



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.
Departamento de Medicina**

TESIS DOCTORAL

**Incidencia y morbimortalidad en pacientes con diabetes mellitus
tipo 2 de nuevo diagnóstico en pacientes hipertensos o
prehipertensos no diabéticos y factores determinantes.**

Patricia Boned Ombuena
Licenciada en Medicina

2017



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Departamento de Medicina
Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.

Tesis doctoral

**Incidenca y morbilidad en pacientes con diabetes mellitus
tipo 2 de nuevo diagnóstico en pacientes hipertensos o
prehipertensos no diabéticos y factores determinantes.**

Patricia Boned Ombuena
Licenciada en Medicina

Bajo la dirección de los profesores:
Dr. D. José M^a Pascual Izuel
Dr. D. Enrique Rodilla Sala



VNIVERSITAT
D VALÈNCIA

D. José María Pascual Izuel, Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital de Sagunto y Profesor Titular del Departament de Medicina de la Universitat de València junto a

D. Enrique Rodilla Sala, Doctor en Medicina, Médico Especialista en Medicina Interna con ejercicio en Unidad de Hipertención y Riesgo Vascular y Profesor asociado en la Universidad CEU Cardenal Herrera, Moncada, Valencia.

CERTIFICAN que **Patricia Boned Ombuena**, licenciada en Medicina por la Universitat de València, ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo de investigación titulado “Incidencia y morbimortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de nuevo diagnóstico en pacientes hipertensos o prehipertensos no diabéticos y factores determinantes”, el cual posee la suficiente calidad científica para ser presentado para la obtención del Grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Valencia,
a de de 2017.

Fdo. José María Pascual Izuel

Fdo. Enrique Rodilla Sala

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento al Dr. José M^a Pascual Izuel, porque sin su ánimo, ayuda y continua supervisión de esta tesis, hubiese sido imposible finalizar este proyecto.

Al Dr. Enrique Rodilla Sala, médico adjunto de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del Hospital de Sagunto, por su imprescindible aportación a este trabajo de investigación, por su paciencia y dedicación y por ser un cúmulo de virtudes.

Al Dr. José Antonio Costa por su gran ayuda y colaboración en el desarrollo de este proyecto gracias a las cuales, hemos obtenido grandes frutos del trabajo en equipo.

Al personal de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del Hospital de Sagunto, por su labor asistencial e investigadora para mejorar la salud cardiovascular de nuestra población y cuyo trabajo diario ha posibilitado la culminación de esta tesis.

A Alberto, mi marido, por su apoyo en la realización de esta tesis y por darme el regalo más grande, haber formado una familia.

A mis padres, por su gran esfuerzo en mi educación; a los que ya no están, en especial a Javier[†], quien me trató como un padre y sigue siendo un referente para mí.

A Javier, mi cuñado, por su ayuda día a día en los problemas informáticos que han ido surgiendo y que no han sido pocos.

Dedicada a mi marido y a mis
tres preciosos hijos

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	3
1. <i>La enfermedad cardiovascular como problema de salud pública...</i>	3
2. <i>Prevención de la enfermedad cardiovascular y principales factores de riesgo cardiovascular.....</i>	7
3. <i>Prevención primaria de enfermedad cardiovascular, FRCV emergentes y factores de riesgo cardiovascular no clásicos.</i>	13
3.1. <i>Glucemia basal aumentada y riesgo cardiovascular</i>	13
3.2. <i>Obesidad y riesgo cardiovascular</i>	15
3.3. <i>Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular.....</i>	16
3.4. <i>Colesterol- HDL y riesgo cardiovascular</i>	17
3.5. <i>Insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular</i>	19
4. <i>Control de factores de riesgo cardiovascular.....</i>	21
5. <i>Valoración del riesgo cardiovascular individual.....</i>	22
II. HIPÓTESIS	27
III. OBJETIVOS.....	31
IV. PACIENTES Y MÉTODO.....	59
1. <i>Diseño del estudio.....</i>	59
2. <i>Ámbito del estudio.....</i>	59
3. <i>Población del estudio</i>	60
3.1. <i>Criterios de inclusión</i>	60
3.2. <i>Criterios de exclusión</i>	61
4. <i>Periodo de inclusión y tiempo de seguimiento.....</i>	62
5. <i>Tamaño muestral</i>	64
6. <i>Variables al inicio del estudio</i>	65
6.1. <i>Datos de filiación</i>	65
6.2. <i>Variables antropométricas.....</i>	65
6.3. <i>Antecedentes de riesgo cardiovascular</i>	66
6.4. <i>Presión arterial clínica</i>	68
6.5. <i>Variables bioquímicas en suero sanguíneo</i>	69
6.6. <i>Síndrome metabólico.....</i>	72
6.7. <i>Glucemia basal alterada.....</i>	73

7. Definición de episodios cardiovasculares en el seguimiento.....	73
8. Modelo de predicción del riesgo cardiovascular	75
9. Análisis estadístico.....	52
9.1. Análisis descriptivo.....	52
9.2. Comparación entre grupos	77
9.3. Análisis de probabilidad de diabetes y de primer evento cardiovascular en el seguimiento.....	53
9.4. Nivel de significación	54
V. RESULTADOS	81
1. Descripción de la cohorte al inicio del seguimiento.....	81
1.1. Características de la cohorte al inicio.	82
2. Aparición de nueva diabetes.	87
2.1. Incidencia de diabetes mellitus en la cohorte.....	87
2.2. Características basales de los que se hacen diabéticos.	94
2.3. Características iniciales que se asocian a la aparición de diabetes en el seguimiento	98
2.4 Variables durante el seguimiento que se asocian a la aparición de diabetes.....	107
3. Aparición de eventos cardiovasculares en la cohorte	111
3.1. Análisis de incidencia de eventos cardiovasculares en la cohorte	111
3.2. Características iniciales que se asocian a la aparición de evento cardiovascular en el seguimiento.....	103
3.3. Análisis de incidencia de eventos cardiovasculares en función de prediabetes	125
3.4. Variables durante el seguimiento que se asocian a la aparición de evento cardiovascular en el seguimiento	127
VI. DISCUSIÓN	109
VII. CONCLUSIONES	122
VIII. BIBLIOGRAFÍA	124

ABREVIATURAS

ADA	American Diabetes Association
AHA	American Heart Association
ACV	Accidente cerebrovascular
ATP III	Adult Treatment Panel III
C-HDL	Colesterol ligado a proteínas de alta densidad
CHOD-PAP	Colesterol oxidasa-paraaminofenazona
CIE-9	Clasificación Internacional de las Enfermedades
C-LDL	Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad
DE	Desviación estándar
ECV	Evento cardiovascular
FG	Filtrado glomerular
FRCV	Factores de Riesgo cardiovascular
GB	Glucemia basal
GBA	Glucemia Basal alterada
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
IND	Índice Nacional de Defunciones
INE	Instituto Nacional de Estadística

IRC	Insuficiencia renal crónica
ITB	Índice tobillo/brazo
ITG	Intolerancia a la glucosa
K-M	Kaplan-Meier
M	Media
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
OMS	Organización Mundial de la Salud
P25-P75	Percentil25-Percentil75
PA	Presión arterial
p-a	pacientes-año
PAC	Presión arterial clínica
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PC	Perímetro de cintura
RCV	Riesgo cardiovascular
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SM	Síndrome metabólico
SSCC	Sociedades de Cardiología
TAC	Tomografía axial computarizada
TG	Triglicéridos
TTOG	Test de tolerancia oral a la glucosa
UHRV	Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de la población al inicio del seguimiento.

Tabla 2. Características de la población al inicio del seguimiento en función del género.

Tabla 3. Características de la población al inicio del seguimiento en función de grupos de edad.

Tabla 4. Incidencia de diabetes durante el seguimiento en toda la cohorte.

Tabla 5. Incidencia de diabetes por género.

Tabla 6. Incidencia de diabetes por grupos de edad.

Tabla 7. Incidencia de diabetes según edad y sexo.

Tabla 8. Diferencias en la visita inicial en función de la evolución a diabetes mellitus.

Tabla 9. Diferencias en las mujeres en función de la evolución a diabetes mellitus.

Tabla 10. Diferencias en los varones en función de la evolución a diabetes mellitus.

Tabla 11. Características de la visita inicial que se asocian a la aparición de diabetes (análisis univariado).

Tabla 12. Características de la visita inicial que se asocian a la aparición de diabetes (análisis multivariado).

Tabla 13. Incidencia de diabetes según la glucemia basal en la visita inicial.

Tabla 14. Incidencia de diabetes en función del índice de masa corporal inicial.

Tabla 15. Incidencia de diabetes según los antecedentes familiares de diabetes.

Tabla 16. Factores iniciales y durante el seguimiento asociados a la aparición de diabetes (análisis multivariado).

Tabla 17. Incidencia de un primer evento cardiovascular en toda la cohorte.

Tabla 18. Incidencia de un primer evento cardiovascular por género.

Tabla 19. Incidencia de un primer evento cardiovascular por grupos de edad en toda la cohorte.

Tabla 20. Incidencia de un primer evento cardiovascular por grupos de edad en mujeres.

Tabla 21. Incidencia de un primer evento cardiovascular por grupos de edad en hombres.

Tabla 22. Diferencias en la visita inicial entre los pacientes con y sin evento cardiovascular.

Tabla 23. Diferencias en la visita inicial entre las mujeres con y sin evento cardiovascular.

Tabla 24. Diferencias en la visita inicial entre los hombres con y sin evento cardiovascular.

Tabla 25. Tasa de incidencia de eventos cardiovasculares en función de la prediabetes.

Tabla 26. Factores asociados a la aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

Tabla 27. Prediabetes controlado por SCORE-calibrada como factor asociado a la aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

Tabla 28. Prediabetes controlado por SCORE calibrada (variable continua) como factor asociado a la aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Principales causas de muerte en España en el año 2014 (%).

Figura 2. Principales causas de muerte en las mujeres en España en 2014.

Figura 3. Principales causas de muerte en los hombres en España en 2014.

Figura 4. Diagrama de selección de pacientes incluidos en el estudio.

Figura 5. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento en la cohorte.

Figura 6. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según género.

Figura 7. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según grupos de edad.

Figura 8. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según la glucemia basal en la visita inicial.

Figura 9. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según el índice de masa corporal en la visita inicial.

Figura 10. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según los antecedentes familiares de diabetes.

Figura 11. Probabilidad acumulada de aparición de un primer evento cardiovascular durante el seguimiento en toda la cohorte.

Figura 12. Probabilidad acumulada de aparición de un primer evento cardiovascular durante el seguimiento según el género.

Figura 13. Probabilidad de un primer evento cardiovascular por grupos de edad.

Figura 14. Probabilidad de un primer evento cardiovascular por grupos de edad en mujeres.

Figura 15. Probabilidad de un primer evento cardiovascular por grupos de edad en hombres.

Figura 16. Probabilidad acumulada de un primer evento cardiovascular durante el seguimiento en función de prediabetes.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. La enfermedad cardiovascular como problema de salud pública

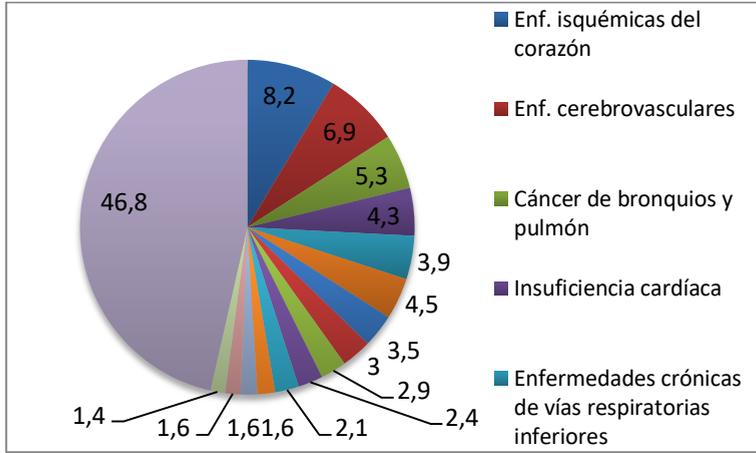
Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en nuestro país ¹ y uno de los principales problemas de salud en el mundo².

En el año 2014, las ECV (concretamente las enfermedades isquémicas del corazón) se mantuvieron como primera causa de muerte en España, con un total de 117.393 fallecidos, lo que representa un 29,7% del total de las muertes, con una tasa de mortalidad de 270,2 por 100.000 habitantes lo que supuso un leve descenso del 0,1% respecto al año anterior. Tras las ECV, los tumores constituyeron la segunda causa de muerte en España con un 27.9% de muertes y, en tercer lugar, se encontraron las enfermedades del sistema respiratorio con un 11.1% de las muertes durante dicho año. Cabe destacar en este punto que, de entre las enfermedades circulatorias, las cerebrovasculares disminuyeron un 1,0% respecto a 2013¹.

Por sexo, en el año 2014 fallecieron 194.259 mujeres con una tasa de mortalidad de 822,6 fallecidas por cada 100.000 mujeres (un 2,1% más que en 2013) y 201.571 hombres con una tasa de mortalidad de 882,5 por cada 100.000 hombres (un 1,3% más que en

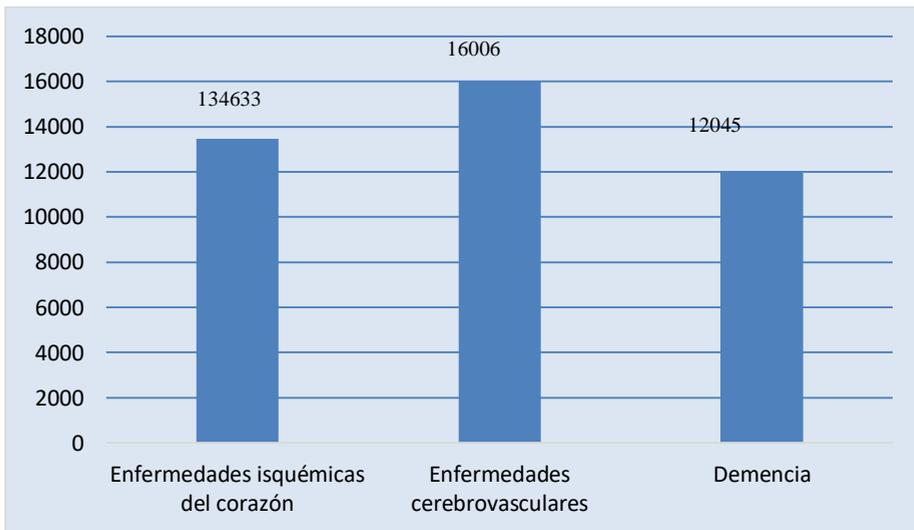
2013). Las ECV afectaron a ambos géneros de manera similar, con diferencias. En el caso de las mujeres, las dos principales causas de muerte estuvieron relacionadas con el sistema circulatorio y produjeron en ellas un total de 29.469 muertes con una tasa de mortalidad de 270,2 muertes por cada 100.000 habitantes siendo la primera causa las enfermedades cerebrovasculares y la segunda la isquemia cardiaca. En el caso de los varones, la primera causa de muerte fueron las enfermedades del sistema circulatorio, en este caso, principalmente la isquemia cardiaca que supuso un total de 19.101 fallecimientos, seguida de cerca por los tumores con una tasa de muerte de 294,6 por 100.000 habitantes siendo concretamente el cáncer de bronquios y pulmón el que supuso un 17194 fallecimientos (si bien dichas muertes disminuyeron un 1,9% respecto al año anterior); en tercer lugar, fueron las enfermedades cerebrovasculares las responsables de la mayor tasa de mortalidad masculina provocando 11.573 en 2014 (figuras 1 a 3).

Figura 1. Principales causas de muerte en España en el año 2014 (%).



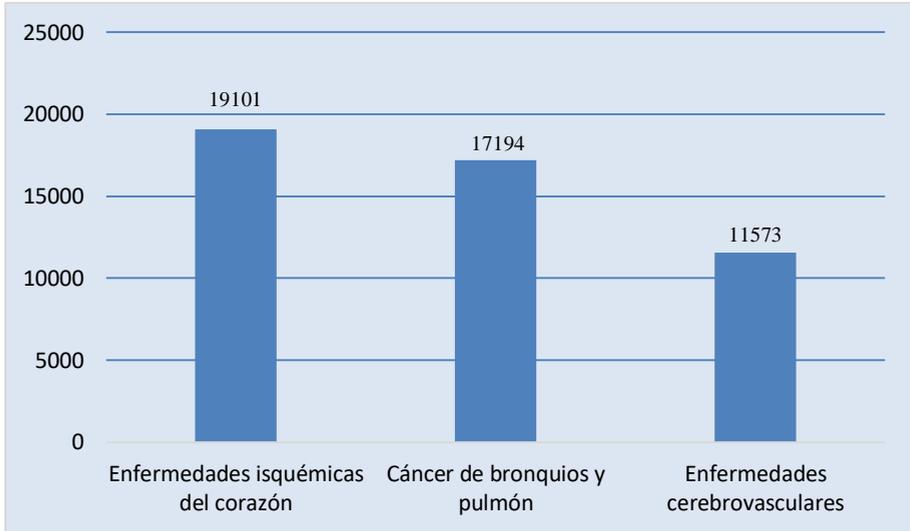
Fuente INE¹. Elaboración propia.

Figura 2. Principales causas de muerte en mujeres en España (2014).



Fuente INE¹. Elaboración propia

Figura 3. Principales causas de muerte en los hombres en España en 2014.



Fuente INE¹. Elaboración propia

2. Prevención de la enfermedad cardiovascular y principales factores de riesgo cardiovascular.

La prevención primaria a través de la detección y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) es una estrategia preventiva fundamental³. Los principales FRCV modificables son la hipertensión arterial, la diabetes (DM), la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la obesidad y la inactividad física⁴. Dichos factores favorecen la aterosclerosis y sus principales complicaciones son el ictus, la cardiopatía isquémica y la enfermedad arterial periférica. El beneficio, en términos de morbimortalidad de las estrategias de prevención cardiovascular puede variar en función del nivel de riesgo cardiovascular (RCV) del paciente³.

En el caso de la hipertensión arterial (HTA), existe amplia experiencia basada en numerosos ensayos clínicos del beneficio de su tratamiento. Numerosas guías clínicas (americanas y europeas) recomiendan, además de cambios en la dieta y en el estilo de vida, el uso de fármacos antihipertensivos en pacientes con hipertensión arterial grado 1 (cifras de presión arterial sistólica, PAS, entre 140 y 159 mmHg y/o diastólica, PAD, de 90-99 mmHg) y RCV bajo o moderado, dado que el tratamiento no farmacológico se ha mostrado insuficiente^{5,6}. Un reciente subanálisis del estudio FEVER⁷ ha demostrado la reducción de las complicaciones CV a 10 años en

pacientes sin ECV ni DM y con RCV mediante tratamiento antihipertensivo. El objetivo de tratamiento es PA menor de 140/90 mmHg (excepcionalmente, el *Eighth Joint National Committee* hace referencia a cifra objetivo de PA de 150/90 en pacientes de más de 60 años⁸). En el caso de pacientes con diabetes mellitus se acepta como objetivo óptimo una PAD de 80-85 mmHg apoyado en los estudios HOT⁹ y UKPDS¹⁰ mientras que se rechaza el objetivo PA menor a 130 mmHg en estos pacientes que proponían los estudios PROGRESS¹¹, INVEST¹² y ONTARGET¹³ ante la evidencia disponible contra dicha reducción de PA procedente del estudio ACCORD¹⁴. Recientemente, se ha publicado el estudio SPRINT¹⁵ que, una vez más rechaza la reducción de la PAS por debajo de 120 ante la aparición de eventos adversos durante el tratamiento intensivo. Sin embargo, un meta-análisis publicado posteriormente¹⁶ sigue encontrando beneficios del tratamiento intensivo.

Asimismo, se indica de acuerdo con las guías ESH/ESC de 2013 iniciar tratamiento farmacológico en pacientes con HTA enmascarada (PA normal en consulta pero cifras elevadas de MAPA y/o AMPA).

La DM tiene una incidencia anual de 0,2 por 100 personas-año, mayor en hombres que en mujeres y aparece con mayor frecuencia en personas de mediana edad¹⁷. Se diagnostica tras la detección de

valores de glucosa (en ayunas o tras tolerancia oral a la glucosa) así como por valores de HbA1C elevados perfectamente establecidos¹⁸. Los mismos test se emplean para determinar el concepto de prediabetes como un estado intermedio de metabolismo de la glucosa que predispone a la aparición clínica de DM. La DM tipo 2 es un importante factor de riesgo de morbimortalidad cardiovascular, independiente de otros factores de riesgo clásicos. Muchos estudios epidemiológicos han identificado la relación progresiva entre la hiperglucemia y la aparición de eventos cardiovasculares^{19,20,21}. Sin embargo, el umbral necesario a alcanzar en la reducción de la glucosa o de la HbA1c empleando fármacos es, de nuevo, algo confuso. Así, el grupo ACCORD^{22,23}, ha diseñado varios estudios para determinar si un objetivo más estricto (terapia intensiva frente a terapia convencional) de niveles de HbA1c <6% podría reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes de mediana edad y ancianos con diabetes tipo 2 con HbA1c >7.5% y factores de riesgo cardiovascular; en dichos estudios mostró cómo en aquellos con un buen control glucémico y lipídico, la terapia intensiva se asoció con una mayor mortalidad con respecto a la terapia estándar, por lo que no puede recomendarse de forma generalizada este objetivo terapéutico.

La HTA y la DM coexisten con frecuencia debido a que comparten factores etiológicos y patogénicos²⁴.

En otras ocasiones, la HTA predispone a la aparición de DM; incluso la prehipertensión se asocia a mayor incidencia de DM en el tiempo²⁵.

Asimismo, el diagnóstico de prediabetes tiene un gran interés en la población hipertensa dado que la combinación de ambas ha demostrado aumentar significativamente el RCV^{26, 27}; tanto cambios en el estilo de vida como la pérdida de peso o ciertos fármacos utilizados en el tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente son habituales en los hipertensos y pueden modificar la aparición de prediabetes o diabetes y, en consecuencia, el riesgo cardiovascular global de estos pacientes^{28,29,30}.

En el caso de la hipercolesterolemia, disponemos de fármacos potentes como las estatinas eficaces para reducir la concentración plasmática de colesterol y las complicaciones cardiovasculares en todo el espectro de los niveles basales del colesterol LDL > 70 mg / dl³¹. Sin embargo, aunque su eficacia es indiscutible en prevención secundaria, ésta es menor en prevención primaria, sobre todo en lo que se refiere a reducción absoluta del riesgo, que es mayor cuanto mayores son el RCV basal y la

INTRODUCCIÓN

magnitud de reducción del colesterol. Esto, junto a su elevada prevalencia ha motivado priorizar su uso en pacientes que asocian hipercolesterolemia y elevado RCV^{32,33}. En cuanto al objetivo de las cifras de C-LDL, el *Adult Treatment Panel III*³⁴ recomienda que sea menor a 70 mg/dl o disminución del 50% del C-LDL en pacientes con muy alto riesgo; menor de 100 mg/dl en pacientes con riesgo alto y menor de 115 mg/dl en aquellos con riesgo moderado y sin objetivos concretos para pacientes de bajo riesgo.

Durante los últimos años, se ha relacionado el tratamiento con estatinas y la aparición de diabetes. Varios meta-análisis han concluido que algunas estatinas pueden aumentar discretamente la incidencia de dicha DM2 en sujetos con hipercolesterolemia siendo tan bajo el riesgo tanto en términos absolutos como en comparación con la reducción de eventos cardiovasculares que en la práctica clínica, en pacientes con moderado-alto riesgo cardiovascular o aquellos con ECV la actitud terapéutica no debe cambiar³⁵.

El tabaquismo es un conocido factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. El estudio epidemiológico ERASE llevado a cabo en España concluyó que el hábito tabáquico es claramente más frecuente en varones que en mujeres, sigue un gradiente norte-sur y disminuye con la edad³⁶.

Tradicionalmente no se ha encontrado una relación causal tal fuerte entre tabaquismo y enfermedad cerebrovascular en comparación con cardiopatía isquémica; un meta-análisis que incluía 32 estudios encontró un aumento del 50% del riesgo de ACV en fumadores³⁷.

Asimismo, hay una clara relación entre el consumo de cigarrillos y la arteriosclerosis de las extremidades inferiores, de forma que el tabaquismo produce un aumento del riesgo de arteriopatía periférica de entre dos y cinco veces con respecto a los no fumadores⁴.

