que persiste significativo en el modelo de regresión múltiple para la frecuencia cardíaca (Tabla 87). Por tanto, aunque no hayamos encontrado diferencias entre diabéticos y controles, el aumento de la frecuencia cardíaca en los pacientes metabólicamente peor controlados podría traducir un inicio de disfunción autonómica.

En resumen, las alteraciones del MAPA en diabéticos son similares a las descritas para series parecidas, con un predominio de la hipertensión en el periodo nocturno. Aquellos con aumento de cargas presentan datos de mayor rigidez arterial. El aumento de la desviación estándar de la presión arterial en diabéticos frente a

controles y de la frecuencia cardíaca en aquellos peor controlados metabólicamente, nos induce a pensar que pueda existir cierta disfunción autonómica en los pacientes. El control metabólico medido por la HbA1c y por la VG se relaciona con las medias de presión nocturnas y con datos sugestivos de disfunción autonómica cardiovascular.

6.3.4 Rigidez arterial

Tal y como apunta Urbina en las recomendaciones para el estudio de la aterosclerosis subclínica en niños y adolescentes (39) la principal limitación en la valoración de la rigidez arterial en niños es la ausencia de validación en la población pediátrica de las diferentes técnicas que la estudian, realizada en adultos sanos mediante catéteres intra-arteriales. El método que hemos utilizado para la medición de la VOP aórtica y el análisis de la onda de pulso central (Mobil-O-Graph®) está validado en adultos frente al sistema de tonometría más ampliamente empleado (SphygmoCor®) (149-151) e incluso con estudios invasivos (152). Además disponemos de valores de referencia pediátricos para las medidas puntuales de PASC y de VOP obtenidas con este sistema, pero no para la PADc, PPc e índice de aumento (49).

La única paciente que presenta la PAS central puntual por encima del percentil 95 también muestra un aumento de la VOP puntual (valor entre el percentil 90 y 95) y además es hipertensa por clínica y por MAPA (caso 15). En ella los valores centrales puntuales son prácticamente idénticos a los obtenidos en el registro de 24

horas para todos los periodos. Por otra parte, en el único niño del grupo control con alteración en la medida puntual no se observa esta concordancia de datos de “daño macrovascular” y medidas puntuales de rigidez. Por tanto puede ser que en este caso la medida puntual haya sobrestimado el “verdadero” valor de VOP, se trata de un falso positivo. Además su presión clínica y registro de MAPA son estrictamente normales.

Los parámetros de rigidez más ampliamente estudiados en población diabética son **la VOP y el índice de aumento** determinados por tonometría. Uno de los primeros estudios pediátricos en DM1 que valora la rigidez arterial mediante tonometría de la arteria radial es el de Haller *et al* (47). Observan que el índice de aumento corregido por la frecuencia cardíaca es mayor en diabéticos que en controles, aunque no encuentran ninguna asociación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos ni con el control glucémico medido por HbA1c, lo que justifican por ser una muestra pequeña. Las publicaciones respecto a rigidez arterial de muestras más amplias, como es el estudio SEARCH, realizado en 535 niños mayores de 10 años, indican que, después de ajustar por edad, la VOP aórtica y el índice de aumento medidos por tonometría son efectivamente mayores en diabéticos que en controles (48). Observan además que el perímetro de cintura y la presión arterial clínica se asocian a mayor rigidez, no así el nivel de HbA1c. La media de VOP que obtienen en DM1 es de 5,3 m/seg y la media de índice de aumento de 2,2% (92).

También nosotros hemos encontrado diferencias entre los diabéticos y controles respecto a la **VOP**, pero los valores obtenidos son menores a los que se describen en otros grupos de diabéticos valorados por tonometría, lo que podría deberse a la diferente metodología. Estudios realizados en adultos que comparan el sistema Mobil-O-Graph® con la tonometría así lo indican (151).

Paradójicamente no ocurre lo mismo con el **índice de aumento**, con el que no hemos encontrado diferencias significativas entre diabéticos y controles y presenta valores mucho mayores en nuestra serie (tanto en diabéticos como en controles) comparados con otras publicaciones (47, 92, 148, 153). Luzardo *et al* apuntan que la medición del índice de aumento por oscilometría ofrece en adultos valores mayores que por tonometría, y además las diferencias entre ambos métodos aumentan conforme lo hace la variable en estudio (151). Por tanto, y aunque no lo hemos comprobado con tonometría, parece que el sistema Mobil-O-Graph® infraestima la VOP y sobreestima el valor del índice de aumento.

El sistema además ofrece la posibilidad de analizar la VOP y la onda de pulso con cada una de las mediciones del registro de tensión arterial de 24 horas, obteniendo así un mayor número de medidas por paciente que en el resto de estudios. Tal y como ocurre con la medida puntual, observamos que los diabéticos comparados con los controles presentan valores más elevados de todos los parámetros que indican rigidez arterial (Tablas 63, 64 y 65). De nuevo, son significativas las diferencias para la VOP, la PAsC y la PPc, y además para la PADc. Ello

ofrece más consistencia al dato puntual, ya que se constata a lo largo de medidas repetidas en 24 horas.

Asumiendo que las presiones centrales son más relevantes que las periféricas, en adultos se ha demostrado que la **PP central** se asocia de manera más estrecha que la PP braquial (PPb) a marcadores de daño de órgano diana por la hipertensión, como son la hipertrofia de ventrículo izquierdo y la aterosclerosis carotídea, y a eventos cardiovasculares (154), estableciendo un punto de corte en 50 mmHg (155). En la edad pediátrica no se ha establecido un punto de corte para la PPc. La guía europea de hipertensión en adultos (156) no recomienda el uso sistemático de la presión central, pero acepta que tanto el índice de aumento como la presión de pulso centrales medidos por tonometría son predictores de mortalidad cardiovascular. En nuestra muestra la PP central y la braquial son más elevadas en diabéticos que en controles, tanto la medida puntual como la de 24 horas (Tabla 58, 63 y 64). No podemos establecer comparaciones con otras series de niños diabéticos respecto a la medida central de PP, por ausencia de datos publicados, pero sí respecto a la medida braquial. En un amplio estudio en diabéticos menores de 20 años de edad se observa, al igual que en nuestra serie, que la PP braquial es mayor que en la población control (157).

En nuestra muestra también adquieren significación los **componentes de la onda de pulso**, esto es la P1 (onda centrífuga) y la P2 (onda refleja), con valores mayores en los diabéticos respecto a los controles. La resta entre ellas, la

denominada presión de aumento, también es mayor en diabéticos que en controles, aunque no alcanza diferencias significativas (Tabla 65). El valor de la presión de aumento dependerá de la magnitud de la onda refleja y también del momento del ciclo cardíaco en que ésta alcanza la onda centrífuga, a su vez condicionado por la VOP. Cuando el ventrículo izquierdo se contrae la onda de presión se desplaza por los grandes vasos hasta que encuentra zonas de resistencia que hacen que se refleje. Si los vasos son más rígidos la reflexión es más precoz. Y si la onda refleja regresa en la sístole en lugar de en diástole, produce un aumento de la presión sistólica. Así pues, la presión de aumento es la medida de la contribución de la onda refleja en la presión arterial sistólica central (81, 158). La PAsC por tanto dependerá la amplitud y duración de la eyección ventricular (onda centrífuga), de la amplitud de la onda refleja y de la VOP (46). No hemos encontrado publicaciones pediátricas que ofrezcan datos de los componentes de la onda de pulso, pero el mayor valor de P1, de P2 y de la VOP en el grupo de diabéticos justifica la PAsC más elevada en éstos respecto a los controles.

En la publicaciones que estiman valores pediátricos de referencia de la VOP, bien por tonometría o por oscilometría, se establece que los mayores **predictores de la velocidad de onda de pulso** en sanos son la edad, la altura y también la presión arterial media (49, 159). En series que estudian adolescentes diabéticos, se observa una correlación positiva de la VOP con la edad, el perímetro de cintura y el valor de PAD clínica (92). En nuestra población diabética hemos encontrado correlación entre la VOP, la edad y tiempo de evolución de la enfermedad así como con las medias de

presión obtenidas por MAPA y clínicas, pero no con otros factores de riesgo cardiovascular (Tabla 92). Sin embargo en el análisis de regresión múltiple el efecto del tiempo de evolución no es significativo, el de la edad y la PA clínica son parciales, y es la PAS obtenida por MAPA la que mejor predice la medida de VOP en cualquier periodo (Tabla 96). Esta correlación podría deberse al propio método de medición, que se realiza a partir de la determinación de la presión arterial por oscilometría. Para comprobarlo deberíamos valorar la VOP con otro método, como por ejemplo la tonometría.

Respecto a la relación entre la VOP y medidas de control metabólico, no la hemos encontrado con los parámetros de VG, y para la HbA1c sólo el en grupo con mayor valor el año previo y para la medida puntual de VOP (Tabla 72).

Por tanto no observamos en diabéticos ninguna asociación consistente entre **la VOP y otros factores de riesgo cardiovascular.**

Respecto a la asociación en diabéticos entre el **índice de aumento y otros factores de riesgo cardiovascular**, tampoco la hemos encontrado con el valor de HbA1c, dislipemia, obesidad central o excreción urinaria de albúmina. La PAD obtenida por MAPA sí que está implicada en el valor del Alx@75, al igual que se observa en el estudio SEARCH (92), aunque aquí la determinación de la PAD es clínica (Tablas 92 y 97).

La PASc se incrementa con la edad y con la talla (49). En nuestra población diabética observamos en el análisis bivariado una correlación positiva de la PASc con

la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, la puntuación z del peso y del IMC, la presión clínica y con las medidas de presión obtenidas por MAPA (Tabla 93). Cuando se realiza la regresión múltiple la mayor parte de la medida central de PAS queda explicada por la medición braquial por MAPA. La presión clínica y la puntuación z del IMC se añaden de manera inconstante a alguno de los modelos, y el resto de parámetros pierden la significación (Tabla 99).

No se observa una correlación significativa entre la PASC y el nivel de HbA1c o parámetros de VG, pero en los grupos de diabéticos con un valor mayor a 6,9% apreciamos medias de PASC significativamente superiores (Tablas 72 y 74).

Por tanto, respecto a la asociación en diabéticos entre la **PASC y otros factores de riesgo cardiovascular**, no la encontramos con la presencia de dislipemia o la excreción de albúmina, y la asociación con la puntuación z del IMC es inconstante sin que se acompañe de una asociación con el incremento del perímetro de cintura. Aunque no se observa correlación con la HbA1c, la mayor media de PASC en aquellos con niveles más altos de hemoglobina glucosilada sugiere la implicación del control metabólico en la misma.

El índice **AASI** se propone como marcador de rigidez arterial sin necesidad de técnicas sofisticadas para su cálculo (160). En sujetos con arterias elásticas los cambios en la PAD y PAS ocurren en paralelo dentro de un rango de presiones. En aquellos con arterias de menor complianza, los incrementos en la presión de distensión a partir de cierto límite se asocian con un mayor aumento en la PAS que en la PAD. Finalmente, en los vasos muy rígidos aunque la PAS aumenta

ampliamente con los incrementos de presión media, la PAD incluso baja. Puesto que se calcula como 1 menos la pendiente de la recta de regresión de PAD sobre PAS (ver “Pacientes y Método”), a mayor rigidez del árbol arterial más próximo el valor de AASI a 1. En una cohorte de adultos seguidos durante 22 años observan que este índice predice la mortalidad cardiovascular y por accidente cerebrovascular en normotensos e hipertensos, mientras que la presión de pulso sólo lo hace para la mortalidad cardíaca en hipertensos (160). En un estudio realizado en niños hipertensos y sanos, se observa que el AASI es mayor en los hipertensos, y además se correlaciona con la duración y el origen de la HTA (mayor en la de etiología cardiovascular). En el grupo de niños sanos el AASI no se correlaciona con la edad, sexo ni con datos antropométricos, y para el conjunto de sujetos hay una relación inversa entre el índice y el descenso nocturno de la presión arterial media (161). Nosotros no hemos encontrado diferencias en este índice entre diabéticos y controles. En nuestra población diabética el AASI tampoco se correlaciona con la edad, datos antropométricos ni ritmo nictameral pero sí con otros datos de rigidez arterial como la PAsc y la VOP (Tablas 93, 94 y 95). Respecto a otros factores de riesgo cardiovascular no hemos observado asociación con la dislipemia, la obesidad o la excreción urinaria de albúmina. Tampoco se correlaciona con el control metabólico medido por la HbA1c o parámetros de variabilidad glucémica.

Son escasos los estudios sobre el **análisis de series temporales** de otros registros diferentes a la glucemia. En una publicación sobre 30 recién nacidos pretérminos se analiza el coeficiente alfa de la PAM y PAS registrada en las primeras

3 horas de vida. Aquellos que desarrollan posteriormente una hemorragia intraventricular presentan un α mayor para ambas presiones comparados con el grupo no lo hace (162). En nuestra serie no hay diferencias significativas entre diabéticos y controles en α de las siete variables estudiadas (6 de ellas medidas de presión o cálculos derivados de ellas) lo que nos indicaría que el sistema de control de la presión arterial funciona de manera similar en ambos.

Sin embargo, si analizamos el comportamiento de estas variables mediante los **parámetros derivados de la elipse del gráfico de Poincaré** encontramos que el eje mayor, indicador de variabilidad a largo plazo, es significativamente más elevado en diabéticos en dos de los parámetros establecidos como “patrón oro” de la rigidez arterial, la VOP y la PASC (Tabla 67). Es decir, los diabéticos no sólo son “más rígidos” sino que de forma global presentarían mayor variabilidad que los controles en los valores de VOP y PASC a lo largo del registro de 24 horas. Quizá el aumento de la variabilidad valorado por el eje mayor de la elipse precede a la pérdida de complejidad del sistema de control de presión.

El diferente comportamiento de estas variables entre ambos grupos también se aprecia en la comparación de **curvas como funciones** (Figuras 17-23), excepto para el índice de aumento, que como hemos comprobado en los sucesivos análisis realizados es similar entre diabéticos y controles. La ventaja de este tratamiento de los datos no es sólo que nos indique que la variable se comporta de manera diferente (lo sabemos al comparar las medias) sino que vemos de manera gráfica el resumen de los registros de 24 horas de todo el grupo.

En resumen, el porcentaje de medidas patológicas de VOP y PAsC respecto a los estándares de referencia es bajo, pero los diabéticos presentan valores superiores de estas medidas de rigidez arterial respecto a los controles, tanto en las mediciones puntuales como en el registro de 24 horas. También la PPc y diferentes componentes de la onda de pulso son mayores en los pacientes.

Comparado con los valores publicados por tonometría, la VOP es menor y el índice de aumento mayor. No observamos correlación entre los parámetros de rigidez (VOP, índice de aumento, PAsC o AASI) y otros factores de riesgo cardiovascular. Tampoco con el control metabólico medida por HbA1c ni por VG. Respecto al análisis de series temporales, el coeficiente α de los parámetros de rigidez es similar entre diabéticos y controles, pero hay un incremento de la variabilidad a largo plazo, definida por el eje mayor de la VOP y de la PAsC.

6.3.5 Grosor de la íntima-media en arteria carótida

Los valores medios de cGIM tanto en el grupo de diabéticos como en los controles son mayores a los publicados de referencia para población sana (43). Como se apuntó en la introducción, la metodología es diferente y no incluye niños menores de 10 años.

No existe un protocolo pediátrico estandarizado de medición de cGIM. Nosotros hemos practicado un menor número de medidas (dos en cada lado) pero el análisis de la imagen se ha realizado por radiofrecuencia, lo que aumenta la precisión

del método y disminuye la subjetividad del observador (158). Puesto que no hemos encontrado publicaciones pediátricas de valores de referencia con este método, comparamos la media de cGIM de los diabéticos con el grupo control y observamos que no hay diferencias entre ellos.

Excepto una publicación (44), la mayoría de las que comparan cGIM entre diabéticos y controles coinciden con nuestros resultados, tanto en series con un número de pacientes similar al nuestro (40, 41, 45, 107) como otras realizadas sobre amplias muestras, el estudio SEARCH y AdDIT (31, 91).

La ausencia de diferencias puede explicarse por el lecho vascular donde se realiza la medición. De hecho cuando la medida se realiza en el bulbo carotídeo o en la aorta sí que se encuentran diferencias entre diabéticos y controles (31, 91). Nosotros hemos utilizado la pared posterior de la carótida común por la mayor reproducibilidad de las medidas realizadas en esta localización frente al bulbo o la carótida interna. Ello se atribuye a su disposición lineal y superficial que facilita la localización perpendicular del transductor en el plano longitudinal, procedimiento necesario para la óptima visualización de la íntima-media (39). Tampoco hemos realizado la medición en aorta abdominal porque requiere un transductor de alta resolución, mayor experiencia ecográfica y además la adiposidad abdominal puede ser un factor limitante en la adquisición de las imágenes.

Una alternativa para explicar la ausencia de diferencias entre diabéticos y controles es que en nuestra muestra aún no se han producido cambios en el espesor íntima-media dado el buen control metabólico, aunque las publicaciones que

tampoco la encuentran presentan en general cifras de HbA1c elevadas (31, 45, 91, 107). En una publicación sobre la primera ecografía realizada en la cohorte DCCT/EDIC (163) no aprecian asociación entre el nivel de HbA1c y el valor de cGIM.

Otra explicación para justificar la ausencia de diferencias es simplemente el tiempo de evolución. En una publicación posterior de datos de DCCT/EDIC, Nathan *et al* (164) observan que en la medición de cGIM seis años después de la previa ya hay diferencias con los controles sanos, y además de los factores de riesgo habituales, la progresión del espesor de la íntima-media se relaciona con la media de HbA1c durante el seguimiento. En ese momento la muestra tiene una media de edad de 35 años con 13,8 años de duración de la enfermedad. La ausencia de diferencias en la ecografía inicial entre diabéticos y controles se debe a la propia patogénesis de la aterosclerosis, que necesita una mayor tiempo de evolución para que sean patentes los cambios estructurales.

No hemos encontrado relación entre el cGIM y el control metabólico, medido por HbA1c y por parámetros de VG. Tampoco en nuestra muestra el grosor de la íntima-media se correlaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad, la puntuación z del IMC, los parámetros del perfil lipídico, la presión arterial clínica o por MAPA y las diferentes medidas de rigidez estudiadas.

En una publicación del estudio AddIT en 739 jóvenes DM1 se observa que aquellos con mayor excreción urinaria de albúmina presentan valores superiores de VOP por tonometría (ajustados por edad y sexo). El resto de medidas vasculares (función endotelial y cGIM) no son diferentes entre los grupos, clasificados según los

terciles de excreción urinaria de albúmina. Por tanto, como se comentó en la introducción, la VOP emerge como la primera alteración vascular detectable. En nuestro estudio no encontramos diferencias entre diabéticos y sanos en el cGIM, pero la VOP y la PAsC son significativamente mayores en los pacientes. Como ya se ha mencionado en varias ocasiones a lo largo de la discusión, la rigidez arterial precedería al incremento del espesor de la íntima-media.

En resumen, el cGIM en nuestra población diabética es similar al grupo control. La ausencia de diferencias podría deberse al lecho vascular analizado, al buen control metabólico o al poco tiempo de evolución de la enfermedad. El valor de cGIM en nuestra población no se correlaciona con el control metabólico ni con factores de riesgo cardiovascular.

6.4 ASOCIACIÓN VARIABILIDAD GLUCÉMICA-DAÑO VASCULAR

En una revisión sistemática reciente que incluye 19 estudios y casi 4.000 jóvenes con DM1 se encuentra una prevalencia global de alteraciones en los estudios de función cardiovascular del 28% (165). De los 13 trabajos que examinan los factores relacionados con las anomalías autonómicas, 7 reflejan una asociación con el control metabólico medido a través de la HbA1c, en 6 además se asocia a una mayor duración de la enfermedad y 5 no encuentran relación con ninguno de estos factores. En una publicación posterior, en 44 adultos DM1, observan que la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca es independiente del valor de

HbA1c pero se asocia a mayor variabilidad glucémica estimada por el área bajo la curva en hipoglucemia determinada con MCG (58).

No hemos encontrado asociación entre la variabilidad glucémica, parámetros analíticos de función renal y datos de ultrasonidos, por otra parte normales en nuestra población diabética. En nuestro estudio la mayor asociación se encuentra con los parámetros del MAPA que traducen disfunción autonómica cardíaca y con algún dato puntual de rigidez.

Tal y como vemos en el modelo de regresión múltiple, en el 16% de los pacientes la frecuencia cardíaca depende de la excentricidad de los datos obtenidos con el sensor de glucosa intersticial y no del tiempo de evolución de la enfermedad ni del valor de HbA1c (Tabla 87). Es decir, aquellos en los que predomina la dispersión de los valores de glucemia a lo largo del registro (variabilidad a largo plazo según el gráfico de Poincaré, o eje mayor) frente a los que tienen más variabilidad cada 5 minutos (variabilidad a corto plazo o eje menor), tienen mayor frecuencia cardíaca.

Otro de los parámetros analizados en la MAPA que podría traducir disfunción autonómica y en el que observamos una correlación bivariada con la VG es la desviación estándar de la presión arterial (Tabla 86). En aproximadamente el 30% de nuestra muestra, el valor de la desviación estándar de la PAS, PAD y PAM en actividad se explica por el eje menor obtenido del gráfico de Poincaré, y no por el

tiempo de evolución de la enfermedad o la HbA1c (Tablas 88 y 89). Es decir, en aquellos en los que las oscilaciones de la glucemia son a corto plazo, cada 5 minutos, se observan mayores cambios de presión durante el periodo de actividad. Esto no se observa para el periodo de descanso, donde la desviación estándar de la HbA1c es la variable significativa, tanto para PAS como para PAM (Tablas 88 y 89). Es cierto que los modelos explican un bajo porcentaje de cada uno de estos parámetros pero parece intuirse que las oscilaciones de la glucemia en breves periodos de tiempo durante el día se acompañan de variaciones equivalentes en la presión arterial. El que no ocurra durante la noche podría deberse a la menor variabilidad de la glucemia a tan corto plazo por el ayuno y ausencia de actividad física.

Parece contradictorio que α presente un coeficiente negativo en el modelo de regresión lineal múltiple de la desviación estándar de la PAM en actividad (Tabla 89), es decir, que la mayor desviación de la presión ocurra en los pacientes con una mejor glucorregulación, cuando previamente hemos visto que el aumento de la desviación estándar de la presión es un marcador de disfunción autonómica cardíaca. Si analizamos el modelo del gráfico de Poincaré de la PAM observamos que su eje menor, variabilidad de la presión cada 14 minutos, aumenta para valores menores de α de glucosa. Es decir, aquellos con una mejor homeostasis de la glucemia presentan variaciones de la presión a corto plazo. Y la excentricidad de la PAM, que indica un predominio de la variabilidad a lo largo del registro, aumenta en los que tienen más valor de coeficiente alfa de glucosa. Por tanto, los de peor glucorregulación tienen más variabilidad de la presión a lo largo de 24 horas. Con el MAPA calculamos la desviación estándar de la presión para 24 horas, actividad y

descanso, en cualquier caso, periodos de horas. Con los parámetros derivados del gráfico de Poincaré somos capaces de valorar tanto la variabilidad en minutos (eje menor) como en periodos más largos de tiempo (eje mayor). Quizá los cambios de la presión parejos a los de la glucemia en breves espacios de tiempo son fisiológicos, y traduce disfunción autonómica cuando hay un aumento de la dispersión de los datos en periodos mayores, lo que indica la desviación estándar obtenida por MAPA.

Respecto a los parámetros de rigidez arterial hemos encontrado escasa implicación de la VG (Tabla 90). La mayor VG medida por el índice MAGE justificaría una mayor dispersión de los valores del índice de aumento en las 24 horas de su registro (excentricidad), aunque no hayamos encontrado implicación en el valor del $Alx@75$. En los modelos de la PAD y PAS central aparece α de la glucosa (Tabla 91). Sus menores valores (mejor glucohomeostasis) se asocian a mayores oscilaciones de la PADc en breves periodos de tiempo (eje menor del gráfico de Poincaré) y sus mayores valores (los de peor homeostasis glucémica) con valores de α de PASc también más elevados. Se sugiere por tanto que la menor homeostasis de la glucemia se acompaña de menor regulación de la PASc.

