



Original

## Hipertensión arterial y prediabetes

Patricia Boned Ombuena<sup>a</sup>, Enrique Rodilla Sala<sup>a,b</sup>, José Antonio Costa Muñoz<sup>a,b</sup>  
y José María Pascual Izuel<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital de Sagunto, Sagunto, Valencia, España

<sup>b</sup> Área de Ciencias de la Salud, Universidad CEU Cardenal Herrera, Castellón, España

<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 11 de marzo de 2016

Aceptado el 30 de junio de 2016

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Hipertensión arterial  
Estado prediabético  
Síndrome metabólico

#### Keywords:

Arterial hypertension  
Prediabetic state  
Metabolic syndrome

### R E S U M E N

**Fundamento y objetivos:** Valorar los factores que predisponen a la aparición de diabetes en hipertensos. **Pacientes y método:** Estudio longitudinal prospectivo en 2.588 hipertensos no diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa, con una mediana de seguimiento (mediana-intervalo intercuartílico) de 3,4 (1,4-6,8) años, con seguimiento total de 15.053 pacientes/año.

**Resultados:** Treinta y tres (13%) pacientes se convirtieron en diabéticos, con una tasa de conversión de 2,21 (intervalo de confianza del 95% [1,98-2,46]) 100/pacientes año. Se realizó un análisis de regresión de Cox con los factores que modificaban la aparición de diabetes. Al inicio del seguimiento los tres componentes del síndrome metabólico (excluyendo los valores de presión arterial y de glucemia) HR 1,69 (intervalo de confianza del 95%, 1,36-2,09), los antecedentes familiares de diabetes HR 1,49 (intervalo de confianza del 95%, 1,20-1,85) y especialmente la glucemia basal 110 mg/dl HR 7,84 (intervalo de confianza del 95%, 5,99-10,29) eran los factores más importantes para la aparición de la diabetes. Ni las variaciones de peso ni el tratamiento con estatinas, betabloqueantes o diuréticos durante el seguimiento mostraron un incremento del riesgo, solo el buen control de la presión arterial al final del estudio redujo el riesgo de evolución a diabetes HR 0,74 (intervalo de confianza del 95%, 0,61-0,91).

**Conclusiones:** En hipertensos los factores que predisponen a la aparición de diabetes se pueden identificar fácilmente al inicio del seguimiento: ser obeso, tener antecedentes familiares de diabetes y una glucemia  $\geq 110$  mg/dl multiplican notablemente el riesgo de ser diabético en unos pocos años.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Arterial hypertension and prediabetes

### A B S T R A C T

**Background and objectives:** The aim of this study was to assess the factors related to new diabetes in hypertensive.

**Patients and methods:** This prospective follow-up study involved 2588 non-diabetic, hypertensive patients. The total follow-up was 15053 patient-years with a median of 3.4 years (interquartile interval 1.4-6.8).

**Results:** During the follow-up 333 (13%) patients had new diabetes, with a conversion rate of 2.21 (95% confidence interval [CI], 1.98-2.46) 100/patients/year. In a Cox proportional hazard model including baseline characteristics and modifications during the follow up the three components of metabolic syndrome (excluding blood pressure and glucose values) HR 1.69 (95% CI, 1.36-2.09), family history of diabetes HR 1.49 (95% CI, 1.20-1.85) and baseline blood glucose  $\geq 110$  mg/dl HR 7.84 (95% CI, 5.99-10.29) were the most important factors related to new diabetes. Weight variation during the follow up, and statins, beta-blockers or diuretic treatment did not increase the risk of new diabetes, blood pressure control at the end of study reduce the risk HR 0,74 (95% CI, 0.61-0.91).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pascual.jma@gva.es (J.M. Pascual Izuel).

**Conclusions:** In hypertensive non-diabetic patients in primary prevention the factors related to new diabetes can easily identified at the beginning of follow up. Being obese, with family history of diabetes, and glucose values  $\geq 110$  mg/dl dramatically increase the risk of developing new diabetes.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad global en nuestro entorno, y la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM) son dos de los principales factores de riesgo cardiovascular que favorecen la aterosclerosis y sus principales complicaciones como el ictus, cardiopatía isquémica y enfermedad arterial periférica<sup>1</sup>.