El abandono del tabaquismo se traduce en una reducción del riesgo de presentar un ECV²³. El riesgo de infarto agudo de miocardio se reduce a la mitad en unos pocos años tras el abandono del hábito tabáquico. Incluso en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, el abandono del tabaquismo produce una disminución de entre un 25 y un 50% de la recurrencia de infarto con respecto a los fumadores. También los exfumadores presentan una disminución del riesgo de ictus no mortales. Del mismo modo, en la arteriopatía periférica, el abandono del tabaco produce un beneficio, tanto para la enfermedad arterial periférica sintomática como asintomática^{23,38}.

3. *Prevención primaria de enfermedad cardiovascular, FRCV*

emergentes y factores de riesgo cardiovascular no clásicos.

3.1. *Glucemia basal aumentada y riesgo cardiovascular*

En España, un 14,8% de población padece algún tipo de prediabetes ya sea intolerancia a la glucosa, glucemia basal alterada (GB 110-125 mg/dl) o ambas³⁹. Esta misma situación se encuentra en otros países^{40,41} y además, las cifras de glucemia en rango prediabético confieren un elevado RCV^{42,43} por lo que se plantea la necesidad de identificar factores asociados al desarrollo de la enfermedad y aquellos asociados a sus complicaciones.

En el año 1997, la *American Diabetes Association* (ADA) introdujo el concepto de glucemia basal aumentada (GBA), un estado prediabético que inicialmente estaba definido por una glucemia basal de entre 110 y 125 mg/dl y que confería un mayor riesgo de desarrollo de diabetes⁴⁴. A la hora de establecer los criterios de GBA, no se consideró el riesgo de enfermedad cardiovascular. Un estudio llevado poco después en Japón concluyó que la glucemia alterada tras un Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) pero no la glucemia basal aumentada era un factor de riesgo para desarrollar ECV⁴⁵. Posteriormente y, a consecuencia de evidencias que sugerían que bajar el punto de corte de glucemia basal

mejoraba la predicción de diabetes, el valor inferior de la glucemia basal considerada GBA se redujo de 110 a 100 mg/dl en el año 2003⁴⁶.

Desde entonces, diversos estudios examinaron el impacto de esta última definición de GBA en el RCV. La mayoría^{47,48,49,50}, salvo alguna excepción^{51,52,53}, no han encontrado relación entre las cifras de glucemia basal y el aumento del RCV o la mortalidad. Si bien, algunos estudios establecen diferencias de riesgo cardiovascular (especialmente en cuanto a presencia de factores de riesgo ateroscleróticos) en función de si se trata de la combinación de intolerancia a la glucosa y glucemia basal aumentada o de una de ellas aislada⁵⁴. Asimismo, otros estudios atribuyen diferencias de riesgo cardiovascular en prediabetes en función del sexo⁵⁵. En estos casos, la definición utilizada fue la de 2003 y el incremento de RCV fue fundamentalmente en pacientes con glucemia basal entre 110 y 125 mg/dl, no ofreciendo ventajas sustanciales la definición de GBA de 2003 con respecto a la de 1997 en relación a la predicción de ECV o diabetes concluyéndose en algunos estudios que el antiguo criterio era más predictivo de desarrollo de diabetes mellitus⁵⁶.

La detección de diabetes y prediabetes mediante el test de FINDRISC^{57,58} y/o la determinación de la glucemia basal en pacientes de riesgo permiten detectar los pacientes con riesgo de desarrollar la

enfermedad y es necesario considerar cómo debe ser su manejo clínico. Dicho score de predicción de riesgo de diabetes ha sido usado, entre otros, por el estudio DE-PLAN^{59,60,61}, para analizar cómo la intervención sobre los estilos de vida puede reducir la progresión a diabetes o hacer retroceder un estado prediabético a la normalidad comprobando que es una intervención coste-efectiva.

El riesgo promedio de desarrollar DM2 aumenta un 0,7% por año en las personas con niveles normales de glucosa y entre el 5-10% por año en las que tienen GBA o ITG³⁹. Si bien no hay pruebas sólidas que apoyen la eficacia del cribado en términos de morbimortalidad, se ha observado una mejora en los factores de riesgo cardiovascular.

3.2. Obesidad y riesgo cardiovascular

Las guías nacionales e internacionales difieren en relación al valor clínico de la adiposidad y su capacidad en la prevención de ECV en prevención primaria⁶². Así, mientras las OMS y el US *National Heart, Lung and Blood Institute* recomiendan medir tanto el índice de masa corporal (IMC) como el perímetro de cintura (PC), múltiples tablas de cálculo del riesgo cardiovascular (SCORE, PROCAM, Reynolds, Framingham) no utilizan las medidas relacionadas con la adiposidad⁶³. Sin embargo, el QRISK⁶⁴ sí que incluye el IMC.

Estudios recientes discrepan acerca del valor del IMC como predictor de ECV. Algunos atribuyen al aumento de IMC un riesgo cardiovascular aumentado⁶⁵, mientras que otros^{66,67} concluyen que usar el IMC para evaluar el riesgo cardiovascular puede ser engañoso a menos que se consideren otros factores como la información nutricional o el perímetro de cintura.

La pérdida de peso es un factor determinante en la prevención de DM tipo 2. Incluso pequeños cambios de peso pueden tener un impacto importante en alcanzar objetivos cardiovasculares^{68,69}. Sin embargo, en el estudio PREDIMED⁷⁰ se concluye que la dieta mediterránea reduce la aparición de DM2 hasta un 40% sin necesidad de reducción de peso.

3.3. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

El síndrome metabólico (SM) es un cúmulo de factores de riesgo interrelacionados que identifica a pacientes con un mayor riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 y eventos cardiovasculares. No es un indicador de riesgo absoluto dado que no contiene a los principales factores que determinan el RCV total tales como la edad, el género, el tabaquismo y el C-LDL. Asimismo, en el caso de población hipertensa no diabética, los estudios muestran resultados dispares; mientras

algunos dan al SM capacidad de predecir eventos cardiovasculares en esta población, otros no lo hacen⁷¹.

La definición de la ATP III⁷², actualizada por la *American Heart Association*⁷³ y la de la *International Diabetes Federation*⁷⁴ incluyen cuatro criterios comunes que son: la presencia de glucemia basal >100 mg/dl, C-HDL<40 mg/dl en el varón o <50mg/dl en la mujer, valores de TG≥ 150 mg/dl y PAS≥ 130 mmHg o PAD≥85 mmHg. El quinto criterio en ambos casos es el perímetro de cintura ≥102 cm en los varones y ≥88 cm en las mujeres.

La Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología⁵, considera la existencia en un mismo paciente de los diagnósticos de HTA y SM como una situación de RCV elevado fundamentándose en que el SM y el riesgo cardiometabólico que le acompaña se traduce en un incremento significativo de la morbimortalidad vascular.

El SM se asocia con frecuencia con prediabetes. La prediabetes tiene cierto poder predictivo de la enfermedad macrovascular pero la mayor parte de esta asociación parece estar mediada por el SM. La aproximación clínica preferida a la prevención cardiovascular consiste en tratar todos los factores de riesgo metabólicos. En ambos casos (prediabetes y SM) la actitud deseable

es la intervención es el estilo de vida; especialmente en la pérdida de peso y la actividad física.⁷⁵

3.4. Colesterol- HDL y riesgo cardiovascular

El C-HDL es un conocido factor de riesgo protector frente al desarrollo futuro eventos cardiovasculares a través de múltiples mecanismos que incluyen el transporte inverso del colesterol, el efecto antiinflamatorio y el efecto antioxidante⁷⁶. Varios estudios han analizado la relación entre el C-HDL y el riesgo cardiovascular^{77,78,79}; la mayoría parecen concluir que niveles aislados bajos de HDL-C no se asocian con un aumento en el RCV. Sin embargo, un estudio de Cooney MT⁸⁰ basado en datos de más de 100.000 pacientes mostró que el C-HDL es un factor protector de mortalidad cardiovascular en ambos géneros, para todas las edades y grupos de riesgo, tras controlar por múltiples factores de RCV incluyendo IMC, diabetes o tabaquismo que podrán influir en el valor de C-HDL.

Actualmente, no existen evidencias en prevención primaria de que el aumento de los valores de C-HDL con medidas de estilo de vida saludable o fármacos se traduzca en una disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares; por ello, las guías terapéuticas no incorporan el aumento de las cifras de C-HDL como un objetivo del tratamiento independiente.

3.5. Insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública importante. Según los resultados preliminares del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) diseñado para conocer la prevalencia de la ERC en España, aproximadamente el 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC⁸¹. Esta enfermedad se asocia a una importante morbi-mortalidad cardiovascular, así como costes muy significativos.

La insuficiencia renal crónica (IRC) se define como la disminución de la función renal, expresada por un FG < 60 ml/min/1,73m² de superficie corporal o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. EL daño renal incluye: alteraciones histológicas en biopsia renal o marcadores como la albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen^{82,83}.

Se recomienda la utilización de ecuaciones tales como la de MDRD para evitar la incorrecta valoración de la función renal en base solo a la creatinina sérica. La utilidad de las tablas de RCV para calcular el RCV en los pacientes con IRC es limitada dado que infraestiman el riesgo de este tipo de pacientes debido a que las tablas no tienen en cuenta FRCV que son especialmente importantes en los pacientes con IRC y a que el papel de los FRCV clásicos es

cuantitativa y cualitativamente diferente en estos pacientes respecto a la población general (por ejemplo, la HTA se trata en estos pacientes y las tablas, en general no tienen en cuenta este último hecho).

Entre los mecanismos que se postulan para explicar el aumento de la incidencia de ECV está la coexistencia de la IRC con múltiples FRCV⁸⁴tales como obesidad, perímetro de cintura aumentado, dislipemia, hipertensión o tabaquismo, todos ellos asociados con el aumento absoluto de RCV en población general. Además, el FG desciende gradualmente y muestra una tendencia con el aumento de los factores de riesgo de SM.

La IRC puede ser un marcador de enfermedad vascular severa y se asocia, asimismo, a marcadores de inflamación y otros FRCV que podrían contribuir a la aparición de ECV⁸⁵ por lo que parece lógico que esos parámetros inflamatorios sean un objetivo preventivo y terapéutico en pacientes con IRC.

4. Control de factores de riesgo cardiovascular

En relación al grado de control de la HTA en nuestro entorno, en los últimos años se ha publicado una serie de tres estudios, PRESCAP realizados en Atención Primaria entre 2002 y 2010 en los que se observó una mejoría del grado de control desde 36.1% hasta 46.3%⁸⁶ por lo que la mitad de los hipertensos está aún no controlado.

En relación al grado de control de la dislipemia, pese al desarrollo de una gran cantidad de directrices terapéuticas y el aumento de las dosis de estatinas, la dislipemia está infratratada en la práctica clínica, como muestran múltiples estudios^{87,88}, hecho que puede mejorar con la utilización de la terapia combinada hipolipemiente o añadiendo al tratamiento con estatina un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol u otras opciones terapéuticas^{89, 90, 91, 92}.

En relación al control de los FRCV, sería deseable un control conjunto de estos para cada individuo. Los datos de que disponemos muestran un grado de control global bajo, sobre todo en el grupo de alto y muy alto RCV^{93,94}. que sería el que más se beneficiaría de esta estrategia al producir mayor reducción del RCV global.

5. Valoración del riesgo cardiovascular individual

La mitad de los episodios coronarios mayores ocurren en pacientes previamente asintomáticos lo que hace primordial identificar a los pacientes que presentan mayor riesgo de tener un ECV⁹⁵. Para ello es necesario valorar de forma multifactorial el RCV, hecho que recomiendan los consensos tanto nacionales como internacionales^{5, 96,97,98,99}.

A diferencia de la estimación del riesgo partiendo de un único factor, la estimación multifactorial es más compleja dado que obliga a un análisis de dichos factores de riesgo y trasladar los resultados de ese análisis a unas tablas que estiman el riesgo que el paciente tiene de presentar un primer ECV en un determinado periodo de tiempo. A partir de este riesgo, el médico debe decidir qué medidas ha de utilizar en el paciente. Ese cálculo sirve de guía para la utilización de fármacos que reducirán el riesgo del paciente de presentar un primer ECV, reducción que será mayor cuanto mayor sea el riesgo de presentarlo. Por lo tanto, podemos decir que la utilización de las tablas de riesgo es la forma más coste-efectiva de guiar a utilización de fármacos en los pacientes.

Se ha señalado que el uso de las reglas de cálculo del RCV está poco extendido, sobre todo en Atención Primaria¹⁰⁰. Así, en un estudio reciente realizado en Atención primaria de España, se observa

que únicamente el 38% de los profesionales calculaba el riesgo en más del 80% de sus pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular¹⁰¹. Además, es poco frecuente que se trate a los pacientes en función de ese riesgo¹⁰², y, de los tratados, menos de la mitad alcanzan objetivos terapéuticos¹⁰³.

La baja utilización de las tablas de RCV se podría explicar por el elevado número de éstas y la falta de predicción (por parte de algunas de ellas) de una parte de los eventos cardiovasculares cuando lo deseable sería usar tablas que pudiesen prever cualquier ECV¹⁰⁴. Entre las razones por las que los pacientes no alcanzan los objetivos terapéuticos podemos distinguir¹⁰⁵ aquellas propias del paciente, tales como ausencia de estilo de vida saludable y la falta de cumplimiento terapéutico, aquellas propias del médico, fundamentalmente la inercia terapéutica y finalmente, otras propias de la enfermedad, tales como la hipertensión arterial secundaria y la hipercolesterolemia familiar, entre otras.

Tanto el ATP III⁷⁰ como las guías de las sociedades europeas establecen la necesidad de usar una función para calcular el RCV total y poner en práctica sus recomendaciones dirigidas a la prevención de la enfermedad cardiovascular.

En España, la función SCORE calibrada para la población española es la recomendada por el Cuarto Grupo de Trabajo conjunto

de las SSCC Europeas dado que, teóricamente, se ajusta mejor al RCV de la población española¹⁰⁶. La limitación más importante de las funciones de riesgo (Framingham, REGICOR, SCORE y SCORE calibrada) es su baja sensibilidad, de manera que gran parte de los acontecimientos coronarios o cardiovasculares se presentan en el grupo de la población con riesgo intermedio¹⁰⁷. Se están haciendo esfuerzos importantes para identificar biomarcadores¹⁰⁸ que mejoren la reclasificación de individuos sobre todo de riesgo intermedio, como la recientemente publicada ecuación ERICE¹⁰⁹. Asimismo, en los últimos años se han publicado diferentes funciones que estiman el riesgo a 30 años y a lo largo de la vida^{110,111}.

En general, las cohortes utilizadas para calcular el RCV y la de SCORE en particular, se basan en los factores de riesgo basales para predecir futuros eventos cardiovasculares pero la mayoría no tienen en cuenta los cambios en el tratamiento durante el tiempo de seguimiento de los pacientes, problema que se acentúa en los estudios más recientes en los que la proporción de población en tratamiento con medicación antihipertensiva y/o hipolipemiente es más elevada lo que puede llevar a una infraestimación del riesgo¹¹².

II. HIPÓTESIS

II. HIPÓTESIS

Se planteó la siguiente hipótesis de trabajo:

Valorar los factores que se asocian a la aparición de DM en una población hipertensa y el impacto que el tratamiento habitual, cambios en el estilo de vida y fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes puede causar en su aparición.

Además se desea identificar si la prediabetes causa un incremento del RCV.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

Se plantearon como objetivo general y específicos los siguientes:

OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de DM tipo 2 de nueva aparición en pacientes hipertensos en la práctica clínica habitual.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los factores de riesgo que se asocian a la aparición de DM en general.
2. Determinar el impacto que tienen los cambios en el estilo de vida y el uso de fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes en el tratamiento de la HTA y el RCV.
3. Analizar la aparición de eventos cardiovasculares en nuestra población en función de la presencia o ausencia de prediabetes en la visita inicial.

IV. PACIENTES Y MÉTODO

IV. PACIENTES Y MÉTODO

1. Diseño del estudio

Estudio observacional longitudinal prospectivo de seguimiento de una cohorte abierta de pacientes hipertensos, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular o diabetes, para determinar qué factores clínico-analíticos de la visita inicial o del seguimiento influyen en el riesgo de presentar diabetes mellitus así como un primer ECV.

2. Ámbito del estudio

El estudio se ha realizado con pacientes atendidos en la UHRV perteneciente al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Sagunto.

El Hospital de Sagunto cuenta con 252 camas y atiende a la población del Departamento de Salud 4 de la Comunidad Valenciana.

Los pacientes atendidos en la unidad acuden remitidos desde los Centros de Atención Primaria del área de cobertura del Hospital de Sagunto, del Centro de Especialidades “Virgen del Puig”, de las Consultas Externas del propio hospital, desde el Servicio de Urgencias o tras el alta hospitalaria.

El estudio fue realizado basándose en las guías de buena práctica clínica y fue aprobado y controlado por el Comité de Investigación del Hospital de Sagunto. Los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos se recogieron de forma informatizada, respetándose la confidencialidad de datos marcada por la Ley Orgánica 15/1999. A todos los pacientes se les solicitó el consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

3. Población del estudio

3.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes hipertensos atendidos de forma consecutiva desde el 1 de enero de 2001 al 31 de marzo de 2013, que cumplían los siguientes criterios: a) más de 18 y menos de 75 años; b) cifras de presión arterial sistólica (PAS) clínica ≥ 140 mmHg y/o de presión diastólica (PAD) clínica ≥ 90 mmHg en tres mediciones sucesivas durante un mes de seguimiento, o estar recibiendo tratamiento antihipertensivo en la valoración inicial; c) tener un seguimiento mínimo de un año en el estudio; y d) disponer de al menos dos visitas con los datos clínicos y bioquímicos necesarios para la valoración del RCV.

3.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico en la visita inicial de diabetes mellitus según el criterio de *The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*⁴⁶ así como aquellos que se encontraran recibiendo fármacos antidiabéticos o insulina.

Asimismo, se excluyeron los pacientes que en la visita inicial tenían: a) hipertensión arterial secundaria de cualquier tipo; b) enfermedad neoplásica, sistémica o insuficiencia hepática o renal (filtrado glomerular <30 ml/min/1.73m² o proteinuria clínica); c) insuficiencia cardiaca (clases III y IV de New York Heart Association¹¹³; d) historia previa de cardiopatía isquémica e) antecedentes de enfermedad cerebrovascular como ictus isquémico, accidente isquémico transitorio o hemorragia cerebral; o f) arteriopatía periférica.

Por otra parte, se excluyeron los pacientes en que fuera necesaria una evaluación y tratamiento particulares y específicos con independencia del RCV. De este modo, quedaron excluidos los pacientes con colesterol total igual o superior a 320 mg/dl, aquellos con un C-LDL igual o superior a 240 mg/dl, aquellos con cifras de

triglicéridos superiores a 400 mg/dl y aquellos con una PAS igual o superior a 180 mmHg o bien una PAD igual o superior a 110 mmHg.

4. Tiempo de seguimiento

Tras la valoración inicial, los pacientes fueron seguidos ambulatoriamente en la unidad en periodos mensuales hasta su estabilización clínica y posteriormente en periodos anuales.

A todos los pacientes se les dieron instrucciones escritas que aconsejaban cambios de estilo de vida, con un incremento de ejercicio y seguir una dieta pobre en grasas saturadas y con bajo contenido en sal. A los que presentaban un $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$, se les dio además instrucciones escritas para seguir una dieta hipocalórica. Estos consejos e indicaciones se repitieron en cada una de las visitas sucesivas a lo largo del seguimiento.

Cuando se requirió la prescripción de fármacos antihipertensivos (diuréticos, beta-bloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, bloqueantes del receptor de la angiotensina y vasodilatadores) el número, tipo y dosis de fármaco se basó en los datos clínicos con el objetivo de obtener unos valores de PA <140/90 mm Hg. En el análisis del impacto de los distintos fármacos en la aparición de diabetes se requirió que un

fármaco determinado hubiera sido prescrito al menos un año completo para su valoración.

Para calcular la incidencia de diabetes mellitus se consideró el tiempo desde la primera visita a la UHRV hasta la aparición de criterios de diabetes mellitus, censurándose el seguimiento al hacerse diabéticos o en la última visita a la UHRV. El diagnóstico de la diabetes durante el seguimiento se realizó cuando los pacientes presentaban:

- a) valores de glucemia basal repetidos en dos ocasiones ≥ 126 mg/dl,
- b) valores de glucemia ≥ 200 mg/dl con clínica sugestiva o c) valores de HbA1C $\geq 6.5\%$ o acudir a la una de las consultas de revisión recibiendo nuevo tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina, en cuyo momento cesó su seguimiento dentro de la cohorte.

Por otro lado, para calcular la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes prediabéticos sin antecedente de ECV previo en la primera visita, se consideró el tiempo desde la primera visita a la UHRV hasta que se produjo el primer ECV cuando se produjo la muerte de origen no cardiovascular.

5. Tamaño muestral

El tamaño de la muestra incluida en el estudio se consideró adecuado para el objetivo general de estimar un riesgo relativo de 1,5 en base al riesgo medio de la hazard ratio considerado en estudios previos para la incidencia de DM y de la influencia de los factores de riesgo analizados ^{71,114,115,116,117,118,119,120,121, 122,123, 124}.

Utilizando la calculadora propuesta por Pérttega Díaz y Pita Fernández¹²⁵, el tamaño muestral mínimo sería de 2273, para una proporción de pacientes expuestos al factor de riesgo estudiado de un 30% con un nivel de significación del 5% y una potencia (1-β) del 80% y asumiendo una proporción de censuras (Ψ) del 90%.

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}\right)^2}{\left(\log(RR)\right)^2(1-\psi)(1-p)p}$$

Donde el valor $z_{1-\alpha/2}$ se obtiene de la distribución normal estándar en función de la seguridad (1-α) elegida para el estudio. En particular, para una seguridad de un 95%, z es igual a 1,96. El valor $z_{1-\beta}$ se obtiene de la distribución normal estándar en función del poder (1-β) elegido para el estudio. Para una potencia del 80% $z=0,842$.

6. Variables al inicio del estudio

6.1. Datos de filiación

Se registraron, en la visita inicial, número de historia clínica, género, fecha de nacimiento y fecha de la visita.

6.2. Variables antropométricas

- **Peso**, medido en Kg, utilizando una balanza de precisión de 0.1 Kg.
- **Talla**, medida en cm, mediante tallímetro con una precisión de un cm.

A partir de estos dos parámetros se determinó el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso corporal (Kg)} / \text{talla (m)}^2$$

- **Perímetro de cintura (PC)**, con una precisión de un cm, utilizando una cinta métrica, a partir de la media de tres medidas del perímetro abdominal en el punto medio entre la parrilla costal y la espina ilíaca. Se recogió a partir de marzo del año 2001. En el grupo de pacientes anteriores a esa fecha,

de forma similar al utilizado en diversos estudios que recogían datos previos al año 2001^{126,127,128,129,130} se dedujo el PC correspondiente al percentil de PC patológico para cada género y que definía la obesidad abdominal (ver apartado 6.6).

Todos los instrumentos utilizados en la medición de las variables antropométricas fueron calibrados periódicamente por una empresa externa al hospital.

6.3. Antecedentes de riesgo cardiovascular

En la anamnesis de la visita inicial se recogieron datos sobre antecedentes familiares de HTA, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica precoz o accidentes isquémicos cerebrales. También se recogieron datos sobre los antecedentes personales de HTA y estilo de vida, haciendo hincapié en sedentarismo, estrés, consumo de café o productos que contenían cafeína, alcohol, regaliz, tabaco, drogas, fármacos, productos de herboristería e ingesta de sal. En relación al tabaquismo, se consideró fumador al paciente que refería consumo diario de tabaco.

También se recabaron datos sobre antecedentes personales de ECV, tales como la cardiopatía isquémica si el paciente había sido diagnosticado de infarto agudo de miocardio, angina o si había sido tratado con angioplastia o revascularización coronaria. Del mismo modo, se interrogó sobre antecedentes de ECV, como ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio o angioplastia carotídea. También se interrogó sobre antecedentes de arteriopatía periférica, que abarca claudicación intermitente en miembros inferiores. De forma activa, se interrogó a los pacientes sobre la presencia de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, estableciendo este diagnóstico sólo con evidencias objetivas de anomalías funcionales o estructurales cardíacas en reposo, además de los síntomas de enfermedad¹³¹.

Como parte del reconocimiento de la visita inicial, se descartó la existencia de patología cardíaca, estenosis de arterias carotídeas y renales así como la presencia de claudicación intermitente, mediante la palpación de pulsos periféricos en extremidades superiores e inferiores y la auscultación cardiopulmonar, búsqueda de soplos carotídeos y abdominales y con la medición de la presión arterial en ambos miembros inferiores.

Se descartaron causas de hipertensión secundaria mediante la exploración clínica y analítica. Cuando los síntomas, signos o las anomalías de laboratorio sugerían hipertensión secundaria, se realizaron las exploraciones complementarias pertinentes.

6.4. Presión arterial clínica

Para la medida de la presión arterial clínica (PAC), se siguieron las recomendaciones de la *British Hypertension Society*¹³².

