



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

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

Doctorado 3139

TESIS DOCTORAL

**Incidencia y predictores clínicos de diabetes tipo 2 en una
población de pacientes con hipertensión arterial.**

Raquel Segovia Portolés

Licenciada en Medicina

Bajo la dirección de los profesores:

Dr. D. José M^a Pascual Izuel

Dr. D. Enrique Rodilla Sala

Tutor:

Dr. D Enrique Santos Olmeda

Febrero 2024

Don **José María Pascual Izuel**, Doctor en Medicina, Médico Especialista en Medicina Interna y Profesor Titular del Departament de Medicina de la Universitat de València, Don **Enrique Rodilla Sala**, Doctor en Medicina, Médico Especialista en Medicina Interna y Profesor asociado de Medicina en la Universidad CEU Cardenal Herrera, Moncada, Valencia y Don **Enrique Santos Olmeda** Doctor en Medicina, Médico Especialista en Cardiología y Profesor asociado del Departament de Medicina de la Universitat de València.

Certifican que **Raquel Segovia Portolés**, licenciada en Medicina por la Universitat de València, ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo de investigación titulado” **Incidencia y predictores clínicos de diabetes tipo 2 en una población de pacientes con hipertensión arterial.**”, el cual posee la suficiente calidad científica para optar al Grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia, a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman la presente en Valencia, a 8 de febrero de 2024.

Fdo.: Dr. D. José María Pascual Izuel

Fdo.: Dr. D. Enrique Rodilla Sala.

Fdo.: Dr D. Enrique Santos Olmeda

AGRADECIMIENTOS

A Quique, mi marido, por su gran apoyo y ánimo en la realización de esta tesis, porque sin su orientación esto no hubiera sido posible.

A mis hijos Lucía y Quique, por la paciencia y el tiempo robado.

A mis padres, que siempre me apoyaron en la consecución de mi carrera, y que me han ayudado a poder dedicar tiempo a este proyecto.

Quiero expresar mi especial agradecimiento a mis directores de tesis, el Dr. José M^a Pascual Izuel, por apoyarme y guiarme en el objetivo de este proyecto, y 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, porque sin su ayuda hubiese sido imposible finalizar este proyecto.

A Zuri Montalar Mendoza por su colaboración en el desarrollo de este proyecto.

ÍNDICE

ÍNDICE

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS.....	
ÍNDICE TABLAS Y FIGURAS	
1. INTRODUCCIÓN	21
1.1 Importancia de la hipertensión arterial	23
1.2. La diabetes mellitus tipo 2 como problema de salud pública	28
1.3. Relación entre hipertensión arterial y diabetes tipo 2	34
1.4. Variables de interés en la asociación entre hipertensión arterial y diabetes tipo 2	36
1.4.1. Prediabetes	36
1.4.2. Obesidad	39
1.4.3. Inflamación	42
1.4.4. Metabolismo lipídico y tratamiento hipolipemiente	44
1.4.5. Insuficiencia renal	49
1.4.6. Tratamientos farmacológicos antihipertensivos ...	51
1.5. Importancia de las enfermedades cardiovasculares como problema de salud pública	53
2. OBJETIVOS.....	63

3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	67
3.1. Diseño del estudio	69
3.1.1. Ámbito del estudio	69
3.1.2. Población del estudio	70
3.3.1. Seguimiento	72
3.2. Definición de eventos	73
3.3. Variables	77
3.3.1 Datos de filiación	77
3.3.2 Variables antropométricas.....	77
3.3.3. Antecedente de riesgo cardiovascular	78
3.3.4. Presión arterial clínica.....	80
3.3.5. Variables bioquímicas en plasma.....	81
3.3.6. Modelos de predicción de riesgo cardiovascular...	84
3.4 Análisis estadístico.....	86
3.4.1. Análisis descriptivo.....	86
3.4.2. Comparación entre grupos.....	86
3.4.3. Análisis de probabilidad de diabetes y de primer evento cardiovascular en el seguimiento.....	87
3.4.4. Nivel de significación.....	88