6.5 LIMITACIONES

Se trata de un estudio transversal por lo que podemos establecer asociaciones entre las variables explicativas y la salud vascular pero no una relación

causa-efecto. Para ello necesitaríamos evaluar longitudinalmente a nuestra población.

Aunque el porcentaje de inclusión es muy elevado, el número de diabéticos en edad pediátrica del Departamento es reducido, lo que podría justificar que en ocasiones no se alcance significación estadística.

El sistema utilizado para la realización de la MAPA y medición de parámetros de rigidez está validado en adultos pero no en población pediátrica.

La medición del GIM se realiza únicamente en carótida común y no en el bulbo carotídeo o en la aorta por las dificultades técnicas que ello conlleva, lo que habría precisado la colaboración de ultrasonografista experimentado.

Puesto que se trata de un estudio diseñado bajo la perspectiva de la práctica clínica habitual en el paciente diabético, el cálculo del filtrado glomerular no se ha realizado con marcadores exógenos, como es el aclaramiento de inulina.

Pese a que se indicó que la toma de decisiones se basara en el glucómetro de autocontrol, tal y como es la práctica habitual del paciente diabético, el sensor de glucosa intersticial utilizado en el estudio no es “ciego” lo que podría haber influido en las mismas.

Las limitaciones económicas han imposibilitado la realización simultánea del estudio de la función endotelial y de los marcadores biológicos de estrés oxidativo, parámetros que habrían ofrecido una imagen completa del estado vascular de los pacientes.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Nuestra población diabética, comparada con otras series pediátricas que estudian daño vascular, es más joven, con menor tiempo de evolución y con mejor control metabólico medido por HbA1c.
2. Estas características pueden explicar la ausencia de retinopatía y de neuropatía periférica. Tampoco se ha observado ningún caso de microalbuminuria persistente, y el filtrado glomerular estimado por la fórmula de Schwartz-IDMS 2009 y por el aclaramiento de creatinina no difiere del grupo control.

VARIABILIDAD GLUCÉMICA

3. La variabilidad glucémica medida por el índice MAGE es inferior a la de series de similares características, calculado tanto con el glucómetro como con el sensor de glucosa intersticial.
4. Los parámetros derivados del análisis de series temporales muestran buena correlación con los índices habituales de variabilidad glucémica. Además proporcionan información sobre la homeostasis de la glucemia (coeficiente α del DFA) y facilitan la interpretación de un amplio número de medidas de glucosa (elementos del gráfico de Poincaré).
5. El valor medio del coeficiente α de la glucosa de nuestra muestra es 1,54. No hemos podido establecer comparaciones con series pediátricas debido a la ausencia de publicaciones.

6. La dispersión de las medidas de glucosa, valorada con el gráfico de Poincaré a lo largo del registro de 72 horas (eje mayor), es similar a la observada en adultos. El resto de parámetros (eje menor y excentricidad) no son comparables por diferencias metodológicas.

DAÑO VASCULAR

7. El grosor de la íntima-media en carótida en diabéticos es similar al de los controles.
8. El porcentaje de hipertensión por MAPA es parecido al de otras series, y como es habitual en diabéticos, hay un predominio de ella en el periodo nocturno. La frecuencia de pérdida de ritmo nictameral y su distribución, según el componente de presión afectado, son similares a los referidos en la literatura.
9. Los niños y adolescentes con un aumento exclusivo de las cargas de presión ya presentan datos de mayor rigidez arterial, lo que apoyaría la introducción de este parámetro en el análisis de la MAPA.
10. Observamos mayor desviación estándar de la presión arterial en la población diabética respecto a los controles. Ello sugiere una posible disfunción autonómica cardiovascular.
11. Las alteraciones en las medidas puntuales de rigidez arterial son escasas comparadas con los valores de referencia.
12. Las medidas de rigidez arterial, tanto puntuales como en el registro de 24 horas, son mayores en los pacientes que en los controles. El aumento de la

rigidez arterial precede al incremento del grosor de la íntima-media en carótida.

13. El Ambulatory Arterial Stiffness Index, que se puede calcular a partir de cualquier registro de MAPA, se correlaciona con otros parámetros de rigidez arterial (VOP y PASC).
14. El análisis de series temporales de las medidas de rigidez sugiere que hay una mayor variabilidad de éstas en los pacientes a lo largo del registro de 24 horas. Es decir, los diabéticos no sólo son más rígidos, sino también más variables.
15. Observamos una discordancia en los resultados de la velocidad de onda de pulso y el índice de aumento corregido para la frecuencia cardíaca, lo que parece indicar que el sistema de medida Mobil-O-Graph® infraestima el valor de la velocidad de onda pulso y sobreestima el del índice de aumento.

ASOCIACIONES ENTRE LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y EL DAÑO VASCULAR

16. La variabilidad glucémica, valorada mediante el análisis de series temporales, se asocia al daño vascular. El coeficiente α de la glucosa se asocia a la variabilidad de la presión y de la rigidez arterial, ambas estimadas por el análisis de series temporales. También observamos asociación entre el coeficiente α , eje menor y eje mayor de las curvas de glucosa y los indicadores de disfunción autonómica (desviación estándar de la presión arterial y frecuencia cardíaca).

17. No observamos asociación de la variabilidad glucémica con la función renal ni con el grosor de la íntima-media en carótida.

OTRAS ASOCIACIONES

18. Aunque en conjunto la HbA1c no se correlaciona con el grosor de la íntima-media en carótida, las alteraciones en la MAPA y las medidas de rigidez, los diabéticos con HbA1c mayor de 6,9% presentan un aumento significativo de las presiones nocturnas y ciertas medidas de rigidez arterial.
19. El grosor de la íntima media en carótida y las medidas de rigidez arterial no se asocian a otros factores de riesgo cardiovascular.

RECOMENDACIONES

20. Basado en los resultados de nuestro estudio es posible realizar las siguientes recomendaciones:
 - a. Incluir las cargas de presión en el análisis de la MAPA.
 - b. Emplear el análisis de series temporales (DFA y gráfico de Poincaré) en el tratamiento de datos obtenidos a partir del sensor de glucosa intersticial y de registros de MAPA, ya que facilita la interpretación de múltiples datos, ofrece información sobre su regulación y permite establecer correlaciones que no se observan con el análisis habitual.

BIBLIOGRAFÍA

8. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Gagnum V, Stene LC, Sandvik L, Fagerland MW, Njolstad PR, Joner G, et al. All-cause mortality in a nationwide cohort of childhood-onset diabetes in Norway 1973-2013. *Diabetologia*. 2015;58(8):1779-86.
2. Morgan E, Cardwell CR, Black CJ, McCance DR, Patterson CC. Excess mortality in Type 1 diabetes diagnosed in childhood and adolescence: a systematic review of population-based cohorts. *Acta Diabetol*. 2015;52(4):801-7.
3. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1972-82.
4. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53.
6. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S272-5.
7. Siegelar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev*. 2010;31(2):171-82.
8. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681-7.
9. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*. 1970;19(9):644-55.
10. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S150-4.
11. DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes*. 2013;62(5):1405-8.
12. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7(2):253-63.
13. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(3):198-211.
14. Kohnert KD, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. Utility of different glycemic control metrics for optimizing management of diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(1):17-29.
15. Mazze RS, Lucido D, Langer O, Hartmann K, Rodbard D. Ambulatory glucose profile: representation of verified self-monitored blood glucose data. *Diabetes Care*. 1987;10(1):111-7.

16. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(9):921-8.
17. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* 2010;38(3):838-42.
18. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care.* 2013;17(2):R37.
19. Qu Y, Jacober SJ, Zhang Q, Wolka LL, DeVries JH. Rate of hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes can be predicted from glycemic variability data. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(11):1008-12.
20. Churrua J, Vigil L, Luna E, Ruiz-Galiana J, Varela M. The route to diabetes: Loss of complexity in the glycemic profile from health through the metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2008;1:3-11.
21. Yamamoto N, Kubo Y, Ishizawa K, Kim G, Moriya T, Yamanouchi T, et al. Detrended fluctuation analysis is considered to be useful as a new indicator for short-term glucose complexity. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(10):775-83.
22. Crenier L. Poincare plot quantification for assessing glucose variability from continuous glucose monitoring systems and a new risk marker for hypoglycemia: application to type 1 diabetes patients switching to continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(4):247-54.
23. Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AK, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care.* 2011;34(11):2368-73.
24. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:156.
25. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014;15 Suppl 20:257-69.
26. Ubetagoyena M. AR, Artola E., Cancela V., Arruebarrena D. . La función renal y la presión arterial en la diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr (Barc).* 2013;78(2):104-8.
27. Cachat F, Combescure C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(3):382-9.
28. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia.* 2009;52(4):691-7.
29. Hernandez-Marco R, Codoner-Franch P, Pons Morales S, Del Castillo Villaescusa C, Boix Garcia L, Valls Belles V. Oxidant/antioxidant status and hyperfiltration in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(1):121-7.

30. Marcovecchio ML, Woodside J, Jones T, Daneman D, Neil A, Prevost T, et al. Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial (AdDIT): urinary screening and baseline biochemical and cardiovascular assessments. *Diabetes Care*. 2014;37(3):805-13.
31. Maftai O, Pena AS, Sullivan T, Jones TW, Donaghue KC, Cameron FJ, et al. Early atherosclerosis relates to urinary albumin excretion and cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes: Adolescent type 1 Diabetes cardio-renal Intervention Trial (AdDIT). *Diabetes Care*. 2014;37(11):3069-75.
32. Sulakova T, Janda J, Cerna J, Janstova V, Sulakova A, Slany J, et al. Arterial HTN in children with T1DM--frequent and not easy to diagnose. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(7):441-8.
33. Lee SH, Kim JH, Kang MJ, Lee YA, Won Yang S, Shin CH. Implications of nocturnal hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2180-5.
34. Atabek ME, Akyurek N, Eklioglu BS, Alp H. Impaired systolic blood dipping and nocturnal hypertension: an independent predictor of carotid intima-media thickness in type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2014;28(1):51-5.
35. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;347(11):797-805.
36. Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroglu E, Buyukinan M, Coker M, et al. Alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(5):672-6.
37. Dost A, Klinkert C, Kapellen T, Lemmer A, Naeke A, Grabert M, et al. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(4):720-5.
38. Basiratnia M, Abadi SF, Amirhakimi GH, Karamizadeh Z, Karamifar H. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus and its relation to diabetic control and microalbuminuria. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012;23(2):311-5.
39. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009;54(5):919-50.
40. Hurks R, Eisinger MJ, Goovaerts I, van Gaal L, Vrints C, Weyler J, et al. Early endothelial dysfunction in young type 1 diabetics. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(5):611-5.
41. Babar GS, Zidan H, Widlansky ME, Das E, Hoffmann RG, Daoud M, et al. Impaired endothelial function in preadolescent children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(3):681-5.
42. Bruzzi P, Predieri B, Patianna VD, Salvini A, Rossi R, Modena MG, et al. Longitudinal evaluation of endothelial function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a long-term follow-up study. *Pediatr Int*. 2014;56(2):188-95.

43. Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005;23(9):1707-15.
44. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004;109(14):1750-5.
45. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):661-5.
46. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(1):80-90.
47. Haller MJ, Samyn M, Nichols WW, Brusko T, Wasserfall C, Schwartz RF, et al. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2911-7.
48. Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, Snively BM, Dolan LM, Daniels SR, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr*. 2010;156(5):731-7, 7 e1.
49. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):9-16.
50. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(4):288-98.
51. Moberg EA, Lins PE, Adamson UK. Variability of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes mellitus on intensified insulin regimens. *Diabetes Metab*. 1994;20(6):546-52.
52. Bragd J, Adamson U, Backlund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab*. 2008;34(6 Pt 1):612-6.
53. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1486-90.
54. Service FJ, O'Brien PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabetologia*. 2001;44(10):1215-20.
55. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(2):365-71.
56. Gordin D, Ronnback M, Forsblom C, Makinen V, Saraheimo M, Groop PH. Glucose variability, blood pressure and arterial stiffness in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(3):e4-7.
57. Soupal J, Skrha J, Jr., Fajmon M, Horova E, Mraz M, Skrha J, et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(4):198-203.

58. Jaiswal M, McKeon K, Comment N, Henderson J, Swanson S, Plunkett C, et al. Association between impaired cardiovascular autonomic function and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2616-21.
59. Gimenez M, Gilabert R, Lara M, Conget I. Preclinical arterial disease in patients with type 1 diabetes without other major cardiovascular risk factors or micro-/macrovascular disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2011;8(1):5-11.
60. Gimenez M, Gilabert R, Monteagudo J, Alonso A, Casamitjana R, Pare C, et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(1):198-203.
61. Cesana F, Giannattasio C, Nava S, Soriano F, Brambilla G, Baroni M, et al. Impact of blood glucose variability on carotid artery intima media thickness and distensibility in type 1 diabetes mellitus. *Blood Press*. 2013;22(6):355-61.
62. Pena AS, Couper JJ, Harrington J, Gent R, Fairchild J, Tham E, et al. Hypoglycemia, but not glucose variability, relates to vascular function in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(6):457-62.
63. Prince CT, Becker DJ, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). *Diabetologia*. 2007;50(11):2280-8.
64. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2198-202.
65. Waden J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH, et al. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(11):2649-55.
66. Hietala K, Waden J, Forsblom C, Harjutsalo V, Kyto J, Summanen P, et al. HbA1c variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(4):737-45.
67. Carrascosa A, Fernandez JM, Fernandez C, Ferrandez A, Lopez-Siguero JP, Sanchez E, et al. Spanish growth studies 2008. New anthropometric standards. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(10):484-506.
68. Moreno LA, Fleta J., Mur L., Feja C., Rodríguez G., Sarriá A., Bueno M. . Distribución de la grasa en niños y adolescentes de ambos sexos. *An Esp Pediatría*. 1998;49:135-9.
69. Hernández M. CJ, Narvaiza J.L., Rincón J.M., Ruiz E., Sánchez E., Sobradillo B., Zunmendi A. . Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo. . Madrid: Editorial Garsi; 1988.
70. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
71. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
72. Arroyo FJ. RJ, López GN. Hiperlipemias. *Protoc diagn ter pediatr* www.aepedes.com/protocolos. 2011;1:104-16.
73. M. D. ¿Qué podemos esperar del control de la variabilidad glucémica? *Av Diabetol*. 2014;30(3):63-71.

74. Ogata H, Tokuyama K, Nagasaka S, Ando A, Kusaka I, Sato N, et al. Long-range negative correlation of glucose dynamics in humans and its breakdown in diabetes mellitus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291(6):R1638-43.
75. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in C, Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
76. Wei W, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit*. 2010;15(4):225-8.
77. Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit*. 2010;15(4):229-31.
78. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*. 1997;130(2):178-84.
79. Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, German Working Group on Pediatric H. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens*. 2002;20(10):1995-2007.
80. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2014;63(5):1116-35.
81. Team RC. R: a language and environment for statistical computing Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2015. Available from: <http://www.R-project.org/.2015>.
82. Montañés R GS, Fraga G, Escribano J, Diez MJ, Alonso A, García-Nieto V. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. *Documentos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC)*. 2013;Diciembre:18-28.
83. Torsten Hothorn T HK, Van de Wiel MA, Zeileis A. Implementing a Class of Permutation Tests: The coin Package. *Journal of Statistical Software*. 2008;28(8):1-23.
84. Ramsay JO. SB. *Functional Data Analysis*. New York: Springer; 1997.
85. Cuevas A FM, Fraiman R. An anova test for funcional data. *Computational Statistics and Data Analysis*. 2004;47(1):111-22.
86. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
87. Plaza I, Mariscal RP, Ros-Jellici J, Munoz MT, Otero J, Madero R, et al. [The Fuenlabrada study: lipids and lipoproteins in children and adolescents]. *Rev Esp Cardiol*. 1989;42(7):444-58.
88. Albañil MR. RE, Olivas A., Sánchez M., Rabanal A., Sanz MT. . Obesidad y factores de riesgo cardiovascular en adolescentes. Asociación con factores de riesgo cardiovascular en familiares de primer grado. . *Med Clin (Barc)*. 2012;138(7):283-8.
89. Mayer-Davis EJ, Davis C, Saadine J, D'Agostino RB, Jr., Dabelea D, Dolan L, et al. Diabetic retinopathy in the SEARCH for Diabetes in Youth Cohort: a pilot study. *Diabet Med*. 2012;29(9):1148-52.

90. Urbina EM, Dabelea D, D'Agostino RB, Jr., Shah AS, Dolan LM, Hamman RF, et al. Effect of type 1 diabetes on carotid structure and function in adolescents and young adults: the SEARCH CVD study. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2597-9.
91. Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM, Hamman RF, Dolan LM, Rodriguez BL, et al. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2010;33(4):881-6.
92. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jorgensen K, Norwegian Study Group for Childhood D. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia*. 2008;51(4):554-61.
93. Golmayo L. RP, Alonso M., Martin-Frias M., Barrio R. . Factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes españoles con diabetes mellitus tipo 1: evolución a lo largo de 9 años. . *An Esp Pediatría*. 2015;83(1):40-6.
94. Maahs DM, Snively BM, Bell RA, Dolan L, Hirsch I, Imperatore G, et al. Higher prevalence of elevated albumin excretion in youth with type 2 than type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2593-8.
95. Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, Imperatore G, Williams DE, Bell RA, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1891-6.
96. Wadwa RP, Kinney GL, Maahs DM, Snell-Bergeon J, Hokanson JE, Garg SK, et al. Awareness and treatment of dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1051-6.
97. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S4-10.
98. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
99. Maahs DM, Maniatis AK, Nadeau K, Wadwa RP, McFann K, Klingensmith GJ. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2005;147(4):544-6.
100. Schwab KO, Doerfer J, Marg W, Schober E, Holl RW, Initiative DPVS, et al. Characterization of 33 488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(5):357-63.
101. Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, Rifkind BM, Cleeman JI, Maurer KR, et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med*. 1998;27(6):879-90.
102. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):416-20.

103. Idzior-Walus B, Mattock MB, Solnica B, Stevens L, Fuller JH, Group EICS. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med.* 2001;18(10):786-96.
104. Krishnan S, Short KR. Prevalence and significance of cardiometabolic risk factors in children with type 1 diabetes. *J Cardiometab Syndr.* 2009;4(1):50-6.
105. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, Bell RA, Divers J, Dabelea D, et al. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. *Diabetes Care.* 2013;36(12):3903-8.
106. Harrington J, Pena AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2010;156(2):237-41.
107. Patton SR, Midyett LK, Dolan LM, Powers SW. A comparison of average daily risk range scores for young children with type 1 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring and self-monitoring data. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(3):239-43.
108. Colomo N, Tapia MJ, Vallejo MR, Garcia-Torres F, Rubio-Martin E, Caballero FF, et al. [Glycemic variability and oxidative stress in children, with type 1 diabetes attending a summer camp]. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(3):174-80.
109. Meng X, Gong C, Cao B, Peng X, Wu D, Gu Y, et al. Glucose fluctuations in association with oxidative stress among children with T1DM: comparison of different phases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1828-36.
110. Molnar GA, Boros AG, Poto L, Tamasko M, Wittmann I. The Poincare plot, but not the correlation R value, is a good marker of temporal variability of CGMS data. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(6):506-7.
111. Kovatchev BP, Clarke WL, Breton M, Brayman K, McCall A. Quantifying temporal glucose variability in diabetes via continuous glucose monitoring: mathematical methods and clinical application. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(6):849-62.
112. Clarke W, Kovatchev B. Statistical tools to analyze continuous glucose monitor data. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11 Suppl 1:S45-54.
113. Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino RB, Jr., Dolan L, Imperatore G, et al. The SEARCH for Diabetes in Youth study: rationale, findings, and future directions. *Diabetes Care.* 2014;37(12):3336-44.
114. Garcia-Segura J. Técnicas instrumentales en Análisis de Bioquímica. Madrid: Síntesis; 2002.
115. Coca R. Técnicas instrumentales aplicadas al laboratorio de diagnóstico clínico. Murcia: ICOQM y Universidad de Murcia; 2015.
116. Henry J. Clinical Diagnosis and Management by Laboratorio Methods. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2007.
117. Gonzalez-de-Buitrago J. Clinical Biochemistry. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998.
118. Gorman D, Sochett E, Daneman D. The natural history of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 1999;134(3):333-7.
119. Stone ML, Craig ME, Chan AK, Lee JW, Verge CF, Donaghue KC. Natural history and risk factors for microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2072-7.

120. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-66.
121. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension*. 2005;45(4):493-8.
122. Stabouli S, Kotsis V, Toumanidis S, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(8):1151-5.
123. Acosta AA, McNiece KL. Ambulatory blood pressure monitoring: a versatile tool for evaluating and managing hypertension in children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(9):1399-408.
124. White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1991;9(8):S39-41.
125. Mule G, Nardi E, Andronico G, Cottone S, Raspanti F, Piazza G, et al. Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Press Monit*. 2001;6(3):115-23.
126. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension*. 2002;39(4):903-8.
127. Li Y, Thijs L, Boggia J, Asayama K, Hansen TW, Kikuya M, et al. Blood pressure load does not add to ambulatory blood pressure level for cardiovascular risk stratification. *Hypertension*. 2014;63(5):925-33.
128. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. 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. *Hypertension*. 2005;45(1):142-61.
129. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731-68.
130. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(9):1719-42.
131. Koshy S, Macarthur C, Luthra S, Gajaria M, Geary D. Ambulatory blood pressure monitoring: mean blood pressure and blood pressure load. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(10):1484-6.
132. Samuels J, Ng D, Flynn JT, Mitsnefes M, Poffenbarger T, Warady BA, et al. Ambulatory blood pressure patterns in children with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012;60(1):43-50.
133. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on

- cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension*. 2008;52(3):433-51.
134. Lubrano R, Paoli S, Spiga S, Falsaperla R, Vitaliti G, Gentile I, et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on the diagnosis of hypertension in children. *J Am Soc Hypertens*. 2015.
135. Deja G, Borowiec M, Fendler W, Pietrzak I, Szadkowska A, Machnica L, et al. Non-dipping and arterial hypertension depend on clinical factors rather than on genetic variability of ACE and RGS2 genes in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;51(4):633-40.
136. Lurbe E, Thijs L, Redon J, Alvarez V, Tacons J, Staessen J. Diurnal blood pressure curve in children and adolescents. *J Hypertens*. 1996;14(1):41-6.
137. Lurbe E, Redon J. Reproducibility and validity of ambulatory blood pressure monitoring in children. *Am J Hypertens*. 2002;15(2 Pt 2):69S-73S.
138. Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens Suppl*. 2005;23(1):S19-25.
139. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001;19(11):1981-9.
140. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Pickering TG, Schwartz JE, Shimada K, et al. Night time blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2009;22(1):46-51.
141. Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Kozlik-Feldmann R, Schwarz HP, et al. Impaired short-term blood pressure regulation and autonomic dysbalance in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2007;50(12):2417-23.
142. Prince CT, Secrest AM, Mackey RH, Arena VC, Kingsley LA, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy, HDL cholesterol, and smoking correlate with arterial stiffness markers determined 18 years later in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(3):652-7.
143. Theilade S, Lajer M, Persson F, Joergensen C, Rossing P. Arterial stiffness is associated with cardiovascular, renal, retinal, and autonomic disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(3):715-21.
144. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB, Jr., Hamman RF, et al. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Care*. 2013;36(1):157-62.
145. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB, Jr., Hamman RF, et al. Reduced heart rate variability is associated with increased arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2351-8.
146. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525 Pt 1:263-70.
147. Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redon J. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertension*. 2003;41(3 Pt 2):646-50.

148. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit.* 2012;17(3):128-31.
149. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens.* 2010;24(8):498-504.
150. Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, da Rosa A, Thijs L, Noboa O, et al. 24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: a feasibility study. *Hypertens Res.* 2012;35(10):980-7.
151. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit.* 2013;18(3):173-6.
152. Lurbe E, Torro I, Garcia-Vicent C, Alvarez J, Fernandez-Fornoso JA, Redon J. Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. *Hypertension.* 2012;60(2):550-5.
153. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 2007;50(1):197-203.
154. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(18):1730-4.
155. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 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). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.
156. Dost A, Molz E, Krebs A, Bechtold S, Kapellen T, Rohrer T, et al. Pulse pressure in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(3):236-43.
157. Laurent S, Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P. Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., Vlachopoulos Ch., Wilkinson I., Struijker-Boudier H. on behalf of the european network for non-invasive investigation of large arteries. . Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal.* 2006;27:2588-605.
158. Stoner L, Young JM, Fryer S. Assessments of arterial stiffness and endothelial function using pulse wave analysis. *Int J Vasc Med.* 2012;2012:903107.
159. Reusz GS, Csepreakal O, Temmar M, Kis E, Cherif AB, Thaleb A, et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension.* 2010;56(2):217-24.
160. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension.* 2006;47(3):365-70.
161. Simonetti GD, RO VONV, Wuhl E, Mohaupt MG. Ambulatory arterial stiffness index is increased in hypertensive childhood disease. *Pediatr Res.* 2008;64(3):303-7.

162. Zhang Y, Chan GS, Tracy MB, Hinder M, Savkin AV, Lovell NH. Detrended fluctuation analysis of blood pressure in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Med Biol Eng Comput.* 2013;51(9):1051-7.
163. Group EoDiaCER. Effect of intensive diabetes treatment on carotid artery wall thickness in the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetes.* 1999;48(2):383-90.
164. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2294-303.
165. Lurbe E, Torro I, Aguilar F, Alvarez J, Alcon J, Pascual JM, et al. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension.* 2008;51(3):635-41.
166. Tang M, Donaghue KC, Cho YH, Craig ME. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(4):239-48.

9. **ANEXOS**

ANEXO 1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA ESTRUCTURADA

Búsqueda realizada de manera electrónica en MEDLINE a través de PubMed.

No limitación de idioma

Se combinan los siguientes términos en título/resumen:

- Diabetes, diabetics, diabetes mellitus, type 1 diabetes, type 2 diabetes, insulin dependent diabetes, diabetic children,
- Glycaemic variability, glycemic variability, glucose excursions, glycemic excursions, glycaemic excursions, continuous glucose monitoring, blood glucose variability.
- Macroangiopathy, macrovascular disease, atherosclerosis, subclinical atherosclerosis, vascular function, vascular dysfunction, endothelial function, endothelial dysfunction, flow mediated dilatation, flow mediated dilation, carotid intimal thickness, arterial stiffness, arterial distensibility, arterial pulse waveform analysis, pulse wave velocity, augmentation index, ambulatory arterial stiffness index, central blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, hypertension, microangiopathy, microvascular disease, retinopathy, neuropathy, nephropathy, glomerular hyperfiltration, microalbuminuria, macroalbuminuria.

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Versión y fecha:

Versión 2 de fecha 24 de septiembre de 2014

D/D^a de años de edad, con domicilio
en
DNI nº y SIP nº

D/D^a de años de edad, con domicilio
en
DNI nº y SIP nº en calidad de representante (en caso
de minoría legal o incapacidad) del paciente
D/D^a
DNI nº y SIP nº

Declaro que he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas y he recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirar a mi hijo/-a del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para que mi hijo/-a participe en el estudio.

Fecha

Fdo. Padre/madre/tutor/paciente

ANEXO 3. DICTAMEN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



CONSELLERIA DE SANITAT



Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica (NO-EPA)

Don Francisco Javier Abad Gimeno, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Sagunto y C.E.,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor

Leonor García Maset

para que se realice el estudio código de protocolo

NO APLICA

titulado:

Influencia de la variabilidad glucémica sobre la salud micro y macrovascular en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Versión V. 2 de fecha 24 de septiembre 2014

Consentimiento informado y hoja de información para los sujetos versión /fecha **V.2 de fecha 24 de septiembre** de 2014

con los medicamentos y/o productos sanitarios:

NO PROCEDE

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité acepta que dicho estudio observacional sea realizado en el **Hospital de Sagunto y C.E.**

por **Leonor García Maset**

como investigador principal.

Lo que firma en Sagunto, a **24 de septiembre de 2014**

Firmado: D. Francisco Javier Abad Gimeno



ANEXO 4. INSTRUCCIONES DE MAPA (ANVERSO)

INSTRUCCIONES PARA LA REALIZACIÓN DE MAPA Y REGISTRO DE ACTIVIDADES.

Se le va a realizar una Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA).

Evite la realización de actividad física intensa y deportes de contacto el día de la prueba. Tampoco se podrá duchar mientras lleve el aparato.

Para la realización del MAPA se le colocará un manguito de presión en el brazo no dominante que llevará durante 24 horas. El sistema está programado para que el manguito se infle cada 20 minutos durante el día y cada 30 minutos durante la noche. Se emite un pitido para avisar que inicia una medición (durante el período día, no por la noche). No se mueva durante la medición hasta que no finalice el proceso. Para ello, relaje el brazo o, si está sentado, apóyelo relajado sobre una superficie. Evite mover la mano durante el proceso de medición. Si el manguito se aflojara y debe recolocararlo se debe asegurar que el símbolo de la arteria del manguito se sitúe sobre la arteria humeral (se le habrá realizado una marca previamente en la Consulta).

Debe registrar la hora a la que se acuesta el día de la colocación y la hora a la que se levanta. No es recomendable que duerma la siesta para la interpretación posterior de los resultados. También interesa conocer situaciones que hayan podido modificar las lecturas de presión arterial, como por ejemplo, acontecimientos estresantes (exámenes, enfados, ...), cambios bruscos de temperatura, etc... Se le facilita la siguiente tabla (reverso) para el registro de dichos eventos.

ANEXO 6. ESQUEMA DE RECOGIDA DE DATOS

Día	DIABÉTICO A	DIABÉTICO B
Lunes	Consentimiento, somatometría, PA clínica, Tanner, neuropatía. Programar fotografía retina Descarga glucómetro 12 semanas previas Colocar sensor de glucosa intersticial	Consentimiento, somatometría, PA clínica, Tanner, neuropatía. Programar fotografía retina Descarga glucómetro 12 semanas previas Colocar sensor de glucosa intersticial
Martes	Colocar MAPA, medición puntual rigidez	
Miércoles	Retirar MAPA	Colocar MAPA, medición puntual rigidez
Jueves		Retirar MAPA
Viernes	Medida de cGIM Extracción sangre y análisis de orina (24 horas y orina 1) Retirada de sensor glucosa intersticial Descarga Smart Pix semana de estudio	Medida de cGIM Extracción sangre y análisis de orina (24 horas y orina 1) Retirada de sensor glucosa intersticial Descarga Smart Pix semana de estudio
1 y 2 meses	Orina 2 y Orina 3	
Día	CONTROL A	CONTROL B
Lunes	Consentimiento, somatometría, PA clínica, Tanner, neuropatía.	Consentimiento, somatometría, PA clínica, Tanner, neuropatía.
Martes	Colocar MAPA, medición puntual rigidez	
Miércoles	Retirar MAPA	Colocar MAPA, medición puntual rigidez
Jueves		Retirar MAPA
Viernes	Medida de cGIM Extracción sangre y análisis de orina (24 horas y orina 1)	Medida de cGIM Extracción sangre y análisis de orina (24 horas y orina 1)
1 y 2 meses	Orina 2 y Orina 3	

TABLAS DE DATOS DE DIABÉTICOS Y CONTROLES

10. TABLAS DE DATOS DE DIABÉTICOS Y CONTROLES

Tabla I. Diabéticos. Características generales y control metabólico por HbA1c (I)

ID	Sexo	Edad	Tipo DM	CAD dco	Autoin	Dosis tot	Dosis lenta	IS	HbA1c total	DE HbA1c total	HbA1c año	DE HbA1c año	HbA1c inicio	Hipog	CAD evol	AF HTA	AF ECV	Fuma	Tóx
1	Varón	9,29	2,23	Sí	Sí	1,2	47	47	7,3	0,51	7,4	0,28	8,0	No	No	Sí	Sí	No	No
2	Mujer	17,71	7,77	No	Sí	0,6	59	43	7,9	1,21	8,8	0,17	8,6	Sí	No	Sí	No	No	No
3	Varón	15,97	5,00	Sí	No consta	1,5	33	15	8,8	1,39	10,6	0,42	10,1	No	No	No	No	No	No
4	Varón	12,55	3,35	No	Sí	1,0	42	33	7,1	0,53	7,1	0,43	7,8	No	No	Sí	Sí	No	No
5	Varón	13,79	6,06	No	Sí	1,1	46	37	7,4	0,39	7,3	0,20	7,4	Sí	No	Sí	No	No	No
6	Varón	17,30	6,00	No	Sí	0,9	49	34	7,2	0,35	6,8	0,09	6,8	No	No	No	No	No	No
7	Varón	17,24	5,27	No	No	0,6	65	53	6,2	0,53	6,0	0,37	6,5	No	No	No	No	No	No
8	Varón	15,46	10,84	No	No	0,9	42	24	7,4	0,43	7,5	0,17	7,3	No	No	Sí	No	No	No
9	Varón	17,52	9,24	Sí	No consta	1,0	45	28	7,7	0,40	8,1	0,17	8,1	No	No	Sí	No	No	No
10	Varón	10,68	8,04	No	Sí	0,9	59	41	7,6	0,71	7,0	0,45	6,9	No	No	No	No	No	No
11	Varón	16,07	8,36	Sí	Sí	1,1	56	26	8,6	1,32	10,2	1,61	9,8	No	No	No	No	Sí	Sí
12	Mujer	10,41	6,72	No	Sí	0,9	34	56	7,2	0,34	7,5	0,17	7,3	Sí	No	No	No	No	No
13	Varón	12,32	1,02	No	Sí	0,4	58	95	6,7	0,45	6,7	0,45	6,9	No	No	Sí	Sí	No	No
14	Mujer	16,29	12,72	No	No consta	0,7	48	36	6,4	0,69	7,3	0,54	7,3	No	No	No	No	No	No
15	Mujer	15,62	14,35	Sí	No consta	1,0	55	27	8,8	0,86	7,9	0,49	7,9	Sí	No	No	No	No	No
16	Varón	14,69	3,87	Sí	Sí	1,0	53	26	7,7	0,77	8,2	0,47	7,7	No	No	Sí	No	No	No
17	Varón	8,82	2,29	No	Sí	1,3	46	36	7,5	0,67	7,1	0,37	6,9	Sí	No	Sí	No	No	No
18	Varón	15,68	6,24	Sí	Sí	1,0	49	28	7,1	0,36	6,8	0,32	7,5	No	No	Sí	No	No	No
19	Mujer	12,02	9,12	No	No	0,8	65	71	6,6	0,47	6,7	0,19	6,8	Sí	No	Sí	No	No	No
20	Mujer	11,82	1,05	No	Sí	0,5	41	106	5,9	0,30	5,9	0,30	5,9	No	No	Sí	No	No	No

Edad años, Tipo DM: tiempo evolución diabetes (años), CAD dco: cetoadicosis al diagnóstico, Dosis total en UI/kg/día, Dosis lenta: porcentaje dosis lenta, HbA1c total: hemoglobina glucosilada toda la evolución (%), DE HbA1c total: desviación estándar hemoglobina glucosilada toda la evolución (%), HbA1c año: hemoglobina glucosilada último año (%), DE HbA1c año: desviación estándar hemoglobina glucosilada último año (%), HbA1c inicio: hemoglobina glucosilada al inicio del estudio; Tóx: tóxicos; Hipog: hipoglucemia en la evolución, CAD evol: cetoadicosis en la evolución, AF HTA: antecedentes familiares de HTA, AF ECV: antecedentes familiares enfermedad cerebrovascular

Tabla II. Diabéticos. Características generales y control metabólico por HbA1c (II)

ID	Sexo	Edad	Tpo DM	CAD dco	Autoin	Dosis total	Dosis lenta	IS	HbA1c total	DE HbA1c total	HbA1 año	DE HbA1c año	HbA1c inicio	Hipog evol	CAD evol	AF HTA	AF ECV	Fuma	Tóx
31	Mujer	9,19	2,05	No	Sí	0,8	32	90	7,6	0,45	7,8	0,41	8,2	No	No	Sí	No	No	No
32	Varón	14,77	1,86	No	No consta	0,5	52	78	6,3	0,75	6,8	0,83	8,1	No	No	No	No	No	No
33	Varón	13,68	2,96	No	No	1,3	54	28	8,7	1,39	9,3	0,68	10,1	No	No	No	No	No	No
34	Mujer	14,32	4,16	No	Sí	1,2	41	23	7,9	0,77	7,2	0,45	7,1	No	No	Sí	No	No	No
35	Mujer	15,49	9,08	No	Sí	1,0	44	29	6,7	0,51	6,4	0,55	6,9	No	No	Sí	No	Sí	Sí
37	Varón	14,59	9,64	No	No consta	1,1	64	30	8,2	0,99	9,4	0,37	10,2	Sí	No	No	No	No	No
38	Varón	6,51	1,12	No	Sí	0,6	61	156	7,0	0,45	7,0	0,45	7,9	No	No	No	No	No	No
41	Varón	10,66	1,45	No	Sí	0,4	46	120	5,8	0,46	5,8	0,46	7,3	No	No	Sí	No	No	No
42	Mujer	11,74	3,26	No	Sí	1,4	45	26	6,9	0,78	7,5	0,43	7,7	No	No	No	No	No	No
43	Varón	7,08	5,80	Sí	Sí	0,6	73	120	7,4	0,45	7,1	0,30	7,7	Sí	No	Sí	No	No	No
44	Varón	7,06	1,47	No	No consta	0,7	25	112	6,6	0,55	6,6	0,55	7,2	No	No	No	No	No	No
45	Varón	6,20	2,23	No	Sí	0,8	38	97	7,6	0,50	7,6	0,33	7,7	No	No	No	Sí	No	No
46	Varón	14,47	10,14	No	Sí	1,5	38	18	8,0	0,74	8,6	0,35	8,4	No	No	Sí	No	No	No
47	Varón	10,22	7,56	No	No consta	0,7	36	82	7,6	0,89	6,9	0,61	7,0	No	No	Sí	No	No	No
48	Varón	6,01	4,98	Sí	Sí	0,8	73	109	8,2	0,69	7,6	0,43	7,8	No	No	Sí	Sí	No	No
53	Mujer	20,00	8,18	No	No	0,8	49	32	8,8	1,67	10,3	0,43	8,5	No	Sí	No	No	No	No
55	Varón	17,89	9,60	No	Sí	0,5	0	58	7,5	0,56	8,2	0,50	7,8	No	No	No	No	No	No
62	Varón	19,21	12,42	Sí	No	0,8	36	35	6,6	0,40	6,1	0,22	6,4	Sí	No	No	No	No	No
63	Varón	18,77	12,38	Sí	No	0,8	54	33	8,6	1,35	7,6	0,60	8,3	Sí	No	No	No	No	No
64	Mujer	19,94	12,99	No	No	1,0	38	26	7,9	1,01	8,4	0,29	8,1	No	No	No	No	No	No
67	Varón	19,03	12,65	No	No consta	0,9	64	29	8,6	0,94	9,1	0,14	9,2	No	No	No	No	No	No

Edad años, Tpo DM: tiempo evolución diabetes (años), CAD dco: cetoacidosis al diagnóstico, Dosis total en UI/Kg/día, Dosis lenta: porcentaje dosis lenta, HbA1c total: hemoglobina glucosilada toda la evolución (%), DE HbA1c total: desviación estándar hemoglobina glucosilada toda la evolución (%), HbA1c año: hemoglobina glucosilada último año (%), DE HbA1c año: desviación estándar hemoglobina glucosilada último año (%), HbA1c inicio: hemoglobina glucosilada al inicio del estudio; Tóx: tóxicos; Hipog: hipoglucemia en la evolución, CAD evol: cetoacidosis en la evolución, AF HTA: antecedentes familiares de HTA, AF ECV: antecedentes familiares enfermedad cerebrovascular

Tabla III. Diabéticos. Estadio puberal de Tanner y somatometría (I)

ID	Tanner	Peso	Peso p	Peso z	Talla	Talla p	Talla z	IMC	IMC p	IMC z	PC	PC p	PC z	PB	PB p	PB z
1	1	32,7	42	-0,20	137,90	59	0,24	17,20	37	-0,34	58,0	23	-0,75	20,0	48	-0,06
2	5	67,7	84	0,98	169,30	80	0,86	23,62	73	0,62	75,5	87	1,14	29,0	94	1,56
3	5	78,0	86	1,08	179,00	84	0,98	24,34	76	0,70	98,0	99	2,29	30,0	94	1,56
4	1	50,5	56	0,15	157,60	64	0,36	20,33	51	0,03	73,0	68	0,48	25,0	73	0,59
5	3	43,0	13	-1,11	159,90	36	-0,36	16,80	12	-1,17	64,0	16	-0,98	23,0	32	-0,46
6	5	57,3	16	-1,01	169,70	21	-0,80	19,90	22	-0,76	72,0	22	-0,78	26,0	35	-0,37
7	5	60,5	23	-0,73	166,50	10	-1,27	21,82	43	-0,18	73,0	26	-0,65	27,0	50	0,00
8	5	84,5	97	1,82	184,00	96	1,77	24,96	83	0,97	90,0	96	1,79	31,0	98	2,09
9	5	65,5	36	-0,35	175,70	50	0,02	21,22	35	-0,38	78,0	56	0,16	26,0	34	-0,41
10	1	50,0	88	1,16	150,50	86	1,06	22,07	88	1,16	73,0	82	0,92	27,0	98	2,08
11	5	61,5	37	-0,33	167,00	22	-0,77	22,05	51	0,02	74,0	39	-0,27	28,0	77	0,74
12	1	33,7	30	-0,52	146,50	71	0,57	15,70	20	-0,86	58,0	35	-0,39	20,0	27	-0,60
13	1	49,5	59	0,23	148,00	25	-0,67	22,60	77	0,75	79,0	91	1,33	25,0	76	0,70
14	5	70,5	89	1,22	169,00	79	0,81	24,68	82	0,93	72,0	75	0,67	29,0	95	1,66
15	5	69,0	89	1,24	159,00	29	-0,55	27,29	96	1,79	86,0	100	3,30	29,0	96	1,80
16	4	70,0	69	0,50	173,30	59	0,23	23,31	68	0,46	77,0	53	0,09	28,0	82	0,90
17	1	39,2	67	0,45	135,20	28	-0,57	21,45	84	0,98	68,0	73	0,60	23,5	90	1,31
18	5	60,0	35	-0,38	168,70	33	-0,44	21,08	42	-0,20	75,0	44	-0,16	28,0	81	0,88
19	1	33,0	11	-1,24	149,00	36	-0,35	14,86	8	-1,38	57,0	15	-1,02	21,0	22	-0,77
20	2	37,5	24	-0,70	142,70	13	-1,13	18,42	38	-0,29	64,0	60	0,25	22,0	38	-0,31

Peso en Kg, Talla en cm, IMC en Kg/m², PC en cm, PB en cm, p: percentil, z: puntuación z

Tabla IV. Diabéticos. Estadio puberal de Tanner y somatometría (II)

ID	Tanner	Peso	Peso	Talla	Talla	Talla	IMC	IMC	IMC	PC	PC	PC	PB	PB	PB	PB	PB	z	
		P	z	P	z	P	z	P	z	P	z	P	z	P	z	P	z	P	z
31	1	25,0	14	-1,06	129,00	15	-1,03	15,02	18	-0,92	53,0	15	-1,05	19,0	31	-0,50			
32	3	48,0	15	-1,04	166,00	38	-0,30	17,42	14	-1,07	67,0	24	-0,71	21,0	7	-1,50			
33	4	52,0	38	-0,29	161,00	43	-0,16	20,06	41	-0,23	76,0	71	0,55	25,0	62	0,30			
34	5	65,0	85	1,06	163,30	65	0,38	24,37	83	0,97	76,0	95	1,63	29,0	97	1,83			
35	5	49,8	26	-0,65	166,00	71	0,57	18,07	16	-0,97	64,0	31	-0,49	22,5	20	-0,84			
37	3	51,5	25	-0,66	162,50	27	-0,62	19,50	32	-0,46	71,0	39	-0,28	26,0	67	0,45			
38	1	19,0	13	-1,11	113,50	8	-1,40	14,75	24	-0,71	49,0	8	-1,38	16,0	14	-1,08			
41	1	40,7	57	0,16	145,00	60	0,24	19,36	55	0,13	66,0	53	0,08	26,0	95	1,69			
42	3	47,0	63	0,33	152,30	62	0,31	20,26	60	0,26	75,0	98	2,18	24,0	67	0,44			
43	1	25,0	45	-0,12	123,80	49	-0,03	16,31	46	-0,11	57,0	58	0,21	18,0	47	-0,08			
44	1	22,5	26	-0,63	122,00	36	-0,35	15,12	27	-0,62	55,0	40	-0,26	16,0	10	-1,26			
45	1	22,0	42	-0,21	119,50	60	0,24	15,41	35	-0,39	55,0	53	0,07	17,5	50	0,00			
46	4	67,0	76	0,70	174,00	85	1,09	22,03	59	0,23	78,0	70	0,50	28,0	90	1,26			
47	1	30,0	20	-0,83	135,50	20	-0,84	16,34	25	-0,67	62,0	37	-0,32	19,0	17	0,94			
48	1	21,5	43	-0,18	117,50	55	0,12	15,57	39	-0,28	54,0	45	-0,12	16,0	18	-0,40			
53	5	67,5	88	1,19	162,20	37	-0,32	25,66	93	1,51	82,5	98	2,15	26,0	66	0,41			
55	5	64,0	29	-0,54	176,00	49	-1,00	20,66	28	-0,58	79,0	51	0,03	26,0	32	-0,47			
62	5	65,0	20	-0,85	165,70	3	-1,84	23,67	50	0,00	78,0	44	-0,15	28,0	60	0,26			
63	5	70,8	40	-0,25	176,30	44	-0,14	22,78	42	-0,20	77,0	39	-0,28	27,5	53	0,08			
64	5	72,0	96	1,73	156,20	9	-1,37	29,51	100	2,88	88,0	100	2,97	30,0	97	1,95			
67	5	73,3	45	-0,11	181,30	73	0,60	22,30	34	-0,42	77,0	39	-0,28	26,0	31	-0,49			

Peso en kg, Talla en cm, IMC en Kg/m², PC en cm, PB en cm, p: percentil, z: puntuación z

Tabla V. Diabéticos. Perfil lipídico y microangiopatía (I)

ID	CT	chDL	cLDL	TG	ApoA1	ApoB	ApoA/ ApoB	Gluc	Retina	Neuro	MAU1	MAU2	MAU3	MAU total	FG	Cro 24h	Crp	CCr
1	171	88	78	27	200	56	0,3	189	No	No	6	4	8	6,00	153,93	18,89	0,37	182,49
2	156	61	86	43	164	77	0,5	202	No	No	10	5	7	7,33	82,26	12,90	0,85	110,00
3	122	52	54	79	152	55	0,4	253	No	No	2	3	4	3,00	98,57	17,80	0,75	113,62
4	130	59	66	27	146	48	0,3	123	No	No	6	4	4	4,67	95,72	27,40	0,68	163,08
5	181	64	106	55	163	77	0,5	123	No	No	2	0	0	0,67	101,60	27,13	0,65	156,30
6	118	43	65	48	123	55	0,4	160	No	No	1	10	2	4,33	96,01	18,80	0,73	108,38
7	124	59	60	26	146	51	0,3	149	No	No	6	1	4	3,67	80,89	23,96	0,85	122,73
8	138	44	80	68	143	72	0,5	255	No	No	2	4	3	3,00	122,57	19,80	0,62	164,10
9	159	87	66	30	194	69	0,4	229	No	No	3	2	4	3,00	91,85	21,80	0,79	123,77
10	149	62	77	49	154	65	0,4	127	No	No	2	2	2	2,00	115,10	17,58	0,54	135,83
11	150	62	79	46	157	64	0,4	476	No	No	0	2	5	2,33	74,16	20,71	0,93	97,96
12	172	85	78	46	188	72	0,4	270	No	No	8	7	4	6,33	112,05	22,10	0,54	141,90
13	159	75	78	32	165	68	0,4	69	No	No	6	8	9	7,67	122,25	23,30	0,50	195,35
14	155	60	81	69	159	74	0,5	217	No	No	4	1	8	4,33	107,38	15,41	0,65	110,97
15	167	37	106	119	120	98	0,8	207	No	No	5	4	4	4,33	102,60	15,27	0,64	113,72
16	168	62	98	40	163	84	0,5	112	No	No	10	5	3	6,00	76,14	28,45	0,94	140,72
17	110	49	55	30	135	50	0,4	50	No p	No	4	7	4	5,00	113,95	15,50	0,49	123,57
18	111	47	54	51	135	45	0,3	183	No	No	6	2	2	3,33	86,02	26,35	0,81	140,45
19	180	85	88	37	196	76	0,4	96	No	No	31	6	50	29,00	90,50	24,00	0,68	120,63
20	101	50	45	30	126	42	0,3	117	No	No	8	12	15	11,67	120,28	18,82	0,49	143,00

Valores de lípidos expresados en mg/dL, Gluc: glucosa (mg/dL), No p: no procede, Retina: retinopatía, Neuro: neuropatía periférica, MAU1: albúmina/creatinina (µg/mg) muestra 1, MAU2: albúmina/creatinina (µg/mg) muestra 2, MAU3: albúmina/creatinina (µg/mg) muestra 3, MAU total: media de todas las determinaciones de albúmina/creatinina (µg/mg), FG en mL/min/1,73m², Cro 24h: creatinina orina 24 horas (mg/kg/día), Crp en mg/dL, CCr en mL/min/1,73m².