En la visita inicial, la presión arterial se tomó en ambos brazos, de forma que el brazo con mayor presión arterial fue el que se utilizó en el paciente para las sucesivas mediciones.

La medición se realizó con el paciente en sedestación en un despacho aislado de la unidad de hipertensión, con el brazo descubierto en ligera flexión y el antebrazo apoyado sobre una superficie lisa a la altura del corazón. Al paciente se le aconsejaba que no hubiera ingerido cafeína ni fumado en los 30 minutos previos a la medición.

Durante los cinco minutos previos a la medida de la PA, el paciente permaneció en reposo en un ambiente tranquilo y de temperatura confortable.

Se empleó un manguito adecuado en función del perímetro del brazo del paciente, registrando tanto la PAS como la PAD (fases I y V de Korotkoff).

Se realizaron tres medidas a intervalos de tres minutos de reposo. Se obtuvo la media de la segunda y tercera. La presión se expresa en mmHg.

6.5. Variables bioquímicas en suero sanguíneo

A cada paciente se le extrajeron muestras de sangre al inicio del seguimiento, tras ayuno de al menos ocho horas por la mañana, en tubo de vacío sin anticoagulante.

Después de la retracción del coágulo, las muestras fueron centrifugadas durante 10 minutos a 4000 rpm en una centrífuga refrigerada (modelo Jouan K 110, L Jouan, Francia). Inmediatamente después de la centrifugación, se separó el suero sobrenadante y se repartió en dos alícuotas, a partir de las cuales se realizaron las pruebas. Las alícuotas no procesadas en el mismo día se conservaron congeladas a -70°C en un congelador Hetofrig CL 410 (Heto).

El estudio bioquímico de las muestras de suero se realizó con un autoanalizador modular P800 de Roche Diagnostics.

Se realizó la determinación de los siguientes parámetros, entre otros:

- **Glucosa:** se utilizó el método hexoquinasa. Se expresa en mg/dl.
- **HbA1c** Se determinó mediante el método HPLC (cromatografía líquida de alta resolución). La concentración de HbA1c se expresa como porcentaje (%).
- **Urea:** Se utilizó el método de Jaffé (ácido pícrico) sin desproteinización. Se expresa en mg/dl.
- **Creatinina:** se utilizó el método hexoquinasa. Se expresa en mg/dl.
- **Filtrado glomerular:** se utilizó la fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) simplificada¹³³. El resultado se expresa en ml/minuto/1,73 m².
- **Ácido úrico:** se utilizó el método espectrofotométrico uricasa. Se expresa en mg/dl.

- **Colesterol total:** analizado mediante un método enzimático espectrofotométrico (Colesterol oxidasa-paraaminofenazona CHOD-PAP). Se realizaron calibraciones tras cada cambio de frasco de reactivo y al cambiar de lote de reactivo. Se expresa en mg/dl.
- **Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad:** se determinó por método enzimático homogéneo: Formación de complejos solubles de C-LDL y C-VLDL con sulfato de dextrano-Mg⁺² que no reaccionan con las enzimas colesteroleserasa-PEG y colesteroxidasa-PEG utilizadas para determinar C-HDL en la muestra. Se expresa en mg/dl.
- **Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad:** se calculó con la fórmula de Friedewald¹³⁴ y se expresa en mg/dl:

$$\text{C-LDL} = \text{CT} - (\text{C-HDL} + \text{Triglicéridos}/5)$$

- **Colesterol no-HDL:** se calculó de la siguiente forma y se expresa en mg/dl:

$$\text{Colesterol no-HDL} = \text{CT} - \text{C-HDL}$$

- **Triglicéridos:** analizado mediante método enzimático espectrofotométrico (Glicerol fosfato oxidasa-paraaminofenazona GPO-PAP). Se expresa en mg/dl.

6.6. Síndrome metabólico

De forma retrospectiva se determinó si un paciente presentaba síndrome metabólico (SM) al inicio del seguimiento de acuerdo con los criterios del *National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III)⁷², actualizada por la *American Heart Association* (AHA)⁷³. Según esta definición, el paciente tenía que presentar tres o más de los siguientes parámetros:

1. Obesidad abdominal, definida por PC \geq 102 cm en varones y PC \geq 88 cm en mujeres.
2. Valores de TG \geq 150 mg/dl.
3. Valores de C-HDL $<$ 40 mg/dl en varones y $<$ 50 mg/dl en mujeres.
4. Valores de PAS \geq 130 mmHg o PAD \geq 85 mmHg.
5. Valores de glucemia plasmática \geq 100 mg/dl en ayunas.

6.7. *Glucemia basal alterada*

El diagnóstico de glucemia basal alterada (GBA) se realizó según el Criterio de *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*⁴⁶, considerando cifras de glucemia ≥ 110 mg/dl como diagnósticas de GBA.

7. *Definición de episodios cardiovasculares en el seguimiento*

Para el análisis de la segunda parte del estudio, se tuvo en cuenta el primer ECV sufrido por el paciente a lo largo del periodo de seguimiento.

Dentro de ECV fueron considerados: a) la cardiopatía isquémica incluyéndose el infarto agudo de miocardio o angina de pecho registrados en informes clínicos y demostrados mediante pruebas complementarias; b) la insuficiencia cardíaca congestiva con evidencias objetivas ya sea funcionales o estructurales¹³⁵; c) diagnóstico clínico de accidente isquémico transitorio¹³⁶ así como el diagnóstico confirmado por TAC o RMN de ictus de origen aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, de otras etiologías o de etiología indeterminada¹³⁷; d) arteriopatía periférica de extremidades inferiores, confirmada mediante arteriografía o ecografía doppler o por

la aparición de clínica de claudicación intermitente, gangrena, úlceras isquémicas o amputación debida a arteriopatía¹³⁸.

En cada visita periódica a la Unidad se interrogó a los pacientes para comprobar la incidencia de un primer ECV desde la última visita o la presencia de signos o síntomas compatibles con los diagnósticos correspondientes.

En todos los casos, se comprobó el diagnóstico mediante la revisión de los informes contenidos en la historia clínica del paciente en el propio hospital o facilitados por el propio paciente si fue asistido en otro centro sanitario.

Además, al finalizar el estudio, se cotejaron los diagnósticos de alta compatibles con enfermedad cerebrovascular, codificados según CIE-9 a partir de los informes de alta del Servicio de Urgencias o tras un alta hospitalaria y el número de historia clínica de los pacientes que dejaron de acudir a la Unidad. En caso de que se hubiera producido un primer ECV más de un año y medio más tarde de la última visita, el paciente fue excluido del estudio por la imposibilidad de conocer los datos clínico-analíticos del paciente durante el último periodo al evento.

De forma adicional, cuando se perdió el seguimiento de un paciente, se consultó el Índice Nacional de Defunciones (IND), creado en el año 2000 (ORDEN del 25 de febrero de 2000, BOE 3/3/2000),

que contiene los datos personales de todas las defunciones inscritas en los Registros Civiles de todo el Estado a partir de 1987. A partir de IND se recogió y comprobó la fecha de defunción de los pacientes para, posteriormente, valorar la causa de la muerte mediante las historias clínicas de los pacientes fallecidos o bien consultando a los familiares directos del fallecido.

8. Modelo de predicción del riesgo cardiovascular

Todos los datos se recogieron de forma estandarizada en una base de datos para calcular su RCV global basándonos en la función SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) calibrada¹³⁹. Esta función es el resultado de la recalibración de SCORE, basándose en tres parámetros, 1) los niveles medios de los factores de riesgo del tercer examen del estudio MONICA- Cataluña realizado en 1994-96, 2) los coeficientes conjuntos de todas las cohortes SCORE de la asociación de cada factor de riesgo con la mortalidad cardiovascular y 3) las tasas específicas de mortalidad cardiovascular de la población española según género y grupos de edad quinquenales derivadas del INE.

La función SCORE estima el riesgo de muerte cardiovascular, ya sea de origen coronario o cerebrovascular. Para ello, utiliza para cada género, las variables: edad, presión arterial sistólica, colesterol total o cociente entre CT/C-HDL y tabaquismo. Dado que la función ha sido estimada para individuos de entre 40 y 65 años, en aquellos pacientes del estudio menores de 40 años se calculó el riesgo proyectando la edad a 40 años y, en mayores de 65 años se estimó el riesgo como si la edad fuera 65. Consideramos pacientes de alto riesgo aquellos con SCORE $\geq 5\%$ y de riesgo moderado/bajo a aquellos con SCORE $<5\%$ ¹⁴⁰. Siguiendo las recomendaciones de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular⁵, se consideraron de riesgo moderado aquellos con SCORE entre 3 y 5% y bajo aquellos que lo tenían entre 0 y 2%.

9. Análisis estadístico

9.1. Análisis descriptivo

Las variables continuas se expresan como media (M) y desviación estándar (DE) si siguen una distribución normal, y como mediana e intervalo intercuartílico (IIC) entre el percentil 25 (P25) y el percentil 75 (P75) si no lo hacen.

Las variables categóricas se expresan como frecuencias

absolutas y porcentajes.

La normalidad de las variables se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, obteniendo el grado de significación mediante la prueba de Lilliefors. Se rechazó el supuesto de normalidad si el valor de “p” era $<0,05$.

9.2. Comparación entre grupos

Para la comparación intergrupos de variables continuas con distribución normal se utilizó la t de Student comprobando la homogeneidad de varianzas mediante el test de Levene.

Para la comparación de variables categóricas entre grupos se utilizó la prueba χ^2 y se expresa como la diferencia de proporciones.

9.3. Análisis de probabilidad de diabetes y de primer evento cardiovascular en el seguimiento

El número de nuevos eventos diabéticos se expresa como número de diabetes por 100 pacientes-año (p-a). El cálculo de probabilidad de aparición de diabetes fueron estimadas por el método de Kaplan-Meier. La asociación entre la aparición de nueva diabetes y los valores clínicos y analíticos iniciales o de seguimiento y la aparición de ECV se estimó mediante regresión de Cox, expresándose como

hazard ratio (HR) y calculándose sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

Para constatar la hipótesis de igualdad de curvas de supervivencia entre grupos se utilizó el test Log- Rank que compara las estimaciones de las funciones de riesgo de los dos grupos en cada momento del evento observado.

Se estimó la probabilidad acumulada a los cinco y diez años, expresándose como porcentaje. Se calcularon los IC al 95% y el número de individuos que permanecían en seguimiento a los cinco y diez años. Las gráficas correspondientes a la probabilidad acumulada de supervivencia se presentan truncadas a los 10 años.

9.4. Nivel de significación

Se fijó un nivel de significación de 0,05. En las comparaciones múltiples se corrigió el grado de significación siguiendo el criterio de Bonferroni, considerando significativa un p menor a $0,05/n^{\circ}$ de comparaciones.

Para los cálculos estadísticos se utilizaron los programas estadísticos SPSS 15.0, STATA 8.0 y EPIDAT 3.1.

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

1. Descripción de la cohorte al inicio del seguimiento.

Durante el periodo de estudio, se seleccionaron inicialmente 4512 pacientes asistidos en la Unidad de HTA. De estos, se excluyeron 1924 pacientes de acuerdo con la figura 4 por lo que el presente estudio se ha realizado en 2588 pacientes que completaron el seguimiento.

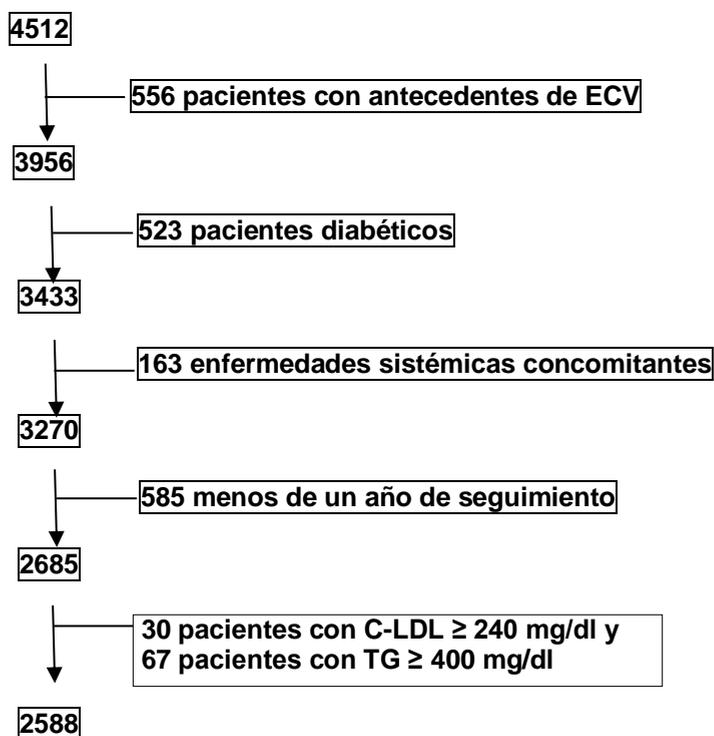


Figura 4. Diagrama de selección de pacientes incluidos en el estudio

1.1. Características de la cohorte al inicio.

Las características de los pacientes incluidos en el estudio se muestra en la tabla 1. La población de estudio tenía una edad media (DE) de 53(14) años; un 54% eran mujeres y la media de PAS (DE) y PAD (DE) era respectivamente de 133(29) y 78(18) mmHg. Un 54% recibía al inicio tratamiento farmacológico antihipertensivo. El valor medio de CT (DE) fue de 211(39) mg/dl y el de las cifras de C-LDL (DE) fue de 133(37) mg/dl. El valor medio de C-HDL (DE) era de 53(15) mg/dl y la mediana de TG (IIC) de 111(81-153) mg/dl. Un 10% de los pacientes recibía tratamiento farmacológico hipolipemiante. El 19% de los pacientes eran fumadores y un 38% obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). La mediana de la glucemia (IIC) de la población de estudio fue de 98(91-106) mg/dl. La mediana (IIC) de creatinina era de 0,9(0,8-1,1) mg/dl, con una media (DE) de filtrado glomerular según MDRD de 81 (12) ml/min/1,73 m². La prevalencia de síndrome metabólico (ATP III) fue de un 31%. El 27% tenían antecedentes de diabetes mellitus. Un 65% tenían un bajo riesgo cardiovascular según SCOREc.

En la tabla 2 se muestran las características de mujeres y hombres al inicio del seguimiento. En nuestra muestra, las mujeres presentaban, entre otras diferencias, mayor edad [54,2(14,6) vs. 51,3(13,4) años, con IC95% de 2,9 (1,8-4) y $p < 0.001$], niveles más

altos de colesterol total [214(39) vs. 207,6(38,2) mg/dl con un IC95% 6,4(3,4 a 9,4) y $p<0.001$] y C-HDL [57,7(15,7) vs. 46,9(11,9) mg/dl con un IC95% 10,7(9,6 a 11,8) y $p<0.001$], menor glucemia basal [97,6(11,3) vs. 99,7(10,1) con un IC95% -2(-2,9 a -1,2) y $p<0.001$], menor prevalencia de tabaquismo [13,7% vs. 25,5%, con un IC95% -11,8(-14,7 a -8,5) y $p<0.001$] y menor RCV según SCORE calibrada, presentando un valor bajo del mismo ($<2\%$ riesgo de muerte cardiovascular a los 10 años) en 70,8% vs. 57,9% con un IC95% 12,9(9,5 a 17,1) y $p<0.001$.

En la tabla 3 se reflejan las características en función de la edad al inicio del seguimiento. En nuestra muestra, los pacientes mayores de 65 años presentaron niveles más altos de C-HDL [56(16) vs. 52(15) mg/dl con un IC95% 4(3 a 6) y $p<0.001$] y de ácido úrico [5,8(4,7-6,9) vs. 5,5(4,4-6,7) mg/dl con un IC95% 0,3(0,1 a 0,4) y $p<0.001$], mayor prevalencia de síndrome metabólico [38% vs. 29% con un IC95% 9(4-13) y $p<0.001$], menor prevalencia de tabaquismo [6% vs. 23%, con un IC95% -17(-14 a -20) y $p<0.001$], menor prevalencia de antecedentes familiares de diabetes [16% vs. 30% con un IC95% -14(-11 a -18) y $p<0.001$] y mayor RCV según SCORE calibrada, presentando un valor alto del mismo ($\geq 5\%$ riesgo de muerte cardiovascular en 10 años) en 35% vs. 3% con un IC95% 32(31 a 39) y $p<0.001$.

Tabla 1. Características de la población al inicio del seguimiento.

Variable	n= 2588
Edad, media (DE), años	53(14)
Género (mujeres), n (%)	1392(54)
PAS, media (DE), mmHg	133(29)
PAD, media (DE), mmHg	78(18)
Colesterol total, media (DE), mg/dl	211(39)
C-HDL, media (DE), mg/dl	53(15)
C-LDL, media (DE), mg/dl	133(37)
Triglicéridos, mediana (IIC), mg/dl.	111(81-153)
Glucosa, mediana (IIC), mg/dl	98(91-106)
Ácido úrico, mediana (IIC), mg/dl	5,6(4,5-6,7)
Creatinina, mediana (IIC), mg/dl	0,9(0,8-1,1)
Filtrado glomerular (MDRD), media (DE), ml/min/1,73 m ²	81(12)
Peso, media (DE), Kg	77,8(15,6)
IMC, media (DE), Kg/m ²	29,3(5,0)
Obesidad, (IMC≥30 Kg/m ²) n (%)	989(38)
Síndrome metabólico, n (%)	810(31)
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	1405(54)
Fumadores, n (%)	494(19)
Tratamiento con estatinas, n (%)	266(10)
Antecedentes de DM2 en familiares de 1er grado, n (%)	699(27)
RCV según Score calibrada	
RCV según SCORE calibrada, bajo, n (%)	1677(65)
RCV según SCORE calibrada, moderado, n (%)	652(25)
RCV según SCORE calibrada, elevado, n (%)	259(10)

Tabla 2. Características de la población al inicio del seguimiento en función del género.

Variable	Mujeres (n=1392)	Hombres (n=1196)	Diferencia media (IC 95%)	P
Edad, media (DE), años	54,2(14,6)	51,3(13,4)	2,9(1,8-4)	0,001**
PAS, media (DE), mmHg	132(29,8)	135(28,3)	-2,9(-5,2 a -0,6)	0,011**
PAD, media (DE), mmHg	76,6(17,3)	80,6(17,8)	-4(-5,3 a -2,6)	0,001**
Colesterol total, media (DE), mg/dl	214(39)	207,6(38,2)	6,4(3,4 a 9,4)	0,001**
C-HDL, media (DE), mg/dl	57,7(15,7)	46,9(11,9)	10,7(9,6 a 11,8)	0,001**
C-LDL, media (DE), mg/dl	132,9(37,3)	132,2(35,8)	0,7(-2,1 a 3,6)	0,602**
Triglicéridos, mediana (IIC), mg/dl.	102(77-141)	120(86-166)	-25,2(-30,9 a -19,6)	0,001**
Glucosa, mediana (IIC), mg/dl	97(90-105)	99(93-106)	-2(-2,9 a -1,2)	0,001**
Ácido úrico, mediana (DE), mg/dl	5(1,4)	6,5(1,4)	-1,5 (-1,6 a -1,4)	0,001**
Creatinina, mediana (DE), mg/dl	0,8(0,2)	1,1(0,2)	-0,2(-0,23 a -0,19)	0,001**
Filtrado glomerular (MDRD), media (DE), ml/min/1,73 m ²	79,7(22,9)	82,2(19,9)	-2,4(-4,1 a -0,8)	0,004**
Peso, media (DE), Kg	71,9(14,7)	84,7(13,6)	-12,8(-13,9 a -11,7)	0,001**
IMC, media (DE), Kg/m ²	29,4(5,8)	29,2(3,8)	0,2(-0,2 a 0,6)	0,315**
Obesidad, (IMC≥30 Kg/m ²) n (%)	560(40,2)	429(36,3)	3,9(0,5 a 8,2)	0,025*
Síndrome metabólico, n (%)	434(30,9)	375(31,5)	-0,6(-3,8 a 3,5)	0,957*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	763(55,8)	620(52,8)	3(1,0 a 6,9)	0,141*
Fumadores, n (%)	191(13,7)	303(25,5)	-11,8(-14,7 a -8,5)	0,001*
Tratamiento con estatinas, n (%)	155(11,1)	111(9,3)	1,8(-0,6 a 4,3)	0,138*
Antecedentes de diabetes en familiares, n (%)	383(27,4)	316(26,6)	0,8(-2,4 a 4,6)	0,562*
RCV según Score calibrada				
RCV según SCORE calibrada, bajo, n (%)	987(70,8)	689(57,9)	12,9(9,5 a 17,1)	0,001*
RCV según SCORE calibrada, moderado, n (%)	343(24,6)	308(25,9)	-1,3(-4,5 a 2,3)	0,546*
RCV según SCORE calibrada, elevado, n (%)	66(4,7)	192(16,1)	-11,4(-13,8 a -8,9)	0,001*

PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: índice de masa corporal, RCV: riesgo cardiovascular según Score a los 10 años. Bajo <1%, moderado ≥ 1% y < 5%, alto ≥5%. Los resultados se expresan como media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartílico. *Diferencia de proporciones, ** T de Student,

Tabla 3. Características de la población al inicio del seguimiento en función de grupos de edad.

Variable	Edad >65 años (n=562)	Edad ≤65 años (n=2026)	Diferencia media (IC 95%)	P
Edad, media (DE), años	73(5,3)	47(10)	25(24 a 26)	0,001**
Género (mujeres), n (%)	366(65)	1033(51)	14(9 a 18)	0,001*
PAS, media (DE), mmHg	137(32)	132(28)	4(1 a 7)	0,004**
PAD, media (DE), mmHg	72(16)	80(18)	-9(-7 a -10)	0,001**
Colesterol total, media (DE), mg/dl	210(37)	211(39)	-1(-5 a 3)	0,560**
C-HDL, media (DE), mg/dl	56(16)	52(15)	4(3 a 6)	0,001**
C-LDL, media (DE), mg/dl	130(35)	133(37)	-3(0 a -6)	0,094**
Triglicéridos, mediana (IIC), mg/dl	105(81-139)	113(81-158)	-15(-9 a -22)	0,001**
Glucosa, mediana (IIC), mg/dl	100(93-109)	97(91-105)	3(2 a 4)	0,001**
Ácido úrico, mediana (IIC), mg/dl	5,8(4,7-6,9)	5,5(4,4-6,7)	0,3(0,1 a 0,4)	0,001**
Creatinina, mediana (IIC), mg/dl	1(0,8-1,1)	0,9(0,8-1,1)	0,1(0,1 a 0,1)	0,001**
Filtrado glomerular (MDRD), media (DE), ml/min/1,73 m ²	69(18)	84(21)	-15(-13 a -17)	0,001**
Peso, media (DE), Kg	73(13)	79,2(16)	-6,2(-4,8 a -7,7)	0,001**
IMC, media (DE), Kg/m ²	29,7(4,8)	29,2(5)	0,5(1,0 a 0,2)	0,040**
Obesidad, (IMC ≥ 30 Kg/m ²) n (%)	233(41)	756(37)	4(-1 a 9)	0,097*
Síndrome metabólico, n (%)	214(38)	595(29)	9(4 a 13)	0,001*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	450(80)	933(46)	34(30 a 38)	0,001*
Fumadores, n (%)	34(6)	460(23)	-17(-14 a -20)	0,001*
Tratamiento con estatinas, n (%)	104(18)	162(8)	10(7 a 14)	0,001*
Antecedentes de diabetes en familiares, n (%)	89(16)	610(30)	-14(-11 a -18)	0,001*
RCV según Score calibrada				
RCV según SCORE calibrada, bajo, n (%)	17(3)	1659(82)	-79(-77 a -82)	0,001*
RCV según SCORE calibrada, moderado, n (%)	349(62)	302(15)	37(43 a 51)	0,001*
RCV según SCORE calibrada, elevado, n (%)	196(35)	2(3)	32(31 a 39)	0,001*

PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: índice de masa corporal, RCT: riesgo cardiovascular según Score a los 10 años. Bajo < 1%, moderado ≥ 1% y < 5%, alto ≥ 5%. Los resultados se expresan como media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartílico, *Diferencia de proporciones, ** T de Student

2. Aparición de nueva diabetes.

2.1. Incidencia de diabetes mellitus en la cohorte.

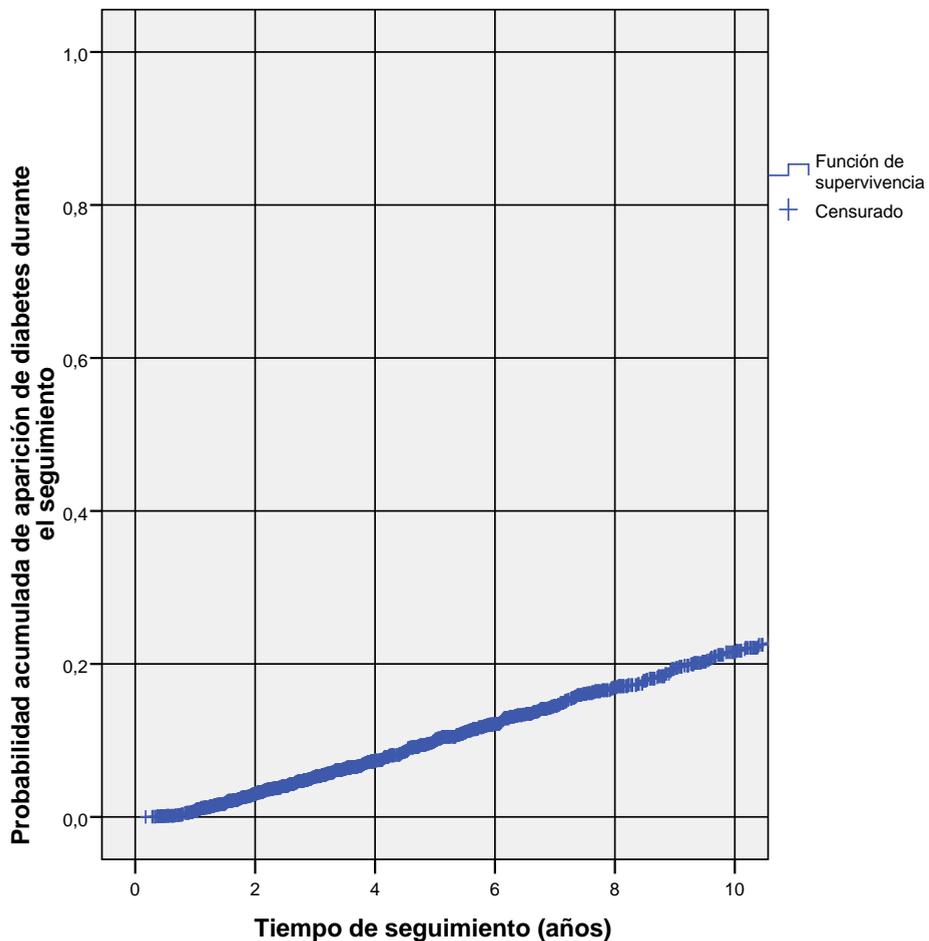
Durante el seguimiento 333 (12,8%) pacientes se convirtieron en diabéticos, con una tasa de conversión de 2,21 [IC 95% (19,8-24,6)] 100/pacientes-año. (Tabla 4). El tiempo de seguimiento (mediana-IIC) fue de 3,4 (1,4-6,8) años, con seguimiento total de 15053 pacientes-año, una densidad de incidencia discretamente superior en varones [22,5 [IC95% (19,2-26,3)] por 1000 p-a respecto a 21,7 [IC 95% (18,6-25,2)] por 1000 p-a en mujeres, diferencia que resulta más marcada en los varones mayores de 65 años con una DI de 38,7 [IC95% (27-53,8)] por 1000 p-a (Tabla 5,6 y 7).