3.4.5. Tamaño muestral.....	89
4. RESULTADOS.....	91
4.1 Análisis descriptivo de la población a estudio	93
4.2. Incidencia de diabetes tipo 2 en la cohorte a estudio.....	101
4.2.1. Incidencia de nuevo diagnóstico de diabetes tipo 2.....	101
4.2.2. Características basales de los pacientes en relación a la incidencia o no de nuevo diagnóstico de diabetes tipo 2 en el seguimiento	103
4.2.3 Probabilidad acumulada de diabetes tipo 2 en distintos subgrupos predefinidos de interés.....	106
4.3. Variables asociadas con el riesgo de diabetes tipo 2 de nueva aparición	114
4.3.1. Variables asociadas con el riesgo de nuevo diagnóstico de diabetes tipo 2 en el seguimiento en el análisis univariable	114
4.3.2. Variables asociadas con el riesgo de nueva aparición de diabetes tipo 2 en el análisis multivariable..	117
4.4. Diabetes tipo 2 de nueva aparición y eventos cardiovasculares en el seguimiento.	119
4.4.1. Análisis descriptivo de eventos cardiovasculares en el seguimiento	119

4.4.2. Análisis descriptivo de eventos cardiovasculares en base a nuevo diagnóstico de diabetes tipo 2 en el seguimiento	122
4.4.3. Análisis descriptivo de eventos cardiovasculares en base a otras variables de interés	125
4.4.4 Variables asociadas con el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento en el análisis univariable.....	129
4.4.5 Diabetes mellitus tipo 2 y riesgo de eventos cardiovasculares en el análisis multivariable.....	131
5. DISCUSIÓN	135
5.1. Incidencia de diabetes tipo 2 en la hipertensión arterial.....	139
5.2. Variables asociadas con el riesgo de diabetes mellitus tipo 2	145
5.2.1. Prediabetes y riesgo de diabetes tipo 2.....	146
5.2.2 Obesidad y riesgo de diabetes tipo 2.....	150
5.2.3. Inflamación y riesgo de diabetes tipo 2	153
5.2.4. Influencia de los tratamientos farmacológicos en el riesgo de diabetes tipo 2	159
5.3. Riesgo cardiovascular asociado a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.....	170

5.4. Limitaciones.....	173
6. CONCLUSIONES.....	177
7. BIBLIOGRAFÍA GENERAL.....	183

LISTA DE ABREVIATURAS.

ADA: *American Diabetes Association.*

C-HDL: colesterol ligado a proteínas de alta densidad.

CIE-9: clasificación Internacional de las Enfermedades.

C-LDL. colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019

CV: cardiovascular

DE: desviación estándar.

FGR: filtrado glomerular renal

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

HbA1c: hemoglobina glicosilada.

HR: *hazard ratio.*

HTA: hipertensión arterial.

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: insuficiencia cardiaca

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

IL: interleucina

IMC: índice de masa corporal.

INE: instituto nacional de estadística.

OMS: organización mundial de la salud.

P25-P75: percentil25-percentil75.

PA: presión arterial.

PCR: proteína C-reactiva.

RCV: riesgo cardiovascular.

SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*.

UHTAyRV: unidad de hipertensión y riesgo vascular.

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Causas de mortalidad en España en el año 2022.

Tabla 2. Causas de mortalidad en España por sexos en el año 2022.

Tabla 3. Características basales de la población a estudio.

Tabla 4. Características de la población a estudio en relación a la presencia o no de prediabetes.

Tabla 5. Características de la población a estudio en relación a un nuevo diagnóstico de Diabetes tipo 2 durante el seguimiento.

Tabla 6. Variables asociadas con el riesgo de nuevo diagnóstico de Diabetes tipo 2 en el seguimiento en el análisis univariable.

Tabla 7. Variables asociadas con el riesgo de Diabetes tipo 2 en el análisis multivariable.

Tabla 8. Causas de primer evento cardiovascular en el seguimiento.