Tabla VI. Diabéticos. Perfil lipídico y microangiopatía (II)

ID	CT	cHDL	cLDL	TG	ApoA1	ApoB	ApoA/ ApoB	Gluc	Retina	Neuro	MAU1	MAU2	MAU3	MAU total	FG	Cro 24h	Crp	CCr
31	184	78	101	25	171	91	0,5	179	No p	No	9	0	18	9,00	136,31	21,76	0,39	178,00
32	103	55	41	34	127	38	0,3	266	No	No	5	6	4	5,00	107,12	28,00	0,64	171,00
33	129	43	62	121	138	71	0,5	340	No	No	3	0	2	1,67	69,26	23,00	0,96	98,64
34	140	60	71	46	146	62	0,4	152	No	No	6	4	3	4,33	99,18	15,52	0,68	104,22
35	150	96	47	34	186	49	0,3	131	No	No	18	7	10	11,67	118,20	17,44	0,58	119,26
37	133	42	75	78	127	67	0,5	254	No	No	13	171	22	68,67	77,14	34,89	0,87	163,26
38	164	85	74	26	183	63	0,3	145	No p	No	5	4	0	3,00	106,54	21,50	0,44	189,00
41	127	53	66	39	130	54	0,4	151	No p	No	4	3	5	4,00	103,25	15,70	0,58	103,49
42	186	66	106	68	159	79	0,5	171	No	No	7	4	0	3,67	116,48	19,10	0,54	141,68
43	177	56	112	43	160	85	0,5	336	No p	No	5	0	3	2,67	100,25	21,60	0,51	138,34
44	176	89	78	47	184	51	0,3	147	No p	No	7	9	9	8,33	139,96	22,60	0,36	195,47
45	124	50	66	39	132	46	0,3	248	No p	No	4	6	4	4,67	154,23	20,60	0,32	126,67
46	156	64	81	53	145	70	0,5	136	No	No	3	2	58	21,00	90,96	17,14	0,79	97,62
47	138	74	59	27	155	57	0,4	220	No	No	17	6	3	8,67	114,21	20,70	0,49	152,42
48	198	75	115	41	187	101	0,5	108	No p	No	5	7	5	5,67	112,85	24,41	0,43	176,66
53	293	41	219	163	162	173	1,1	180	No	No	7	-	-	7,00	171,77	11,00	0,39	130,84
55	147	62	75	52	142	63	0,4	73	No	No	1	0	0	0,33	74,17	20,98	0,98	95,53
62	135	41	77	84	127	68	0,5	260	No	No	4	35	22	20,33	82,45	20,80	0,83	113,84
63	136	48	79	45	133	58	0,4	131	No	No	3	2	-	2,50	85,66	19,12	0,85	102,85
64	248	69	154	124	166	140	0,8	124	No	No	2	3	0	1,67	97,74	16,34	0,66	121,06
67	167	55	95	84	172	80	0,5	269	No	No	2	0	-	1,00	96,00	25,48	0,78	149,86

Valores de lípidos expresados en mg/dL, Gluc: glucosa (mg/dL), No p: no procede, Retina: retinopatía, Neuro: neuropatía periférica, MAU1: albúmina/creatinina (µg/mg) muestra 1, MAU2: albúmina/creatinina (µg/mg) muestra 2, MAU3: albúmina/creatinina (µg/mg) muestra 3, MAU total: media de todas las determinaciones de albúmina/creatinina (µg/mg), FG en mL/min/1,73m², Cro 24h: creatinina orina 24 horas (mg/Kg/día), Crp en mg/dL, CCr en mL/min/1,73m².

Tabla VII. Diabéticos. Variabilidad glucémica glucómetro y sensor, índices habituales (I)

ID	G12 med	G12 DE	G12 CV	G12 tpo	G12 dia	G med dia	G DE	G CV	G MAGE	G CV	G DE	GI DE	GI CV	GI c25	GI c75	GI rang	GI <70	GI 70-140	GI >140	GI CON	GI MAGE	GI n
1	175	77	44	53	9,2	208,83	72,19	34,57	7,19	7,67	197,24	70,58	35,78	143	244	101	0,00	24,20	75,80	8,87	8,35	833
2	161	84	52	83	4,9	137,41	51,97	37,82	4,84	7,33	211,00	84,47	40,03	118	286	168	0,80	30,70	68,50	10,24	8,36	863
3	210	94	45	20	3,9	230,01	60,73	26,40	4,86	4,33	250,00	60,73	24,29	178	286	108	0,00	5,10	94,90	11,49	4,74	861
4	173	73	42	96	5,2	168,91	91,45	54,14	8,58	7,33	168,32	90,89	54,00	93	211	118	4,70	47,30	47,90	8,98	6,68	864
5	131	58	44	11	7,8	192,58	74,35	38,61	5,84	8,67	172,39	75,89	44,02	106	231	125	4,40	37,70	57,90	8,02	11,49	864
6	152	63	41	11	4,3	162,30	57,33	35,32	5,57	6,67	149,77	65,03	43,42	101	188	87	6,10	46,80	47,10	6,51	8,48	856
7	133	58	44	83	2,4	160,89	41,31	25,68	3,33	6,00	170,65	46,93	27,50	136	203	67	0,00	29,50	70,50	7,90	4,91	821
8	139	86	62	6	4,7	99,14	41,86	42,22	5,47	7,33	111,69	42,79	38,31	86	130	44	11,20	68,80	20,00	5,07	4,07	856
9	-	-	-	-	-	147,30	66,21	44,95	7,00	6,67	168,37	82,19	48,82	105	219	114	10,00	36,50	53,50	8,18	7,86	832
10	145	81	56	83	4,7	200,83	76,15	37,92	10,06	6,00	226,63	76,55	33,78	152	286	134	1,70	16,20	82,10	10,96	11,76	864
11	270	117	43	35	2,0	255,69	177,14	69,28	18,25	4,33	185,17	86,65	46,79	118	232	114	2,00	40,20	57,80	8,94	5,06	650
12	153	69	45	74	8,7	134,55	50,41	37,47	4,61	9,67	153,55	48,24	31,42	119	185	66	0,50	45,40	54,20	6,52	6,76	864
13	140	64	46	83	4,5	172,29	62,82	36,46	6,06	4,67	173,48	53,39	30,78	139	211	72	2,40	23,10	74,40	7,95	5,24	860
14	143	80	56	90	4,9	164,41	83,44	50,75	9,79	5,67	182,77	76,18	41,68	122	234	112	6,50	26,90	66,60	7,78	7,10	861
15	184	82	45	83	3,6	139,13	70,57	50,72	7,78	5,00	160,14	69,81	43,59	107	211	104	5,40	44,90	49,70	7,88	6,54	864
16	192	107	56	6	3,6	177,50	88,43	49,82	7,51	8,00	180,09	90,21	50,09	105	236	131	9,70	29,20	61,10	8,75	8,45	805
17	139	83	59	83	4,0	132,75	57,91	43,62	7,44	6,67	139,13	62,67	45,04	89	189	100	13,00	42,80	44,20	6,51	5,80	837
18	161	65	41	42	4,9	150,69	51,13	33,93	3,42	5,33	140,94	45,55	32,32	111	171	60	4,50	47,90	47,60	6,11	6,01	864
19	144	76	52	83	4,3	160,75	70,71	43,99	6,26	4,00	156,22	63,66	40,75	110	200	90	4,70	42,30	53,00	7,64	5,04	860
20	112	43	38	83	4,5	190,07	49,94	26,27	4,11	5,00	193,19	51,16	26,48	150	233	83	0,00	17,70	82,30	8,69	4,86	864

G12, G y GI med: media glucemia en mg/dL; G12, G y GI DE en mg/dL; G12 tpo: días de registro previo al estudio, G12 y G dia: número de mediciones/día, G y GI MAGE en mmol/L, GI c25: cuartil 25, GI c75 cuartil 75, GI rang: rango en mg/dL, GI <70: % mediciones <70 mg/dL, GI 70-140: % mediciones 70-140 mg/dL, GI >140: % mediciones >140 mg/dL; GI CON: CONGA en mmol/L, GI n: número mediciones totales con sensor glucosa intersticial.

Tabla VIII. Diabéticos. Variabilidad glucémica glucómetro y sensor, índices habituales (II)

ID	G12 med	G12 CV	G12 tpo	G12 dia	G med	G SD	G CV	G MAGE	G dia	G med	GI SD	GI CV	GI c25	GI c75	GI rang	GI <70	GI 70-140	GI >140	GI CON	GI MAGE	GI n	
31	155	72	47	83	5,4	167,63	55,45	33,08	4,81	6,33	197,62	59,11	29,91	156	239	83	0,60	15,70	83,70	9,33	6,44	864
32	179	85	47	83	6,0	188,95	78,24	41,41	7,29	6,33	204,66	65,99	32,24	155	259	104	0,70	15,50	83,80	9,37	7,52	859
33	148	55	37	11	3,7	185,40	84,74	45,71	7,76	5,00	182,95	76,94	42,06	121	241	120	2,40	31,20	66,40	8,52	7,20	842
34	136	65	48	91	2,0	150,52	74,27	49,34	8,69	8,33	148,85	72,17	48,49	88	204	116	13,30	41,00	45,70	7,35	9,13	709
35	129	78	60	91	5,7	151,70	61,99	40,78	5,58	5,00	169,12	79,74	47,15	97	216	119	10,50	27,50	62,00	8,06	11,48	808
37	223	122	55	83	3,6	218,71	95,52	43,67	8,59	7,00	216,34	78,75	36,40	148	278	130	0,50	18,80	80,70	10,05	9,24	810
38	180	88	49	83	5,6	163,90	61,22	37,35	6,62	6,67	193,93	70,14	36,17	130	254	124	1,20	32,30	66,60	8,47	8,30	861
41	165	67	41	83	4,7	161,29	57,73	35,79	6,39	4,67	167,42	67,53	40,34	122	199	77	0,90	38,10	61,00	7,46	9,07	846
42	178	78	44	83	5,1	185,43	72,55	39,13	6,69	7,00	207,53	71,86	34,63	157	255	98	2,00	13,40	84,60	10,02	5,37	846
43	175	87	49	74	6,5	227,59	80,96	35,57	5,66	7,33	255,45	78,40	30,69	193	320	127	0,80	9,80	89,30	12,08	7,42	863
44	147	68	46	65	4,1	134,08	53,65	40,00	5,07	4,00	157,21	81,59	51,90	96	206	110	10,80	43,20	46,00	7,74	7,27	844
45	173	83	48	83	6,2	190,03	79,28	41,72	11,75	9,67	219,85	73,28	33,33	175	271	96	3,60	10,70	86,00	10,07	8,30	844
46	166	103	62	83	3,8	143,84	92,24	64,13	8,15	6,33	157,53	84,86	53,87	95	203	108	10,60	46,40	43,00	7,38	4,66	810
47	178	104	58	22	4,3	239,85	93,47	38,97	10,25	4,33	230,65	83,31	36,12	163	301	138	1,30	16,00	82,70	10,67	8,72	837
48	169	115	68	70	5,8	202,05	119,35	59,07	12,22	6,67	211,48	95,00	44,92	133	277	144	5,90	19,90	74,20	9,61	10,77	795
53	115	44	38	89	6,0	101,55	41,50	40,87	4,89	6,67	115,80	52,13	45,02	75	146	71	20,70	52,30	26,90	4,79	5,52	810
55	220	105	48	82	5,0	161,29	59,47	36,87	4,17	10,3	183,78	67,65	36,81	132	236	104	3,90	26,50	69,60	8,17	8,36	716
62	126	64	51	88	6,0	110,20	44,36	40,25	4,92	6,67	117,67	53,43	45,41	73	159	86	22,30	44,70	33,00	5,51	5,04	834
63	84	45	54	13	3,0	130,38	30,34	23,27	2,78	4,33	139,95	37,85	27,05	114	166	52	3,70	49,80	46,50	6,51	4,52	864
64	194	84	43	83	4,3	189,40	64,23	33,91	5,14	5,00	183,68	53,90	29,34	144	225	81	0,70	21,60	77,70	8,62	6,55	852
67	222	97	43	83	7,1	142,78	50,56	35,41	4,50	3,00	198,15	63,69	32,14	144	242	98	0,80	22,70	77,60	9,48	5,99	777

G12, G y GI med: media glucemia en mg/dL; G12, G y GI DE en mg/dL; G12, G y GI CV en %, G12 tpo: días de registro previo al estudio, G12 y G dia: número de mediciones/día, G y GI MAGE en mmol/L, GI c25: cuartil 25, GI c75 cuartil 75, GI rang: rango en mg/dL, GI <70: % mediciones <70 mg/dL, GI 70-140: % mediciones 70-140 mg/dL, GI >140: % mediciones >140 mg/dL, GI CON: CONGA en mmol/L, GI n: número mediciones totales con sensor glucosa intersticial.

Tabla IX. Diabéticos. Variabilidad glucémica según análisis de series temporales, cGIM y PA clínica (I)

ID	α GI	em GI	EM GI	EX GI	cGIM	Diámetro	PAS clin	PAS clin p	PAS clin z	PAD clin	PAD clin p	PAD clin z
1	1,6200	4,9846	99,7220	20,0060	509,50	6,09	104	59	0,22	40	4	-1,79
2	1,5419	5,0891	119,3905	23,4601	374,75	6,16	120	73	0,63	70	60	0,26
3	1,5985	3,7542	85,8553	22,8690	445,00	6,06	90	1	-2,68	70	60	0,26
4	1,6455	3,1338	128,5657	41,0253	507,00	6,44	115	72	0,60	63	50	0,01
5	1,6095	4,9253	107,2772	21,7808	374,50	5,97	116	72	0,58	66	61	0,29
6	1,4963	5,7349	91,9474	16,0328	388,00	5,51	97	3	-1,88	49	6	-1,59
7	1,4232	4,4225	66,1635	14,9607	408,00	6,19	105	16	-0,99	53	12	-1,17
8	1,4562	3,9066	60,4282	15,4681	638,50	6,26	129	82	0,93	75	75	0,67
9	1,5458	5,2522	120,1955	22,8848	471,75	5,35	102	5	-1,68	41	1	-2,44
10	1,6232	4,4286	108,1567	24,4221	361,50	5,80	88	5	-1,69	43	4	-1,72
11	1,5376	6,8432	155,0993	22,6646	446,25	6,30	105	19	-0,89	50	10	-1,28
12	1,3602	5,4167	68,0547	12,5639	467,50	5,38	98	28	-0,57	45	6	-1,52
13	1,5227	5,2058	75,2060	14,4467	462,75	6,07	98	26	-0,65	50	17	-0,97
14	1,6243	5,6234	107,6437	19,1420	382,75	6,10	105	22	-0,79	58	20	-0,84
15	1,6488	3,9859	98,7123	24,7653	424,25	5,76	120	83	0,95	84	96	1,70
16	1,5909	7,1542	137,6694	19,2433	404,00	6,07	110	28	-0,57	50	9	-1,34
17	1,4963	4,4431	89,6239	20,1713	452,25	5,81	103	61	0,27	47	13	-1,12
18	1,5114	4,1971	64,3034	15,3208	344,75	5,61	110	34	-0,42	50	10	-1,26
19	1,6522	3,4953	89,9563	25,7365	426,00	5,22	90	8	-1,43	40	2	-2,02
20	1,4115	5,0712	72,1053	14,2185	433,25	5,32	110	75	0,67	48	12	-1,20

em, EM y EX en mg/dL; cGIM en μ m; Diámetro: diámetro carótida en mm; p, p: percentil; z: puntuación z; presiones en mmHg

Tabla X. Diabéticos. Variabilidad glucémica según análisis de series temporales, cGIM y PA clínica (II)

ID	α GI	em GI	EM GI	EX GI	cGIM	Diámetro	PAS clin	PAS clin p	PAS clin z	PAD clin	PAD clin p	PAD clin z
31	1,4242	4,2357	83,5412	19,7229	458,00	5,47	100	56	0,15	37	2	-1,98
32	1,5343	5,6313	93,1933	16,5492	485,75	5,86	96	6	-1,54	40	2	-2,04
33	1,5584	5,6224	114,7818	20,4152	495,50	5,89	110	50	-0,01	51	15	-1,03
34	1,4865	7,5759	109,3362	14,4321	407,25	6,03	105	31	-0,50	50	8	-1,40
35	1,5940	5,8498	116,1063	19,8478	422,50	5,68	87	1	-2,39	56	17	-0,96
37	1,5545	6,1579	114,2313	18,5504	568,50	6,04	110	46	-0,11	70	73	0,60
38	1,4362	6,5394	99,0204	15,1422	368,50	5,50	90	39	-0,27	46	23	-0,75
41	1,4886	6,0211	95,3633	15,8382	420,75	5,67	103	46	-0,10	70	76	0,71
42	1,5721	4,5636	102,6012	22,4825	432,50	5,52	98	23	-0,75	37	1	-2,34
43	1,6316	4,9896	110,8208	22,2104	497,75	5,92	98	51	0,03	38	4	-1,70
44	-	-	-	-	443,50	5,03	93	36	-0,35	40	7	-1,48
45	1,5323	6,2903	108,2045	17,2017	392,75	4,96	90	25	-0,68	40	8	-1,42
46	1,6390	5,4669	121,1157	22,1545	412,75	6,49	117	57	0,19	50	9	-1,31
47	1,5057	6,5449	122,0785	18,6524	396,00	6,02	110	92	1,38	50	20	-0,85
48	1,5889	5,9900	146,8576	24,5173	379,25	5,32	100	62	0,30	48	25	-0,68
53	1,4465	5,0326	74,7766	14,8583	505,25	6,01	97	16	-1,01	48	10	-1,27
55	1,5571	4,9065	96,2350	19,6138	560,75	5,63	120	48	-0,05	61	21	-0,81
62	1,4590	3,5888	76,2484	21,2462	469,50	6,06	110	27	-0,61	48	2	-2,15
63	1,4515	3,5521	53,4383	15,0443	370,75	6,12	118	38	-0,31	76	59	0,22
64	1,6172	4,0513	76,1375	18,7931	476,75	5,53	96	17	-0,94	50	15	-1,03
67	1,5646	4,0333	89,9544	22,3028	475,75	5,16	115	21	-0,79	71	34	-0,40

em, EM y EX en mg/dl; cGIM en µm; Diámetro: diámetro carótida en mm; p: percentil; z: puntuación z; presiones en mmHg

Tabla XI: Diabéticos. Medias de los parámetros del MAPA (I)

ID	40	Sat	m PAS 24h	m PAS 24 act <95	m PAS 24 act <95	m PAS des <95	m PAS 24h	m PAD 24h	m PAD act <95	m PAD act <95	m PAD des <95	m PAD des <95	m PAM 24h	m PAM act	m PAM des	m FC 24	m FC act	m FC des	m PPb 24h	m PPb act	m PPb des
1	Sí	Sí	108	Sí	114	Sí	100	Sí	75	Sí	57	Sí	86	93	77	74	78	68	40	39	43
2	Sí	Sí	119	Sí	123	Sí	109	Sí	70	Sí	55	Sí	90	95	79	66	68	60	53	53	54
3	Sí	Sí	110	Sí	110	Sí	112	Sí	66	Sí	59	Sí	85	86	83	87	88	83	46	44	53
4	Sí	Sí	115	Sí	118	Sí	105	Sí	77	Sí	55	Sí	92	96	78	85	93	60	44	42	50
5	Sí	Sí	114	Sí	116	Sí	108	Sí	68	Sí	61	Sí	88	90	82	79	84	69	48	48	47
6	Sí	Sí	108	Sí	109	Sí	104	Sí	60	Sí	61	Sí	82	83	80	64	67	50	48	49	43
7	Sí	Sí	120	Sí	122	Sí	116	Sí	61	Sí	55	Sí	87	89	82	70	73	62	61	61	61
8	Sí	Sí	126	Sí	128	Sí	117	Sí	62	Sí	54	Sí	90	92	83	81	83	72	66	66	63
9	Sí	Sí	123	Sí	126	Sí	116	Sí	74	Sí	61	Sí	95	98	86	75	77	69	53	52	55
10	Sí	Sí	101	Sí	105	Sí	92	Sí	59	Sí	49	Sí	76	80	69	84	91	70	45	46	43
11	Sí	Sí	120	Sí	120	Sí	117	Sí	62	Sí	51	Sí	87	89	81	70	75	55	61	59	67
12	Sí	Sí	121	No	126	Sí	110	Sí	77	Sí	62	Sí	94	99	84	72	79	59	49	49	48
13	Sí	Sí	114	Sí	118	Sí	102	Sí	69	Sí	56	Sí	88	91	77	52	53	47	48	49	46
14	Sí	Sí	127	No	130	No	119	No	78	Sí	67	No	99	102	91	72	76	63	52	52	52
15	Sí	Sí	127	No	128	Sí	126	No	81	Sí	70	No	100	102	95	81	85	71	50	48	56
16	Sí	Sí	112	Sí	115	Sí	103	Sí	72	Sí	57	Sí	87	91	78	71	77	56	44	44	46
17	Sí	Sí	100	Sí	105	Sí	89	Sí	61	Sí	48	Sí	76	81	67	71	72	68	43	44	42
18	Sí	Sí	108	Sí	112	Sí	100	Sí	62	Sí	51	Sí	81	85	73	63	68	50	49	49	49
19	Sí	Sí	108	Sí	113	Sí	98	Sí	71	Sí	54	Sí	85	90	74	81	85	74	42	41	44
20	Sí	Sí	103	Sí	106	Sí	96	Sí	68	Sí	49	Sí	81	86	70	80	85	70	41	38	47

40: mínimo 40 lecturas; Sat: >65% lecturas satisfactorias; presiones en mmHg; FC en lpm; m:media; <95: menor del percentil 95 de los valores de referencia

Tabla XII. Diabéticos. Medias de los parámetros de la MAPA (II)