Tabla 4. Incidencia de diabetes durante el seguimiento en toda la cohorte.

Nº pacientes	2588
Tiempo de seguimiento (pacientes-año)	15053
Nº de pacientes con incidencia de DM	333
DI de DM por 100 pacientes-año	2,21 [IC95% (19,8-24,6)]

DM: diabetes mellitus, DI: densidad de incidencia

Figura 5. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento en la cohorte.



Nº pacientes en riesgo	2588	2109	1430	971	621	426
------------------------------	------	------	------	-----	-----	-----

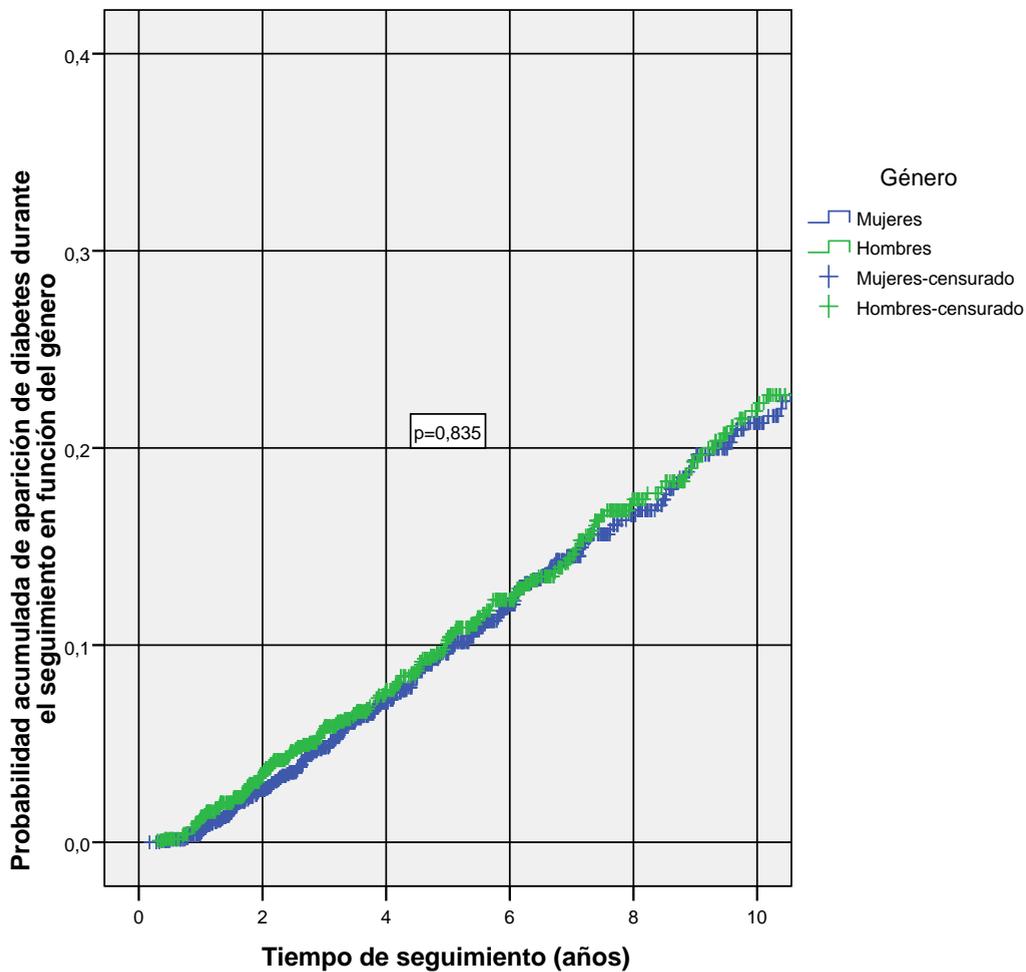
Tabla 5. Incidencia de diabetes por género.

	Hombres	Mujeres
Nº de pacientes	1188	1399
Años de seguimiento	7051	8001
Nº de DM	159	174
DI DM por 100 pacientes-año	2,25 [IC 95% (19,2-26,3)] ¹	2,17 [IC 95%(18,6-25,2)] ¹
Probabilidad acumulada a los 5 años KM (IC 95%)	10,6 % [IC 95% (10,1-11,2)] N5=563	9,6 % [IC 95%(9,1-10,1)] N5=642

DI: densidad de incidencia, DM: diabetes mellitus, K-M: Kaplan-Meier, IC: intervalo de confianza, N5: nº de pacientes en seguimiento a los 5 años.

¹Razón de tasas (IC 95%), 1,04 (0,84-1,29), p=0,783

Figura 6. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según género.



Nº pacientes en riesgo						
Mujeres	1399	1143	763	504	335	228
Hombres	1189	966	667	467	286	198

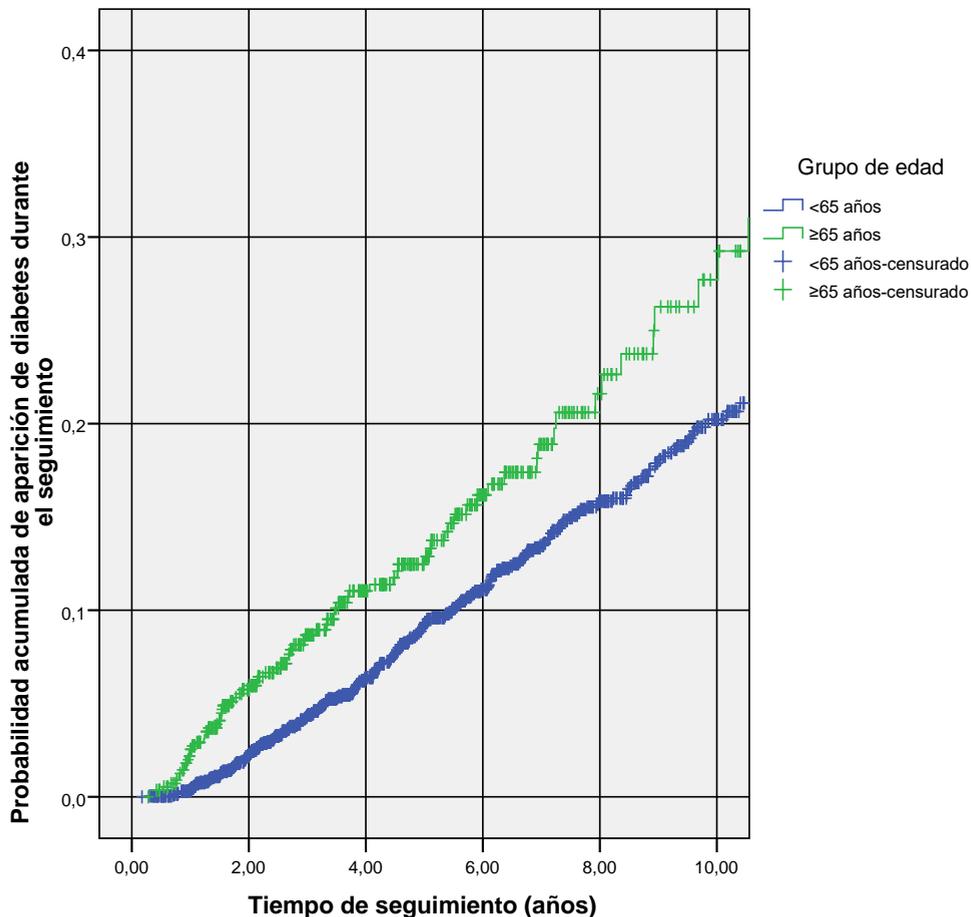
Tabla 6. Incidencia de diabetes por grupos de edad.

	≥65 años	< 65 años
Nº de pacientes	562	2026
Años de seguimiento	2579	12474
Nº de DM	81	252
DI DM por 100 pacientes-año	3,14 [IC 95% (24,9-39,0)] ¹	2,02 [IC95%(17,8-22,9)] ¹
Probabilidad acumulada a los 5 años KM (IC 95%)	12,9 % [IC 95% (12,1-13,7)] N5=210	9,2 % [IC 95%(8,8-9,6)] N5=996

DI: densidad de incidencia, DM: diabetes mellitus, K-M: Kaplan-Meier, IC: intervalo de confianza, N5: nº de pacientes en seguimiento a los 5 años.

¹Razón de tasas (IC 95%), 1,55 (1,21-2,00), p=0,001

Figura 7. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según grupos de edad.



Nº pacientes en riesgo						
≥65 años	562	431	265	150	77	47
<65 años	2026	1678	1165	821	544	379

Tabla 7. Incidencia de diabetes por grupos de edad y sexo.

	Mujeres		Hombres	
	≥65 años	<65 años	≥65 años	<65 años
Nº de pacientes	366	1033	196	993
Años de seguimiento	1675	6327	904	6147
Nº de DM	46	128	35	124
DI DM por 1000 pacientes-año	27,5 [IC 95%(20,1-36,6)] ¹	20,2 [IC 95%(16,9-24,1)] ¹	38,7 [IC 95%(27-53,8)] ²	20,2 [IC 95%(16,8-24,1)] ²
Probabilidad acumulada a los 5 años KM (IC 95%)	11,3 % [IC 95%(10,3-12,3)] N5=135	9,2 % [IC 95%(8,8-9,6)] N5=508	15,7 % [IC 95%(14,2-17,3)] N5=75	9,3 % [IC 95%(8,8-9,8)] N5=488

DI: densidad de incidencia, DM: diabetes mellitus, K-M: Kaplan-Meier, IC: intervalo de confianza, N5: nº de pacientes en seguimiento a los 5 años.

¹ Razón de tasas (IC 95%) 1,36(0,97-1,90), p=0,091

² Razón de tasas (IC 95%) 1,92(1,32-2,79), p=0,001

2.2. Características basales de los pacientes que se hacen diabéticos.

Los pacientes que se convirtieron en diabéticos al compararlos con el resto de hipertensos al inicio del estudio (Tabla 8), presentaban más edad, peor perfil lipídico con valores superiores de colesterol total (CT), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos (TG), menores de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (C –HDL) y menor filtrado glomerular. También tenían superior IMC, y mayor prevalencia de obesidad, de SM y de antecedentes familiares de DM. Ambos grupos tenían una distribución similar en grupos de riesgo según SCOREc. Los valores de glucosa de los pacientes que se convirtieron en diabéticos, 110 (101-117) mg/dl fueron también claramente superiores a la del resto de hipertensos 96 (90-104) mg/dl (mediana-IIC).

El mismo comportamiento de las variables se observó al analizar por separado las diferencias en las mujeres en función de la evolución a diabetes (Tabla 9) así como en el grupo de hombres (Tabla 10), en el que el perfil de todas las variables era similar.

Tabla 8. Diferencias en la visita inicial en función de la evolución a diabetes mellitus.

Variable	No evolucionan a DM (n= 2255)	Evolucionan a DM (n = 333)	Diferencia media (IC 95%)	p
Edad, media (DE), años	52(14)	55(12)	-3 (-4 a -1)	0,001**
Género (mujeres), n (%)	1225(54)	174(52)	2 (-0,8 a 3,8)	0,516*
PAS, media (DE), mmHg	134(28)	133(34)	1 (-3 a 4)	0,672**
PAD, media (DE), mmHg	79(17)	77(21)	1 (-1 a 3)	0,238**
Colesterol total, media (DE), mg/dl	211(39)	215 (39)	-4 (-9 a -1)	0,047**
C-HDL, media (DE), mg/dl	53(15)	47(12)	6 (4 a 8)	0,001**
C-LDL, media (DE), mg/dl	132(36)	136(37)	-4 (-9 a -1)	0,041**
Triglicéridos, mediana (IIC), mg/dl.	107(79-148)	134 (101-192)	-31(-22 a -39)	0,001**
Glucosa, mediana (IIC), mg/dl	96(90-104)	110 (101-117)	-12(-10 a -13)	0,001**
Filtrado glomerular (MDRD), media (DE), ml/min/1,73 m ²	81(12)	77(10)	4 (2 a 6)	0,002**
Peso, media (DE), Kg	77,1(15,6)	82,7(14,9)	-5,6(-7,4 a -3,9)	0,001**
IMC, media (DE), Kg/m ²	29,0(4,9)	31,5(5,0)	-2,5 (-3,1 a -1,9)	0,001**
Obesidad, (IMC≥30 Kg/m ²) n (%)	799(36)	190(58)	-22(-16 a -28)	0,001*
Síndrome metabólico, n (%)	622(28)	187(56)	-28(-23 a -34)	0,001*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	1170(53)	213(65)	-13(- a -18)	0,001*
Fumadores, n (%)	442(20)	52(16)	4(1 a 9)	0,098*
Tratamiento con estatinas, n (%)	223(10)	43(13)	-3(-7 a 1)	0,110*
Antecedentes familiares de diabetes en 1er grado, n (%)	586(26)	113(34)	-8(-2 a -14)	0,003*
RCV según Score calibrada				
RCV según SCORE calibrada, bajo, n (%)	1450(65)	202(61)	4 (-2 a 9)	0,219*
RCV según SCORE calibrada, moderado, n (%)	561(25)	90(27)	-2(3 a -7)	0,438*
RCV según SCORE calibrada, elevado, n (%)	217(10)	41(12)	-2(-7 a 1)	0,152*

DM: Diabetes mellitus. IC: intervalo de confianza, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IIC: intervalo intercuartílico, MDRD: Modificación of Diet in Renal Disease, IMC: índice de masa corporal, RCV: riesgo cardiovascular calculado según Score a los 10 años. Bajo <1%, moderado ≥ 1% y < 5%, alto ≥5%. *Diferencia de proporciones, **T de Student. Los resultados se expresan como media y desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartílico (IIC).

Tabla 9. Diferencias en las mujeres en función de la evolución de la diabetes mellitus.

Variable	No evolucionan a DM (n = 1225)	Evolucionan a DM (n = 174)	Diferencia media (IC 95%)	p
Edad, media (DE), años	53,9(14,9)	56,6(12,3)	-2,7(-5 a -3,9)	0,022**
PAS, media (DE), mmHg	132,1(28,8)	131,7(36,3)	0,4(-4,3 a 5,2)	0,860**
PAD, media (DE), mmHg	76,7(16,7)	75,9(21,1)	0,8(-1,9 a 3,6)	0,564**
Colesterol total, media (DE), mg/dl	213,4(39)	218,5(39,1)	-5(-11,2 a 1,2)	0,111**
C-HDL, media (DE), mg/dl	58,6(15,9)	51,2(12,6)	7,4(4,9 a 9,9)	0,001**
C-LDL, media (DE), mg/dl	132,2(37,1)	138,1(38,5)	-5,9(-11,8 a 0)	0,050**
Triglicéridos, mediana (IIC), mg/dl.	99(74-136)	129,5(97,7-189)	-34(-43,6 a -24,4)	0,001**
Glucosa, mediana (IIC), mg/dl	96(89-102)	111,5(101,7-119)	-13,7(-15,3 a -12)	0,001**
Acido úrico, mediana (DE), mg/dl	4,9(1,4)	5,5(1,5)	-6,4(-0,9 a -0,4)	0,001**
Creatinina, mediana (DE), mg/dl	0,8(0,2)	0,9(0,2)	-0,03(-0,06 a 0,006)	0,107**
Filtrado glomerular (MDRD), media (DE), ml/min/1,73 m ²	80,3(23,2)	75,4(19,9)	4,9(1,2 a 8,6)	0,009**
Peso, media (DE), Kg	71(14,5)	78,8(14,5)	-7,9(-10,2 a -5,5)	0,001*
IMC, media (DE), Kg/m ²	28,9(5,6)	32,6(5,6)	-3,7(-4,6 a -2,8)	0,001**
Obesidad, (IMC≥30 Kg/m ²) n (%)	447(36,5)	113(64,9)	-28,4(-36,4 a 20,5)	0,001*
Síndrome metabólico, n (%)	329(26,9)	105(60,3)	-33,4(-41,5 a -25,5)	0,001*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	651(53,1)	112(64,4)	-11,3(-19,2 a -3,3)	0,007*
Fumadores, n (%)	175(14,3)	16(9,2)	5,1(0 a 10,1)	0,087*
Tratamiento con estatinas, n (%)	129(10,5)	26(14,9)	-4,4(-10,3 a 1,5)	0,108*
Antecedentes familiares de DM en 1er grado, n (%)	317(25,9)	66(37,9)	-12(-20 a -4,1)	0,001*
RCV según Score calibrada				
RCV según SCORE calibrada, bajo, n (%)	870(71)	117(67,2)	3,8(-4,0 a 11,5)	0,350*
RCV según SCORE calibrada, moderado, n (%)	295(24,1)	48(27,6)	-3,5(-10,9 a 3,9)	0,362*
RCV según SCORE calibrada, elevado, n (%)	57(4,7)	9(5,2)	-0,5(-4,3 a 3,3)	0,911*

DM: Diabetes mellitus, IC: intervalo de confianza, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IIC: intervalo intercuartílico, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, IMC: índice de masa corporal, RCV: riesgo cardiovascular calculado según Score a los 10 años. Bajo <1%, moderado ≥ 1% y < 5%, alto ≥5%, *Diferencia de proporciones, ** T de Student. Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartílico (IIC).

Tabla 10. Diferencias en los varones en función de la evolución a diabetes mellitus.

Variable	No evolucionan a DM (n = 1030)	Evolucionan a DM (n = 159)	Diferencia media (IC 95%)	p
Edad, media (DE), años	50,9(13,6)	53,7(12,3)	-2,8(-5,1 a -0,6)	0,013**
PAS, media (DE), mmHg	135,12(27,6)	133,9(32,4)	1,2(-3,5 a 5,9)	0,624**
PAD, media (DE), mmHg	80,8(17,4)	79(20,2)	1,8(-1,1 a 4,8)	0,222**
Colesterol total, media (DE), mg/dl	207(38,2)	211,3(38,6)	-4,2(-10,6 a 2,2)	0,196**
C-HDL, media (DE), mg/dl	47,5(12,1)	43,4(10,2)	4,1(2,1 a 6,1)	0,001**
C-LDL, media (DE), mg/dl	131,8(35,7)	134,6(36,7)	-2,7(-8,7 a 3,2)	0,369**
Ácido úrico, mediana (DE), mg/dl	6,4(1,4)	6,9(1,6)	-0,5(-0,7 a -0,2)	0,001**
Creatinina, mediana (ICC),mg/dl	1,1(0,2)	1,1(0,2)	-0,02(-0,1 a 0,009)	0,150**
Triglicéridos, mediana (IIC), mg/dl.	118(85-162)	139(105-195)	-26,3(-40,2 a -12,3)	0,001**
Glucosa, mediana (IIC), mg/dl	98(92-105)	107(100-117)	-9,1(-10,7 a -7,5)	0,001**
Filtrado glomerular (MDRD), media (DE), ml/min/1,73 m ²	82,6(20,3)	79,4(17,2)	3,2(-0,2 a 6,5)	0,063**
Peso, media (DE), Kg	84,4(13,5)	86,9(14,1)	-2,5(-4,8 a -0,2)	0,030**
IMC, media (DE), Kg/m ²	29(3,8)	30,2(3,9)	-1,2(-1,8 a -0,6)	0,001**
Obesidad, (IMC≥30 Kg/m ²) n (%)	352(34,1)	77(48,4)	-14,3(-22,9 a -5,6)	0,001*
Síndrome metabólico, n (%)	293(28,4)	82(51,6)	-23,2(-31,7 a -14,5)	0,001*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	519(50,4)	101(63,5)	-13,1(-21,6 a -4,7)	0,003*
Fumadores , n (%)	267(25,9)	36(22,6)	3,3(-4,1 a 10,7)	0,432*
Tratamiento con estatinas, n (%)	94(9,1)	17(10,7)	-1,6(-7 a 3,9)	0,628*
Antecedentes familiares de diabetes en 1er grado, n (%)	269(26,1)	47(29,6)	-3,5(-11,4 a 4,5)	0,413*
RCV según Score calibrada				
RCV según SCORE calibrada, bajo, n (%)	604(58,6)	85(53,5)	5,1(-3,5 a 13,9)	0,252*
RCV según SCORE calibrada, moderado, n (%)	266(25,8)	42(26,4)	-0,6(-8,3 a 7,1)	0,951*
RCV según SCORE calibrada, elevado, n (%)	160(15,5)	32(20,1)	-4,6(-11,6 a 2,4)	0,177*

DM: Diabetes mellitus, IC: intervalo de confianza, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IIC: intervalo intercuartílico, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, IMC: índice de masa corporal, RCV: riesgo cardiovascular calculado según Score a los 10 años. Bajo <1%, moderado ≥ 1% y < 5%, alto ≥5%, *Diferencia de proporciones, ** T de Student. Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartílico (IIC)

2.3. Características iniciales que se asocian a la aparición de diabetes en el seguimiento

Las características basales que se asociaban a mayor probabilidad de desarrollar diabetes se muestran en las Tablas 11 y 12. En el análisis univariado, la edad, la obesidad, el perímetro de cintura, los valores bajos de C-HDL y elevados de TG, el filtrado glomerular, los antecedentes familiares de diabetes y la glucemia basal eran los factores que se asociaban a la aparición de la diabetes en el seguimiento. Para realizar el análisis multivariado se incluyeron todos los anteriores factores implicados, y se agruparon los componentes del SM (excluidos los valores de PA y la glucemia). Los valores de glucemia se dividieron en dos categorías de claro significado clínico (mayores o menores de 110 mg/dl). Tras corregir por edad y género, la glucemia inicial ≥ 110 mg/dl era la que se asociaba HR 6,80 [IC 95% (5,11-9,04)] a la mayor probabilidad de desarrollar diabetes en el seguimiento y su valor pronóstico era independiente del resto de factores del SM (excluidos los valores de PA y la glucemia), HR 2,59 [IC 95% (1,51-4,46)], de la obesidad HR 2,06 [IC 95% (1,65-2,58)], y de los antecedentes familiares de diabetes mellitus, HR 1,80 [IC 95% (1,42-2,30)].