Tabla 9. Incidencia de eventos cardiovasculares en función de diagnóstico de nueva Diabetes tipo 2 o no en el seguimiento.

Tabla 10. Eventos cardiovasculares en función del diagnóstico basal de prediabetes.

Tabla 11. Características basales de los pacientes en función de la incidencia de un primer evento cardiovascular en el seguimiento.

Tabla 12. Variables asociadas con el riesgo de evento cardiovascular en el análisis univariable.

Tabla 13. Variables incluidas en el modelo multivariable para el riesgo de un primer evento cardiovascular en el seguimiento.

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Evolución de diabetes en España.

Figura 2. . Evolución de diabetes en España por sexos.

Figura 3. . Evolución de la diabetes mellitus en España a lo largo de los últimos 30 años.

Figura 4. Factores potencialmente asociados con el riesgo de diabetes tipo 2 en la hipertensión arterial.

Figura 5. Principales causas de muerte en España en el año 2022.

Figura 6. Diagrama de la población a estudio.

Figura 7. Curva de probabilidad acumulada de incidencia de nuevo diagnóstico de diabetes tipo 2.

Figura 8: Curvas de probabilidad acumulada de incidencia de diabetes tipo 2 en función de la presencia o no de prediabetes.

Figura 9. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes en función de la edad.

Figura 10. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes en función de la presencia o no de obesidad.

Figura 11. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según los valores de PCR.

Figura 12. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según la presencia de antecedentes familiares de diabetes.

Figura 13. Probabilidad acumulada de diabetes en función del sexo.

Figura 14. Probabilidad acumulada de muerte por todas las causas.

Figura 15. Probabilidad acumulada de presentar un primer evento cardiovascular en el seguimiento.

Figura 16. Curvas de probabilidad acumulada de incidencia de un primer evento cardiovascular en función de nuevo diagnóstico de diabetes tipo 2 en el seguimiento.

Figura 17. Curvas de probabilidad acumulada de primer evento cardiovascular en base a la presencia o no de prediabetes

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Importancia de la hipertensión arterial.

La presión arterial (PA) elevada es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (CV) y muerte a nivel mundial.¹ En España, la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en población adulta oscila entre el 33 y el 43%, y aumenta con la edad, de tal forma que en personas mayores de 65 años supera el 60%.² Por tanto, es la enfermedad crónica más frecuente en España y un motivo muy frecuente de demanda asistencial sanitaria. De acuerdo a los datos del estudio ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España), realizado en una amplia muestra de la población española, afecta al 33,3% de la población, siendo conocedores del diagnóstico de HTA solamente el 59,4% de los pacientes, el 78,8% siguen tratamiento farmacológico y únicamente el 48,5% están controlados entre aquellos que son conocidos y tratados (22% de todas las personas hipertensas).⁴ Otros estudios en población atendida en consultas médicas reportan cifras entre 42,6 y 47,4% en mayores de 18 años, de los cuales únicamente entre 30 y 50% tiene las cifras de PA controladas.⁵ Existe a su vez una gran diferencia en el conocimiento, tratamiento y control de la PA entre diferentes países o

áreas geográficas. España es uno de los países con peores tasas de control adecuado de la PA en pacientes con HTA entre los países desarrollados y de nuestro entorno.⁶

La PA es una variable que se distribuye de forma aproximadamente normal o gaussiana en la población, mientras que la relación entre la PA y el desarrollo de enfermedad CV es continua y lineal a partir de cifras $> 115/75$ mmHg.³ Existe una relación continua entre el incremento de la PA y el riesgo de ictus, enfermedad coronaria, o insuficiencia cardíaca (IC). Por cada elevación de PA sistólica de 20 mmHg o de PA diastólica de 10 mmHg se dobla el riesgo de un infarto agudo de miocardio (IAM) o ictus fatal.² La HTA es responsable de cerca de 10 millones de fallecimientos al año en el mundo.⁷ Por tanto, la HTA debe ser reconocida precozmente y el riesgo CV (RCV) de las personas con HTA debe ser evaluado y tratado de forma adecuada.