ID	40	Sat	m PAS 24h	m PAS 24 <95	m PAS act <95	m PAS des <95	m PAD 24h	m PAD 24 <95	m PAD act <95	m PAD des <95	m PAD des <95	m PAM 24h	m PAM act	m PAM des	m FC 24	m FC act	m FC des	m PPb 24h	m PPb act	m PPb des
31	Sí	Sí	118	No	124	104	Sí	69	Sí	74	Sí	91	97	78	82	85	73	50	50	47
32	Sí	Sí	111	Sí	114	104	Sí	58	Sí	61	Sí	82	85	76	57	59	52	52	53	52
33	Sí	Sí	117	Sí	121	107	Sí	68	Sí	72	Sí	91	94	81	71	71	69	49	49	48
34	Sí	Sí	116	Sí	118	111	Sí	63	Sí	66	Sí	87	90	80	72	72	71	53	52	57
35	Sí	Sí	113	Sí	116	100	Sí	64	Sí	68	Sí	87	90	74	80	80	78	48	48	49
37	Sí	Sí	127	Sí	135	113	Sí	80	No	87	No	102	109	87	75	80	67	48	48	47
38	No	No	107	Sí	113	101	Sí	64	Sí	69	Sí	84	89	77	63	67	58	44	44	44
41	Sí	Sí	103	Sí	104	102	Sí	63	Sí	65	Sí	81	83	79	54	57	48	40	39	43
42	Sí	Sí	106	Sí	108	101	Sí	60	Sí	62	Sí	81	83	76	73	75	70	46	46	47
43	Sí	Sí	98	Sí	102	92	Sí	61	Sí	66	Sí	78	82	71	70	71	68	37	36	39
44	Sí	Sí	108	Sí	115	99	Sí	60	Sí	66	Sí	82	88	74	73	80	62	48	49	46
45	Sí	Sí	118	No	125	102	Sí	69	Sí	75	Sí	92	98	77	89	95	77	49	50	45
46	Sí	Sí	108	Sí	111	98	Sí	56	Sí	57	Sí	80	82	73	73	75	67	52	53	46
47	Sí	Sí	123	No	122	125	No	69	Sí	70	Sí	94	94	94	67	70	62	54	52	57
48	Sí	Sí	111	Sí	118	100	Sí	64	Sí	71	Sí	86	92	75	83	87	76	47	47	46
53	Sí	Sí	108	Sí	110	100	Sí	72	Sí	75	Sí	88	91	80	84	88	71	36	36	37
55	Sí	Sí	120	Sí	123	110	Sí	66	Sí	69	Sí	90	94	81	76	82	60	54	54	54
62	Sí	Sí	121	Sí	125	112	Sí	66	Sí	70	Sí	91	95	80	75	80	63	56	55	58
63	Sí	Sí	113	Sí	116	107	Sí	67	Sí	69	Sí	88	90	82	63	68	51	46	47	55
64	Sí	Sí	105	Sí	107	100	Sí	64	Sí	68	Sí	83	86	87	71	75	63	41	40	44
67	Sí	Sí	115	Sí	116	112	Sí	68	Sí	70	Sí	90	91	85	73	76	59	47	46	50

40: mínimo 40 lecturas, Sat: >65% lecturas satisfactorias; presiones en mmHg, FC en lpm; m: media, <95: menor del percentil 95 de los valores de referencia

Tabla XIII. Diabéticos. Desviación estándar de los parámetros de la MIAPA (I)

ID	DE PAS 24h	DE PAS act	DE PAS des	DE PAD 24h	DE PAD act	DE PAD act	DE PAM 24h	DE PAM act	DE PAM des	DE FC 24h	DE FC act	DE FC des	DE PPb 24h	DE PPb act	DE PPb des
1	11,3	9,9	6,7	11,0	8,0	4,6	10,5	7,9	4,9	8,2	7,3	5,0	7,2	7,9	5,6
2	12,2	11,3	6,7	10,2	7,6	6,4	10,0	7,6	5,6	7,4	6,2	6,2	10,1	11,3	7,0
3	8,1	7,8	8,5	8,3	7,5	8,4	6,0	5,3	7,1	12,0	12,7	8,6	11,3	11,2	8,7
4	12,1	10,3	11,9	13,0	9,4	9,1	10,9	7,2	9,6	17,6	11,7	5,2	13,0	13,5	8,8
5	12,0	11,7	10,4	9,1	8,4	8,3	9,2	8,1	9,0	12,2	11,6	5,6	10,5	12,1	5,1
6	10,0	9,7	10,3	9,7	10,1	7,6	8,7	8,9	7,6	11,0	9,9	4,3	9,3	8,8	10,1
7	12,0	12,2	10,2	11,6	12,3	7,0	10,3	10,7	7,0	9,9	9,3	6,0	11,7	12,1	10,4
8	11,7	11,7	6,7	8,2	7,9	5,3	8,7	8,4	4,4	13,1	12,5	11,3	9,9	10,4	7,8
9	13,1	14,0	5,2	10,4	9,2	7,7	9,8	9,5	4,6	9,3	8,4	9,4	12,9	13,7	9,6
10	10,6	9,4	6,5	8,3	7,1	5,9	7,9	5,8	5,3	14,7	12,6	6,4	10,3	11,5	6,7
11	19,8	20,1	18,7	14,7	15,4	7,8	12,9	12,6	12,0	13,1	10,7	4,9	23,0	25,0	13,8
12	16,3	16,2	10,8	13,6	12,3	10,7	14,0	12,9	10,4	16,2	15,0	7,9	10,5	12,0	6,5
13	15,1	14,8	8,8	12,9	12,7	7,3	12,8	12,3	7,5	5,6	5,1	3,9	11,7	12,7	5,9
14	12,4	10,2	13,5	10,8	8,6	11,4	9,7	7,3	10,0	9,1	7,7	5,8	12,3	11,6	14,1
15	9,7	8,8	11,5	10,6	9,9	8,0	8,1	7,4	7,2	11,2	8,0	11,2	12,4	11,3	13,2
16	11,6	11,0	7,7	10,2	8,4	6,1	9,3	7,7	5,0	13,0	10,3	2,8	11,1	11,7	9,3
17	12,5	9,4	11,4	9,7	7,6	7,6	9,3	6,2	7,3	10,3	10,1	10,1	11,8	11,4	12,5
18	12,2	12,0	7,5	9,3	7,9	7,7	9,5	8,4	6,7	11,4	8,8	4,1	9,9	10,8	6,9
19	11,3	9,3	8,7	11,7	8,4	8,3	10,9	7,6	8,1	10,2	10,0	5,2	8,2	9,1	5,2
20	11,5	10,7	9,4	11,7	7,4	7,1	10,4	7,5	7,2	11,1	9,0	8,0	10,5	10,0	8,7

Presiones en mmHg, FC en lpm

Tabla XV. Diabéticos. Cargas MAPA, ritmo nictameral y medidas puntuales de rigidez arterial (I)

ID	Carga PAS 24h	Carga PAS act	Carga PAS des	Carga PAD 24h	Carga PAD act	Carga PAD des	Dipper PAS	Dipper PAD	Punt PASC	Punt PASC <90	Punt PASC >95	Punt PADc	Punt Ppc	Punt VOP	Punt VOP <90	Punt VOP >95	Punt Aix@75	Punt FC
1	16	12	0	20	19	6	12,6	23,5	85	Sí	No	64	21	4,1	Sí	No	10,00	82
2	24	19	28	11	5	6	12,1	21,8	110	Sí	No	66	44	5,0	Sí	No	8,00	72
3	2	0	27	4	0	27	-2,0	10,3	96	Sí	No	67	29	4,4	Sí	No	13,00	75
4	15	9	14	39	31	14	11,3	27,8	107	Sí	No	76	31	4,6	Sí	No	26,00	83
5	16	11	12	11	5	29	7,2	11,0	106	Sí	No	61	45	5,1	No	No	36,00	92
6	2	0	0	3	4	30	5,1	-1,1	91	Sí	No	59	32	4,3	Sí	No	9,00	54
7	19	13	36	8	8	0	5,4	10,9	98	Sí	No	56	42	4,6	Sí	No	17,00	82
8	22	11	20	2	2	0	8,8	13,4	114	Sí	No	77	37	5,3	Sí	No	16,00	88
9	21	13	15	29	18	8	7,6	17,2	96	Sí	No	68	28	4,4	Sí	No	4,00	71
10	4	3	0	0	0	0	12,7	17,5	100	Sí	No	57	43	4,8	No	No	11,00	88
11	34	27	36	7	6	0	2,5	18,0	98	Sí	No	58	40	5,2	No	No	3,00	68
12	52	51	37	36	33	32	12,3	18,6	103	Sí	No	70	33	4,7	Sí	No	31,00	79
13	35	30	11	17	16	11	13,2	18,6	92	Sí	No	58	34	4,3	Sí	No	7,00	52
14	57	61	54	50	33	46	8,9	15,0	117	No	No	78	39	5,0	Sí	No	16,00	77
15	75	42	87	55	42	73	2,1	13,4	115	No	Sí	80	35	5,0	No	No	37,00	95
16	4	3	0	16	6	13	10,8	20,1	106	Sí	No	68	38	4,9	Sí	No	13,00	73
17	4	3	0	2	0	6	15,0	21,4	92	Sí	No	54	38	4,2	Sí	No	29,00	63
18	4	3	0	4	0	7	10,8	18,1	88	Sí	No	55	33	4,2	Sí	No	11,00	64
19	18	6	12	24	9	18	12,6	24,1	89	Sí	No	55	34	4,3	Sí	No	27,00	77
20	7	3	0	15	3	0	10,0	28,6	79	Sí	No	55	24	3,8	Sí	No	29,00	89

Cargas, Dipper y Aix@75 en %, FC en lpm, VOP en m/seg, punt: puntual, <90: menor percentil 90 para los valores de referencia, >95: mayor percentil 95 para los valores de referencia

Tabla XVI. Diabéticos. Cargas MAPA, ritmo nictameral y medidas puntuales de rigidez arterial (II)

ID	Carga PAS 24h	Carga PAS act	Carga PAS des	Carga PAD 24h	Carga PAD act	Carga PAD des	Dipper PAS	Dipper PAD	Punt PASC	Punt PASC <90	Punt PASC >95	Punt PADc	Punt Ppc	Punt VOP	Punt VOP <90	Punt VOP >95	Punt Aix@75	Punt FC
31	55	50	20	36	15	7	16,5	23,1	95	Sí	No	67	28	4,3	Sí	No	32,00	68
32	11	13	6	9	0	6	8,5	13,8	91	Sí	No	52	39	4,5	Sí	No	0,00	64
33	17	11	19	15	11	31	11,3	16,9	102	Sí	No	59	43	5,0	Sí	No	31,00	84
34	22	20	36	7	5	0	5,5	17,5	93	Sí	No	55	38	4,3	Sí	No	26,00	64
35	20	16	15	18	9	15	13,6	24,0	86	Sí	No	54	32	4,1	Sí	No	16,00	65
37	43	41	12	51	72	47	16,3	24,4	97	Sí	No	76	21	4,3	Sí	No	16,00	73
38	11	16	19	6	11	19	10,7	17,1	97	Sí	No	63	34	4,5	Sí	No	17,00	55
41	4	3	0	14	11	25	1,6	8,8	96	Sí	No	71	25	4,4	Sí	No	3,00	52
42	5	2	6	3	0	12	6,2	12,9	86	Sí	No	62	24	4,0	Sí	No	23,00	83
43	0	0	6	7	7	18	9,7	18,9	90	Sí	No	60	30	4,2	Sí	No	40,00	100
44	24	17	20	4	3	0	13,3	19,0	90	Sí	No	56	34	4,4	Sí	No	26,00	78
45	51	63	38	35	34	19	18,7	24,8	93	Sí	No	66	27	4,3	Sí	No	41,00	98
46	2	2	0	2	0	7	11,1	8,5	94	Sí	No	64	30	4,4	Sí	No	14,00	74
47	51	39	89	14	3	72	-2,3	3,0	97	Sí	No	69	28	4,4	Sí	No	27,00	74
48	39	40	25	22	24	12	14,6	23,7	82	Sí	No	54	28	3,9	Sí	No	17,00	74
53	2	0	0	28	10	0	9,7	16,1	105	Sí	No	74	31	4,7	Sí	No	17,00	86
55	20	16	13	16	18	7	10,9	19,6	96	Sí	No	53	43	5,0	Sí	No	16,00	73
62	34	26	19	14	12	12	10,9	23,5	106	Sí	No	72	34	4,7	Sí	No	11,00	83
63	2	0	0	11	0	25	8,1	10,5	103	Sí	No	67	36	4,7	Sí	No	6,00	73
64	4	0	6	11	8	25	6,3	15,9	94	Sí	No	60	34	4,4	Sí	No	30,00	77
67	6	2	7	19	15	21	3,2	10,6	98	Sí	No	71	27	4,6	Sí	No	16,00	73

Cargas, Dipper y Aix@75 en %, FC en lpm, VOP en m/seg, punt: puntual, <90: menor percentil 90 para los valores de referencia, >95: mayor percentil 95 para los valores de referencia

Tabla XVII. Diabéticos. Medias medidas de rigidez de 24 horas (PAsc, PADc, PPc y PAmp) (l)

ID	m PAsc 24h	m PAsc act	m PAsc des	m PADc 24h	m PADc act	m PADc des	m PPc act	m PPc des	m PAmp 24h	m PAmp act	m PAmp des
1	97	102	90	70	78	59	24	31	13	15	12
2	106	108	102	67	72	57	36	45	14	17	9
3	102	100	108	66	68	61	32	47	10	12	6
4	107	109	98	73	78	56	31	42	10	11	8
5	101	101	103	67	70	62	31	41	14	17	6
6	94	94	93	61	61	62	33	31	15	16	12
7	106	105	108	61	63	56	42	52	16	19	9
8	106	106	108	62	64	56	42	52	22	24	11
9	111	112	109	72	76	63	36	46	14	16	9
10	88	89	86	58	63	50	26	36	15	20	7
11	99	98	102	63	68	53	30	49	25	29	18
12	112	115	106	74	80	63	35	43	11	14	5
13	102	107	86	66	70	56	37	30	12	12	16
14	116	117	111	78	81	68	36	43	14	16	9
15	114	114	115	80	83	72	31	43	16	17	13
16	97	97	96	67	72	57	25	39	14	19	7
17	90	94	82	58	62	49	32	33	11	12	9
18	93	96	86	60	63	52	33	34	16	16	15
19	98	100	95	67	74	56	26	39	11	15	5
20	95	96	93	63	70	49	26	44	9	12	3

m: media, presiones en mmHg.

Tabla XVIII. Diabéticos. Medias medias de rigidez de 24 horas (PASC, PADc, PPCy PAmp) (II)

ID	m PASC 24h	m PASC act	m PASC des	m PADc 24h	m PADc act	m PADc des	m PPC act	m PPC des	m PAmp 24h	m PAmp act	m PAmp des
31	109	113	98	71	76	58	37	40	12	13	7
32	91	94	85	60	63	55	31	30	21	22	22
33	104	106	97	70	73	61	33	36	15	16	12
34	106	106	108	64	68	56	38	52	11	14	5
35	98	98	97	66	70	53	28	44	16	20	5
37	115	120	106	82	91	67	29	39	15	19	8
38	96	103	90	65	72	58	31	32	13	13	12
41	91	92	90	64	67	60	25	30	13	14	13
42	97	98	95	62	63	57	35	38	11	11	9
43	88	91	84	62	67	55	24	29	11	12	10
44	96	99	92	62	68	54	31	38	14	18	8
45	105	112	91	73	80	58	32	33	17	18	12
46	99	102	91	57	59	53	43	38	10	10	8
47	112	109	117	72	73	70	36	47	14	16	10
48	98	104	89	65	72	56	32	33	14	15	13
53	103	105	98	73	76	63	29	35	6	7	2
55	104	107	98	67	70	57	37	41	17	17	13
62	106	106	106	69	73	56	33	50	19	22	8
63	102	105	96	68	70	63	35	33	12	12	22
64	97	99	92	65	69	57	30	35	9	10	9
67	103	104	101	70	71	64	33	37	14	13	13

m: media, presiones en mmHg.

Tabla XIX. Diabéticos. Medias medidas de rigidez de 24 horas (Aix@75, Aix calc, P2, P1, PAum, AASI, VOP) (I)

ID	Aix@75 24h	Aix@75 act	Aix@75 des	Aix calc	P2	P1	PAum	pAASI	AASI	VOP 24h	VOP act	VOP des
1	14,3	20,4	6,7	14	93	97	4	0,000	0,230	4,4	4,5	4,2
2	10,5	11,2	9,0	15	106	100	6	0,000	0,492	4,9	5,0	4,6
3	19,5	24,2	8,4	14	102	97	5	0,717	0,947	4,6	4,5	4,9
4	27,2	30,3	16,2	21	106	99	7	0,000	0,498	4,7	4,8	4,4
5	17,6	21,0	10,2	18	102	96	6	0,000	0,603	4,6	4,6	4,6
6	11,9	12,5	8,4	18	94	88	6	0,000	0,465	4,4	4,5	4,2
7	7,2	7,1	7,4	16	106	99	7	0,000	0,510	4,9	4,9	4,9
8	10,5	13,0	2,3	9	106	102	4	0,000	0,633	5,1	5,1	5,1
9	12,6	15,6	3,6	13	109	104	5	0,002	0,668	5,0	5,0	4,9
10	16,3	24,3	3,9	14	86	82	4	0,003	0,656	4,2	4,3	4,1
11	8,7	8,1	10,1	17	96	90	6	0,457	0,912	4,8	4,7	4,8
12	31,4	33,8	27,0	34	112	99	13	0,000	0,365	4,9	5,1	4,6
13	19,1	15,2	30,9	35	105	92	13	0,000	0,446	4,5	4,7	4,0
14	20,8	23,7	13,3	24	116	107	9	0,002	0,594	5,1	5,2	4,9
15	22,0	23,8	18,1	23	115	107	8	0,033	0,660	5,0	5,0	5,0
16	12,9	11,5	16,1	21	97	91	6	0,001	0,588	4,6	4,6	4,6
17	23,5	25,1	20,2	31	90	80	10	0,001	0,652	4,1	4,3	3,9
18	7,8	6,8	10,2	16	93	88	5	0,000	0,508	4,4	4,5	4,1
19	26,8	27,6	25,4	26	98	90	8	0,000	0,216	4,4	4,5	4,3
20	21,3	26,7	10,0	19	94	88	6	0,000	0,406	4,3	4,3	4,3

Aix@75 y Aix calc (calculado) en %, presiones en mmHg, VOP en m/seg.

Tabla XX. Diabéticos. Medias medidas de rigidez de 24 horas (Aix@75, Aix calc, P2, P1, PAum, AASI, VOP) (II)

ID	Aix@75 24h	Aix@75 act	Aix@75 des	Aix calc	P2	P1	PAum	pAASI	AASI	VOP 24h	VOP act	VOP des
31	34,4	37,0	27,4	24	109	97	12	0,001	0,386	4,8	5,0	4,4
32	7,8	6,4	11,0	23	92	85	7	0,001	0,440	4,4	4,5	4,1
33	11,2	12,7	7,7	15	104	99	5	0,001	0,300	4,7	4,8	4,5
34	15,8	15,7	16,2	19	106	98	8	0,127	0,864	4,7	4,7	4,8
35	20,2	18,9	24,5	19	98	92	6	0,000	0,332	4,6	4,7	4,5
37	21,9	21,2	23,1	24	115	107	8	0,000	0,507	4,9	5,1	4,6
38	18,9	24,1	14,1	29	96	87	9	0,008	0,545	4,3	4,5	4,2
41	10,9	11,5	9,9	22	91	85	6	0,000	0,210	4,2	4,2	4,1
42	24,8	28,0	16,9	25	97	88	9	0,001	0,577	4,4	4,4	4,3
43	21,9	21,7	22,2	27	88	81	7	0,000	0,156	4,0	4,1	3,9
44	25,1	28,7	20,4	29	96	86	10	0,000	0,374	4,4	4,5	4,2
45	27,4	33,4	14,0	18	105	99	6	0,000	0,410	4,8	5,0	4,3
46	11,1	9,6	16,4	12	99	94	5	0,000	0,455	4,6	4,7	4,3
47	32,7	35,1	29,2	40	112	96	16	0,012	0,791	4,9	4,8	5,1
48	26,1	33,6	15,8	24	98	90	8	0,000	0,248	4,5	4,7	4,2
53	20,5	23,9	10,6	17	103	98	5	0,000	-0,006	4,6	4,7	4,5
55	13,4	16,5	5,2	13	104	99	5	0,000	0,633	4,8	4,9	4,6
62	10,2	11,2	7,1	14	106	101	5	0,000	0,582	5,0	5,0	4,9
63	14,7	13,2	19,1	24	103	95	8	0,000	0,294	4,6	4,7	4,5
64	21,9	22,5	20,2	25	97	89	8	0,000	-0,013	4,4	4,5	4,2
67	12,0	11,4	14,3	18	103	97	6	0,000	0,606	4,8	4,8	4,7

Aix@75 y Aix calc (calculado) en %, presiones en mmHg, VOP en m/seg.

Tabla XXI. Diabéticos. Análisis de series temporales de medidas de presión (PAM) y rigidez (PASC y PADc) (I)

ID	α PAM	em PAM	EM PAM	EX PAM	α PASC	em PASC	EM PASC	EX PASC	α PADc	em PADc	EM PADc	EX PADc
1	1.5381	5.3939	12.9654	2.4036	1.4366	6.4607	12.0883	1.8710	1.4399	4.9055	14.2511	2.9030
2	1.5319	6.2649	12.8909	2.0576	1.5818	6.0757	8.4308	1.3876	1.5268	6.0519	13.8526	2.8899
3	1.3938	5.0562	6.9330	1.3711	1.5731	6.9129	8.4843	1.2273	1.5508	5.3423	10.3240	1.9324
4	1.4617	6.6420	13.9368	2.0982	1.5653	8.5196	13.6482	1.6019	1.6035	8.8763	16.1741	1.8221
5	1.4921	5.8252	11.8753	2.0385	1.4886	7.2138	10.6927	1.4822	1.4189	6.3543	11.4174	1.7968
6	1.6653	7.2638	10.1271	1.3941	1.5436	8.2863	9.3930	1.1335	1.5798	7.1735	11.4776	1.5999
7	1.4013	5.5372	13.1765	2.3796	1.4942	6.5639	12.2844	1.8715	1.6765	6.1557	15.0794	2.4496
8	1.5455	5.8499	10.8093	1.8477	1.3956	8.2871	10.2682	1.2390	1.5603	6.0301	10.7700	1.7880
9	1.5051	7.0036	12.2315	1.7464	1.4526	7.4095	12.9274	1.7447	1.4280	8.0886	12.9661	1.6029
10	1.7187	4.2958	10.8376	2.5228	1.5443	5.7841	7.3913	1.2778	1.5459	4.1726	10.5267	2.5228
11	1.3715	9.0622	16.3165	1.8005	1.4936	7.3261	17.8608	2.4379	1.6322	7.1121	20.4230	2.8715
12	1.5375	10.2550	17.2012	1.6773	1.3562	11.1473	17.3375	1.5553	1.5589	10.0253	17.5682	1.7523
13	1.5990	7.0670	14.7241	2.0834	1.5437	7.5436	19.4027	2.5720	1.3789	6.4986	14.5507	2.2390
14	1.6217	6.1696	10.5070	1.7030	1.5874	7.9321	12.3269	1.5540	1.5112	7.5436	10.9586	1.4526
15	1.3744	4.4843	10.4800	2.3370	1.5743	8.7311	10.8570	1.2434	1.4092	6.0140	13.9892	2.3260
16	1.4536	5.5210	11.7894	2.1353	1.6296	7.2899	8.8432	1.2130	1.5972	5.6371	12.7946	2.2697
17	1.5095	6.5780	11.2243	1.7063	1.3929	8.4695	11.8927	1.4041	1.4330	6.0265	12.8390	2.1304
18	1.6077	5.4984	12.4697	2.2678	1.4699	7.7643	13.6447	1.7573	1.4865	5.6201	11.7632	2.0930
19	1.5455	5.7684	14.3346	2.4850	1.5132	5.3665	10.1426	1.8899	1.5107	5.1214	15.2019	2.9682
20	1.5715	7.8866	12.37509	1.5691	1.3187	10.1494	9.2991	0.9162	1.5852	6.9596	15.3638	2.2075

Presiones en mmHg

Tabla XXII. Diabéticos. Análisis de series temporales de medidas de presión (PAM) y rigidez (PASC y PADc) (II)