Tabla 11. Características de la visita inicial que se asocian a la aparición de diabetes (análisis univariado).

Característica	HR univariado	IC 95%	p
Edad (años)	1,03	1,02-1,04	0,001
Género (masculino)	1,02	0,83-1,27	0,835
Obesidad, (IMC \geq 30 Kg/m ²)	2,49	2,00-3,10	0,001
PC (\geq 88 mujer, \geq 102 varón)	2,51	2,02-3,13	0,001
C-HDL bajo (<35 varón, <40 mujer)	1,46	1,01-2,10	0,042
TG elevados (>150 mg/dl)	1,72	1,37-2,14	0,001
MDRD (<60 ml/min/1,73 m ²)	1,33	1,01-1,76	0,043
Antecedentes familiares de diabetes	1,59	1,27-2,00	0,001
Glucemia basal \geq 110 mg/dl	5,65	4,55-7,00	0,001

HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, C-HDL: colesterol ligado a proteínas de alta densidad, TG: triglicéridos, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, PC: perímetro de cintura

Tabla 12. Características de la visita inicial que se asocian a la aparición de diabetes (análisis multivariado).

Característica	HR multivariado	IC 95%	p
Edad (años)	1,02	1,01-1,03	0,001
Género (masculino)	1,16	0,94-1,48	0,159
Obesidad, (IMC \geq 30 Kg/m ²)	2,06	1,65-2,58	0,001
SM 3*	2,59	1,51-4,46	0,001
MDRD < 60 ml/min/1,73 m ²	0,96	0,71-1,29	0,767
Antecedentes familiares de DM	1,80	1,42-2,30	0,001
Glucemia basal (<100 mg/dl)	1		
Glucemia basal (100-109 mg/dl)	1,85	1,34-2,54	0,001
Glucemia basal (\geq 110 mg/dl)	6,80	5,11-9,04	0,001

HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, SM3: síndrome metabólico, incluye únicamente tres parámetros (perímetro de cintura elevado, cifras de triglicéridos elevados y HDL bajo) excluyendo los valores de glucemia y presión arterial, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, DM: Diabetes Mellitus.

Como se aprecia en la tabla 13, al inicio del estudio 427 pacientes tenían una glucemia ≥ 110 mg/dl; de éste grupo 169 (39,6%) se convirtieron en diabéticos en el tiempo de seguimiento, con una HR de 5,6 [IC 95% (4,6-7,0)] para la aparición de diabetes en comparación con los pacientes que tenían una glucemia en la visita inicial < 110 mg/dl.

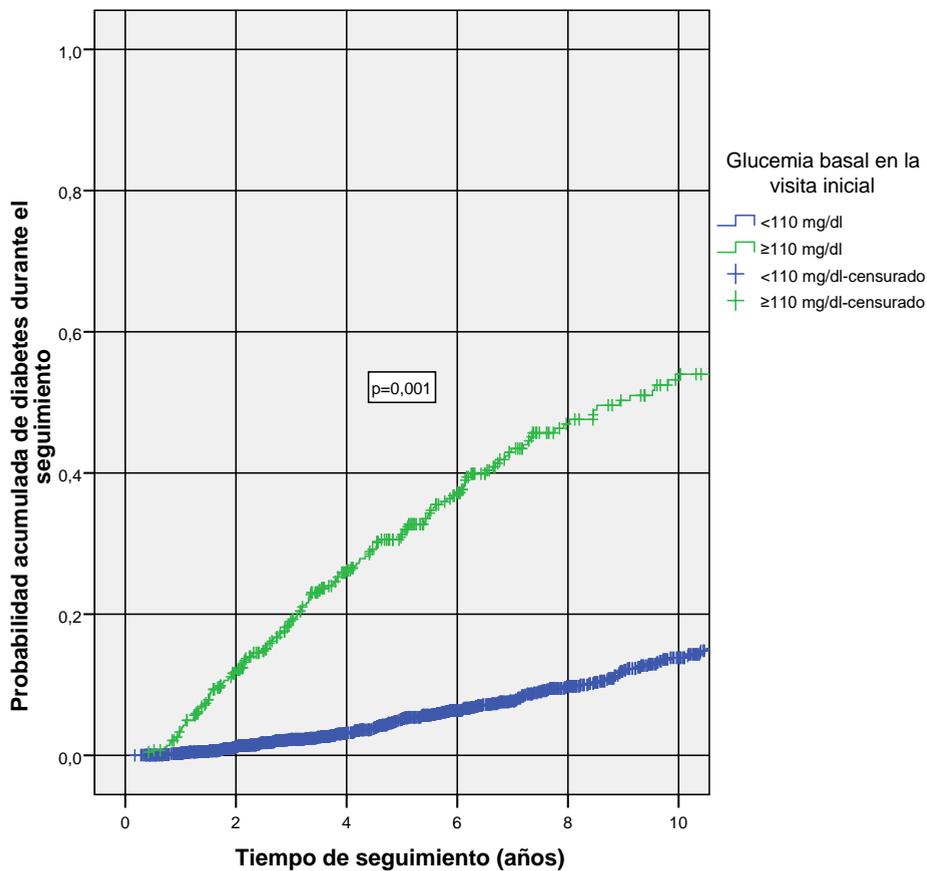
Tabla 13. Incidencia de diabetes según la glucemia basal en la visita inicial.

	Glucemia basal ≥ 110 mg/dl	Glucemia basal < 110 mg/dl
Nº de pacientes	427	2161
Años de seguimiento	2346	12707
Nº de DM	169	164
DI DM por 100 pacientes-año	7,2 [IC 95%(61,6-83,8)] ¹	1,3 [IC 95%(11,0-15,0)] ¹
Probabilidad acumulada a los 5 años KM (IC 95%)	31,3 % [IC 95% (30,1-32,5)] N5=190	5,1 % [IC 95%(4,8-5,4)] N5=1015

DI: densidad de incidencia, DM: diabetes mellitus, K-M: Kaplan-Meier, IC: intervalo de confianza, N5: nº de pacientes en seguimiento a los 5 años.

¹Razón de tasas (IC 95%), 5,58 (4,50-6,92), $p=0,001$

Figura 8. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según la glucemia basal en la visita inicial.



Nº pacientes en riesgo						
Glucemia ≥110 mg/dl	427	345	228	148	83	60
Glucemia <110 mg/dl	2161	1765	1203	823	538	366

En cuanto al índice de masa corporal inicial, como se aprecia en la tabla 14, no solo la obesidad representa una mayor probabilidad de desarrollar diabetes en el seguimiento sino que también el sobrepeso supone un mayor riesgo de diabetes en el seguimiento con una razón de tasas respecto a pacientes con IMC <25 kg/ m² de 2,51 [IC 95% (1,46-4,30)].

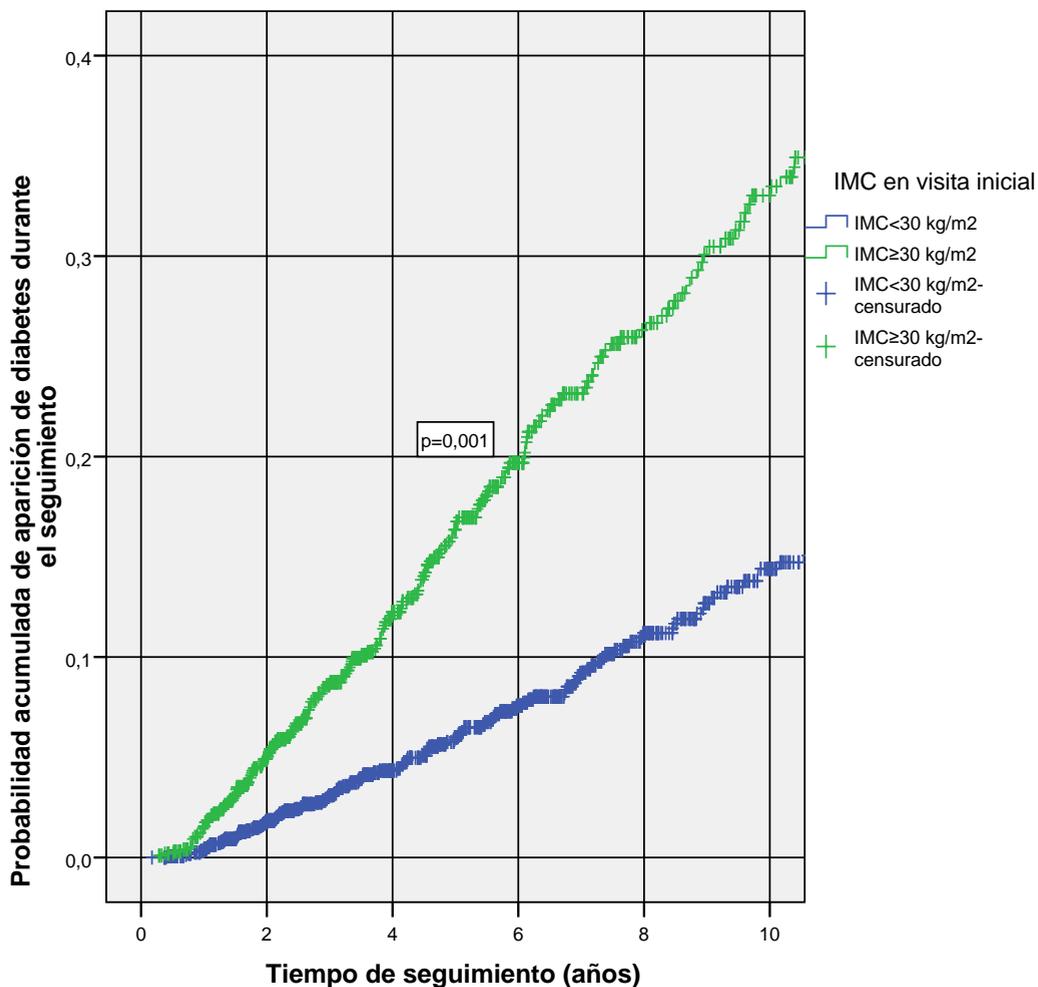
Del mismo modo, como se observa en la tabla 15, de los 699 pacientes con antecedentes familiares de primer grado de diabetes, 113 (16,2%) desarrollan diabetes, con una densidad de incidencia de DM de 3,03 [IC 95% (24,9-36,4)] por 100 pacientes-año, claramente superior a la que el grupo de pacientes sin antecedentes familiares de diabetes.

Tabla 14. Incidencia de diabetes en función del índice de masa corporal inicial.

	IMC<25 kg/m ²	IMC 25-30 kg/m ²	IMC 30-35 kg/m ²	IMC 35-40 kg/m ²	IMC >40 kg/m ²
Nº de pacientes	434	1102	706	249	97
Años de seguimiento	2221	6490	4237	1435	574
Nº de DM	15	110	125	56	27
DI de DM por 1000 pacientes-año	6,8 [IC 95%(3,8-11,1)]	16,9 [IC 95%(13,9-20,4)]	29,5 [IC 95%(24,6-35,2)]	39,0 [IC 95%(29,5-50,7)]	47,0 [IC 95%(31,0-68,4)]
Probabilidad acumulada de DM	3,2% [IC 95%(2,7-3,7)]	7,7% [IC 95%(7,2-8,2)]	13,1% [IC 95%(12,4-13,8)]	17,8% [IC 95%(16,4-19,2)]	18,4% [IC 95%(17,9-18,9)]
a los cinco años KM (IC 95%)	N5=190	N5=517	N5=335	N5=114	N5=42
Razón de tasas respecto a IMC<25 kg/m ² (IC 95%)	1	2,51 (1,46-4,30)	4,37(2,56-7,46)	5,78(3,27-10,22)	6,96(3,58-14,09)

DI: densidad de incidencia, DM: diabetes mellitus, KM: Kaplan-Meyer, N5: número de pacientes en seguimiento a los 5 años

Figura 9. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según el índice de masa corporal en la visita inicial.



Nº pacientes en riesgo						
IMC < 30 kg/m ²	989	790	514	320	208	147
IMC ≥ 30 kg/m ²	1588	1310	910	644	405	279

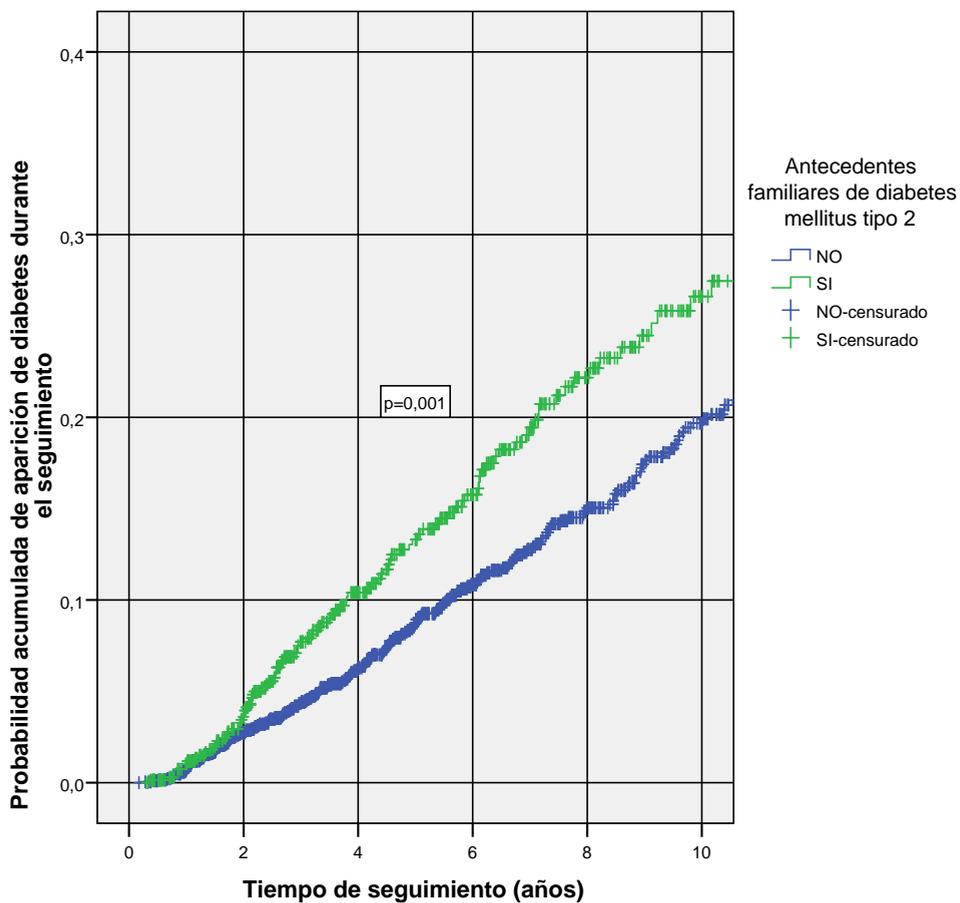
Tabla 15. Incidencia de diabetes según los antecedentes familiares de diabetes.

	CON antecedentes familiares de diabetes	SIN antecedentes familiares de diabetes
Nº de pacientes	699	1889
Años de seguimiento	3734	11319
Nº de DM	113	220
DI DM por 100 pacientes-año	3,03 [IC 95% (24,9-36,4)] ¹	1,94 [IC 95%(17,0-22,2)] ¹
Probabilidad acumulada a los 5 años KM (IC 95%)	13,3 % [IC 95% (12,5-14,1)] N5=313	8,7 % [IC 95%(8,3-9,1)] N5=896

DI: densidad de incidencia, DM: diabetes mellitus, K-M: Kaplan-Meier, IC: intervalo de confianza, N5: n° de pacientes en seguimiento a los 5 años.

¹Razón de tasas (IC 95%), 1,56 (1,24-1,95), p=0,001

Figura 10. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según los antecedentes familiares de diabetes.



Nº pacientes en riesgo						
AFDM	699	572	366	252	150	89
Sin AFDM	1889	1537	1064	719	471	337

AFDM: Antecedentes familiares de diabetes mellitus

2.4 Variables durante el seguimiento que se asocian a la aparición de diabetes

En relación al peso, durante el seguimiento, y a pesar de las indicaciones terapéuticas, los pacientes hipertensos ganaron peso con una media (DE) 0,84 (0,1) Kg ($p=0,001$). Los pacientes que evolucionaron a diabetes ganaron más peso 2,0 (0,2) Kg media (DE) que los no diabéticos 0,7 (0,1) Kg, media (DE) con diferencia significativa entre los dos grupos de 1,3 kg (0,7-2,3) mediana (IIC) $p=0,001$.

En cuanto a tratamientos, al finalizar el estudio 86,2% de los pacientes recibían un tratamiento antihipertensivo farmacológico, con una mediana de 2 fármacos (IIC 1-3) y el 36% recibían estatinas.

Al acabar el estudio, los valores de PA sistólica de los pacientes diabéticos fueron superiores a la de los pacientes sin diabetes, PAS 136 (33) vs. 131 (32) mmHg ($p=0,001$). No hubo diferencias significativas en los valores de PA diastólica entre los pacientes diabéticos y los pacientes sin diabetes.

Asimismo, de los pacientes que evolucionaron a diabetes mellitus solo el 56% tenían la PA controlada ($<140/90$ mm Hg durante el seguimiento) comparado con el 72% en los no diabéticos ($p=0,001$).

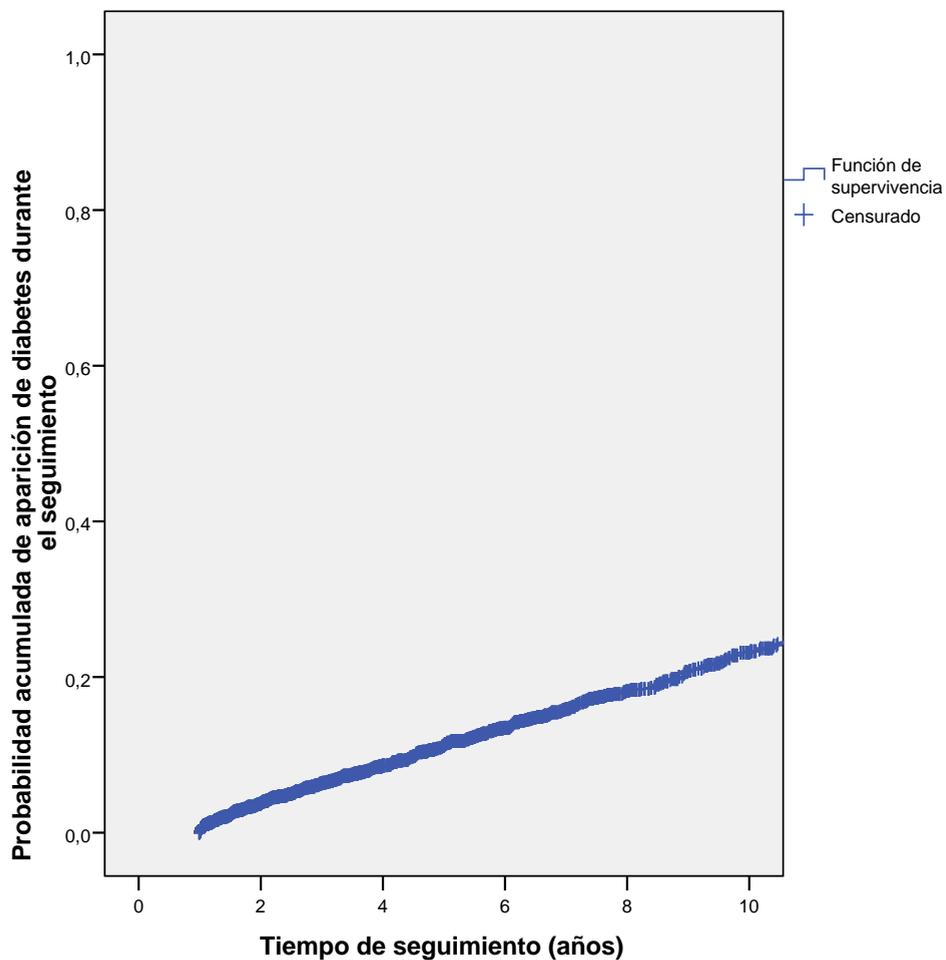
Se realizó un análisis de regresión de Cox con los datos basales iniciales y las variaciones durante el seguimiento para la aparición de diabetes (Tabla 16), tras corregir por edad y género, los tres componentes del SM (excluyendo los valores de PA y de glucemia) HR 1,69 [IC 95% (1,36-2,09)] al inicio, los antecedentes familiares de diabetes HR 1,49 [IC 95% (1,20-1,85)] y especialmente la glucemia inicial ≥ 110 mg/dl HR 7,84 [IC 95% (5,99-10,29)] eran los factores más importantes para la aparición de la diabetes. Ni el incremento del peso durante el seguimiento, ni el tratamiento con estatinas, betabloqueantes o diuréticos mostraron un incremento del riesgo, solo el buen control de la PA redujo el riesgo de evolución a diabetes HR 0,74 [IC 95% (0,61-0,91)].

Tabla 16. Factores iniciales y durante el seguimiento asociados a la aparición de diabetes, análisis multivariado.

Variable	HRm	IC 95%	p
Edad (años)	1,02	1,01-1,03	0,001
Sexo (masculino)	1,12	0,91-1,37	0,281
Obesidad (IMC>30 Kg/m ²)	1,76	1,43-2,17	0,001
SM 3*	1,69	1,36-2,09	0,001
Antecedentes familiares de diabetes (primer grado)	1,49	1,20-1,85	0,001
Glucemia inicial (<100 mg/dl)	1		
Glucemia inicial (100-109 mg/dl)	2,08	1,53-2,81	0,001
Glucemia inicial (>110 mg/dl)	7,84	5,99-10,29	0,001
Seguimiento			
Aumento de peso durante el seguimiento	1,17	0,94-1,45	0,150
Tratamiento con estatinas durante el seguimiento	0,93	0,74-1,17	0,535
Control de la Presión arterial	0,74	0,61-0,91	0,003
Tratamiento con betabloqueantes durante el seguimiento	1,23	0,99-1,53	0,059
Tratamiento con diuréticos durante el seguimiento	1,00	0,80-1,23	0,931

HRm: hazard ratio multivariado, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, SM: síndrome metabólico incluyendo tres parámetros del SM (perímetro de cintura elevado, cifras de triglicéridos elevados y HDL bajo) excluyendo los valores de glucemia y presión arterial.

Figura 11. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento de la cohorte.



Pacientes en riesgo	2588	1910	1274	835	538	333
---------------------	------	------	------	-----	-----	-----

3. Aparición de eventos cardiovasculares en la cohorte

3.1 Análisis de incidencia de eventos cardiovasculares en la cohorte

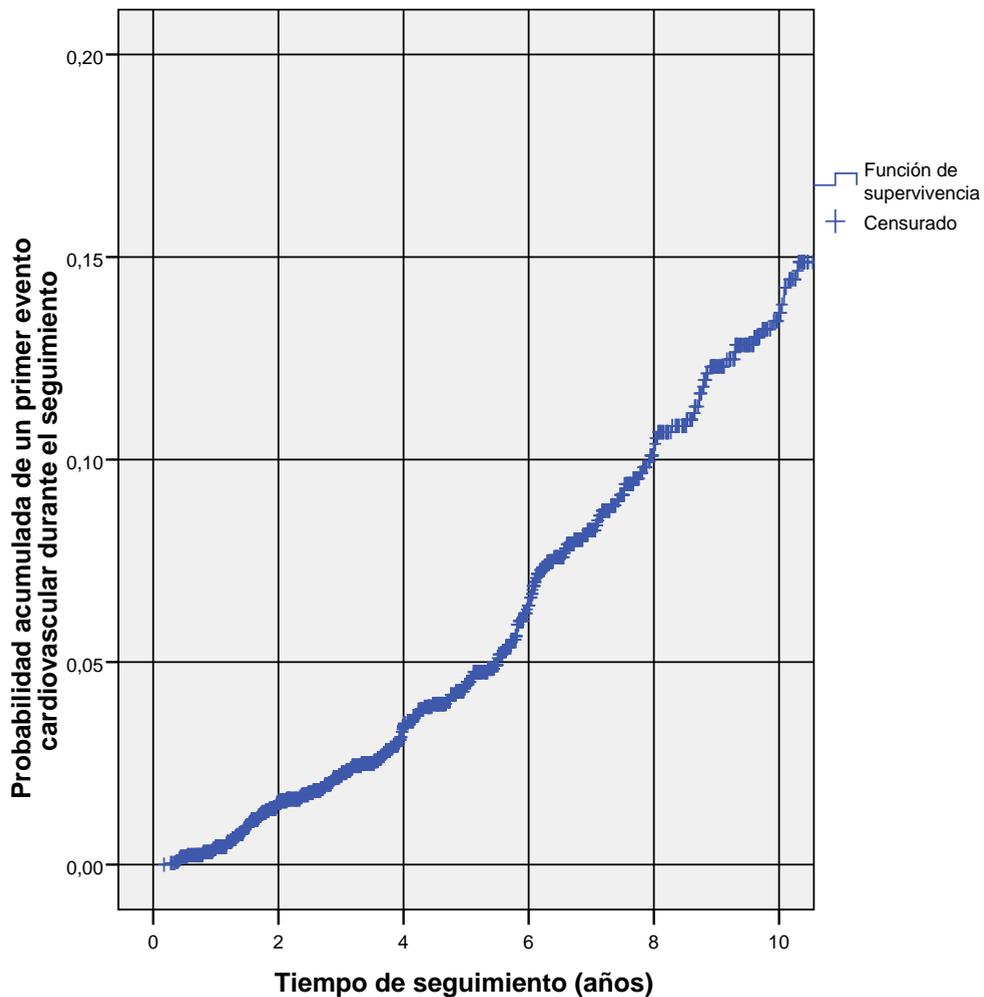
Durante el seguimiento, 209 (8,1%) pacientes padecieron un primer evento cardiovascular, con una densidad de incidencia de 1,4 [IC 95% (1,1-1,9)] 100/pacientes- año. (Tabla 19). Del total de ECV, 120 (57,4%) afectaron a hombres y 89 (42,6%) a mujeres (Tabla 18). La Tabla 19 muestra la distribución por grupos de edad; en ella se observa que 103 (49,3%) de los pacientes que padecieron un primer ECV tenían ≥ 65 años. La distribución fue muy similar al separar por grupos de edad y género (Tablas 20 y 21).