La HTA y la DM coexisten con frecuencia debido a que comparten factores etiológicos y patogénicos comunes<sup>2</sup>. Además la HTA predispone a la aparición de DM, e incluso la prehipertensión se asocia a mayor incidencia de DM en el tiempo<sup>3</sup>.

El diagnóstico de DM se realiza tras la detección de valores de glucosa, en ayunas o tras un test oral de tolerancia a la glucosa, o valores de HbA1c, elevados perfectamente determinados y establecidos<sup>4</sup>. Los mismos test se emplean para establecer el concepto de prediabetes, como un estadio intermedio del metabolismo de la glucosa, que predispone claramente a la aparición clínica de DM. El diagnóstico de prediabetes tiene un gran interés en la población hipertensa<sup>5</sup>, 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<sup>6</sup>.

El objetivo del presente estudio es 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.

## Pacientes y método

### Estudio

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo de seguimiento de una cohorte de pacientes hipertensos atendidos en la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular (Servicio de Medicina Interna) del Hospital de Sagunto (Conselleria de Sanitat, Valencia) con el diagnóstico de hipertensión arterial.

### Pacientes

Se incluyó a todos los pacientes hipertensos atendidos de forma consecutiva desde el 1-01-2001 hasta el 31-03-2013, que reunían los siguientes criterios de inclusión: a) edad  $>18$  años y menor de 75; b) tener unas cifras de presión arterial sistólica (PAS) clínica  $\geq 140$  mmHg o presión arterial diastólica (PAD) clínica  $\geq 90$  mmHg en tres mediciones sucesivas durante un mes de seguimiento, o estar recibiendo tratamiento antihipertensivo en la valoración inicial; c) tener como mínimo un año de seguimiento completo en el estudio. Los criterios de exclusión del estudio fueron: a) hipertensión secundaria de cualquier tipo; b) presentar enfermedad neoplásica, sistémica o insuficiencia hepática o insuficiencia renal (filtrado glomerular  $<30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, o proteinuria clínica); c) insuficiencia cardíaca (clases III y IV de *New York Heart Association*); d) tener historia previa de cardiopatía isquémica o antecedentes de

enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica; e) estar recibiendo fármacos hipoglucemiantes, o estar diagnosticado previamente, o ser diagnosticado de diabetes mellitus en la visita inicial. Se recogieron de forma informatizada, respetándose la confidencialidad marcada por la Ley Orgánica 15/1999, los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos. El estudio se realizó de acuerdo con las normas de buena práctica clínica y el Comité de Investigación del Hospital de Sagunto que lo aprobó y controló. Todos los pacientes dieron el consentimiento al inicio del estudio.

Tamaño muestral: en base a las hazard ratio obtenidas en estudios previos con el síndrome metabólico (SM)<sup>7</sup> con un riesgo relativo de 1,5 para una proporción de pacientes expuestos al factor de riesgo estudiado de un 30%, con un nivel de significación del 5% y una potencia del 80%, y asumiendo una proporción de censuras del 90%, el tamaño muestral mínimo sería de 2.273 pacientes<sup>8</sup>.

### Examen clínico y métodos

A todos los pacientes se les realizó al inicio del seguimiento una historia clínica completa y una exploración física que incluyó entre otros, el peso corporal (kg), talla (cm) y cálculo del índice de masa corporal (IMC) (calculado como el peso en kg dividido por la talla expresado en metros al cuadrado) y medición del perímetro de cintura (cm).

La presión arterial (PA) clínica fue medida con el paciente sentado tras cinco min de reposo siguiendo las indicaciones de la *British Hypertension Society*<sup>9</sup>. Se realizó una determinación analítica a todos los pacientes, por la mañana tras ocho h de ayuno, que permitió valorar los principales parámetros bioquímicos. Entre otros se midieron la glucemia basal en ayunas y los valores de HbA1c. El filtrado glomerular estimado se calculó mediante la fórmula abreviada de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)<sup>10</sup>. Estos datos se recogieron de forma estandarizada en una base de datos para calcular su riesgo cardiovascular (RCV) global basándonos en la función de *Systematic Coronary Risk Evaluation* calibrada (SCOREc)<sup>11</sup> (en menores de 40 años se calculó el riesgo proyectando la edad a 40 años, en mayores de 65 años se estimó el riesgo como si la edad fuera 65).