ID	α PAM	em PAM	EM PAM	EX PAM	α PASC	em PASC	EM PASC	EX PASC	α PADc	em PADc	EM PADc	EX PADc
31	1,5762	8,0567	16,5173	2,0501	1,5116	9,3507	16,0455	1,7159	1,4096	8,05562	15,5804	1,9340
32	1,4900	7,1341	14,9601	2,0969	1,5855	7,7507	14,2945	1,8442	1,5875	7,0241	13,6900	1,9490
33	1,4974	5,6540	13,6806	2,4195	1,3670	7,8927	13,0661	1,6554	1,4009	5,5300	13,1891	2,3850
34	1,5951	6,7504	12,9317	1,9156	1,5146	8,1697	16,3924	2,0064	1,4912	7,8768	12,0046	1,5240
35	1,5534	7,8450	17,4405	2,2231	1,4453	9,0004	12,7555	1,4172	1,4239	7,9629	16,9976	2,1345
37	1,6663	6,4818	16,6479	2,5683	1,5075	6,6423	13,4893	2,0308	1,5031	6,6746	18,9936	2,8456
38	1,3869	5,0622	9,8957	1,9548	1,4654	4,6769	11,2795	2,4117	1,4697	6,0646	12,4470	2,0523
41	1,5177	6,2876	11,8184	1,8796	1,3492	6,6569	11,3646	1,7071	1,5924	7,1069	14,3213	2,0151
42	1,5051	6,2960	9,4507	1,5010	1,4526	6,2503	9,1070	1,4570	1,4280	6,5182	10,4009	1,5956
43	1,7187	5,9446	12,8597	2,1632	1,5297	6,6723	13,8973	2,0828	1,5459	6,3075	14,0676	2,2302
44	1,3715	6,1213	11,7868	1,9255	1,4936	7,2776	11,4744	1,5766	1,6322	6,0898	11,8484	1,9455
45	1,5375	6,8319	17,6188	2,5788	1,3562	7,5231	17,8163	2,3682	1,5589	6,4724	18,4824	2,8555
46	1,5777	6,2010	13,1618	2,1225	1,5433	10,1434	11,4704	1,1308	1,3310	5,3872	14,5618	2,7030
47	1,6792	6,0792	11,3555	1,8679	1,4744	8,0174	16,0878	2,0066	1,5827	5,5810	10,2381	1,8344
48	1,3693	6,5540	16,8358	2,5687	1,5254	7,0686	17,3884	2,4599	1,5553	6,7400	16,3056	2,4192
53	1,5083	8,8237	14,8135	1,6788	1,4419	8,8499	11,5048	1,2999	1,5470	9,1664	17,2103	1,8775
55	1,5340	10,4180	16,4180	1,5759	1,5571	11,7825	14,6956	1,2472	1,3580	8,4712	15,6558	1,8481
62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	1,5848	5,9667	10,7330	1,7988	1,4574	7,0076	12,2911	1,7539	1,5522	6,3359	11,5050	1,8158
64	1,3744	7,0567	11,8872	1,6845	1,5292	6,3524	11,2356	1,7687	1,6058	8,1389	13,2170	1,6239
67	1,4321	8,2801	13,1317	1,5859	1,4149	10,3254	14,7719	1,4306	1,5348	6,7269	14,1756	2,1072

Presiones en mmHg

Tabla XXIII. Diabéticos. Análisis de series temporales de medidas de rigidez (Aix@75, P1, P2, VOP) (I)

ID	α Aix@75	em Aix@75	EM Aix@75	EX Aix@75	α P1	em P1	EM P1	EX P1	α P2	em P2	EM P2	EX P2	α VOP	em VOP	EM VOP	EX VOP
1	1,5526	8,5790	13,9276	1,6234	1,4964	5,8231	11,2072	1,9245	1,3455	6,4607	12,0883	1,8710	1,4503	0,2034	0,3629	1,7835
2	1,6105	9,9709	10,1827	1,0212	1,5746	7,2832	9,1255	1,4039	1,3814	6,0757	8,4308	1,3876	1,4534	0,2927	0,3853	1,3163
3	1,5759	6,9295	14,8500	1,5421	1,5876	7,2832	9,1255	1,5259	1,5341	6,9129	8,4843	1,2273	1,5850	0,2204	0,3376	1,5312
4	1,5173	9,3418	12,9389	1,3850	1,4261	7,5422	13,5733	1,7996	1,5080	8,5196	13,6482	1,6019	1,5546	0,3477	0,5014	1,4420
5	1,5303	10,4923	16,2557	1,5492	1,4293	7,7784	9,7231	1,2500	1,3293	7,2138	10,6927	1,4822	1,3780	0,2463	0,4431	1,7988
6	1,5448	9,8155	10,9920	1,1198	1,5476	7,9255	10,2784	1,2968	1,3557	8,2863	9,3930	1,1335	1,4358	0,2857	0,3418	1,1963
7	1,4807	8,2927	12,5740	1,5162	1,5358	8,4376	10,6253	1,2592	1,5389	6,5639	12,2844	1,8715	1,5147	0,2212	0,3901	1,7637
8	1,4884	5,8825	9,9201	1,6863	1,3957	6,9476	9,9123	1,4267	1,4373	8,2871	10,2682	1,2390	1,5420	0,3071	0,3292	1,0718
9	1,5089	8,9879	13,3176	1,4817	1,4657	7,4785	11,8083	1,5789	1,3431	7,4095	12,9274	1,7447	1,4294	0,3313	0,5646	1,7037
10	1,5036	9,4984	20,6719	2,1763	1,5423	4,8805	7,4857	1,5337	1,3989	5,7841	7,3913	1,2778	1,4300	0,1922	0,3200	1,6644
11	1,4765	7,9572	13,1633	1,6542	1,5654	7,7870	18,0602	2,3192	1,5432	7,3261	17,8608	2,4379	1,5282	0,3212	0,6468	2,0137
12	1,4916	12,3488	12,4379	1,0072	1,4238	11,3608	17,1507	1,5096	1,4652	11,1473	17,3375	1,5553	1,5333	0,3957	0,6482	1,6378
13	1,5001	8,6006	16,8537	1,9595	1,4878	6,2059	16,6696	2,6860	1,3835	7,3602	19,0708	2,5910	1,5850	0,2737	0,7230	2,6408
14	1,5505	9,0255	11,1116	1,2311	1,6009	5,8027	9,6504	1,6630	1,3778	7,9321	12,3269	1,5540	1,4556	0,2812	0,5000	1,7780
15	1,5684	8,7480	12,1054	1,3837	1,5877	6,3012	10,1248	1,6068	1,5626	8,7311	10,8570	1,2434	1,5979	0,2749	0,3643	1,3252
16	1,5664	10,8832	11,9828	1,1010	1,4698	7,7447	10,6084	1,3697	1,5256	7,2899	8,8432	1,2130	1,5918	0,3786	0,3574	0,9441
17	1,5009	10,6179	15,4322	1,4534	1,5420	7,0545	11,0425	1,5653	1,4032	8,4763	12,0442	1,4209	1,4463	0,3214	0,4400	1,3690
18	1,4864	7,9707	14,8521	1,8633	1,5388	7,5642	17,5599	2,3214	1,5491	7,7643	13,6447	1,7573	1,3732	0,3142	0,5265	1,6755
19	1,5614	10,8382	13,3384	1,2306	1,6013	5,9114	12,0292	2,0349	1,5605	5,3665	10,1426	1,8899	1,4448	0,2277	0,3785	1,6622
20	1,4500	7,7050	14,3530	1,8627	1,5675	8,4798	8,4480	0,9962	1,4726	10,1494	9,2991	0,9162	1,4915	0,3619	0,3380	0,9339

Aix@75 en %, prestaciones en mmHg, VOP en m/seg

Tabla XXIV. Diabéticos. Análisis de series temporales de medidas de rigidez (Aix@75, P1, P2, VOP) (II)

ID	α Aix@75	em Aix@75	EM Aix@75	EX Aix@75	α P1	em P1	EM P1	EX P1	α P2	em P2	EM P2	EX P2	α VOP	em VOP	EM VOP	EX VOP
31	1,5020	9,4336	13,2954	1,4093	1,5524	8,7492	15,8984	1,8171	1,3923	9,3507	16,0455	1,7159	1,4748	0,3414	0,6323	1,8520
32	1,4481	11,5557	12,4701	1,0791	1,6819	7,4141	15,1762	2,0469	1,4013	7,7507	14,2943	1,8442	1,3731	0,2651	0,5033	1,8986
33	1,4096	8,6350	12,7256	1,4737	1,6522	7,9086	11,5664	1,4625	1,4066	7,8927	13,0661	1,6554	1,4760	0,2862	0,4502	1,5730
34	1,4370	12,8466	17,8438	1,3889	1,4478	9,9875	12,7423	1,2758	1,5074	8,1697	16,3924	2,0064	1,4023	0,2833	0,6144	2,1686
35	1,4014	9,8793	19,1800	1,9414	1,4124	9,8498	14,1024	1,4317	1,3809	9,0004	12,7555	1,4172	1,5117	0,3630	0,5115	1,4090
37	1,5835	8,045	10,5150	1,3070	1,5900	7,0465	16,4697	2,3372	1,4391	6,6423	13,4893	2,0308	1,4299	0,2668	0,5467	2,0494
38	1,4811	6,227	11,61153	1,8645	1,5593	4,5896	9,6380	2,0999	1,6377	4,6769	11,2795	2,4117	1,5605	0,1802	0,3678	2,0414
41	1,4912	10,1385	13,7255	1,3537	1,4330	6,7950	12,9274	1,9024	1,3926	6,6569	11,3646	1,7071	1,5664	0,2467	0,3973	1,6104
42	1,5089	12,9962	14,2959	1,1000	1,4657	7,5798	9,3866	1,2383	1,3431	6,2503	9,1070	1,4570	1,4294	0,2363	0,3832	1,6213
43	1,5036	9,7737	12,3569	1,2643	1,5467	6,3803	13,1409	2,0595	1,3989	6,6723	13,8973	2,0828	1,4300	0,2068	0,4349	2,1024
44	1,4765	9,3294	13,4108	1,4374	1,5654	6,3731	11,3564	1,7819	1,5432	7,2776	11,4744	1,5766	1,5282	0,2266	0,4064	1,7929
45	1,4916	7,2711	17,9439	2,4678	1,4260	6,2256	15,6945	2,5209	1,4682	7,5231	17,8163	2,3682	1,5333	0,2411	0,6530	2,7085
46	1,4664	11,8414	11,8489	1,0006	1,5578	11,7236	14,1306	1,2053	1,3396	10,1434	11,4704	1,1308	1,5220	0,3925	0,4816	1,2269
47	1,4647	5,3162	11,4487	2,1535	1,5829	6,2088	11,2546	1,8126	1,3769	8,0174	16,0878	2,0066	1,3858	0,3161	0,5617	1,7769
48	1,4832	8,0642	17,4323	2,1616	1,5552	7,0209	14,6568	2,0875	1,3597	7,0686	17,3884	2,4599	1,4844	0,2551	0,6197	2,4286
53	1,3784	9,8694	17,2640	1,7492	1,4493	8,6369	11,1643	1,2926	1,4782	8,8499	11,5048	1,2999	1,4217	0,2717	0,3322	1,2225
55	1,39434	11,9839	18,5483	1,5477	1,4721	11,5224	14,4668	1,2555	1,3005	11,7794	14,7584	1,2528	1,4963	0,5449	0,6471	1,1875
62	-	-	-	-	-	-	-	-	-!	-	-	-	-	-	-	-
63	1,5271	8,581	14,0948	1,5911	1,5425	8,2263	14,1324	1,7179	1,3583	6,9777	12,3131	1,7646	1,3965	0,2176	0,3711	1,7055
64	1,4076	12,4790	12,9129	1,0347	1,5650	6,7309	12,2848	1,8251	1,4178	6,3524	11,2356	1,7687	1,4620	0,2212	0,3773	1,7055
67	1,3905	12,7375	14,8297	1,1642	1,3749	10,4464	16,0920	1,5404	1,4788	10,3549	14,7681	1,4261	1,4837	0,3891	0,5609	1,4416

Aix@75 en %, presiones en mmHg, VOP en m/seg

Tabla XXV. Controles. Características generales, estadio puberal de Tanner y somatometría (I)

ID	Sexo	Edad	Fuma	Tóx	AF HTA	AF ECV	Tann	Peso p	Peso z	Talla p	Talla z	IMC p	IMC z	PC p	PC z	PB p	PB z					
21	Varón	9,89	No	No	No	No	1	42	77	0,76	144,9	83	0,94	19,98	69	0,5	67	70	0,51	21,5	63	0,32
22	Varón	15,27	No	No	No	No	4	70	73	0,6	176,2	76	0,72	22,6	62	0,3	76	55	0,13	26	60	0,24
23	Mujer	16,22	No	No	No	No	5	50	23	-0,75	158	21	-0,81	20,03	32	-0,47	64,5	31	-0,51	24,5	46	-0,1
24	Mujer	12,01	No	No	No	No	2	33,7	12	-1,18	143,3	10	-1,31	16,41	18	-0,92	61	38	-0,31	21	21	-0,81
25	Mujer	8,13	No	No	Sí	No	1	35,9	88	1,18	134	83	0,95	19,99	83	0,96	62	81	0,89	22	93	1,47
26	Mujer	12,27	No	No	No	No	3	41,5	30	-0,51	152,5	44	-0,16	17,84	30	-0,52	62	45	-0,12	23	44	-0,14
27	Varón	13,57	No	No	Sí	No	2	52,5	46	-0,09	165,7	74	0,64	19,12	33	-0,44	75	67	0,45	24	49	-0,01
28	Varón	15,39	No	No	No	No	4	62	45	-0,13	176	75	0,68	20,02	32	-0,47	72	33	-0,45	26	58	0,21
29	Varón	13,51	No	No	No	No	4	64	82	0,92	177	97,8	2,02	20,43	47	-0,07	73	58	0,21	26	76	0,71
30	Varón	13,92	No	No	Sí	No	3	70,5	88	1,19	173,4	89	1,24	23,45	75	0,67	79	82	0,92	27	84	1,02
36	Varón	12,87	No	No	No	No	1	37,5	14	-1,1	153	35	-0,4	16,02	12	-1,18	63	20	-0,83	21	18	-0,91
39	Varón	14,89	No	No	Sí	Sí	5	61	49	-0,02	170	55	0,13	21,11	47	-0,07	80	78	0,76	26	64	0,36
40	Varón	11,35	No	No	Sí	No	1	43,3	54	0,11	146,2	45	-0,13	20,26	60	0,25	66	53	0,06	23	58	0,21
49	Varón	12,90	No	No	No	No	2	40,5	19	-0,86	142,5	4	-1,81	19,81	46	-0,09	65	27	-0,61	23	40	-0,24
50	Mujer	13,17	No	No	Sí	No	5	50,6	47	-0,08	155,5	36	-0,35	20,93	53	0,07	65	47	-0,07	24	51	0,02
51	Varón	10,75	No	No	No	No	1	32,5	22	-0,78	133,6	5	-1,62	18,21	41	-0,23	59	22	-0,76	21	36	-0,35
52	Varón	14,66	No	No	Sí	No	4	70,5	83	0,95	176	89	1,22	22,76	67	0,43	80	75	0,66	29	94	1,59
54	Varón	8,82	No	No	No	No	1	26,5	20	-0,83	131,8	34	-0,4	15,26	20	-0,85	56	21	-0,8	18	21	-0,81
56	Mujer	12,26	No	No	No	No	1	36	15	-1,03	146,7	15	-1,03	16,73	21	-0,82	59	27	-0,62	20,5	14	-1,06
57	Varón	16,59	No	No	Sí	No	5	75,3	75	0,68	185	94	1,58	22	48	-0,06	74,5	35	-0,39	29,5	86	1,08

Edad en años, Tox: tóxicos, Tann: estadio Tanner, Peso en Kg, Talla en cm, IMC en kg/m², PC en cm, PB en cm, p: percentil, z: puntuación z

Tabla XXVI. Controles. Características generales, estado puberal de Tanner y somatometría (II)

ID	Sexo	Edad	Fuma	Tóx	HTA	AF	ECV	Tann	Peso	Peso	Talla	Talla	IMC	IMC	PC	PC	PC	PB	PB	PB			
									p	z	p	z	p	z	p	z	p	p	p	z			
58	Mujer	10,38	No	No	No	No	No	2	35,7	40	144,6	66	0,41	16,98	32	-0,47	63,5	69	0,48	20,5	35	-0,37	
59	Varón	14,39	No	No	No	No	No	3	59	51	175,5	89	1,24	19,16	29	-0,54	75,5	59	0,24	25	55	0,13	
60	Varón	13,91	No	No	No	No	No	3	67,7	83	164,7	57	0,17	24,96	85	1,03	82	90	1,3	29	96	1,76	
61	Mujer	12,49	No	No	Sí	No	No	3	45,6	40	157,4	64	0,37	18,41	34	-0,4	63	52	0,04	23	42	-0,2	
65	Varón	7,24	No	No	No	No	No	1	22,5	23	123,5	39	-0,27	14,75	22	-0,78	51	11	-1,21	16	9	-1,33	
66	Varón	14,87	No	No	No	No	No	4	53,5	26	171,2	62	0,3	18,25	19	-0,87	66	20	-0,84	24	35	-0,39	
68	Varón	14,56	No	No	No	No	No	5	55	36	168	55	0,13	19,49	32	-0,46	71	39	-0,28	24,5	45	-0,11	
69	Varón	18,40	No	No	No	No	No	5	66	29	178	58	0,21	20,83	25	-0,67	77	39	-0,28	29	74	0,64	
70	Varón	11,00	No	No	No	No	No	1	29	10	141,5	26	-0,66	14,48	9	-1,35	56	10	-1,25	18	6	-1,6	
71	Varón	16,57	No	No	No	No	No	4	52,2	11	165	11	-1,23	19,17	19	-0,88	71	21	-0,79	24	18	-0,92	
72	Varón	6,83	No	No	No	No	No	1	22	28	121	41	-0,22	15,03	27	-0,62	52,5	24	-0,72	17,5	40	-0,25	
73	Mujer	15,36	No	No	No	No	No	5	63,1	75	173,5	57	0,18	23,6	75	0,67	66	44	-0,14	28	93	1,46	
74	Varón	6,01	No	No	Sí	No	No	1	19	20	117	53	0,07	13,88	14	-1,09	49	10	-1,3	18	67	0,46	
75	Varón	6,76	No	No	No	No	No	1	26,5	67	121,5	47	-0,07	17,95	74	0,66	58	73	0,6	20	90	1,31	
76	Varón	6,42	No	No	No	No	No	1	20,5	23	118,3	37	-0,33	14,65	23	-0,74	52	25	-0,68	17	34	-0,41	
77	Mujer	15,01	No	No	No	No	No	5	49,5	28	161	43	-0,18	19,1	28	-0,57	69	62	0,3	24	43	-0,17	
78	Mujer	17,58	No	No	No	No	No	5	58,7	53	157,8	18	-0,9	23,57	73	0,87	71	66	0,42	25,5	59	0,22	
79	Mujer	17,32	No	No	Sí	No	No	5	50	21	163,5	51	0,02	18,7	18	-0,93	61	12	-1,16	24	36	-0,36	
80	Varón	17,86	No	No	No	No	No	5	50,1	4	176	168,8	13	-1,15	17,55	7	-1,5	67	7	-1,51	22	3	-1,93
81	Varón	10,94	No	No	No	No	No	1	32,5	19	142	30	-0,51	16,12	83	-0,88	58,5	19	-0,87	19	12	-1,2	
82	Varón	17,91	No	No	No	No	No	5	76,8	72	176,5	53	0,06	24,65	73	0,6	81	61	0,27	33	98	2,14	

Edad en años, Tóx: tóxicos, Tann: estado Tanner, Peso en Kg, Talla en cm, IMC en Kg/m², PC en cm, PB en cm, p: percentil, z: puntuación z

Tabla XXVII. Controles. Perfil lipídico y función renal (I)

ID	CT	chDHL	cLDL	TG	ApoA1	ApoB	Apo/ ApoB	Glucosa	MAU1	MAU2	MAU3	MAU total	FG	Cro 24h	Crp	CCr
21	202	72	117	63	174	88	0,5	85	2	2	4	2,67	115,08	21,7	0,52	162,33
22	117	43	64	52	127	55	0,4	76	2	2	2	2,00	92,11	29	0,79	166,9
23	130	63	54	64	151	57	0,4	90	7	8	11	8,67	90,63	28,5	0,72	160,61
24	133	53	70	48	147	64	0,4	92	10	12	3	8,33	131,52	30,5	0,45	239
25	148	72	67	44	204	70	0,3	93	15	10	10	11,67	106,43	16,76	0,52	122,34
26	202	61	131	51	138	101	0,7	87	5	7	5	5,67	94,00	21,73	0,67	122,59
27	129	47	68	72	138	55	0,4	94	3	4	3	3,33	105,28	22,59	0,65	141,44
28	117	44	65	40	125	57	0,5	90	2	2	0	1,33	94,40	22,85	0,77	127,07
29	120	41	65	71	109	56	0,5	88	2	2	3	2,33	81,22	18,73	0,9	90,42
30	151	53	84	72	142	70	0,5	93	5	10	4	6,33	102,31	17,53	0,7	115,27
36	142	63	69	52	151	59	0,4	79	3	3	3	3,00	119,22	22,13	0,53	149,31
39	139	36	78	123	101	69	0,7	90	1	2	3	2,00	85,62	21,83	0,82	115,45
40	160	67	86	37	150	70	0,5	87	2	3	-	2,50	116,12	19,67	0,52	149,17
49	152	67	72	65	172	58	0,3	82	2	3	5	3,33	127,94	15,5	0,46	130,09
50	110	72	34	20	138	35	0,3	85	3	6	3	4,00	110,73	19,64	0,58	140,07
51	183	92	83	40	197	82	0,4	85	4	4	5	4,33	117,40	18,24	0,47	151,51
52	103	42	54	36	124	55	0,4	91	10	3	3	5,33	106,89	19,67	0,68	132,48
54	176	69	91	81	165	71	0,4	87	3	10	5	6,00	123,71	23,2	0,44	171,32
56	161	83	68	50	170	68	0,4	90	1	7	9	5,67	110,16	17,6	0,55	114,38
57	97	63	25	44	122	30	0,2	89	4	10	21	11,67	85,85	17,23	0,89	89,36

Valores de lípidos expresados en mg/dL, Gluc: glucosa (mg/dL), MAU1: albúmina/creatinina (µg/mg) muestra 1, MAU2: albúmina/creatinina (µg/mg) muestra 2, MAU3: albúmina/creatinina (µg/mg) muestra 3, MAU total: media de todas las determinaciones de albúmina/creatinina (µg/mg), FG en mL/min/1,73m², Cro 24h: creatinina orina 24 horas (mg/Kg/día), Crp en mL/min/1,73m².

Tabla XXVIII. Controles. Perfil lipídico y función renal (II)

ID	CT	cHDL	cLDL	TG	ApoA1	ApoB	ApoB/ApoB	Glucosa	MAU1	MAU2	MAU3	MAU total	FG	Cro 24h	Crp	Ccr
58	156	45	96	77	115	77	0.7	90	0	4	4	2,67	121,88	12,7	0,49	94
59	141	45	75	105	121	66	0.5	88	3	1	2	2,00	97,95	21,88	0,74	124,02
60	165	78	75	59	162	63	0.4	101	2	3	2	2,33	111,51	20,44	0,61	155,72
61	105	49	51	25	125	51	0.4	91	12	3	12	9,00	116,92	15	0,556	98,89
65	160	55	92	65	152	68	0.4	84	5	10	-	7,50	118,62	15,95	0,43	116,37
66	161	69	75	84	155	53	0.3	97	5	2	3	3,33	91,83	26	0,77	136,99
68	131	47	75	43	135	59	0.4	94	2	2	4	2,67	108,41	17,12	0,64	110,53
69	161	64	85	60	162	61	0.4	93	2	3	1	2,00	81,68	22,5	0,9	110,52
70	164	75	82	34	192	69	0.4	99	8	3	3	4,67	100,76	19,75	0,58	118,75
71	139	55	67	86	144	58	0.4	81	2	6	4	4,00	83,10	27	0,82	135,45
72	150	66	67	86	168	43	0.3	90	4	5	3	4,00	124,93	17,68	0,4	137,35
73	157	60	86	54	138	57	0.4	89	7	10	-	8,50	111,96	20,7	0,64	146
74	133	62	64	37	154	50	0.3	88	4	5	4	4,33	117,86	17,8	0,41	127,3
75	172	69	93	51	171	78	0.5	94	4	-	-	4,00	114,04	15,6	0,44	120,51
76	144	79	57	40	171	46	0.3	90	7	5	5	5,67	143,70	19	0,34	167,95
77	132	66	57	45	151	51	0.3	87	26	7	4	12,33	91,09	19,5	0,73	107,5
78	159	52	97	49	127	79	0.6	79	5	3	0	2,67	120,69	15,2	0,54	106,47
79	152	66	73	66	152	58	0.4	80	27	14	14	18,33	102,31	18,98	0,66	115,11
80	128	45	63	101	127	51	0.4	88	6	3	-	4,50	89,38	34,95	0,78	176,27
81	188	80	97	54	158	76	0.5	98	0	4	4	2,67	104,73	18,4	0,56	113,6
82	100	40	51	47	105	49	0.5	81	3	-	-	3,00	112,15	17,64	0,65	129,06

Valores de lípidos expresados en mg/dL, Gluc: glucosa (mg/dL), MAU1: albúmina/creatinina (µg/mg) muestra 1, MAU2: albúmina/creatinina (µg/mg) muestra 2, MAU3: albúmina/creatinina (µg/mg) muestra 3, MAU total: media de todas las determinaciones de albúmina/creatinina (µg/mg), FG en mL/min/1,73m², Cro 24h: creatinina orina 24 horas (mg/kg/día), Crp en mg/dL, Ccr en mL/min/1,73m².