Tabla 17. Incidencia de un primer evento cardiovascular en toda la cohorte.

Nº pacientes	2588
Tiempo de seguimiento (pacientes-año)	15053
Nº ECV	209
DI ECV por 100 pacientes-año	1,39 [IC95% (1,1-1,9)]

ECV: evento cardiovascular, DI: densidad de incidencia

Figura 12. Probabilidad acumulada de aparición de un primer evento cardiovascular durante el seguimiento en toda la cohorte.



Nº pacientes en riesgo	2588	2109	1430	971	621	426
------------------------	------	------	------	-----	-----	-----

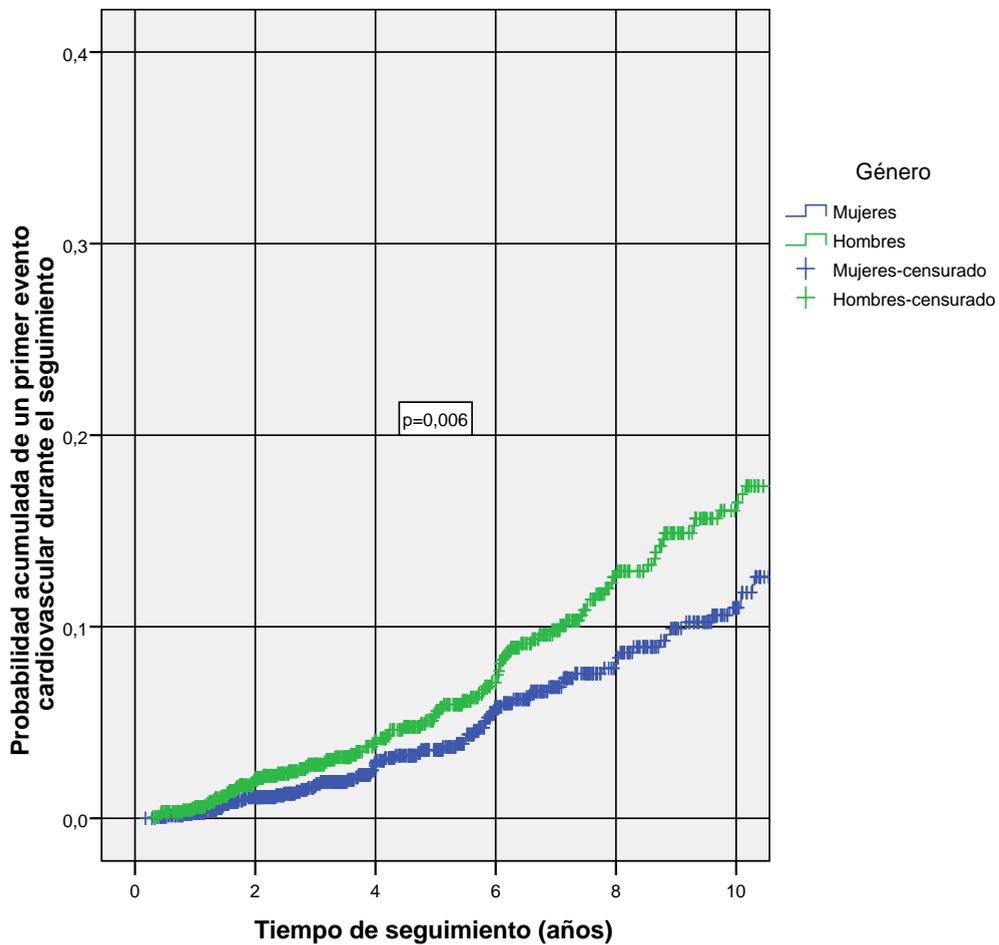
Tabla 18. Incidencia de un primer evento cardiovascular por género.

	Hombres	Mujeres
Nº de pacientes	1189	1399
Años de seguimiento	7051	8001
Nº de ECV	120	89
DI ECV por 100 pacientes-año	1,7 [IC 95% (14,1-20,4)] ¹	1,1 [IC 95%(8,9-13,7)] ¹
Probabilidad acumulada a los 5 años KM (IC 95%)	5,4% [IC 95% (5,0-5,8)] N5=563	3,6% [IC 95%(3,4-3,8)] N5=642

ECV: eventos cardiovasculares, DI: densidad de incidencia, K-M: Kaplan-Meier, IC: intervalo de confianza, N5: nº de pacientes en seguimiento a los 5 años.

¹Razón de tasas (IC 95%), 1,53 (1,16-2,01), p=0,003

Figura 13. Probabilidad acumulada de aparición de un primer evento cardiovascular durante el seguimiento según el género.



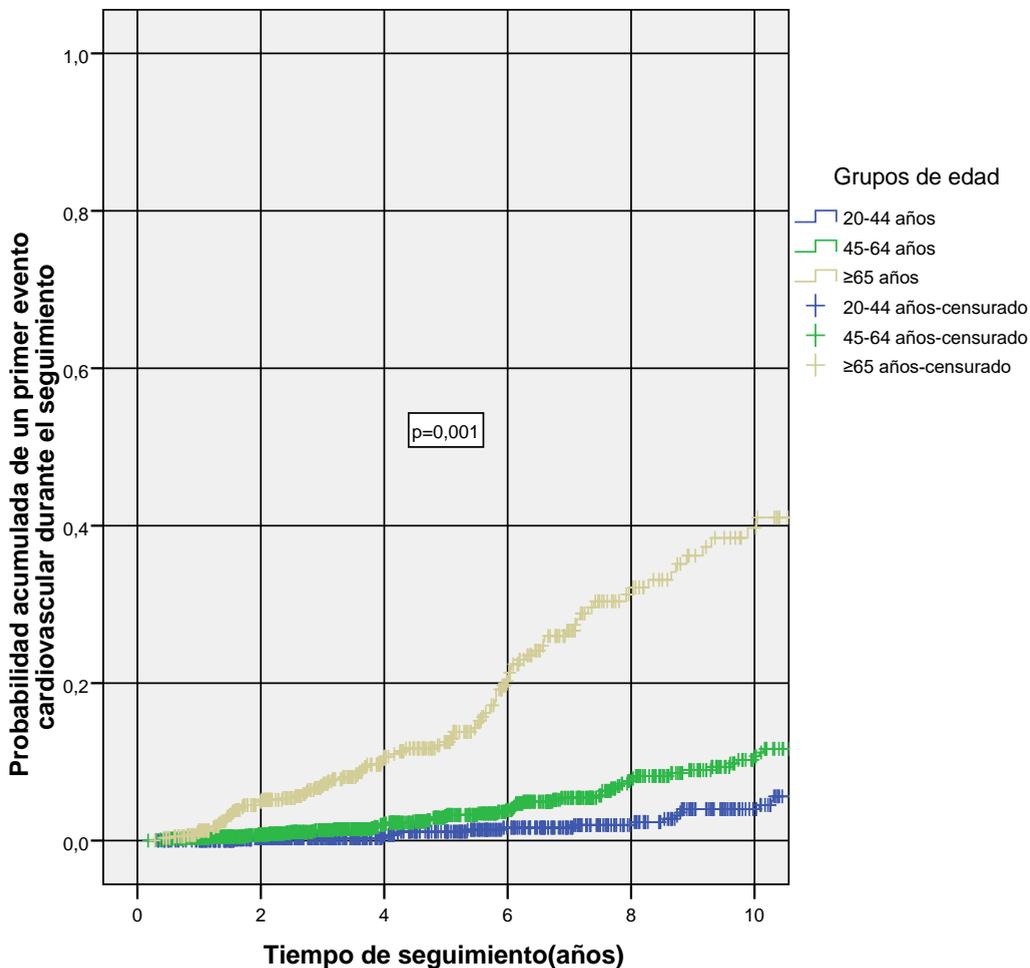
Nº pacientes en riesgo						
Mujeres	1399	1143	763	504	335	228
Hombres	1189	966	667	467	286	198

Tabla 19. Incidencia de un primer evento cardiovascular por grupos de edad en toda la cohorte.

	Grupo edad 20-44 años	Grupo edad 45-64 años	Grupo edad ≥65 años
Nº de pacientes	770	1256	563
Años de seguimiento	5376	7098	2579
Nº de ECV	31	75	103
DI ECV por 100 pacientes-año	0,58 [IC 95% (3,9-8,2)]	1,06 [IC 95%(8,3-13,2)]	3,99 [IC 95%(32,6-48,4)]
Probabilidad acumulada a los 5 años KM (IC 95%)	1,1% [IC 95% (0,9-1,3)] N5=426	3,1% [IC 95%(2,9-3,3)] N5=569	12,5% [IC 95%(11,7-13,3)] N5=210

ECV: eventos cardiovasculares, DI: densidad de incidencia, K-M: Kaplan-Meier, IC: intervalo de confianza, N5: nº de pacientes en seguimiento a los 5 años.

Figura 14. Probabilidad acumulada de un primer evento cardiovascular por grupos de edad.



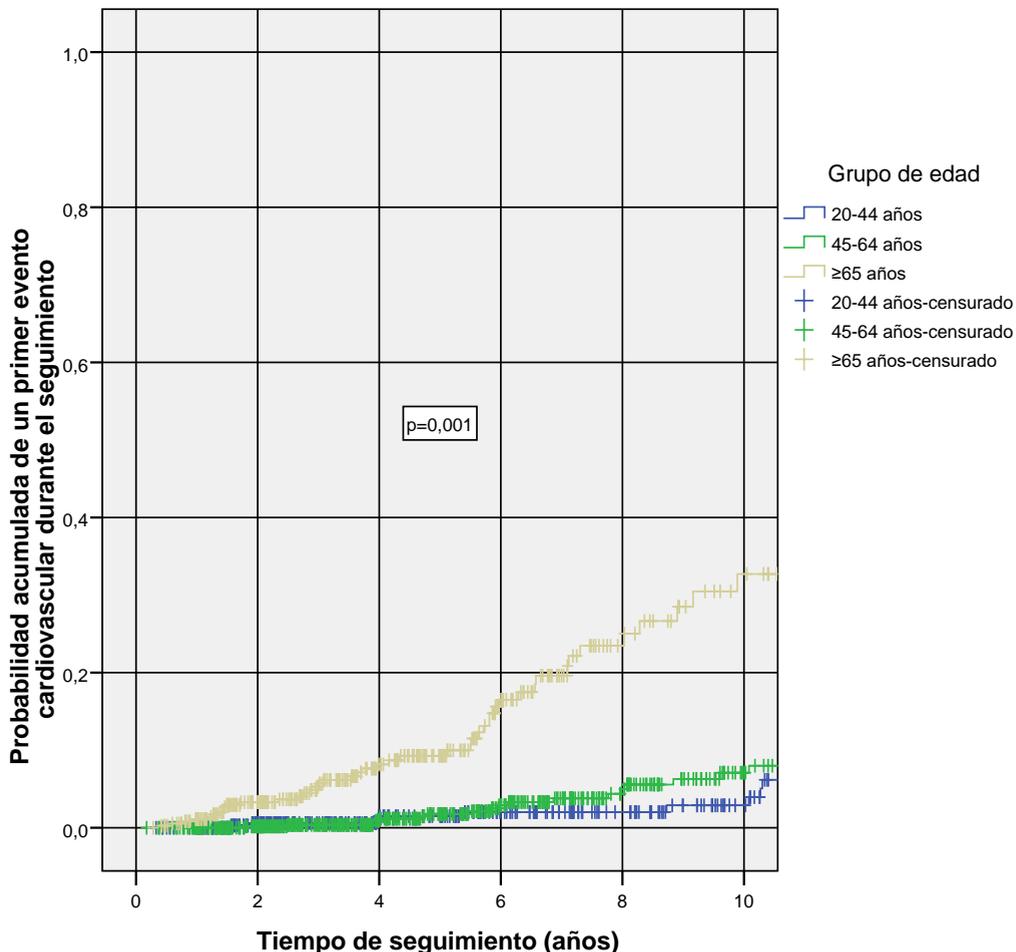
Nº pacientes en riesgo						
20-44 años	770	655	473	360	259	186
45-64 años	1256	1023	692	461	285	193
≥65 años	562	431	265	150	77	47

Tabla 20. Incidencia de un primer evento cardiovascular por grupos de edad en mujeres.

	Grupo edad 20-44 años	Grupo edad 45-64 años	Grupo edad ≥65 años
Nº de pacientes	378	655	366
Años de seguimiento	2551	3776	1675
Nº de ECV	14	27	48
DI ECV por 100 pacientes-año	0,55 [IC 95% (3-9,2)]	0,72 [IC 95%(4,7-10,4)]	2,87 [IC 95%(21,1-38)]
Probabilidad acumulada a los 5 años KM (IC 95%)	1,5% [IC 95% (1,1-1,9)] N5=201	1,8% [IC 95%(1,5-2,13)] N5=306	9,3% [IC 95%(8,5-10,1)] N5=135

ECV: eventos cardiovasculares, DI: densidad de incidencia, K-M: Kaplan-Meier, IC: intervalo de confianza, N5: nº de pacientes en seguimiento a los 5 años.

Figura 15. Incidencia de un primer evento cardiovascular por grupos de edad en mujeres.



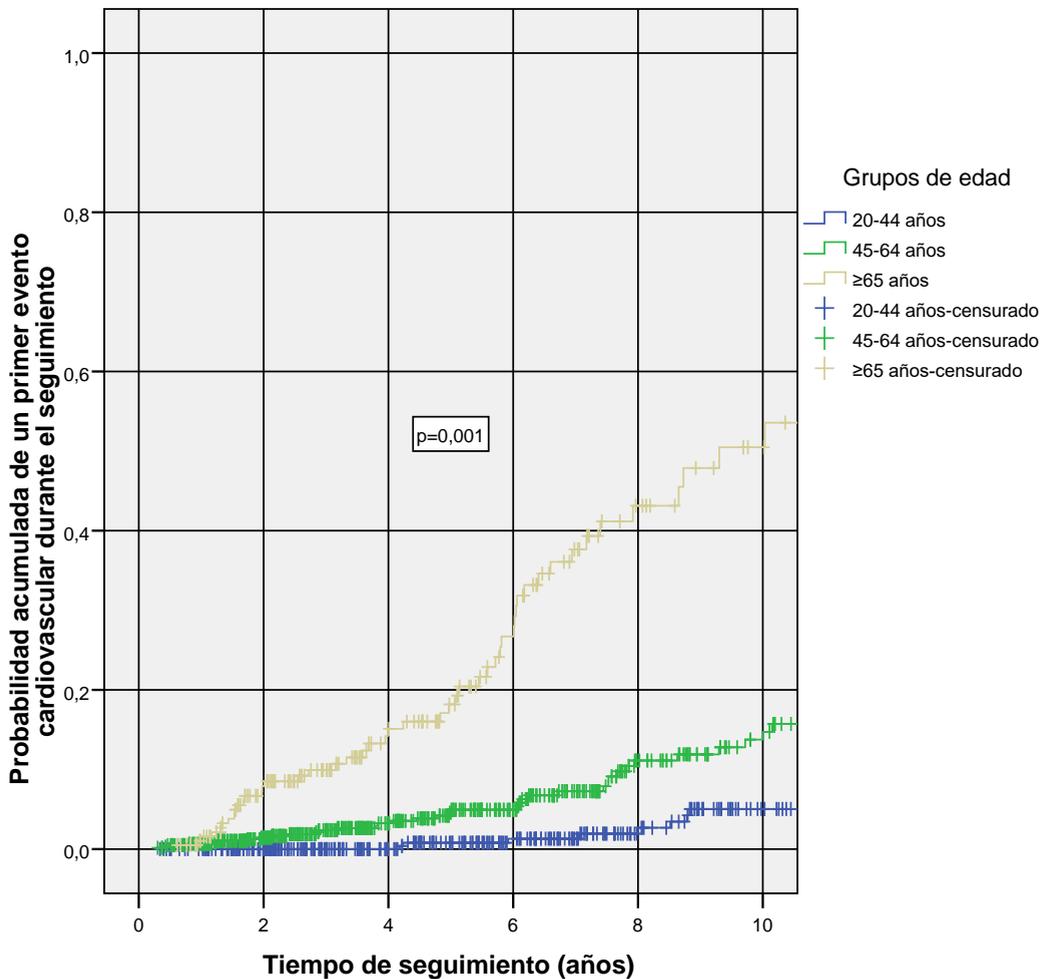
Nº pacientes en riesgo						
20-44 años	378	311	219	167	127	93
45-64 años	655	553	373	243	159	105
≥65 años	366	280	172	93	49	30

Tabla 21. Incidencia de un primer evento cardiovascular por grupos de edad en hombres.

	Grupo edad 20-44 años	Grupo edad 45-64 años	Grupo edad ≥65 años
Nº de pacientes	392	601	196
Años de seguimiento	2825	3322	904
Nº de ECV	17	48	55
DI ECV por 100 pacientes-año	0,6 [IC 95% (3,5-9,6)]	1,44 [IC 95%(10,7-19,2)]	6,08 [IC 95%(45,8-79,2)]
Probabilidad acumulada a los 5 años KM (IC 95%)	0,8% [IC 95% (0,5-1,1)] N5=225	4,6% [IC 95%(4,1-5,1)] N5=263	18,2% [IC 95%(16,5-19,9)] N5=75

ECV: eventos cardiovasculares, DI: densidad de incidencia, K-M: Kaplan-Meier, IC: intervalo de confianza, N5: nº de pacientes en seguimiento a los 5 años.

Figura 16. Incidencia de un primer evento cardiovascular por grupos de edad en hombres.



Nº pacientes en riesgo						
20-44 años	392	392	392	193	132	93
45-64 años	601	470	320	217	126	88
≥65 años	196	151	93	57	28	17

3.1. Factores iniciales que se asocian a la aparición de evento cardiovascular en el seguimiento

En la tabla 22 se aprecian las diferencias basales de los pacientes que posteriormente desarrollan un primer ECV respecto a las que no lo padecen. Los que han tenido un ECV en el seguimiento presentan mayor edad, son en mayor porcentaje hombres, tienen CHDL más bajo, valores de glucemia mayores, filtrado glomerular menor y presentan RCV calculado según SCORE a los 10 años destacablemente superior al del grupo de pacientes sin ECV en el seguimiento.

En las tablas 23 y 24 se muestra cómo se mantiene el comportamiento de dichas variables al separarlas por género además de presentarse como significativo un mayor porcentaje de mujeres y varones con prediabetes entre aquellos que padecen un primer ECV durante el seguimiento.

Tabla 22. Diferencias en la visita inicial entre los pacientes con y sin evento cardiovascular.

Variable	Con ECV (n = 209)	Sin ECV (n = 2379)	Diferencia media (IC 95%)	P
Edad, media (DE), años	61,3(13,8)	52,1(13,9)	-9,2(-11,2 a -7,2)	0,001**
Género (mujeres), n (%)	89(42,6)	1310(55,1)	-12,5(-19,7 a 5,2)	0,001*
PAS, media (DE), mmHg	132,9(37,7)	133(28,3)	0,6(-3,6 a 4,7)	0,789**
PAD, media (DE), mmHg	73,9(21,4)	78,8(17,2)	4,9(2,4 a 7,4)	0,001**
Colesterol total, media (DE), mg/dl	212(38,1)	211(38,9)	-1,2(-6,7 a 4,3)	0,676**
C-HDL, media (DE), mg/dl	48,9(13,9)	53,1(15,1)	4,2(2 a 6,3)	0,001**
C-LDL, media (DE), mg/dl	137,1(38)	132,2(36,5)	-4,9(-10,1 a 0,2)	0,062**
Triglicéridos, mediana (IIC), mg/dl.	114(82-156)	110(81-153)	-2,6(-13,1 a 7,8)	0,619**
Glucosa, mediana (IIC), mg/dl	101(94-108)	97(91-105)	-2,9(-4,4 a -1,4)	0,001**
Ácido úrico, mediana (DE), mg/dl	6,1(1,6)	5,7(1,6)	-0,4(-0,7 a -0,2)	0,001**
Creatinina, mediana (DE), mg/dl	1(0,2)	0,9(0,2)	-0,11(-0,14 a -0,08)	0,001**
Filtrado glomerular (MDRD), media (DE), ml/min/1,73 m ²	71,5(17,8)	81,7(21,7)	10,2(7,1 a 13,3)	0,001**
Peso, media (DE), Kg	78(16,6)	77,8(15,5)	0,2(-2,4 a 2)	0,873**
IMC, media (DE), Kg/m ²	29,6(5,1)	29,3(5)	-0,4(-1,1 a 0,3)	0,313**
Obesidad, (IMC>30 Kg/m ²) n (%)	79(37,8)	910(38,2)	-0,4(-7,6 a 6,7)	0,956*
Síndrome metabólico, n (%)	70(33,5)	739(31,1)	2,4(-4,5 a 9,4)	0,517*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	153(73,2)	1230(51,7)	21,5(14,9 a 28,1)	0,001*
Fumadores, n (%)	33(15,8)	461(19,4)	-3,6(-9 a 1,9)	0,240*
Tratamiento con estatinas, n (%)	21(10)	245(10,3)	-0,3(-4,8 a 4,3)	0,996*
Prediabetes	48(23)	285(12)	11(4,9 a 17,1)	0,001*
RCV según Score calibrada				
RCV según SCORE calibrada, bajo, n (%)	80(38,3)	1596(67,1)	-28,8(-35,9 a -21,7)	0,001*
RCV según SCORE calibrada, moderado, n (%)	74(35,4)	577(24,3)	11,1(4,2 a 18,1)	0,001*
RCV según SCORE calibrada, elevado, n (%)	55(26,3)	203(8,5)	17,8(11,4 a 24,1)	0,001*

DM: Diabetes mellitus, IC: intervalo de confianza, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IIC: intervalo intercuartílico, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, IMC: índice de masa corporal, RCV: riesgo cardiovascular calculado según Score a los 10 años. Bajo <1%, moderado ≥ 1% y < 5%, alto ≥5%, *Diferencia de proporciones, ** T de Student. Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartílico (IIC).

Tabla 23. Diferencias en la visita inicial entre las mujeres con y sin evento cardiovascular.