La HTA se asocia frecuentemente a la presencia de otros factores de RCV como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad, la dislipemia o el tabaquismo. El RCV de una persona con HTA por tanto no es uniforme, sino que depende de factores tales como el tiempo de evolución de la HTA, el grado

de control de la misma, los factores de RCV asociados, el daño de órganos diana, la predisposición genética o las comorbilidades. Para una evaluación global del RCV en los pacientes con HTA las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2018 propusieron la aplicación de las tablas SCORE ((*Systematic Coronary Risk Evaluation*)), que estimaban el riesgo de presentar un evento aterosclerótico fatal a 10 años, pero con la limitación de que no tenían en cuenta los eventos no fatales y no eran aplicables a la población de >65 años.¹ En el año 2021, se publicó la actualización de las Guías de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología, que en lugar de la tabla SCORE recomiendan la utilización en personas con HTA de la tabla SCORE2.⁸ La tabla SCORE2 evalúa el riesgo tanto de eventos ateroscleróticos fatales como no fatales a 10 años, y es aplicable hasta los 69 años de edad, pudiendo emplearse la escala SCORE2-OP para pacientes ≥ 70 años. Las variables que permite estimar el RCV mediante las ecuaciones de SCORE2 o SCORE2-OP son las cifras de PA, la edad, el sexo, la presencia o no de tabaquismo y los valores de colesterol no-HDL. Aunque otros documentos de consenso como por ejemplo en Estados Unidos recomiendan otras ecuaciones de riesgo, el hecho de haberse desarrollado en población europea, pudiendo adaptarse al perfil de RCV de las diferentes áreas

geográficas (por ej. España), y su facilidad de uso, son ventajas para el uso generalizado de las tablas SCORE2 en los pacientes con HTA en nuestro medio. Las mencionadas Guías de Prevención CV de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021 recomiendan la aplicación de ecuaciones SCORE2/SCORE-OP con un grado de recomendación I nivel de evidencia A.⁸ En personas con PA normal-alta o HTA grado 1 la aplicación de las ecuaciones de riesgo puede ser particularmente importante de cara a iniciar tratamiento farmacológico antihipertensivo. En HTA grado 2 o 3 el tratamiento debe iniciarse independientemente del RCV, pero la estratificación de riesgo puede ser importante en otros aspectos del manejo y la evaluación de los pacientes.¹

Un aspecto importante a la hora de estratificar el riesgo de eventos CV en pacientes con HTA en práctica clínica es que no es una evaluación estática, sino que diversas intervenciones terapéuticas o cambios dinámicos de las variables pueden modificar el RCV de los pacientes. Así pues, el abandono del tabaquismo, el control adecuado y tratamiento de la cifras de PA y/o del colesterol no-HDL tienen un impacto beneficioso en el RCV. En cambio, otras circunstancias pueden empeorar el RCV y situar de entrada al paciente con HTA en un perfil de alto o muy alto RCV. Un ejemplo es la identificación de

daño en órgano diana. El daño de órgano diana supone un estadio intermedio entre los factores de RCV y la enfermedad CV manifiesta y son un importante determinante adverso del RCV. Por ejemplo la presencia de albuminuria o la caída del filtrado glomerular renal (FGR) sitúan al paciente con HTA en un perfil de alto o muy alto RCV, con las implicaciones terapéuticas que eso conlleva.^{1,8} Las Guías de Práctica Clínica recomiendan evaluar la función renal y la presencia o no de albuminuria a todos los pacientes con HTA, junto a realización de un electrocardiograma (y ecocardiograma si alteraciones electrocardiográficas) y fondo de ojo si HTA de grado ≥ 2 .¹ Otro aspecto importante es la aparición de nuevos factores asociados de RCV, y quizás el más importante de ellos sean las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. El desarrollo de DM2 en un paciente con HTA también sitúa al paciente en un escenario de al menos moderado-alto RCV y tiene importantes implicaciones tanto en la afectación de órganos diana como en el pronóstico de los pacientes.