Tabla XXIX. Controles. cGIM, PA clínica y medias de parámetros de MAPA (I)

ID	cGIM	Diám	PAS clin	PAS clin p	PA clin z	PAD clin p	PAD clin z	Sat 40	m PAS 24h	m PAS 24h <95	m PAS act <95	m PAS des <95	m PAD2 4h	m PAD 24h <95	m PAD act <95	m PAD des <95	m PAD des <95	
21	306,25	5,89	93	14	-1,06	50	-1,05	Sí	99	Sí	103	91	60	Sí	63	Sí	52	Sí
22	453,25	6,03	105	14	-1,08	51	-1,27	Sí	112	Sí	116	106	63	Sí	64	Sí	61	Sí
23	349,75	5,72	104	28	-0,57	62	-0,31	Sí	111	Sí	115	102	61	Sí	64	Sí	55	Sí
24	375,75	5,97	100	38	-0,31	55	-0,58	Sí	103	Sí	108	94	56	Sí	63	Sí	42	Sí
25	442	6,08	88	12	-1,18	48	-1,08	Sí	108	Sí	111	103	60	Sí	63	Sí	55	Sí
26	352,25	4,84	90	6	-1,5	50	-1,16	Sí	105	Sí	104	109	56	Sí	56	Sí	56	Sí
27	509,5	6,31	90	2	-2,02	60	-0,33	Sí	104	Sí	107	98	60	Sí	64	Sí	50	Sí
28	519	6,17	130	89	1,24	62	-0,33	Sí	126	Sí	131	113	67	Sí	70	Sí	58	Sí
29	504	6,19	116	56	0,16	64	-0,13	Sí	113	Sí	115	109	63	Sí	66	Sí	56	Sí
30	529	6,28	108	29	-0,55	49	-1,37	Sí	116	Sí	116	117	70	Sí	71	Sí	68	No
36	448	6,26	96	15	-1,03	55	-0,6	Sí	97	Sí	101	87	59	Sí	65	Sí	46	Sí
39	459,5	6,41	99	8	-1,41	51	-1,16	Sí	112	Sí	116	105	69	Sí	74	Sí	61	Sí
40	435	5,76	104	48	-0,05	37	-2,12	Sí	103	Sí	107	96	60	Sí	65	Sí	51	Sí
49	487,75	5,35	99	35	-0,38	58	-0,17	Sí	104	Sí	106	98	58	Sí	61	Sí	51	Sí
50	537,75	5,78	102	31	-0,5	68	0,42	Sí	103	Sí	107	96	63	Sí	68	Sí	53	Sí
51	386,5	6,04	80	4	-1,76	40	-1,65	Sí	111	Sí	115	102	59	Sí	62	Sí	49	Sí
52	478,25	6,20	131	58	0,21	69	-0,48	Sí	127	Sí	134	110	70	Sí	74	Sí	62	Sí
54	445,25	5,12	88	15	-1,04	41	-1,59	Sí	115	Sí	119	106	67	Sí	71	Sí	56	Sí
56	444	5,87	115	85	1,02	75	1,2	Sí	105	Sí	105	106	60	Sí	61	Sí	59	Sí
57	551,5	6,58	107	9	-1,36	48	-1,82	Sí	114	Sí	119	99	64	Sí	68	Sí	51	Sí

cGIM en µm; Diám: diámetro carotídea en mm; presiones en mmHg, p: percentil; z: puntuación z; 40: mínimo 40 lecturas, Sat: >65% lecturas satisfactorias, <95: menor del percentil 95 de los valores de referencia

Tabla XXX. Controles. cGIM, PA clínica y medias de parámetros de MAPA (II)

ID	cGIM	Diám	PAS clin	PAS clin p	PA clin z	PAD clin	PAD clin p	PAD clin z	40	Sat	m PAS 24h	m PAS 24h <95	m PAS act <95	m PAS act <95	m PAS des <95	m PAS des <95	m PAD 24h <95	m PAD act <95	m PAD act <95	m PAD des <95	m PAD des <95	
58	434,25	5,57	101	40	-0,24	49	13	-1,13	Sí	Sí	112	Sí	117	Sí	102	Sí	64	Sí	67	Sí	57	Sí
59	512	6,18	109	28	-0,59	49	8	-1,41	Sí	Sí	108	Sí	110	Sí	101	Sí	64	Sí	67	Sí	58	Sí
60	451,75	6,08	100	14	-1,06	50	12	-1,16	Sí	Sí	105	Sí	107	Sí	101	Sí	58	Sí	61	Sí	53	Sí
61	489,5	5,73	100	24	-0,72	50	11	-1,24	Sí	Sí	103	Sí	104	Sí	101	Sí	57	Sí	58	Sí	54	Sí
65	458	5,11	80	5	-1,61	35	2	-1,95	Sí	Sí	103	Sí	108	Sí	95	Sí	55	Sí	58	Sí	49	Sí
66	441,25	6,74	114	48	-0,04	54	18	-0,94	Sí	Sí	115	Sí	120	Sí	100	Sí	68	Sí	72	Sí	57	Sí
68	449,25	6,43	100	11	-1,23	62	43	-0,18	Sí	Sí	110	Sí	111	Sí	107	Sí	60	Sí	62	Sí	55	Sí
69	430,5	5,82	100	2	-2,04	50	3	-1,94	Sí	Sí	111	Sí	113	Sí	106	Sí	62	Sí	64	Sí	56	Sí
70	368,25	6,05	94	22	-0,77	55	31	-0,48	Sí	Sí	114	Sí	117	Sí	106	Sí	67	Sí	72	Sí	56	Sí
71	471	5,34	103	15	-1,05	44	3	-1,81	Sí	Sí	111	Sí	113	Sí	107	Sí	63	Sí	66	Sí	55	Sí
72	370	5,52	88	21	-0,82	50	27	-0,6	Sí	Sí	108	Sí	111	Sí	100	Sí	64	Sí	69	Sí	52	Sí
73	415,75	5,78	123	87	1,12	76	82	0,91	Sí	Sí	107	Sí	109	Sí	99	Sí	59	Sí	60	Sí	55	Sí
74	393,25	5,01	91	30	-0,52	39	7	-1,44	Sí	Sí	112	Sí	115	Sí	106	No	63	Sí	66	Sí	57	Sí
75	366,25	5,05	80	5	-1,6	40	7	-1,47	Sí	Sí	101	Sí	106	Sí	90	Sí	64	Sí	69	Sí	54	Sí
76	392	5,33	86	17	-0,94	54	43	-0,18	Sí	Sí	103	Sí	105	Sí	98	Sí	61	Sí	63	Sí	55	Sí
77	460,75	5,54	95	7	-1,44	47	5	-1,67	Sí	Sí	105	Sí	106	Sí	100	Sí	61	Sí	64	Sí	54	Sí
78	337,5	5,45	98	13	-1,14	54	15	-1,03	Sí	Sí	104	Sí	106	Sí	99	Sí	61	Sí	62	Sí	56	Sí
79	456,75	5,71	100	13	-1,13	50	7	-1,49	Sí	Sí	106	Sí	107	Sí	100	Sí	68	Sí	70	Sí	63	Sí
80	466	5,55	110	25	-0,66	77	77	0,73	Sí	Sí	105	Sí	106	Sí	104	Sí	61	Sí	62	Sí	57	Sí
81	434,5	5,62	96	27	-0,62	50	78	-0,93	Sí	Sí	105	Sí	109	Sí	94	Sí	57	Sí	61	Sí	49	Sí
82	464	6,45	110	16	-1	50	4	-1,78	Sí	Sí	112	Sí	117	Sí	99	Sí	61	Sí	65	Sí	49	Sí

cGIM en µm; Diám: diámetro carótida en mm; presiones en mmHg, p: percentil; z: puntuación z; 40: mínimo 40 lecturas, Sat: >65% lecturas satisfactorias, <95: menor del percentil 95 de los valores de referencia

Tabla XXXI. Controles. Medias y desviación estándar de parámetros de MAPA (I)

ID	m PAM 24h	m PAM act	m PAM des	m FC 24h	m FC act	m FC des	m PPb 24h	m PPb act	m PPb des	m DE PAS 24h	DE PAS act	DE PAS des	DE PAD 24h	DE PAD act	DE PAD des
21	78	81	70	68	74	52	39	39	39	9,6	7,3	9,7	10,7	8,9	10,1
22	86	88	81	59	63	51	49	51	45	12,7	13,5	7,2	13,1	15,2	6,5
23	84	87	76	77	83	61	50	51	47	10,7	9,2	8,6	7,7	6,5	7,3
24	78	83	66	82	86	75	47	45	52	11,2	9,4	8	13,3	8,9	8,7
25	82	85	77	79	82	75	48	48	48	9,1	8,3	8,3	10,9	9,9	10,6
26	79	78	80	62	64	59	49	47	53	9,3	6,9	12,9	7,1	5,4	10,4
27	80	84	72	73	76	66	44	42	47	7,3	5,2	7,5	8,6	5,8	4,9
28	94	98	83	66	67	62	59	61	55	16,7	15,4	12,5	11,6	11,3	7,2
29	86	89	80	61	60	62	50	49	53	14,6	15,3	11,4	10,1	9,8	6
30	91	92	90	74	75	69	46	46	48	9,5	10,2	7,1	8,4	8,6	7,6
36	76	82	65	72	77	61	37	36	41	9,6	7,3	7	10,9	5,9	6,6
39	88	93	81	90	91	88	43	42	44	12,9	11,7	11,6	10,8	7,1	10,7
40	80	84	72	78	81	72	43	42	45	9,2	9	4,3	10,5	8,1	9
49	79	81	73	63	63	62	46	45	46	7,9	7,2	6,6	7,2	5,8	6,4
50	81	86	73	84	90	73	40	39	42	8,9	7,2	7,3	10	7,9	6,2
51	83	86	73	68	72	55	52	52	53	14	14,2	6,8	9,8	8,2	6,7
52	96	101	84	71	70	74	57	61	49	17,8	14	14,8	9,2	8,2	5,3
54	89	93	79	77	82	63	48	47	50	10,6	8,3	9,8	11	8,9	7,9
56	81	81	81	82	79	89	45	43	48	13,2	13,4	12,5	6,2	6,3	5,6
57	87	91	73	72	76	57	50	51	48	14,9	13,3	8,9	10,2	8,1	5,5

m: media, presiones en mmHg, FC en lpm

Tabla XXXII. Controles. Medias y desviación estándar de parámetros de MAPA (II)

ID	m PAM 24h	m PAM act	m FC 24h	m FC act	m FC des	m PPb 24h	m PPb act	m PPb des	DE PAS 24h	DE PAS act	DE PAS des	DE PAD 24h	DE PAD act	DE PAD des
58	86	90	83	88	71	48	50	45	10,4	8	7,3	8,7	7,6	6
59	84	87	84	92	66	43	43	43	9,8	6,8	12,2	9,7	9,7	6,7
60	80	82	59	62	54	47	46	48	11,2	12,4	6,9	7,3	7	4,8
61	78	79	60	60	59	46	46	47	7,8	8,3	6	7,4	6,8	7,7
65	77	80	76	82	63	49	50	46	12,4	11,8	9	9,4	8,4	8,3
66	89	94	84	89	71	46	48	43	15,6	14,1	9,1	11	8,3	9,6
68	83	84	71	75	61	51	50	53	11,3	9,4	14,9	8,5	7,4	9,4
69	85	86	79	77	60	49	49	49	10,3	9,7	10,6	7,1	5,6	8,4
70	88	92	69	74	57	47	45	50	11,7	10,5	11,4	10,5	8,3	6,9
71	85	88	49	51	44	48	46	52	9,9	8,2	11,6	8,1	5,9	6,2
72	84	88	86	94	68	44	42	47	14,8	15,3	9,5	11	8,2	6,8
73	81	82	62	64	57	48	49	44	8,9	6	12,1	8,2	7,5	9,3
74	86	88	87	94	68	49	49	49	10,1	8,8	10,5	10	10	7,1
75	81	86	67	70	59	37	37	37	10,7	7,5	8,8	10	6,9	7,7
76	80	82	77	83	63	42	42	43	8,9	8,2	8,8	9,4	9,3	7,1
77	81	83	69	70	65	43	42	46	8,4	7,7	9,2	7,4	6,2	5,7
78	81	82	67	70	56	43	44	43	9,3	9,4	6,8	8,1	8,3	5,1
79	85	87	76	79	69	38	37	38	6,8	5,6	7,5	8,9	7,8	9,7
80	81	82	79	79	60	45	44	46	12,5	11,8	13,9	7,9	7,9	6,9
81	79	83	89	95	76	47	48	45	11,5	10,3	6,9	10,6	10,3	5,9
82	84	88	65	70	52	51	52	50	13,6	11,7	9,9	10,3	8,4	6

m: media, presiones en mmHg, FC en lpm

Tabla XXXIII. Controles. Desviación estándar de parámetros de MMAPA, cargas y ritmo nictameral (I)

ID	DE PAM 24h	DE PAM act	DE PAM des	DE FC 24h	DE FC act	DE FC des	DE PPb 24h	DE PPb act	DE PPb des	Carga PAS 24h	Carga PAS act	Carga PAS des	Carga PAD 24h	Carga PAD act	Carga PAD des	Dipper PAS	Dipper PAD
21	8,9	6,8	8,2	16,1	14,5	6,1	10	9,4	11,3	0	0	0	5	7	18	11,5	18,6
22	11,2	12,8	5	12,2	10,8	10,8	12,7	13,7	9,2	7	8	0	7	5	15	8,7	6,1
23	7,9	5,8	7,5	13,6	10,6	5,4	9,6	10,7	4,4	13	5	13	4	0	7	11,1	13,5
24	11,6	8,1	7,7	13,3	14,5	5,2	8,9	8,7	7	8	6	0	8	0	0	13,2	33,8
25	8,3	6,4	8,6	7,4	7,6	4,2	11,9	13,4	8,9	23	7	12	12	7	12	7,1	12,7
26	7,4	5,6	10,5	5,4	4,7	5,6	7,2	4,9	10,2	9	0	27	2	0	20	-5,3	-0,3
27	7,5	4,9	5,2	8,3	7,2	4,8	6,4	5,2	7,1	0	0	0	0	0	0	8,4	21,9
28	12,9	12,2	7,4	6,6	6,3	6,1	11,6	10,5	13,2	31	25	27	19	16	20	13,7	17,2
29	10,6	10,7	7,2	6,5	6,3	7	13,1	13,7	10,7	6	5	7	12	8	0	5,2	16
30	7,4	7,7	6,4	9	9,3	6,3	10,1	10,6	8	0	0	17	26	5	67	-0,2	3,4
36	9,7	5,4	6,5	10,7	9	2,4	7,1	7,3	4,7	0	0	0	2	0	0	13,6	29,8
39	10,2	7,6	9,3	8,4	8,3	8,4	11,8	11,3	12,3	4	3	5	29	7	35	9,5	17,4
40	8,9	7,1	6,1	7,9	7	5,9	9,1	9,3	8,2	2	3	0	2	3	0	9,6	20,9
49	6,3	4,9	5,6	6,7	7,5	3,4	8,2	8,7	6,7	4	0	0	0	0	0	7,9	15,5
50	8,9	6,5	6,3	13,1	11,5	7,9	7,1	7,8	5	2	0	0	13	7	0	10,4	21,3
51	10	9,2	3,7	11,5	10,2	3,8	13,1	13,6	11,2	26	12	8	4	0	0	11,4	21,6
52	12,2	9,6	8,7	10,3	10,1	10,3	13,3	11,9	12,9	33	28	13	19	15	20	17,8	16,1
54	10,3	8	8	13	10,3	7,8	6,6	6	7,6	31	11	42	15	7	17	10,8	21
56	7,4	7,5	7,1	7,6	4,9	7,8	13,5	13,9	12,1	12	3	31	0	0	19	-1,8	3,9
57	11,1	8,7	6,7	12,8	11,2	4,2	11,6	12,7	5,8	9	7	0	7	2	0	16,4	24,2

Presiones en mmHg, FC en lpm, cargas y Dipper en %

Tabla XXXIV. Controles. Desviación estándar de parámetros de MAPA, cargas y ritmo nictameral (II)

ID	DE PAM 24h	DE PAM act	DE FC 24h	DE FC act	DE FC des	DE PPb 24h	DE PPb act	DE PPb des	Carga PAS 24h	Carga PAS act	Carga PAS des	Carga PAD 24h	Carga PAD act	Carga PAD des	Dipper PAS	Dipper PAD
58	8,6	6,5	13,3	12,4	4,1	8	8,5	5,6	27	18	13	10	0	7	12,8	15,7
59	8,9	7,7	19,5	17,8	5,7	7,8	6,8	9,5	0	0	0	9	3	18	8,2	13
60	7,9	8,1	8,5	9	3,7	9,8	11,3	6	2	3	0	0	0	0	5,8	12,5
61	5,9	5,5	6	4,8	7,4	9,5	10,2	7,4	0	0	0	0	0	11	2,7	7,4
65	9,5	8,5	14,9	10,9	13,2	10,3	10,9	8,8	13	12	9	2	2	5	11,5	15,7
66	12	9,5	14,8	13,5	8,6	11,7	12,1	10,1	12	14	0	14	11	8	16,6	21,3
68	6,9	5,6	8,3	11,6	10	9,5	14,3	12,5	8	3	15	0	0	8	3,8	11,4
69	7,8	6,5	9,1	9,2	6	7,7	8,4	4,3	2	0	0	2	0	8	6,2	12,1
70	10,1	8,4	13,2	12,6	3,8	8,9	8,1	9,7	29	16	15	20	19	15	8,6	21,5
71	7,8	5,6	6,8	6,8	4	9	8,6	8,8	4	0	11	6	0	6	5,4	17,4
72	11,6	10,3	16,5	12,3	8,4	11,2	12,1	7,8	17	14	25	11	8	6	10,3	24,5
73	7,4	5,7	11,8	11,6	10,7	8,4	7,8	9,3	2	0	13	5	0	20	8,6	7,7
74	8,2	6,7	8,3	15,1	9,1	11,5	13,1	6,4	38	20	59	9	2	24	7,2	13,2
75	10	6,8	7,9	7,7	9,8	5,3	5,5	4,9	2	3	7	12	6	7	14,9	22,1
76	8	7,4	11	6,4	7,7	9,2	9,8	7,4	2	0	40	4	0	7	6,4	12,5
77	7,1	6,2	10,1	11,1	3,7	7,2	6,3	8,5	4	0	8	4	8	0	5,1	15,4
78	8,2	8,3	5,6	11,2	4,7	5,8	6,2	4,3	0	0	0	3	0	0	6,1	9,5
79	7,5	6,3	8,2	11,7	10,8	5,6	5,7	5,2	0	0	0	20	4	31	6,4	10,5
80	8,8	8,3	9,5	13,6	9,6	11,7	10,4	9,8	2	0	12	4	0	18	2	7,6
81	8,8	7,1	5,3	10,8	7,6	4,5	13,4	15	4	3	0	2	3	0	13,5	19
82	10,5	8,1	6,5	11,9	3,7	11,5	12	9,9	8	3	0	6	3	0	14,7	23,7

Presiones en mmHg, FC en lpm, cargas y Dipper en %

Tabla XXXV. Controles. Medidas puntuales de rigidez y medias de medidas del registro de 24 horas (PAsc y PADc) (I)

ID	Punt PAsc	Punt PAsc <90	Punt PAsc >95	Punt PADc	Punt PAsc <90	Punt PAsc >95	Punt PAsc >95	Punt VOP <90	Punt VOP >95	Punt AIX@75	Punt FC	m PAsc 24h	m PAsc act	m PAsc des	m PADc 24h	m PADc act	m PADc des
21	86	Sí	No	59	27	4,1	Sí	No	26	79	90	81	63	67	53		
22	94	Sí	No	55	39	4,6	Sí	No	-7	54	98	101	63	65	59		
23	97	Sí	No	65	32	4,5	Sí	No	21	81	98	99	63	66	55		
24	103	Sí	No	56	47	4,9	No	Sí	47	100	93	96	58	65	43		
25	84	Sí	No	51	33	4,4	Sí	No	14	71	96	97	62	66	56		
26	94	Sí	No	56	38	4,4	Sí	No	24	66	92	91	58	58	58		
27	85	Sí	No	52	33	4,3	Sí	No	15	84	96	98	61	66	51		
28	98	Sí	No	68	30	5	Sí	No	13	62	104	105	69	72	60		
29	93	Sí	No	57	36	4,4	Sí	No	-6	57	99	99	65	68	57		
30	102	Sí	No	74	28	4,6	Sí	No	18	86	104	104	71	72	69		
36	82	Sí	No	56	26	3,9	Sí	No	18	71	90	92	61	67	46		
39	90	Sí	No	64	26	4,1	Sí	No	26	93	99	100	71	76	64		
40	90	Sí	No	58	32	4,2	Sí	No	24	77	94	96	61	66	52		
49	93	Sí	No	57	36	4,2	Sí	No	33	58	97	98	60	63	52		
50	87	Sí	No	66	21	4,1	Sí	No	21	87	94	95	66	72	55		
51	79	Sí	No	50	29	3,8	Sí	No	17	56	96	98	61	65	50		
52	105	Sí	No	71	34	5,1	Sí	No	4	67	110	113	73	76	63		
54	93	Sí	No	68	25	4,3	Sí	No	19	75	102	104	69	73	59		
56	89	Sí	No	64	25	4,2	Sí	No	29	98	95	101	62	63	61		
57	95	Sí	No	61	34	4,7	Sí	No	9	68	102	103	66	70	52		

Punt: puntual, presiones en mmHg, VOP en m/seg, AIX@75 en %, FC en bpm, m: media.