Variable	Con ECV (n =89)	Sin ECV (n =1399)	Diferencia media (IC 95%)	P
Edad, media (DE), años	62,6(14,8)	53,6(14,4)	-9(-12,1 a -5,9)	0,001**
PAS, media (DE), mmHg	127,8(40,5)	132,3(29)	4,5(-1,8 a 11)	0,164**
PAD, media (DE), mmHg	69,6(20,9)	77,1(16,9)	7,4(3,7 a 11,1)	0,001**
Colesterol total, media (DE), mg/dl	214,4(36,8)	214(39,2)	-0,3(-8,7 a 8)	0,935**
C-HDL, media (DE), mg/dl	54,6(15,2)	57,9(15,7)	3,3(-0,1 a 6,7)	0,060**
C-LDL, media (DE), mg/dl	136,7(39,7)	132,7(37,1)	-4(-12 a 4)	0,327**
Triglicéridos, mediana (IIC), mg/dl.	109(74,5-141,5)	102(77-140)	-2,7(-15,9 a 10,5)	0,691**
Glucosa, mediana (IIC), mg/dl	100(92-107,5)	96(90-105)	-1,9(-4,3 a 0,5)	0,123**
Ácido úrico, mediana (DE), mg/dl	5,2(1,5)	4,9(1,43)	-0,3(-0,6 a 0,2)	0,069**
Creatinina, mediana (DE), mg/dl	0,9(0,2)	0,8(0,2)	-0,08(-0,1 a -0,03)	0,001**
Filtrado glomerular (MDRD), media (DE), ml/min/1,73 m ²	69,3(19,1)	80,4(22,9)	11,1(6,1 a 16,1)	0,001**
Peso, media (DE), Kg	72,1(15,9)	71,9(14,6)	-0,2(-3,3 a 3)	0,917**
IMC, media (DE), Kg/m ²	30,1(6,1)	29,3(5,7)	-0,7(-2 a 0,5)	0,252**
Obesidad, (IMC>30 Kg/m ²) n (%)	36(40,5)	524(37,4)	3,1(-8,1 a 14,1)	0,651*
Síndrome metabólico, n (%)	28(31,5)	406(29)	0,5 (-8,1 a 13)	0,718*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	69(77,5)	694(49,6)	27,9(18,3 a 37,6)	0,001*
Fumadores, n (%)	6(6,7)	185(14,1)	-7,4(-12,6 a 0,4)	0,108*
Tratamiento con estatinas, n (%)	10(11,2)	145(11,1)	0,1(-6,5 a 8,2)	0,935*
Prediabetes	18(20,2)	156(11,9)	0,3(0 a 18,2)	0,016*
RCV según Score calibrada				
RCV según SCORE calibrada, bajo, n (%)	40(44,9)	947(72,3)	-27,4(-34 a -11,5)	0,001*
RCV según SCORE calibrada, moderado, n (%)	42(47,2)	301(23)	24,2(14,5 a 36,9)	0,001*
RCV según SCORE calibrada, elevado, n (%)	7(7,9)	59(4,5)	3,4(-2,6 a 9,9)	0,175*

DM: Diabetes mellitus, IC: intervalo de confianza, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IIC: intervalo intercuartílico, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, IMC: índice de masa corporal, RCV: riesgo cardiovascular calculado según Score a los 10 años. Bajo <1%, moderado ≥ 1% y < 5%, alto ≥5%, *Diferencia de proporciones, ** T de Student. Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartílico (IIC).

Tabla 24. Diferencias en la visita inicial entre los hombres con y sin evento cardiovascular.

Variable	Con ECV (n =120)	Sin ECV (n =1069)	Diferencia media (IC 95%)	p
Edad, media (DE), años	60,4(13,1)	50,2(13,1)	-10,1(-12,6 a -7,6)	0,001**
PAS, media (DE), mmHg	136,6(35,1)	134,7(27,4)	-1,9(-7,2 a 3,5)	0,493**
PAD, media (DE), mmHg	77,1(21,3)	81(17,3)	3,9(0,5 a 7,2)	0,023**
Colesterol total, media (DE), mg/dl	210(39,1)	207(38,1)	-3,2(-10,5 a 4)	0,378**
C-HDL, media (DE), mg/dl	44,8(11,1)	47,2(12)	2,4(0,1 a 4,6)	0,038**
C-LDL, media (DE), mg/dl	137,4(11,6)	131,6(35,6)	-5,8(-12,6 a 0,9)	0,090**
Triglicéridos, mediana (IIC), mg/dl.	117(90,2-157)	120(86-167,5)	2,9(-12,9 a 18,8)	0,713**
Glucosa, mediana (IIC), mg/dl	102(95-110)	99(92-106)	-3,2(-5,2 a -1,3)	0,001**
Ácido úrico, mediana (DE), mg/dl	6,7(1,4)	6,5(1,4)	-0,2(-0,5 a 0,05)	0,123**
Creatinina, mediana (DE), mg/dl	1,1(0,2)	1(0,2)	-0,09(-0,1 a -0,05)	0,001**
Filtrado glomerular (MDRD), media (DE), ml/min/1,73 m ²	73(16,7)	83,2(20)	10,2(6,4 a 13,9)	0,001**
Peso, media (DE), Kg	82,3(15,8)	85(13,3)	2,7(0,1 a 5,3)	0,039**
IMC, media (DE), Kg/m ²	29,3(4,1)	29,2(3,8)	-0,1(-0,8 a 0,6)	0,721**
Obesidad, (IMC>30 Kg/m ²) n (%)	43(35,8)	386(36,3)	-0,5(-9,8 a 9,2)	0,967*
Síndrome metabólico, n (%)	42(35,1)	333(31,1)	4(-5,6 a 13,3)	0,449*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	84(70)	536(50,5)	19,5(10,7 a 29,1)	0,001*
Fumadores , n (%)	27(22,5)	276(25,8)	-3,3(-11,7 a 5,1)	0,496*
Tratamiento con estatinas, n (%)	11(9,2)	100(9,4)	-0,2(-6,1 a 5,7)	0,922*
Prediabetes	30(25)	129(12,1)	12,9(4,5 a 21,4)	0,001*
RCV según Score calibrada				
RCV según SCORE calibrada, bajo, n (%)	40(33,3)	649(60,7)	-27,4(-36,8 a -18)	0,001*
RCV según SCORE calibrada, moderado, n (%)	32(26,7)	276(25,8)	0,9(-8,0 a 9,6)	0,927*
RCV según SCORE calibrada, elevado, n (%)	48(40)	144(13,5)	26,5(17,1 a 36)	0,001*

DM: Diabetes mellitus, IC: intervalo de confianza, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IIC: intervalo intercuartilico, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, IMC: índice de masa corporal, RCV: riesgo cardiovascular calculado según Score a los 10 años. Bajo <1%, moderado ≥ 1% y < 5%, alto ≥5%. *Diferencia de proporciones, ** T de Student. Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartilico (IIC). 5%, alto ≥5%, *Diferencia de proporciones, ** T de Student. Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartilico (IIC).

3.2. *Análisis de incidencia de eventos cardiovasculares en función de prediabetes*

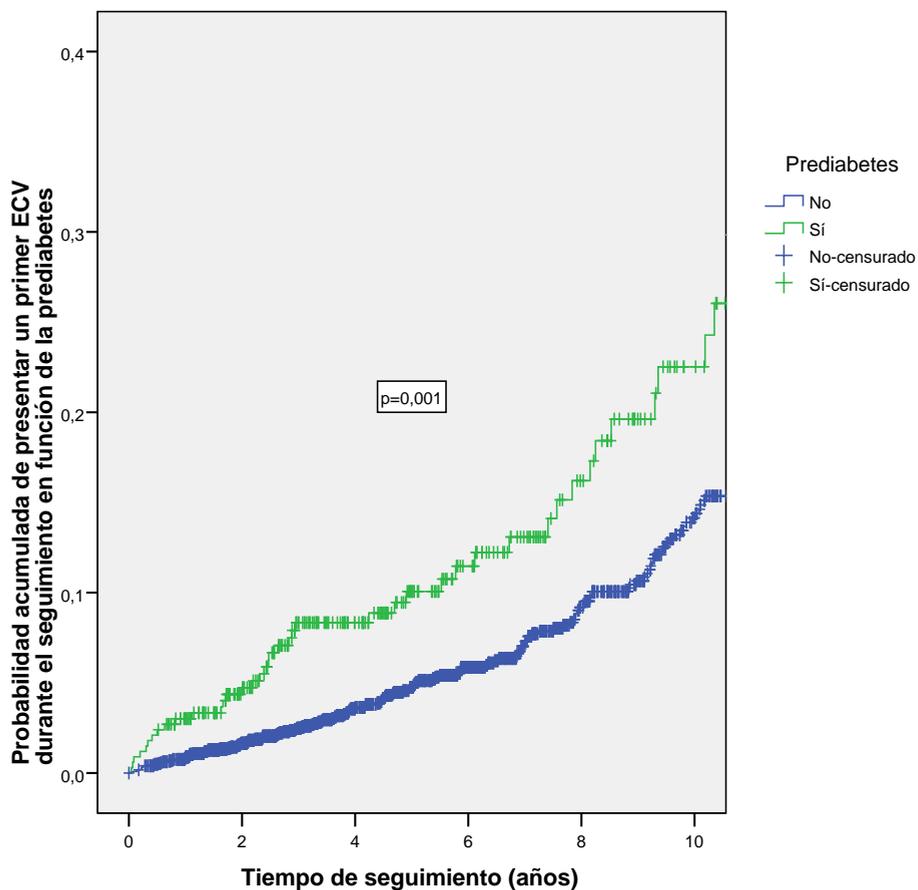
Como se aprecia en la tabla 25, la densidad de incidencia de ECV (IC 95%) es, en el grupo de prediabéticos, de 2,64 (1,95-3,50) por 100 pacientes-año Vs 1,24(1,06-1,45) entre los pacientes que no desarrollan DM en el seguimiento.

Tabla 25. Tasa de incidencia de eventos cardiovasculares en función de la prediabetes

	No evolución a DM (n =2255)	Prediabéticos (evolucionan a DM) (n= 333)
Nº de eventos	161	48
Pacientes/año	12939	1816
DI (IC 95%) por 100 pacientes/año	1,24 (1,06-1,45)*	2,64 (1,95-3,50)*

* Razón de tasas para la diferencia de incidencia entre ambos grupos 2,12 (2,02-2,23, $p=0,001$). DI: densidad de incidencia

Figura 17. Probabilidad acumulada de un primer evento cardiovascular durante el seguimiento en función de la prediabetes.



N sin prediabetes en seguimiento	2255	1835	1230	837	534	360
N con prediabetes en seguimiento	333	261	181	119	77	46

4. *Variables durante el seguimiento que se asocian a la aparición de ECV en el seguimiento*

Cuando analizamos los factores de riesgo asociados a la aparición de un primer ECV durante el seguimiento, la edad, el género masculino, la PA sistólica y la prediabetes se asociaron de forma significativa a un mayor riesgo de presentar un primer ECV (tabla 26). Asimismo, tanto al controlar por grupos de riesgo cardiovascular según SCORE (tabla 27) como utilizando esta variable como variable continua (tabla 28), los prediabéticos presentaron un mayor riesgo de desarrollar un primer ECV durante el seguimiento, con una HR de 1,74 [IC95% (1,25-2,41)] y HR 1,84 [IC95% (1,32-2,56)] respectivamente.

Tabla 26. Factores asociados a la aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

Variable	HR (IC 95%)	p
Edad (años)	1,09(1,07-1,10)	0,001
Sexo (masculino)	1,8(1,4-2,4)	0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	1,005(1,001-1,009)	0,02
Colesterol total (mg/dl)	0,998(0,994-1)	0,19
Tabaquismo	1,25(0,9-1,7)	0,2
Prediabetes	2,6(1,8-3,5)	0,001

HR:Hazard ratio; IC intervalo de confianza

Tabla 27. Prediabetes controlado por SCORE-calibrada como factor asociado a la aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

Variable	HR (IC 95%)	p
Grupo SCORE-calibrada (bajo riesgo)	1	
Grupo SCORE-calibrada (moderado riesgo)	2,03(1,46-2,84)	0,001
Grupo SCORE-calibrada (alto riesgo)	2,66(1,85-3,83)	0,001
Prediabetes	1,84(1,32-2,56)	0,001

HR:Hazard ratio; IC intervalo de confianza

Tabla 28. Prediabetes controlado por SCORE calibrada (variable continua) como factor asociado a la aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

Variable	HR (IC 95%)	p
SCORE-calibrada (%)	1,10(1,07-1,14)	0,001
Prediabetes	1,74(1,25-2,41)	0,001

SCORE-calibrada: riesgo cardiovascular según tabla de SCORE calibrada poblaciones de bajo riesgo (variable continua). HR:Hazard ratio; IC intervalo de confianza

VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

La hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 son dos enfermedades prevalentes en adultos que se asocian con frecuencia, lo que sugiere la presencia de factores predisponentes, genéticos o ambientales, comunes. En nuestro estudio de seguimiento de una cohorte de 2588 hipertensos no diabéticos de edad media, la tasa de conversión a diabetes mellitus en el tiempo fue de 2,2% pacientes-año, claramente superior al de la población general^{17,141}. De los resultados de nuestro estudio podemos pensar que, dado que la población hipertensa se identifica fácilmente en los controles de salud, los hipertensos pueden ser un grupo de atención prioritario para detectar y diagnosticar la diabetes precozmente y ciertos subgrupos de pacientes hipertensos pueden ser considerados como prediabéticos y estos, a su vez, pueden ser considerados en riesgo más elevado de padecer un primer evento cardiovascular. No obstante, de acuerdo a la evidencia científica, existen discrepancias al respecto de si el estado prediabético aumenta el RCV^{142,143}. Una revisión sistemática publicada en 2010, concluyó que la GBA no aumentaba (o lo hacía muy discretamente) el RCV¹⁴⁴. Otros investigadores concluyeron que la hiperglucemia (fuera de rango de diabetes) sí se asociaba a aumento del RCV¹⁴⁵.

Los estudios de seguimiento de una cohorte con análisis de la asociación entre prediabetes y aparición de diabetes y eventos cardiovasculares en prevención primaria son escasos. El reciente estudio de Qiu M et al²⁶ es un estudio de seguimiento de una cohorte más reducida que la de nuestro estudio de individuos residentes en China con una media de seguimiento de 10.9 años que concluyó que los valores de glucemia basal alterada se asociaban a un riesgo 3.8 veces más elevado de desarrollar diabetes y que no había relación entre prediabetes y ECV salvo en presencia de hipertensión presentando una incidencia de ECV en la cohorte de pacientes prediabéticos de 11.1%.

Utilidad de la glucemia basal aumentada como predictor de diabetes mellitus y de aumento de riesgo cardiovascular.

Hemos tomado el valor de 110 mg/dl como definición de GBA basándonos en la definición de la ADA de 1997⁴⁴, aunque existe una definición posterior de 2003⁴⁶ que sitúa el punto de corte en 100 mg/dl. Hemos utilizado el primer valor por dos motivos; en primer lugar, los estudios que han analizado la relación entre GBA y el RCV utilizando la definición de 2003 son escasos y la mayoría^{146,147,148,149}, salvo excepciones^{51,52,53}, no han encontrado relación entre GBA y RCV o mortalidad o bien el incremento de RCV fue fundamentalmente en

mujeres con glucemia basal entre 110 y 125 mg/dl no ofreciendo ventajas sustanciales la definición de GBA de 2003 respecto a la de 1997 en relación a la predicción de ECV o diabetes⁵⁶; en segundo lugar, es conocido que el riesgo de desarrollar diabetes, conocido factor de RCV, es mayor cuanto mayor es la cifra de glucemia basal¹⁵⁰ por lo que parece más apropiado usar un punto de corte de GBA superior.

Muchos estudios epidemiológicos han identificado la relación progresiva entre la hiperglucemia y la aparición de eventos cardiovasculares^{19,20,21,146,151}. Del mismo modo, los pacientes hipertensos que desarrollan diabetes en el tiempo, tienen en nuestro estudio un incremento de los FRCV en la valoración inicial siendo el dato más significativo una glucemia basal aumentada (un incremento de la glucemia ≥ 110 mg/dl HR = 6,8).

Si la prediabetes es un factor de riesgo independiente de aparición de ECV en pacientes hipertensos o produce un efecto casual añadido a la hipertensión permanece incierto según un estudio de Mancia et al¹⁵². En nuestro estudio, la prediabetes se presenta como un factor de riesgo cardiovascular independiente.

Según nuestro análisis, el leve aumento de la PA, y peor perfil lipídico de los pacientes prediabéticos comparado con el resto de los hipertensos, aunque estadísticamente significativo, es poco relevante

clínicamente por su escasa diferencia y tiene escasa utilidad en la toma de decisiones clínicas ya que la distribución en grupos de riesgo según el SCOREc fue similar en ambos grupos.

Utilidad del síndrome metabólico como predictor de diabetes mellitus y de aumento de riesgo cardiovascular.

El SM lo constituye un conjunto de alteraciones metabólicas en el que coinciden con frecuencia: obesidad abdominal, alteraciones lipídicas, hipertensión arterial e hiperglucemia. El síndrome metabólico no incluye otros importantes factores de riesgo útiles en la predicción de ECV tales como la edad, el género, el tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz entre otros; por ello, más que un marcador de riesgo absoluto, se debe considerar como un marcador de riesgo relativo de RCV y de la aparición de diabetes. Su importancia para identificar pacientes de alto RCV se ha señalado en numerosos estudios^{71,73,153,154,155}. No obstante, hay destacables excepciones en las que el SM no se asoció a mayor incidencia de ECV^{121,156,157}. En nuestra población hipertensa, si se excluyen los valores de PA y de glucemia de la definición de SM, este pierde significación como marcador de diagnóstico de diabetes (HR = 2,59) y su valor es muy parecido a la obesidad (HR = 2,06), aunque son factores independientes de los

valores de glucemia. La existencia de antecedentes familiares de diabetes, junto a los valores de glucemia ≥ 110 mg/dl, y obesidad permite conocer de una forma sencilla y muy ajustada el alto riesgo de desarrollar diabetes en la valoración inicial del paciente hipertenso, sin necesidad del resto de datos bioquímicos del SM.

Un reciente estudio de Potekhin NP et al¹⁵⁸ observó una incidencia de DM en pacientes con SM de 71.9% viéndose la aparición de DM más influenciada por parámetros como edad, obesidad abdominal y su combinación con su perfil lipídico, el desbalance simpático-adrenal y la HTA más que en las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado.

Impacto de los fármacos en la incidencia de diabetes mellitus.

El efecto de los diversos fármacos antihipertensivos (especialmente diuréticos y betabloqueantes) en el metabolismo hidrocarbonado es bien conocido^{24,25,159,160}. No obstante, el efecto de los betabloqueantes sigue siendo objeto de controversia. Algunos estudios concluyen que el riesgo de desarrollar diabetes por el uso de betabloqueantes no es significativo¹⁶¹, mientras que otros sí que le atribuyen aparición de diabetes²⁵ indicando en estos últimos la necesidad de poner en una balanza los beneficios de dicho grupo de medicamentos reduciendo el riesgo de aparición de ECV.

Múltiples estudios afirman la capacidad de ciertos medicamentos hipolipemiantes como las estatinas de producir un aumento de aparición de DM; Un reciente estudio de Yoon D et al¹⁶² con una cohorte de más de ocho mil pacientes concluyó que la exposición a estatinas y diuréticos tiacídicos aumentaban el riesgo de padecer DM mientras que los IECAs y ARAll disminuían el riesgo de DM. Asimismo, Jones M et al¹⁶³ habla del efecto dosis-respuesta de aparición de DM tras el uso de estatinas. Un metanálisis de reciente publicación¹⁶⁴ ha concluido que existe un aumento de la incidencia de DM del 11% tras el uso de estatinas y que la reducción de C-LDL se relaciona directamente con el aumento de aparición de DM.

En nuestro estudio, el tratamiento farmacológico tuvo escaso impacto en la aparición de diabetes¹⁶⁵.

Utilidad de la intervención encaminada a cambios en el estilo de vida.

Los cambios en el estilo de vida son prioritarios en el tratamiento de los pacientes con RCV, especialmente en prevención primaria⁶⁹. Diversos estudios prospectivos de intervención han demostrado la eficacia de estas medidas en pacientes con riesgo de padecer diabetes^{61,166,167}. No obstante hay numerosas evidencias que indican que su eficacia es muy limitada en la práctica clínica diaria.

Los pacientes de nuestro estudio con un seguimiento medio de más de tres años, no solo no perdieron peso, sino que ganaron casi un kg. Esta escasa eficacia en la pérdida de peso se ha comprobado previamente incluso en los pacientes hipertensos con reciente diagnóstico sin tratamiento farmacológico previo, en los que habría de esperar una mayor adherencia⁶³. Probablemente sean necesarias otras medidas como seminarios con pacientes o familiares, consultas de enfermería, educación en grupo o similares si se desea implementar cambios en el estilo de vida con eficacia terapéutica real.

Utilidad del control de cifras de presión arterial en la evolución a diabetes.

La hipertensión y la diabetes mellitus se agrupan frecuentemente y aumentan sinérgicamente el riesgo cardiovascular. Sin embargo, la literatura acerca del efecto del control de las cifras de PA en la evolución a DM es escasa. Según un estudio reciente de Lip S et al¹⁶⁸, aunque 1 de cada 8 pacientes hipertensos desarrollan DM, la mortalidad por todas las causas se incrementa sólo en 1 de cada 20 que desarrollan DM temprano no así en caso de desarrollar tardíamente DM.

En nuestro entorno, en los últimos años se ha publicado una serie de tres estudios, PRESCAP, realizados en Atención Primaria entre 2002 y 2010 en los que se observó una mejoría del grado de control desde 36.1% hasta 46.3%¹⁶⁹ por lo que la mitad de los hipertensos está aún no controlado.

En nuestro estudio, el buen control de las cifras tensionales redujo el riesgo de evolución a diabetes HR 0,74 [IC 95% (0,61-0,91)].

Utilidad de las cifras de PAS en la predicción de eventos cerebrovasculares

Disponemos de evidencias de que el descenso de las cifras tensionales con tratamiento farmacológico partiendo de cifras superiores a 160 mmHg se traduce en una reducción de la mormimortalidad cardiovascular^{170, 171, 172, 173}.

En nuestro estudio, la peristencia durante el seguimiento de cifras de presión arterial sistólica iguales o superiores a 160 mmHg se asoció a un riesgo más elevado de presentar un primer ECV con independencia de los factores de riesgo clásicos.

Limitaciones

En primer lugar, el hecho de que el estudio se haya realizado con pacientes procedentes de la UHRV puede hacer que el riesgo

cardiovascular medio de esta cohorte difiera del de la población general. Asimismo, al tratarse de una unidad especializada en el tratamiento de la HTA y el RCV, es probable que, al llevar un seguimiento más exhaustivo y una mayor consecución de objetivos terapéuticos, se modifique el curso de la enfermedad tanto en lo relativo a aparición de DM como en cuanto a aparición de ECV.

Por otro lado, nuestro estudio no era randomizado en el tratamiento por lo que es probable que existiera un sesgo inicial en la prescripción de fármacos antihipertensivos (menos betabloqueantes o diuréticos en pacientes con más obesidad), y, por otro lado, que este sesgo se mantuviera en la modificación de los fármacos durante el seguimiento al ver que aumentaban los valores de glucemia en los controles. A pesar de estas circunstancias no parece probable, más bien al contrario, que hayan modificado sustancialmente la aparición de diabetes. En lo que se refiere al posible impacto del tratamiento con estatinas en la aparición de diabetes, el número de pacientes y años de seguimiento es escaso para obtener alguna conclusión³⁵.

La escasa influencia de las variaciones durante los años de seguimiento, aún realzan más los factores iniciales en el diagnóstico de prediabetes en un paciente hipertenso: ser obeso, tener antecedentes familiares de diabetes y una glucemia ≥ 110 mg/dl, multiplica notablemente el riesgo de ser diabético en unos pocos años,

independientemente del riesgo cardiovascular de un individuo calculado según el SCOREc. La prediabetes se asocia con el aumento de incidencia de complicaciones vasculares de ahí el interés por la detección precoz y la prevención de diabetes¹⁷⁴. De nuestro estudio también se extrae que estos pacientes hipertensos con prediabetes, ya que se convierten en diabéticos con el tiempo, presentan mayor riesgo cardiovascular y padecen más complicaciones cardiovasculares. En la población hipertensa de edad media se pueden detectar fácilmente los principales factores que predisponen en el tiempo a la aparición de diabetes; los consejos y medidas habituales que empleamos en la práctica clínica, además del tratamiento farmacológico, son poco eficaces para prevenir su aparición¹⁷⁵. Es razonable que se exploren otras vías de tratamiento que incidan en la variación del peso y/o cambios en el estilo de vida si queremos mejorar el RCV global de nuestros pacientes hipertensos y su evolución a diabetes franca.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

En esta tesis se han analizado los factores iniciales y durante el seguimiento que se asocian a la aparición de DM en una población hipertensa no diabética. Hemos extraído las siguientes conclusiones:

1. En nuestra población de hipertensos no diabéticos, el 12,8% de pacientes se convirtieron en diabéticos, con una densidad de incidencia de 2,21% pacientes-año.

2. En hipertensos, los factores que predisponen a la aparición de diabetes se pueden identificar fácilmente al inicio del seguimiento: una glucemia inicial ≥ 110 mg/dl, tres componentes del síndrome metabólico (excluidos los valores de PA y la glucemia), ser obeso y tener antecedentes familiares de primer grado de diabetes multiplican notablemente el riesgo de ser diabético en unos pocos años.

3. Durante el seguimiento, ni el incremento del peso, ni el tratamiento con estatinas, betabloqueantes o diuréticos mostraron un incremento del riesgo de aparición de diabetes, sin embargo, el buen control de la PA redujo el riesgo de evolución a diabetes.