La HTA y la DM2 son dos entidades estrechamente relacionadas desde un punto de vista clínico, dado que comparten factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos comunes.⁹

La presente Tesis Doctoral tiene como objetivo evaluar las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la HTA, analizando la incidencia de DM2 de nueva aparición, los factores asociados a su desarrollo, así como las implicaciones desde el punto de vista pronóstico de dicho diagnóstico.

1.2. La diabetes mellitus tipo 2 como problema de salud pública

La 10ª Edición del Atlas de la Diabetes de la *International Diabetes Federation* reveló que hay unos 5,1 millones de adultos en España que viven con diabetes. Esto supone que el número de personas con diabetes se ha incrementado en España en un 42% desde el 2019.¹⁰ La prevalencia de la diabetes en España ha alcanzado el 14,8%. Afecta a uno de cada siete adultos y es la segunda tasa más alta de Europa. Además, el gasto sanitario relacionado con la diabetes en España ha alcanzado los 15.500 millones de dólares, lo que sitúa el país en la lista de los diez primeros países en cuanto al gasto sanitario relacionado con la diabetes.¹⁰

La DM2 supone por tanto otro importante problema de salud pública. El 30,3% de las personas que viven con diabetes en España no

están diagnosticadas.¹¹ Cuando la diabetes no se detecta o no se trata adecuadamente, puede causar complicaciones graves y potencialmente mortales, como la cardiopatía isquémica o la IC, un accidente cerebrovascular, una insuficiencia renal, ceguera o la amputación de miembros inferiores. Estas complicaciones sin duda reducen de forma drástica la calidad y la esperanza de vida y aumentan los costes sanitarios.¹²

Globalmente, el 90% de las personas con diabetes presentan DM2.¹⁰ El aumento del número de personas con DM2 se debe a una compleja interacción de factores socioeconómicos, demográficos, medioambientales y genéticos. Entre los principales factores que contribuyen a ello se encuentran la urbanización, el envejecimiento de la población, la disminución de los niveles de actividad física y el aumento de los niveles de sobrepeso y obesidad.¹⁰⁻¹² Desde un punto de vista epidemiológico, y para sintetizar la importancia y magnitud de la DM2 como problema de salud pública actual, es necesario recordar las conclusiones de la 10ª Edición del Atlas de la Diabetes:

- Uno de cada diez adultos (537 millones) en todo el mundo vive actualmente con diabetes. Se prevé que la cifra total aumente a 643 millones (11,3%) en 2030 y a 783 millones (12,2%) en 2045.
- Uno de cada once adultos (61 millones) en Europa vive con diabetes.
- Se calcula que globalmente hay 240 millones de personas que viven con diabetes sin diagnosticar, siendo en Europa unos 22 millones.
- Se estima que globalmente la diabetes causará un gasto sanitario de 966.000 millones de dólares en 2021. Esto representa un aumento del 316% en 15 años. En Europa el coste asciende a 189.000 millones de dólares, un 20% de la cifra global.
- Excluyendo los riesgos de mortalidad asociados a la pandemia de la enfermedad por coronavirus del año 2019 (COVID-19), se estima que aproximadamente 6,7 millones de adultos habrán fallecido como consecuencia de la diabetes, o de sus complicaciones, en 2021. Esta cifra supone el 12,2% de las muertes mundiales por todas las causas. Europa representa el 2% (111.000) del total de muertes relacionadas con la diabetes.

- 541 millones de adultos, es decir, el 10,6% de los adultos del planeta, padecen intolerancia a la glucosa, lo que les sitúa en un alto riesgo de desarrollar DM2. Más de una de cada diez personas (55 millones) afectadas por la intolerancia a la glucosa viven en Europa.

Ante estos datos hay mucho margen de mejora en la prevención, identificación y tratamiento precoz de la DM2.

Dada la importancia de la HTA y la DM2, es de especial interés las implicaciones fisiopatológicas y consecuencias deletéreas de la combinación de ambas patologías. En el contexto de la HTA por ejemplo, la prevención y la detección precoz de la DM2 en pacientes con HTA debería ser una prioridad asistencial, y es el foco de investigación en la presente tesis doctoral.