Se diagnosticó de SM a los pacientes que cumplían los criterios del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*<sup>12</sup>.

### Seguimiento y diseño del estudio

Después de 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 en su estilo de vida, con incremento del ejercicio y seguir una dieta pobre en grasa saturadas y con bajo contenido en sal. A los que presentaban un  $IMC \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, se les dio además instrucciones escritas para seguir una dieta hipocalórica. Estos consejos e indicaciones se repitieron en cada una de las visitas sucesivas durante el seguimiento.

Cuando se requirió la prescripción de fármacos antihipertensivos (diuréticos, betabloqueadores, calcioantagonistas, inhibidores

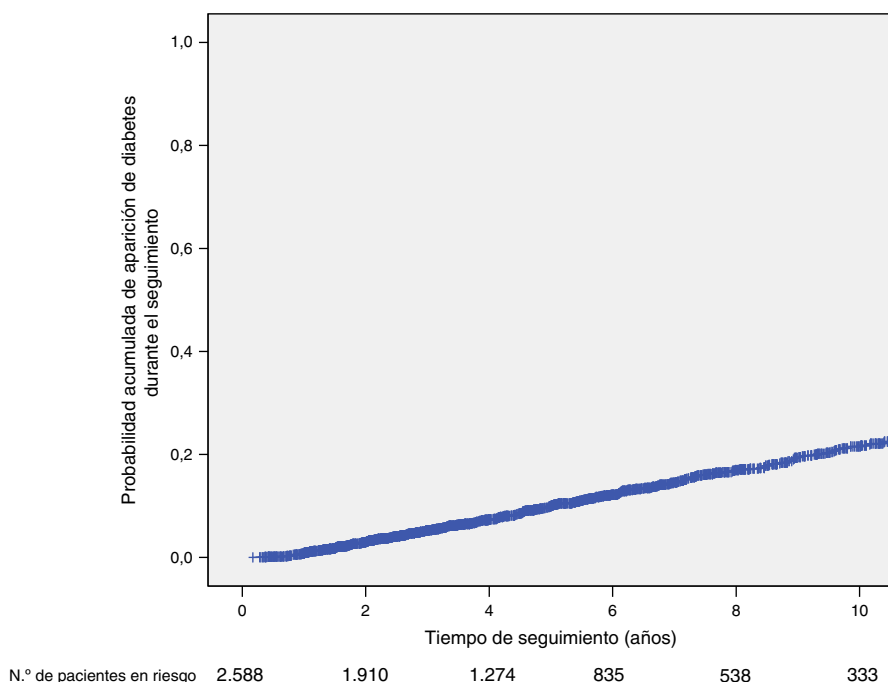


Figura 1. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento de la cohorte.

de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores 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 mmHg. En el análisis del impacto de los distintos fármacos en la aparición de diabetes se requirió que un fármaco determinado debía de ser prescrito al menos un año completo para su valoración.

El diagnóstico de la diabetes durante el seguimiento se realizó cuando los pacientes presentaban: a) valores de glucemia basal repetidos en dos ocasiones  $\geq 126$  mg/dl, b) valores de glucemia  $\geq 200$  mg/dl con clínica sugestiva, c) valores de Hb A1C  $\geq 6,5\%$  o acudir a 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.

#### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar si siguen una distribución normal y como mediana e intervalo intercuartílico (IIC) si no lo hacen. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes. La normalidad de las variables se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación intergrupos se utilizó la "t" de Student. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba  $\chi^2$  y se expresa como la diferencia de proporciones. El número de nuevos episodios diabéticos se expresa como número de diabetes por 100 pacientes-año. 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 se estimó mediante regresión de Cox, expresándose como hazard ratio y calculándose sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

El análisis estadístico para este estudio se ha realizado utilizando el paquete SPSS versión 15.0 y para valorar la variación de variables producidas en el tiempo de seguimiento se utilizó el STATA/SE 8.0 para Windows. Se ha asumido la significación estadística si  $p < 0,05$ .