4. Durante el seguimiento, 8,1% de pacientes padecieron un primer evento cardiovascular, con una tasa de conversión de 1,39 % pacientes-año. Los factores que se asociaron de forma significativa a un mayor riesgo de presentar un primer ECV fueron: la edad, el género masculino, la PA sistólica y la prediabetes. Asimismo, tanto al controlar por grupos de riesgo cardiovascular según SCORE como utilizando esta variable como variable continua, los prediabéticos presentaron un mayor riesgo de desarrollar un primer ECV durante el seguimiento.

5. El diagnóstico de prediabetes tiene un gran interés en la población hipertensa. Cambios en el estilo de vida de estos pacientes pueden modificar la aparición de prediabetes o diabetes y, en consecuencia, el riesgo cardiovascular global de los mismos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

¹ Defunciones según la Causa de Muerte 2014. Madrid: Instituto Nacional de Estadística [citado 29/09/2016]. Disponible en: www.ine.es

² Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:399-410.

³ Abdulkadri AO, Tulloch-Reid MK, Francis DK, Gordon-Strachan GM, Younger-Coleman NO, Rocke KD et al. WHO/ISH total risk approach for primary prevention of cardiovascular disease shows greater decrease in costs for women but not the elderly in Jamaica. *J Clin Epidemiol*. 2015;68:994-1001.

⁴ History of the Framingham Heart Study. <http://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>: National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University; [updated 2014; cited 2016-10-01].

⁵ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm 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). *J Hypertens*. 2013; 31: 1281–357.

⁶ Krause T., Lovibond, K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Management of hypertension: summary of NICE guidance BMJ 2011;343: 4891.

⁷ Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. Eur Heart J. 2011;32:1500-8.

⁸ James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA: 2014;311:507-20.

⁹ Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998;351:1755-62.

¹⁰UK Prospective Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional

treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes
Lancet. 1998;352:837-53.

¹¹ Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S et al for the PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006; 24: 1201–1208.

¹² Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006; 144: 884–893.

¹³ Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R et al for the ONTARGET Investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009; 27: 1360–1369.

¹⁴ ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*; 2010;362:1575-85.

¹⁵ The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-16.

¹⁶ Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-43.

¹⁷ Vega T, Gil M, Lozano J. Age and sex differences in the incidence of diabetes mellitus in a population-based Spanish cohort. *J Diabetes*. 2015;7: 411-7.

¹⁸ American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013; 36 suppl 1:S67–74.

¹⁹ Bragg F, Li L, Bennett D, Guo Y, Lewington S, Bian Z, et al. Association of random plasma glucose levels with the risk for cardiovascular disease among Chinese adults without known diabetes. *JAMA* 2016;1:813-823.

²⁰ Yan LL, Jiang H, Lam CS. Random plasma glucose levels and cardiovascular risk. *JAMA* 2016;1:823-824.

²¹ Bragg F, Li L, Smith M, Guo Y, Chen Y, Millwood I, et al. Associations of blood glucose and prevalent diabetes with risk of cardiovascular disease in 500,000 adult Chinese: The China Kadoorie Biobank. *Diabet Med* 2014; 31:540-551.

²² ACCORD Study Group. Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care*. 2016; 39:701-8.

²³ ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC, Jr., et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *NEJM*. 2011;364:818-28.

²⁴ Player MS, Mainous AG 3rd, Diaz VA, Everett CJ. Prehypertension and insulin resistance in a nationally representative adult population. *J Clin Hypertens* 2007;9: 424–9

²⁵ Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000 30;342: 905–12.

²⁶ Qiu M, Shen W, Song X, Ju L, Tong W, Wang H et al. Effects of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on subsequent occurrence of cardiovascular disease and diabetes mellitus: longitudinal study. *Hypertension*. 2015; 65: 525-30.

²⁷ Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355(9200):253-9.

²⁸ Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, Horton E, Kitabchi A, Larkin M et al. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program outcomes study. *Diabetes Care*. 2014; 37: 2622-31.

²⁹ Umpiérrerrez GE, Pasquel FJ. Primary prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention in primary care setting. *Rev Clin Esp*. 2014;214:79-82.

³⁰ The hypertension in Diabetes Study (HDS): a catalyst for change. *Diabetic Medicine*, 2008; 25: 13–19.

³¹ Stone N J, Robinson J, Lichtenstein A H, Bairey Merz C N, Blum C B, Eckel R H et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-934.

³² Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Authors/Task Force Members 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European

Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).
Atherosclerosis. 2016 ;253:281-344.

³³ Royo-Bordonada MA, Lobos Bejarano JM, Villar Alvarez F, Sans S, Pérez A, Pedro-Botet J et al. Statement of the Spanish Interdisciplinary Cardiovascular Prevention Committee (CEIPC) on the 2012 European Cardiovascular Prevention Guidelines. *Rev Esp Salud Pública* 2013;87:103-20.

³⁴ Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.

³⁵ Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375: 735-42.

³⁶ Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1030-40.

³⁷ Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *NEJM*. 2010;362:800-11.

- ³⁸ Hisamatsu T, Miura K, Arima H, Kadota A, Kadowaki S, Torii S J et al. Smoking, Smoking Cessation, and Measures of Subclinical Atherosclerosis in Multiple Vascular Beds in Japanese Men. *Am Heart Assoc.* 2016;5.
- ³⁹ Mata-Cases M, Artola S, Escalalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. *Atención Primaria.* 2015;47:456-468.
- ⁴⁰ Edwards CM, Cusi K. Prediabetes: A Worldwide Epidemic. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45:751-764.
- ⁴¹ Giráldez C, Ávila L, Carramiñana F, Toores JL, Bedoya MJ, Mancera J et al. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultado del segundo año de seguimiento. *Diabetes Práctica.* 2015; 06:49-96.
- ⁴² Wingard DL, Barret-Connor EL, Cheidt-Nave C, McPhillips JB. Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance on NIDDM. A population based study. *Diabetes Care* 1993;16:1022-5
- ⁴³ Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40

⁴⁴ Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.

⁴⁵ Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.

⁴⁶ The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report in the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.

⁴⁷ Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired Glucose Tolerance, but not Impaired Fasting Glucose, Is Associated With Increased Levels of Coronary Heart Disease Risk Factors. *Diabetes* 2004; 53: 2095-2100.

⁴⁸ Rijkkelijkhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA, Dekker JM, High Risk of Cardiovascular Mortality in Individuals With Impaired Fasting Glucose Is Explained by Conversion to Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 332-336.

⁴⁹ Tai ES, Goh SY, Lee JJ, Wong M, Heng D, Huges K et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004; 27:1728-34.

⁵⁰ Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:140-6.

⁵¹ Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive Properties of Impaired Glucose Tolerance for Cardiovascular Risk Are Not Explained by the Development of Overt Diabetes During Follow-Up. *Diabetes Care* 2003; 26: 2910-2914.

⁵² Wen CP, Cheng TY, Tsai SP, Hsu HL, Wang SL. Increased mortality risks of prediabetes (impaired fasting glucose) in Taiwan. *Diabetes Care* 2005;28:2756-61.

⁵³ Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of impaired Fasting Glucose on Cardiovascular Disease. The Framingham Heart Study. *JACC* 2008;51: 264-70.

⁵⁴ Nóvoa FJ, Boronat M, Saavedra P, Díaz-Cremades JM, Varillas VF, La Roche F et al. Differences in Cardiovascular Risk Factors, Insulin Resistance, and Insulin Secretion in Individuals With Normal Glucose Tolerance and in Subjects With Impaired Glucose Regulation. *Diabetes Care* 2005; 28: 2388-2393.

⁵⁵ Kim HK, Kim CH, Kim EH, Bae SJ, Choe J, Park JY et al. Impaired fasting glucose and risk of cardiovascular disease in Korean

men and women: the Korean Heart Study. *Diabetes Care*. 2013;36:328-35.

⁵⁶ Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:228-33.

⁵⁷ Soriquer F, Valdés S, Tapia MJ, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, et al. Validation of the FINDRISC (FINnish Diabetes Risk Score) for prediction of the risk of type 2 diabetes in a population of southern Spain Pizarra Study. *Med Clin (Barc)*. 2012; 138:371-6.

⁵⁸ Costa B, Barrio F, Piñol JL, Cabré JJ, Mundet X, Sagarra R, et al. Shifting from glucose diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life primary healthcare preventive strategy. *BMC Med*. 2013; 11:45.

⁵⁹ Cos FX, Barengo NC, Costa B, Mundet-Tudurí X, Lindstrom J and Tuomielehto JO. Screening for people with abnormal glucose metabolism in the Europe DE-PLAN Project. *Diabetes Research and Clinical Practise*. 2015; 109:149-156.

⁶⁰ Costa B y Grupo de Investigación DE-PLAN-CAT. Prevención de la diabetes tipo 2. ¿Qué se puede hacer desde la atención primaria? La experiencia del DE-PLAN-CAT. *Av Diabetol*. 2012; 28:59-63.

⁶¹ Sagarra R, Costa B, Cabré JJ, Solà-Morales O, Barrio F; el Grupo

de Investigación DE-PLAN-CAT/PREDICE. Lifestyle interventions for diabetes mellitus type 2 prevention. *Rev Clin Esp.* 2014; 214: 59-68.

⁶² Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Sprong S, Kraaijenhagen RA, Steyberg EW et al. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: which recommendations should clinicians follow for cardiovascular health check? *Arch Intern Med* 2010;170:27-40.

⁶³ Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209-27.

⁶⁴ Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Brindle P. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QRResearch database *The. BMJ.* 2010;341:6624.

⁶⁵ Scheerbaum M, Langenbach C, Scheerbaum P, Heidemann F, Riess HC, Heigel H et al. Prevalence of cardiovascular risk factors among 28,000 employees. *Vasa.* 2017; 3:1-8.

⁶⁶ Kunimura A, Ishii H, Uetani T, Aoki T, Harada K, Hirayama K et al. Impact of nutritional assessment and body mass index on cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2017 1;230:653-658.

⁶⁷ Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined

associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011;377:1085-95

⁶⁸ Pascual JM, Rodilla E, Costa JA, Perez-Lahiguera F, Gonzalez C, Lurbe E et al. Body weight variation and control of cardiovascular risk factors in essential hypertension. *Blood Press*. 2009;18:247-54.

⁶⁹ Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3: 866-75.

⁷⁰ Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al for the PREDIMED Study Investigators at Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.

⁷¹ Costa JA, Rodilla E, Cardona J, González C, Pascual JM. Síndrome Metabólico y complicaciones cardiovasculares en el paciente hipertenso. *Med Clin*. 2012; 139: 150–6.

⁷² 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). Final Report. *Circulation* 2002;106:3143-421

⁷³ Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin

BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735–52.

⁷⁴ Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition: a consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.

⁷⁵ Grundy SM, Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:635-43.

⁷⁶ Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-8

⁷⁷ Bhatt A, Rohatgi A. HDL Cholesterol Efflux capacity: Cardiovascular Risk Factor and Potential Therapeutic Target. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18:2.

⁷⁸ Rosales C, Gillard BK, Gotto AM Jr, Pownall HJ. High-Density Lipoprotein Processing and Premature Cardiovascular Disease. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2015;11:181-5.

⁷⁹ Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, Murakami Y, Saitoh S, Okayama A and EPOCH-JAPAN Research Group. A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *Eur J Epidemiol*. 2016.

⁸⁰ Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, MEnotti A et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders at all ages and at all levels of risks. *Atherosclerosis* 2009; 206:611-616.

⁸¹ Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005; S16-S19.

⁸² Alcázar Arroyo R, Orte L, González Parra E, Górriz JL, NAVARRO JF, Martín de Francisco AL et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica *Nefrología* 2008;28:273-82.

⁸³ National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.*2002;39:S1-S266.

⁸⁴ Zheng W, Qian G, Hao W, Geng X, Hong Q, Cai G et al. Cardiovascular metabolic risk factors and glomerular filtration rate: a rural Chinese population study. *Lipids Health Dis.* 2016;15:180.

⁸⁵ Machowska A, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease. *Transl Res.* 2016;167:204-13.

⁸⁶ Llisterri JL, Rodriguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Barrios V et al. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002-2010. *J Hypertens.* 2012;30:2425-31.

⁸⁷ Gómez Belda A, Rodilla E, González C, Costa JA, Serra B, Pascual JM. Objetivos del tratamiento hipolipemiante en pacientes con alto riesgo y muy alto riesgo cardiovascular: ¿un reto posible? Rev Clin Esp 2006;206:417-21.

⁸⁸ Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, Fernández R and HISPALIPID Study Group Investigators. The gap between dyslipidemia control perceived by physicians and objective control patterns in Spain. Atherosclerosis. 2006;188:420-4.

⁸⁹ Ascaso JF, Carmena R. Importance of dyslipidaemia in cardiovascular disease: a point of view. Clin Investig Arterioscler. 2015;27:301-8.

⁹⁰ Pearson T, Ballantyne C, Sisk C, Shah A, Veltri E, Maccubbin D. Comparison of effects of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin versus atorvastatin in reducing C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. Am J Cardiol 2007;99:1706-13.

⁹¹ Pascual JM, Rodilla E, Sánchez C. Eficacia clínica de la ezetimiba y objetivos terapéuticos de colesterol unido a LDL. Clin Invest Arterioscler. 2006;18:57-60.

⁹² Costa JA, Rodilla E, Pérez-Lahiguera F, Miralles A, González C, Pascual JM. Objetivos terapéuticos del colesterol-LDL y cambios de la proteína C reactiva en pacientes de alto riesgo coronario. Rev Clin Esp 2009;209:415-23.

⁹³ Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23: 2007-2018.

⁹⁴ De la Peña A, Suárez C, Cuende I, Muñoz M, Garré J, Camafort M et al y Grupo estudio CIFARC. Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clin (Barc).* 2005;124:44-9.

⁹⁵ Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K et al. Heart disease and stroke statistics 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115:e69-171.

⁹⁶ Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69:939.

⁹⁷ Graham I, Atara D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad

cardiovascular: Versión corregida el 22/07/2009. Rev Esp Cardiol.

2009; 61:1-49.

⁹⁸ Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035-87.

⁹⁹ Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. *Rev Clin Esp* 2009; 209: 279–302.

¹⁰⁰ Royo-Bordonada MA, Lobos JM, Brotons C, Villar F, de Pablo C, Armario P, et al. The condition of the cardiovascular prevention in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:7-14.

¹⁰¹ Brotons C, Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Maiques A, De Santiago A, Castellanos A, et al. Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. *BMC Fam Pract*. 2013;14:36.

¹⁰² D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General cardiovascular risk profile for use

in primary care: the Framingham Heart Study.

Circulation. 2008;117:743-53.

¹⁰³ Costa JA, Rodilla E, Pérez-Lahiguera F, Miralles A, González C, Pascual JM. Objetivos terapéuticos del colesterol-LDL y cambios de la proteína C reactiva en pacientes de alto riesgo coronario. Rv Clin Esp. 2009;209:415-23.

¹⁰⁴ González-Juanatey JR, Alegría-Ezquerria E, Aznar-Costa J, BERTomeu-Martínez V, Franch-Nadal J, Palma-Gamiz JL. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica clínica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. Rev Esp Cardiol 2006;59:801-6.

¹⁰⁵ Castellano JM, Narula J, Castillo J, Fuster V. Promoción de la salud cardiovascular global: estrategias, retos y oportunidades. Rev Esp Cardiol 2014; 67:724-30.

¹⁰⁶ Brotons C, Moral I, Soriano N, Cuixart LI, Osorio D, Bottaro D et al. Impacto de la utilización de las diferentes tablas SCORE en el cálculo del riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol 2014; 67:94-100.

¹⁰⁷ Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. Rev Esp Cardiol. 2011;64:385-94.

¹⁰⁸ Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-

year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5

¹⁰⁹ Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R et al. La ecuación ERICE: la nueva ecuación autóctona de riesgo cardiovascular para una población mediterránea envejecida y de bajo riesgo en España. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:205-15

¹¹⁰ Wilkins JT, Ning H, Berry J, Zhao L, Dyer AR, Lloyd-Jones DM. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA*. 2012;308:1795-801.

¹¹¹ Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172-176.

¹¹² Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment. *Heart* 2011;97:689-97.

¹¹³ Criteria Committee, New York Heart Association, Inc. Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis, 6th edition Boston, Little, Brown and Co. 1964, p 114.

¹¹⁴ Long MT, Fox CS. The Framingham Heart Study--67 years of Discovery in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:177-83.

¹¹⁵ Mayans L. Metabolic Syndrome: Insulin Resistance and Prediabetes. *FP Essent*. 2015;435:11-6.

- ¹¹⁶ Popp Switzer M, Elhanafi S, San Juan ZT. Change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17:562.
- ¹¹⁷ Buysschaert M, Medina JL, Bergman M, Shah A, Lonier J. Prediabetes and associated disorders. *Endocrine.* 2015;48:371-93.
- ¹¹⁸ Tai ES, Goh SY, Lee JJ, Wong M, Heng D, Hughes K et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004;27:1728-34.
- ¹¹⁹ Wen CP, Cheng TY, Tsai SP, Hsu HL, Wang SL. Increased mortality risks of prediabetes (impaired fasting glucose) in Taiwan. *Diabetes Care* 2005;28:2756-61.
- ¹²⁰ Impact of impaired Fasting Glucose on Cardiovascular Disease. The framingham Heart Study. *JACC* 2008;51:264-70.
- ¹²¹ Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W et al. Insuline resistance, the metabolic síndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic America Indians:The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:861-867.
- ¹²² Anagnostis P, Majeed A, Johnston DG, Godsland IF. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: is it indeed higher than men? *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R245-55.

¹²³ Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance , but not impaired fasting glucose is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from de Baltimore Longitudinal Study os Aging. *Diabetes* 2004;53:2095-100.

¹²⁴ Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Huang Y et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann Med.* 2014;46:684-92.

¹²⁵ Pértega S, Pita S. Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. *Cad Aten Primaria* 2002;9:30-3

¹²⁶ Assmann G, Cullen P, Chulte H. Simple scoring for calculating the risk os acute coronary events base don the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002;105:310-315.

¹²⁷ Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey:clinical action thresholds. *Am j Clin Nutr.* 2002;76:743-749.

¹²⁸ Stevens J, Mc Clain JE, Truesdale KP. Selection of measures in epidemiologic studies of the consequences of obesity. *Int J Obes* 32 (Suppl 3):S60-S66.

¹²⁹ Canoy D. Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women. *Curr Opin Cardiol* 23:591-598.

¹³⁰ Rodilla E, Costa JA, Martín J, González C, Pascual JM, Redon J. Impact of abdominal obesity and ambulatory blood pressure in the diagnosis of left ventricular hypertrophy in never treated hypertensives. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:235-42.

¹³¹ Dickstein k, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P, Poole-Wilson PhA et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1329.

¹³² Petrie JC, O'Brien ET, Littler WA, de Swiet M. Recommendations on blood pressure measurement. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 293: 611–5.

¹³³ Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine*. 1999;130:461-70.

¹³⁴ Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesteol in plasma without uso of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

¹³⁵ Poole-Wilson PA. History, Definition and Classification of Heart Failure. *Heart Failure*. New York:Churchill Livingstone;1997.p269-~~272~~

¹³⁶ World Health Organization MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease), *J Clin Epidemiol*, 1988; 41:105-114.

¹³⁷ Adams HP Jr, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.

¹³⁸ Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised revision. *J Vasc Surg* 1997;26:517-538.

¹³⁹ Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:476-85.

¹⁴⁰ De Backer G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-10

¹⁴¹ Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-70.

¹⁴² Magalhães ME, Cavalcanti BA, Cavalcanti S. Could pre-diabetes be considered a clinical condition? opinions from an endocrinologist and a cardiologist. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:2.

¹⁴³ Madssen E, Vatten L, Nilsen TI, Midthjell K, Wiseth R, Dale AC. Abnormal glucose regulation and gender-specific risk of fatal coronary artery disease in the HUNT 1 study. *Scand Cardiovasc J.* 2012;46:219-25.

¹⁴⁴ Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1310-7.

¹⁴⁵ Yang Z, Xing X, Xiao J, Lu J, Weng J, Jia W et al. Prevalence of cardiovascular disease and risk factors in the Chinese population with impaired glucose regulation: the 2007-2008 China national diabetes and metabolic disorders study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121:372-4.

¹⁴⁶ Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired Glucose Tolerance, but not Impaired Fasting Glucose, Is Associated With Increased Levels of Coronary Heart Disease Risk Factors. *Diabetes* 2004; 53: 2095-2100.

¹⁴⁷ Rijkeljkhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA, Dekker JM. High Risk of Cardiovascular Mortality in Individuals

With Impaired Fasting Glucose Is Explained by Conversion to Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 332-336.

¹⁴⁸ Tai ES, Goh SY, Lee JJ, Wong M, Heng D, Huges K et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004; 27:1728-34.

¹⁴⁹ Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:140-6.

¹⁵⁰ Yeboah J, Bertoni Ag, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:140-6

¹⁵¹ Mijajlović MD, Aleksić VM, Šternić NM, Mirković MM, Bornstein NM. Role of prediabetes in stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:259-67.

¹⁵² Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Polo Friz H, Grassi G, Giannattasio C et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension*. 2005;45:1072-7.

¹⁵³ Mottillo S, Filion Kb, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1113-32.

¹⁵⁴ Khosravi A, Ahmadzadeh S, Gharipour M, Golshahi J, Sadeghi M, Jozan M et al. Is there any relationship between different phenotypes of metabolic syndrome and cardiovascular mortality rate? *Adv Biomed Res.* 2016;5:185.

¹⁵⁵ Sarrafzadegan N, Gharipour M, Sadeghi M, Nezafati P, Talaie M, Oveisgharan S et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26:286-94

¹⁵⁶ Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargeró G, Ferrero S, Runzo C et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care.* 2004;27:2689-94.

¹⁵⁷ Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet.* 2008;371:1927-35

¹⁵⁸ Potekhin NP, Fursov AN, Chernavskiĭ SV, Sarkisov KA, Gasparian SS. Clinical evaluation of the influence of certain initial status parameters on the development of type 2

diabetes mellitus in patients with metabolic syndrome. Klin Med

(Mosk). 2014;92:73-6.

¹⁵⁹ Fonseca V, Sharma PP, Shah M, Deedwania P. Risk of new-onset diabetes mellitus associated with beta-blocker treatment for hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:799-807.

¹⁶⁰ Karnes JH, Gong Y, Arwood MJ, Gums JG, Hall KL, Limacher MC et al. Alteration in fasting glucose after prolonged treatment with a thiazide diuretic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104:363-9.

¹⁶¹ Shen L, Shah BR, Reyes EM, Thomas L, Wojdyla D, Diem P et al. Role of diuretics, β blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ.* 2013; 347:f6745.

¹⁶² Yoon D, Sheen SS, Lee S, Choi YJ, Park RW, Lim HS. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus: A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5429.

¹⁶³ Jones M, Tett S, Peeters GM, Mishra GD, Dobson A. New-Onset Diabetes After Statin Exposure in Elderly Women: The Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Drugs Aging.* 2017. doi: 10.1007/s40266-017-0435-0.

¹⁶⁴ Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Ruan XZ. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:39982.

¹⁶⁵ Boned Ombuena P, Rodilla Sala E, Costa Muñoz JA, Pascual Izuel JM. Arterial hypertension and prediabetes. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:387-392.

¹⁶⁶ Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, IlanneParikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344: 1343–50.

¹⁶⁷ Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:474-80.

¹⁶⁸ Lip S, Jeemon P, McCallum L, Dominiczak AF, McInnes GT, Padmanabhan S. Contrasting mortality risks among subgroups of treated hypertensive patients developing new-onset diabetes. *Eur Heart J*. 2016;37:968-74.

¹⁶⁹ Llisterri JL, Rodriguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Barrios V et al. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002-2010. *J Hypertens*. 2012;30:2425-31.

¹⁷⁰ Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 258:1887-98.

¹⁷¹ Clement DL, De Buyzere M, De Bacquer D, De Leeuw PW, DUprez DA, Fagard RH et al for the Office versus Ambulatory Blood Pressure (OvA) Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.

¹⁷² Andreadis EA, Papademetriou V, Geladari CV, Kolyvas GN, Angelopoulos ET, Aronis KN. Home, automated office, and conventional office blood pressure as predictors of cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens*. 2017. doi: 10.1016/j.jash.2017.01.009.

¹⁷³ Yano Y, Reis JP, Tedla YG, Goff DC Jr, Jacobs DR Jr, Sidney S et al. Racial Differences in Associations of Blood Pressure Components in Young Adulthood With Incident Cardiovascular Disease by Middle Age: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Cardiol*. 2017. doi: 10.1001/jamacardio.2016.5678.

¹⁷⁴ Ghody P, Shikha D, Karam J, Bahtiyar G. Identifying prediabetes - Is it beneficial in the long run? *Maturitas*. 2015;81:282-6.

¹⁷⁵ Bushman B. Promoting exercise as medicine for prediabetes and prehypertension. *Curr Sports Med Rep*. 2014;13:233-9.