Figura 1. Evolución de la diabetes mellitus en España a lo largo de los últimos 30 años (Fuente: Ministerio de Sanidad)

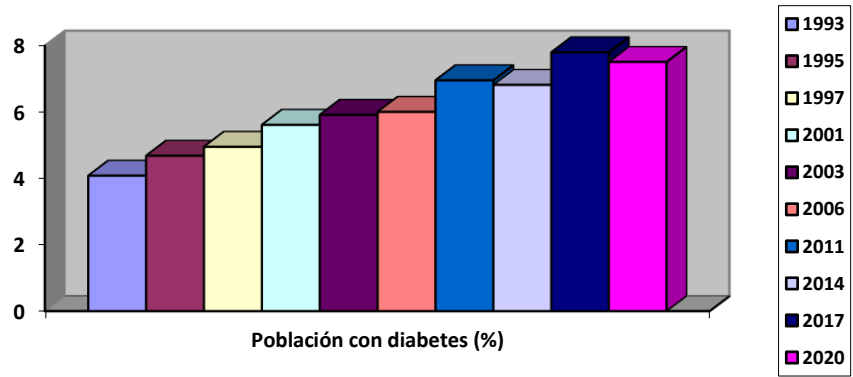


Figura 2. Evolución de la diabetes mellitus en España por sexos (Fuente: Ministerio de Sanidad)

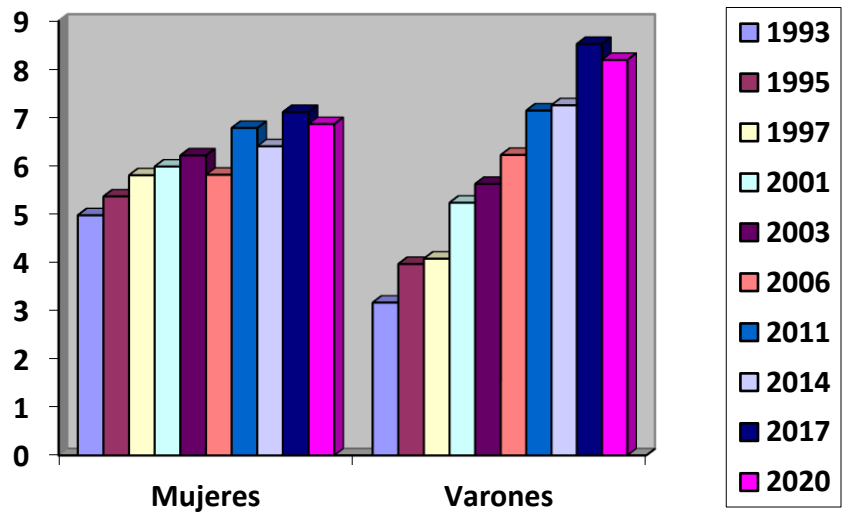
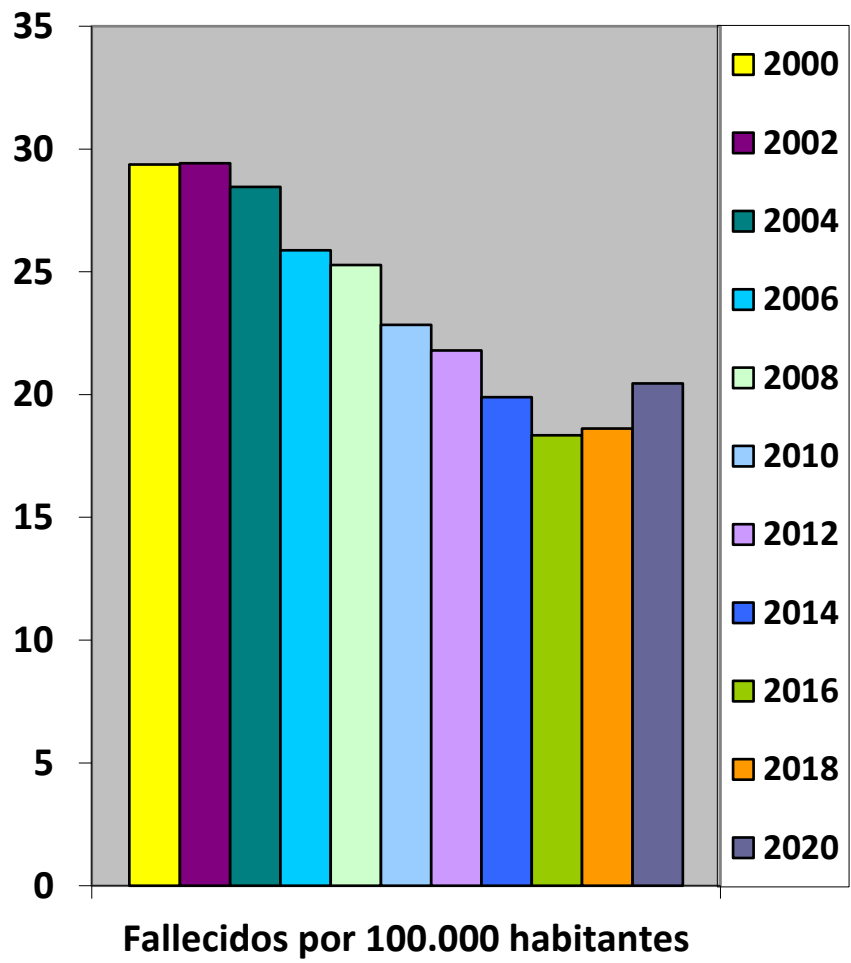