#### Resultados

Durante el periodo de estudio se valoraron en la Unidad 4.512 pacientes. Se excluyeron, al inicio del seguimiento, 556 pacientes por antecedentes de ECV, 523 por tener diabetes mellitus en la visita de inicio, 163 por enfermedades sistémicas concomitantes y 585 por no permanecer un año como mínimo en seguimiento en la unidad, por lo que el análisis final del estudio se incluyeron 2.588 pacientes (94% caucásicos) cuyas características principales se muestran en la tabla 1. Tenían una edad media (DE) de 53 (14) años y el 54% eran mujeres. El 54% estaban recibiendo al inicio tratamiento con fármacos antihipertensivos y el 10% con estatinas. El 38% eran obesos ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y el 31% presentaban SM. El 27% tenían antecedentes familiares de diabetes mellitus, con unos valores de glucemia (mediana-IIC) de 98(91-106) mg/dl. El 65% tenían un bajo riesgo cardiovascular según SCOREc.

#### Aparición de nueva diabetes

Durante el seguimiento 333 (13%) pacientes se convirtieron en diabéticos, con una tasa de conversión de 2,21(IC 95%; 1,98-2,46) 100/pacientes año (fig. 1). El tiempo de seguimiento (mediana-IIC) fue de 3,4 (1,4-6,8) años, con seguimiento total de 15.053 pacientes-año.

#### Factores iniciales que se asocian a la aparición de diabetes en el tiempo

Los pacientes que se convirtieron en diabéticos al compararlos con el resto de hipertensos al inicio del estudio (tabla 2) presentaban más edad, peor perfil lipídico con valores superiores de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos y 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

**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 <sup>2</sup>	81 (12)
Peso, media (DE), kg	77,8 (15,6)
IMC, media (DE), kg/m <sup>2</sup>	29,3 (5,0)
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) n (%)	989 (38)
Síndrome metabólico, n (%)	810 (31)
Pacientes con tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	1405 (54)
Fumadores, n (%)	494 (19)
Tratamiento con estatinas, n (%)	266 (10)
Antecedentes de diabetes en familiares de 1.º 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)

C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RCV: riesgo cardiovascular calculado según SCORE a los 10 años. Bajo <1%, moderado ≥ 1% y <5%, alto ≥5%.

Los resultados se expresan como media y desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartílico (IIC).

**Tabla 2**  
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 (%)	1.225 (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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	29,0 (4,9)	31,5 (5,0)	-2,5 (-3,1 a -1,9)	0,001**
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) n (%)	799 (36)	190 (58)	-22 (-16 a -28)	0,001**
Síndrome metabólico, n (%)	622 (28)	187 (56)	-28 (-23 a -34)	0,001*
Pacientes tratados con fármacos antihipertensivos en la visita inicial, n (%)	1.170 (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 1.º grado, n (%)	586 (26)	113 (34)	-8 (-2 a -14)	0,003*
RCV según SCORE calibrada				
RCV según SCORE calibrada, bajo, n (%)	1.450 (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*

C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; IC: intervalo de confianza; IIC: intervalo intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RCV: riesgo cardiovascular calculado según SCORE a los 10 años. Bajo <1%, moderado ≥ 1% y <5%, alto ≥5%.

Los resultados se expresan como media y desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartílico (IIC).

\* Diferencia de proporciones.

\*\* t de Student.

(101-117) mg/dl fueron también claramente superiores a la del resto de hipertensos 96 (90-104) mg/dl (mediana-IIC).

Las características basales que se asociaban a mayor probabilidad de desarrollar diabetes se muestran en las [tablas 3A y 3B](#). En el análisis univariado la edad, obesidad, el perímetro de cintura y los valores de C-HDL y 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).

Al inicio del estudio 427 pacientes tenían una glucemia ≥ 110 mg/dl, de este grupo 169 (40%) 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.

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

**Peso.** Durante el seguimiento, y a pesar de las indicaciones terapéuticas los pacientes hipertensos ganaron peso con una media (DE) de 0,84 (0,1) kg (p = 0,001). Los pacientes que evolucionaron a diabetes ganaron más peso 2,0 (0,2) kg 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).