Tabla XXXVI. Controles. Medidas puntuales de rigidez y medias de medidas del registro de 24 horas (PASC y PADc) (II)

ID	Punt PASC	Punt PASC <90	Punt PASC >95	Punt PADc	Punt PpC	Punt VOP	Punt VOP <90	Punt VOP >95	Punt A1x@75	Punt FC	m PASC 24h	m PASC act	m PASC des	m PADc 24h	m PADc act	m PADc des
58	96	Sí	No	76	20	4,4	Sí	No	18	80	97	98	93	66	69	58
59	88	Sí	No	65	23	4,3	Sí	No	14	91	98	98	97	65	67	60
60	92	Sí	No	58	34	4,2	Sí	No	-4	61	95	98	90	59	62	54
61	92	Sí	No	59	33	4,3	Sí	No	25	58	91	92	91	58	60	55
65	92	Sí	No	59	33	4,4	Sí	No	28	75	91	93	86	56	60	51
66	86	Sí	No	61	25	4,5	Sí	No	8	82	99	100	97	69	73	59
68	98	Sí	No	71	27	4,4	Sí	No	18	102	98	99	93	63	64	58
69	96	Sí	No	71	25	4,5	Sí	No	9	70	96	95	98	64	66	57
70	98	Sí	No	71	27	4,4	Sí	No	22	89	103	106	97	69	74	57
71	86	Sí	No	57	29	4,2	Sí	No	0	50	95	98	89	65	68	57
72	80	Sí	No	58	22	3,9	Sí	No	21	80	92	94	87	64	70	53
73	91	Sí	No	64	27	4,4	Sí	No	15	76	97	99	90	60	61	57
74	86	Sí	No	55	31	4,1	Sí	No	28	82	100	102	96	67	71	59
75	98	Sí	No	64	34	4,5	Sí	No	38	76	94	98	84	65	70	54
76	95	Sí	No	64	31	4,4	Sí	No	37	87	92	93	89	61	65	56
77	86	Sí	No	55	31	4,2	Sí	No	17	68	94	95	93	63	65	55
78	91	Sí	No	57	34	4,3	Sí	No	22	62	95	96	92	62	63	57
79	86	Sí	No	65	21	4,1	Sí	No	17	80	98	98	97	69	71	63
80	87	Sí	No	64	23	4,1	Sí	No	13	73	92	92	90	63	66	58
81	76	Sí	No	56	20	3,9	Sí	No	22	89	88	91	84	59	63	51
82	94	Sí	No	69	25	4,5	Sí	No	29	79	101	105	92	62	67	50

Punt: puntual, presiones en mmHg, VOP en m/seg, A1x@75 en %, FC en lpm, m: media.

Tabla XXXVII. Controles. Medias de medidas del registro de 24 horas (PPc, AIX@75, P2, P1, PAum, AASI, VOP) (I)

ID	m PPc 24h	m PPc act	m PPc des	m PAmp 24h	m PAmp act	m PAmp des	AIX@75 24h	AIX@75 act	AIX@75 des	AIX calc	P2	P1	PAum	pAASI	AASI	VOP 24h	VOP act	VOP des
21	27	27	28	12	12	11	13,5	19,3	0,3	22,2	90	84	6	0,001	0,422	4,1	4,3	3,8
22	35	36	33	14	15	12	11,7	6,7	19,8	25,7	98	89	9	0,001	0,472	4,6	4,7	4,4
23	35	33	40	15	18	7	17,5	21,3	7	20,0	98	91	7	0,001	0,639	4,5	4,6	4,4
24	35	31	43	12	14	9	29,3	28,3	31,5	28,6	93	83	10	0,001	0,096	4,3	4,4	4,1
25	34	31	38	14	17	10	22,9	26,5	18,6	20,6	95	98	7	0,054	0,624	4,4	4,5	4,3
26	34	33	37	15	14	16	21,4	18,7	28,2	32,4	92	81	11	0,001	0,508	4,3	4,2	4,4
27	35	32	40	9	10	7	11,3	15,3	2,7	11,8	96	92	4	0,001	0,192	4,4	4,4	4,4
28	35	33	41	24	28	14	6,4	7,1	4,3	14,3	103	98	5	0,001	0,517	5	5,1	4,8
29	34	31	42	16	18	11	7,5	4,5	15	17,6	99	93	6	0,001	0,676	4,6	4,6	4,6
30	33	32	37	13	14	11	15,7	13,3	25,1	18,2	104	98	6	0,008	0,666	4,7	4,7	4,9
36	29	25	39	8	11	2	12,2	14,6	6,4	13,3	90	86	4	0,001	0,135	4,2	4,2	4
39	28	24	32	15	18	12	18,7	19,1	18	11,1	98	95	3	0,001	0,565	4,5	4,5	4,4
40	33	30	37	10	12	8	21,9	23,8	18,1	25	94	86	8	0,001	0,331	4,3	4,3	4,1
49	37	35	41	9	10	5	18	15,2	25,7	29,7	97	86	11	0,001	0,583	4,3	4,4	4,2
50	28	23	36	12	16	6	18,3	23,8	8,2	14,3	93	89	4	0,001	0,217	4,3	4,3	4,3
51	35	33	40	17	19	13	11,8	16,5	-0,4	16,7	96	90	6	0,002	0,689	4,5	4,6	4,2
52	37	37	41	20	24	38	8,3	11	2,1	13,5	110	105	5	0,001	0,646	5,1	5,2	4,8
54	33	31	38	15	16	12	26	26,7	24,3	27,3	102	93	9	0,001	0,151	4,6	4,7	4,4
56	33	30	40	12	13	8	25,7	21,5	34,5	24,2	95	87	8	0,23	0,918	4,4	4,3	4,5
57	36	33	44	14	18	4	7,2	9,7	-0,87	11,1	100	96	4	0,001	0,567	4,7	4,8	4,4

m: media, calc: calculado, presiones en mmHg, AIX@75 y AIX calc en %, VOP en m/seg

Tabla XXXVIII. Controles. Medias de medidas del registro de 24 horas (Pc, Aix@75, P2, P1, PAum, AASI, VOP) (II)

ID	m Pc 24h	m Pc act	m Pc des	m PAmp 24h	m PAmp act	m PAmp des	Aix@75 24h	Aix@75 act	Aix@75 des	Aix calc	P2	P1	PAum	pAASI	AASI	VOP 24h	VOP act	VOP des
58	31	29	35	17	21	10	24	29,4	12,3	19,4	97	91	6	0,001	0,449	4,6	4,6	4,4
59	33	31	37	10	12	6	13,5	18,4	2,6	9,1	98	95	3	0,001	0,322	4,6	4,7	4,5
60	36	36	36	11	10	12	18	18,6	16,8	27,8	95	85	10	0,001	0,671	4,3	4,4	4,2
61	33	32	36	13	14	11	18,5	19,7	15,7	27,3	91	82	9	0,001	0,485	4,3	4,2	4,3
65	35	33	35	14	17	11	17,5	18,2	16,4	10,3	101	97	4	0,001	0,56	4,2	4,4	4
66	30	27	38	16	21	5	17,4	24,3	-0,4	16,7	100	95	5	0,001	0,533	4,6	4,6	4,5
68	35	35	35	16	15	18	16,9	15,1	23,2	35,3	103	91	12	0,866	1,019	4,5	4,6	4,4
69	32	29	41	17	20	8	11,3	14,3	0,8	12,9	94	90	4	0,001	0,543	4,6	4,6	4,5
70	34	32	40	13	13	10	30,2	30,3	30,1	35,3	103	91	12	0,001	0,408	4,6	4,6	4,3
71	30	30	32	18	16	20	12,3	12	12,9	30,0	95	86	9	0,001	0,582	4,5	4,5	4,3
72	28	24	34	16	18	13	20	23,5	13,1	14,3	92	88	4	0,001	0,514	4,3	4,3	4,2
73	37	38	33	11	11	11	10,1	9,8	11,1	20,0	97	90	7	0,001	0,522	4,5	4,6	4,2
74	33	31	37	16	18	12	30,9	35,4	21,3	27,3	100	91	9	0,009	0,662	4,5	4,6	4,3
75	29	28	30	8	9	7	25,9	28,5	20,6	34,5	94	84	10	0,001	0,191	4,2	4,3	3,9
76	31	28	33	11	14	10	21,6	23,7	18	23,3	92	85	7	0,001	0,458	4,2	4,3	4,1
77	31	30	38	12	12	8	13,2	14,3	9,6	16,1	94	89	5	0,001	0,48	4,4	4,4	4,4
78	33	33	35	10	11	8	20,2	21,3	16,4	27,3	95	86	9	0,001	0,315	4,3	4,4	4,2
79	29	27	34	9	10	4	19,4	22,2	11,8	17,2	98	93	5	0,001	-0,024	4,4	4,4	4,4
80	29	26	32	16	18	14	13,7	14,7	11,5	17,9	92	87	5	0,001	0,646	4,3	4,3	4,3
81	29	28	33	18	20	12	19,1	24,6	8,3	10,3	88	85	3	0,001	0,752	4,3	4,3	4,1
82	39	38	42	12	14	8	4,5	6,5	-0,4	10,3	101	97	4	0,001	0,567	4,8	4,9	4,4

m: media, calc: calculado, presiones en mmHg, Aix@75 y Aix calc en %, VOP en m/seg

Tabla XXXIX. Controles. Análisis de series temporales de medidas de presión (PAM) y rigidez (PASC y PADc) (I)

ID	α PAM	em PAM	EM PAM	EX PAM	α PASC	em PASC	EM PASC	EX PASC	α PADc	em PADc	EM PADc	EX PADc
21	1,5767	4,6708	10,8223	2,3170	1,3989	4,7943	11,5380	2,4066	1,5140	3,7972	14,8508	3,9110
22	1,4861	9,7862	11,4465	1,1697	1,4645	4,1533	11,0088	2,6506	1,4819	3,0612	9,3696	3,0607
23	1,3001	4,9974	10,1771	2,0365	1,4363	5,4319	9,4627	1,7421	1,5926	4,5561	11,0726	2,4303
24	1,5516	6,5095	15,3302	2,3551	1,5516	7,2513	11,3689	1,5678	1,4189	6,7648	18,6829	2,7618
25	1,4945	5,6968	9,8329	1,7261	1,4647	4,6488	9,5892	2,0627	1,4751	6,1356	14,5461	2,3708
26	1,5310	6,4755	8,1640	1,2607	1,5100	7,9989	10,0898	1,2614	1,4069	6,2583	8,0977	1,2939
27	1,4982	4,1850	9,8126	2,3447	1,3981	7,0772	9,0022	1,2720	1,4043	4,2364	11,5117	2,7173
28	1,6189	7,8683	16,6470	2,1157	1,3797	8,9816	14,4439	1,6082	1,5951	7,1513	15,2213	2,1285
29	1,1925	7,7137	12,6199	1,6360	1,5466	10,2781	11,6127	1,1298	1,5164	5,4948	11,6043	2,1119
30	1,5550	7,5142	7,0445	0,9375	1,5065	8,3718	8,7114	1,0406	1,4842	7,5331	9,3136	1,2364
36	1,4087	3,8430	13,4069	3,4886	1,4258	5,5786	9,8111	1,7587	1,3812	3,9736	15,8684	3,9934
39	1,4010	7,9771	12,1771	1,5265	1,5338	8,9812	12,2196	1,3606	1,3941	6,9312	11,6088	1,6749
40	1,4286	6,1135	11,0744	1,8115	1,4882	7,1193	9,9002	1,4033	1,7684	7,4461	13,3083	1,7873
49	1,5077	4,8353	7,5526	1,5620	1,6503	7,1553	8,0539	1,1256	1,5810	4,6204	9,0642	1,9618
50	1,5759	5,1972	11,7734	2,2653	1,5351	4,2606	7,6916	1,8053	1,4593	3,5425	13,2676	3,7453
51	1,5812	6,8617	12,1476	1,7704	1,1503	5,9182	10,9023	1,8421	1,5141	6,7211	12,4454	1,8517
52	1,6937	7,7075	16,0060	2,0767	1,6685	9,7039	15,2216	1,5686	1,5353	5,8668	11,9349	2,0343
54	1,5342	4,8406	14,1370	2,9205	1,3858	5,2927	11,8808	2,2448	1,5176	5,2206	14,7651	2,8282
56	1,5168	6,2810	8,0975	1,2892	1,4648	11,0587	13,0945	1,1841	1,6095	4,5896	7,2485	1,5793
57	1,5308	7,5322	13,3113	1,7672	1,2971	10,2519	11,9137	1,1621	1,3910	6,6357	12,5751	1,8951

Prestiones en mmHg.

Tabla XXXX. Controles. Análisis de series temporales de medidas de presión (PAM) y rigidez (PASCy PADc) (II)

ID	α PAM	em PAM	EM PAM	EX PAM	α PASC	em PASC	EM PASC	EX PASC	α PADc	em PADc	EM PADc	EX PADc
58	1,4859	5,7655	11,0315	1,9134	1,4672	4,5308	9,5607	2,1102	1,4561	5,6817	11,1312	1,9591
59	1,3896	6,3896	10,0544	1,5736	1,5106	6,7940	8,1179	1,1949	1,4598	6,1164	11,2794	1,8441
60	1,4187	7,3580	8,5426	1,1610	1,4763	12,1062	13,2678	1,0960	1,4598	6,4290	8,2652	1,2856
61	1,3786	5,0941	6,6943	1,3141	1,5148	7,2547	7,7819	1,0727	1,4164	5,1096	9,1477	1,7903
65	1,5011	5,4372	12,3991	2,2804	1,5478	6,9292	12,5729	1,8145	1,2798	5,2839	12,9663	2,4539
66	1,4413	7,1147	14,9588	2,1025	1,4909	6,8447	10,0421	1,4671	1,5128	5,6580	12,2797	2,1703
68	1,6687	5,3932	7,9264	1,4697	1,6215	6,4185	11,5374	1,7975	1,4632	4,6781	7,3731	1,5761
69	1,4180	4,9478	10,6226	2,1469	1,6388	5,9198	11,3503	1,9174	1,6766	5,0848	9,9904	1,9647
70	1,4939	5,4098	13,4280	2,4822	1,3216	5,4883	14,4797	2,6383	1,5072	4,6289	15,5095	3,3506
71	1,4512	5,6145	9,4619	1,6853	1,4007	7,7911	10,4709	1,3439	1,4831	4,8519	10,7011	2,2056
72	1,5610	7,4704	14,2424	1,9065	1,5520	5,6942	10,6509	1,8705	1,5676	5,1286	13,5506	2,6421
73	1,4967	5,1379	9,5114	1,8512	1,4945	7,8424	12,2324	1,5598	1,6116	4,9679	11,2709	2,2687
74	1,5773	6,2680	9,6618	1,5414	1,5924	8,2730	10,2376	1,2375	1,3368	5,8003	10,5907	1,8259
75	1,5462	5,1024	13,6684	2,6788	1,5273	5,6474	14,6829	2,5999	1,4883	4,9925	13,8785	2,7799
76	1,5038	5,8154	10,6270	1,8274	1,5160	6,0497	10,9668	1,8128	1,4765	4,4133	13,1600	2,9819
77	1,4944	6,0711	7,5771	1,2481	1,3616	7,0943	6,4350	0,9071	1,4947	5,8237	8,5561	1,4692
78	1,3617	4,5551	10,7118	2,3516	1,4731	5,5776	11,1165	1,9931	1,4734	5,0454	11,0823	2,1965
79	1,4792	4,5557	9,4790	2,0807	1,5875	4,9839	6,2854	1,2612	1,5562	5,6342	11,5014	2,0414
80	1,4622	7,6950	9,5307	1,2386	1,6448	8,2916	11,7897	1,4219	1,4991	4,9603	10,4088	2,0984
81	1,4495	5,7258	10,6778	1,8649	1,4487	4,8669	9,2211	1,8947	1,3461	4,6075	12,8553	2,7901
82	1,2992	5,4495	13,7476	2,5227	1,5152	6,7075	12,9749	1,9344	1,4347	5,3366	13,4933	2,5285

Presiones en mmHg

Tabla XXXI. Controles. Análisis de series temporales de medidas de rigidez (Aix@75, P1, P2 y VOP) (I)

ID	α Aix@75	em Aix@75	EM Aix@75	EX Aix@75	α P1	em P1	EM P1	EX P1	α P2	em P2	EM P2	EX P2	α VOP	em VOP	EM VOP	EX VOP
21	1,5511	7,5136	15,8591	2,1107	1,5347	4,9108	11,1617	2,7279	1,5668	4,7943	11,5380	2,4066	1,2372	0,1658	0,3462	2,0879
22	1,4012	7,0576	17,1651	2,4321	1,6032	5,3628	14,9583	2,7893	1,4469	4,1533	11,0088	2,6506	1,5162	0,2159	0,4682	2,1684
23	1,3695	10,1000	13,0028	1,2874	1,5913	6,1467	8,8357	1,4375	1,6193	5,4319	9,4627	1,7421	1,3366	0,2173	0,3679	1,6933
24	1,4132	12,6245	13,2419	1,0489	1,5607	8,8932	16,2157	1,8234	1,4450	7,2513	11,3689	1,5678	1,4647	0,2608	0,4067	1,5593
25	1,5536	7,1304	9,3708	1,3142	1,3971	4,7890	10,2581	2,1420	1,4631	4,6488	9,5892	2,0627	1,4807	0,1662	0,3266	1,9648
26	1,4846	9,8065	13,9512	1,4226	1,5228	8,4511	10,3173	1,2208	1,5435	7,9989	10,0898	1,2614	1,4591	0,2279	0,2676	1,1740
27	1,5625	8,2182	14,8136	1,8025	1,5574	7,0624	8,5233	1,2069	1,5806	7,0772	9,0022	1,2720	1,4432	0,4120	0,6649	1,6138
28	1,5100	7,2701	13,0317	1,7925	1,5831	9,6613	13,5888	1,4065	1,2794	9,0733	14,4647	1,5942	1,5312	0,3430	0,3916	1,1416
29	1,4671	9,0997	12,7829	1,4048	1,6633	9,5591	11,5486	1,2081	1,4007	10,2781	11,6127	1,1298	1,4660	0,2656	0,3129	1,1781
30	1,3790	7,6615	9,6333	1,2574	1,4814	8,1140	9,4503	1,1647	1,5512	8,3805	8,7173	1,0402	1,5523	0,1964	0,3016	1,5358
36	1,3785	11,8542	14,1216	1,1913	1,4003	6,5810	11,4038	1,7328	1,4945	5,5786	9,8111	1,7587	1,5793	0,3214	0,3854	1,1989
39	1,6052	6,3034	9,7748	1,5507	1,3737	9,0698	10,5557	1,1638	1,5924	8,9812	12,2196	1,3606	1,1704	0,2356	0,3448	1,4634
40	1,5691	11,4668	10,4833	0,9142	1,5527	7,4806	10,2318	1,3678	1,6248	7,1193	9,9902	1,4033	1,5546	0,2369	0,2912	1,2293
49	1,4965	14,2367	19,6333	1,3791	1,6353	8,2320	12,0450	1,4632	1,3838	7,1553	8,0539	1,1256	1,4449	0,1721	0,2718	1,5793
50	1,3796	4,0081	15,3258	3,8237	1,5601	4,1917	7,4527	1,7780	1,4550	4,2606	7,6916	1,8053	1,3773	0,2083	0,4408	2,1159
51	1,4299	7,1559	14,7802	2,0655	1,5945	5,5122	8,6004	1,5602	1,4625	5,9182	10,9023	1,8421	1,5130	0,4125	0,6194	1,5015
52	1,4608	9,7035	12,3478	1,2725	1,4350	9,8339	13,8015	1,4035	1,4942	9,6903	15,1236	1,5607	1,5949	0,1844	0,4415	2,3950
54	1,5016	6,4966	9,5178	1,4650	1,5903	4,9125	13,5852	2,7655	1,6944	5,2927	11,8808	2,2448	1,5481	0,4223	0,4669	1,1056
56	1,3803	11,8118	13,1269	1,1113	1,4347	7,2978	9,3271	1,2781	1,5325	11,0587	13,0945	1,1841	1,4308	0,3592	0,4621	1,2866
57	1,3511	8,5941	12,8069	1,4902	1,5966	10,6181	11,5751	1,0901	1,5664	10,2519	11,9137	1,1621	1,5672	0,1528	0,3424	2,2413

Aix@75 en %, presiones en mmHg, VOP en ml/seg

Tabla XXXII. Controles. Análisis de series temporales de medidas de rigidez (Aix@75, P1, P2 y VOP) (II)

ID	α Aix@75	em Aix@75	EM Aix@75	EX Aix@75	α P1	em P1	EM P1	EX P1	α P2	em P2	EM P2	EX P2	α VOP	em VOP	EM VOP	EX VOP
58	1,4010	5,3099	14,9941	2,8238	1,5004	4,4157	7,8827	1,7852	1,3936	4,5308	9,5607	2,1102	1,5003	0,2778	0,3692	1,3289
59	1,4537	8,2679	17,3179	2,0946	1,4865	7,0866	8,6882	1,2260	1,4162	6,7940	8,1179	1,1949	1,4346	0,4315	0,4714	1,0925
60	1,4057	13,0446	15,6292	1,1981	1,4027	12,8204	12,1758	0,9497	1,2933	12,1062	13,2678	1,0960	1,5301	0,2446	0,2546	1,0409
61	1,3938	11,7810	15,8042	1,3415	1,3436	7,6087	8,5215	1,1200	1,5180	7,2547	7,7819	1,0727	1,4599	0,2848	0,3362	1,1804
65	1,5395	9,8475	16,2812	1,6533	1,5944	6,4534	13,4472	2,0837	1,4436	6,9292	12,5729	1,8145	1,4291	0,3009	0,4258	1,4153
66	1,4847	8,9659	19,8783	2,2171	1,4869	5,8560	9,6265	1,6439	1,4614	6,8447	10,0421	1,4671	1,3971	0,2200	0,3854	1,7514
68	1,3747	8,3530	18,2710	2,1874	1,4338	6,5506	12,1248	1,8509	1,3532	6,4185	11,5374	1,7975	1,5101	0,2239	0,4303	1,9215
69	1,3904	7,6762	12,8433	1,6731	1,4663	5,6506	10,8648	1,9228	1,4871	5,9198	11,3503	1,9174	1,4933	0,1792	0,5089	2,8393
70	1,5199	7,4089	14,2344	1,9213	1,4062	4,7888	15,2588	3,1863	1,5466	5,4883	14,4797	2,6383	1,5091	0,3281	0,3549	1,0818
71	1,5316	12,8613	11,8762	0,9234	1,5523	8,4667	11,8010	1,3938	1,5065	7,7911	10,4709	1,3439	1,6633	0,2092	0,3936	1,8810
72	1,4313	5,5793	11,2922	2,0240	1,5793	5,6146	11,6391	2,0730	1,4258	5,6942	10,6509	1,8705	1,4814	0,2760	0,4290	1,5543
73	1,6444	11,3882	12,0080	1,0544	1,1704	8,7937	11,7185	1,3326	1,5338	7,8424	12,2324	1,5598	1,4003	0,3056	0,3558	1,1646
74	1,5131	9,1321	14,0665	1,5403	1,5546	6,2474	10,1409	1,6232	1,4887	8,2730	10,2376	1,2375	1,3737	0,1820	0,4639	2,5491
75	1,3716	7,7817	15,7376	2,0224	1,3655	4,9709	12,8136	2,5777	1,4145	5,6474	14,6829	2,5999	1,5842	0,2365	0,4023	1,7010
76	1,5647	8,8965	11,1817	1,2569	1,4623	4,6825	11,2985	2,4129	1,5067	6,0497	10,9668	1,8128	1,6727	0,2660	0,2674	1,0051
77	1,4723	12,3383	11,7419	0,9517	1,4359	6,3886	6,9642	1,0901	1,3552	7,0943	6,4350	0,9071	1,3804	0,1946	0,4056	2,0842
78	1,5809	10,8965	17,6400	1,6189	1,4397	6,2764	9,4457	1,5050	1,4889	5,5776	11,1165	1,9931	1,5871	0,1592	0,1528	0,9601
79	1,5193	9,4399	15,4737	1,6392	1,4501	4,5070	5,1434	1,1412	1,3688	4,9839	6,2854	1,2612	1,5163	0,2801	0,4128	1,4737
80	1,4813	10,9410	13,9551	1,2755	1,4167	8,0903	12,0295	1,4869	1,4480	8,3051	11,8456	1,4263	1,5125	0,2744	0,4704	1,7139
81	1,5692	5,6711	13,4692	2,3750	1,6752	4,6775	8,1699	1,7466	1,4432	4,8669	9,2211	1,8947	1,4501	0,1982	0,3539	1,7854
82	1,4640	8,9911	12,3902	1,3781	1,5230	8,6843	13,9968	1,6117	1,2772	6,7002	12,9668	1,9353	1,4881	0,2750	0,5111	1,8586

Aix@75 en %, presiones en mmHg, VOP en m/seg

*Este libro
se acabó de imprimir
en los talleres de
Encuadernaciones Artesanas, S.L.
en Octubre
de 2015.*

Leonor García Maset.