**Tabla 3A**  
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 <sup>2</sup> )	2,49	2,00–3,10	0,001
Perímetro de cintura ( $\geq$ 88 mujer, $\geq$ 102 varón)	2,51	2,02–3,13	0,001
C-HDL bajo (< 35 varón, < 40 mujeres)	1,46	1,01–2,10	0,042
TG elevados (>150 mg/dl)	1,72	1,37–2,14	0,001
Filtrado glomerular (MDRD) ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,33	1,01–1,76	0,043
Antecedentes familiares de diabetes	1,59	1,27–2,00	0,001
Glucemia basal (mg/dl)	1,10	1,09–1,11	0,001

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

**Tabla 3B**  
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 <sup>2</sup> )	2,06	1,65–2,58	0,001
SM 3	2,59	1,51–4,46	0,001
Filtrado glomerular (MDRD) ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,96	0,71–1,29	0,767
Antecedentes familiares de diabetes	1,80	1,42–2,30	0,001
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; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; 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.

**Tratamientos.** Al finalizar el estudio el 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 finalizar el estudio los valores de PA sistólica de los pacientes diabéticos fueron superiores a 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 mmHg 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 4), 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  $\geq$  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, betabloqueadores 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 4**  
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
Género (masculino)	1,12	0,91–1,37	0,281
Obesidad (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 (100–109 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 PA durante el seguimiento (<140/90 mmHg)	0,74	0,61–0,91	0,003
Tratamiento con betabloqueadores 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-3: síndrome metabólico incluye tres parámetros del SM (perímetro de cintura elevado, cifras de triglicéridos elevados y colesterol ligado a proteínas de alta densidad bajo) excluyendo los valores de glucemia y presión arterial.

## 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 en hipertensos de edad media la tasa de conversión a diabetes mellitus en el tiempo fue de 2,2/100 pacientes-año, claramente superior al de la población general<sup>13,14</sup>. 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.

Los pacientes hipertensos que desarrollan diabetes en el tiempo, tienen en nuestro estudio un incremento de los FRCV en la valoración inicial, pero el dato más significativo es un incremento de la glucemia  $\geq$  110 mg/dl (HR = 6,8). 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.

El SM es un buen marcador de RCV y de la aparición de diabetes y su importancia para identificar pacientes de alto RCV se ha señalado en numerosos estudios<sup>7,15</sup>. No obstante en nuestra población hipertensa si 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  $\geq$  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.

Los cambios en el estilo de vida son prioritarios en el tratamiento de los pacientes con RCV, especialmente en prevención primaria.

Diversos estudios prospectivos de intervención han demostrado la eficacia de estas medidas en pacientes con riesgo de padecer diabetes<sup>16,17</sup>. 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 adherencia<sup>18</sup>. 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.

El efecto de los diversos fármacos antihipertensivos (especialmente diuréticos y betabloqueadores) en el metabolismo hidrocarbonado es bien conocido<sup>19</sup>, en nuestro estudio el tratamiento farmacológico tuvo escaso impacto en la aparición de diabetes. Es necesario destacar no obstante ciertos aspectos de nuestro estudio: en primer lugar no era un estudio randomizado en el tratamiento por lo que es probable que existiera un sesgo inicial en la prescripción de fármacos antihipertensivos (menos betabloqueadores o diuréticos en pacientes con más obesidad), y en segundo lugar 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. Sin embargo 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, en número de pacientes y años de seguimiento es escaso para obtener alguna conclusión<sup>20</sup>. 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  $\geq 110$  mg/dl, multiplica notablemente el riesgo de ser diabético en unos pocos años, independientemente del riesgo cardiovascular de un individuo calculado según el SCOREc. Es posible que estos pacientes hipertensos con prediabetes, ya que se convierten en diabéticos con el tiempo, tengan mayor riesgo cardiovascular real y padezcan más complicaciones cardiovasculares, pero esta cuestión debe abordarse en futuros estudios prospectivos.

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 aparición. 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.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón 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.
2. 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.
3. 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;342:905–12.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 suppl 1:S67–74.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Pértega S, Pita S. Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. *Cad Aten Primaria*. 2002;9:30–3.
9. 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.
10. 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. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–70.
11. 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.
12. Grundy SM, Cleeman JJ, 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.
13. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657–70.
14. 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.
15. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:635–43.
16. 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.
17. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka 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.
18. 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.
19. 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;342:905–12.
20. 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.