Figura 3. Fallecidos por diabetes mellitus en España (Fuente: Ministerio de Sanidad)



1.3. Relación entre hipertensión arterial y diabetes tipo 2.

La HTA y la DM2 son dos de las patologías crónicas y de los factores de RCV más prevalentes. La HTA y la DM2 comparten factores de riesgo causales y mecanismos fisiopatológicos, tales como la insulinoresistencia, la activación del eje sistema renina-angiotensina o la activación del sistema nervioso simpático, por lo que frecuentemente coexisten.^{1,9,12} En Europa, el 80% de los hombres y el 87% de mujeres con DM2 tienen historia de HTA.¹³ Esta relación es bidireccional, y un porcentaje importante de pacientes con HTA también tienen alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. El diagnóstico de HTA incrementa por 3 veces el riesgo de presentar una DM2 de nueva aparición con respecto a personas con cifras normales de PA.¹⁴ La presencia de DM2 tiene importantes consecuencias en el paciente con HTA, asociándose a mayor daño de órganos diana, a un control más difícil de las cifras de PA y mayor HTA refractaria y a un peor pronóstico desde el punto de vista CV.^{1,8,15} Un nuevo diagnóstico de DM2 en la HTA por tanto sitúa al paciente en un escenario de al menos alto RCV, con lo que los objetivos y las herramientas terapéuticas de deben intensificar al máximo.⁸ La HTA en coexistencia con la DM2 tiene además otras particularidades clínicas,

siendo más frecuente la elevación de la PA sistólica, una mayor onda de pulso, una mayor variabilidad de la PA, los patrones no-dipper o la hipotensión ortostática.¹⁶ Sin embargo, así como en el caso de DM2 se recomienda de forma estricta en las Guías de Práctica Clínica la monitorización y la detección precoz de la HTA, no existen recomendaciones tan claras sobre la detección precoz y la búsqueda activa de la DM2 de nueva aparición en personas con HTA.^{1,8,12,17}

Dado el impacto y las implicaciones tanto clínicas como desde el punto de vista pronóstico de la DM2 en la HTA consideramos del máximo interés investigar la incidencia de DM2 de nueva aparición en personas con HTA en nuestro medio y evaluar los factores asociados a ese diagnóstico y las implicaciones desde el punto de vista pronóstico. Conocer los factores de riesgo asociados a un nuevo diagnóstico de DM2 podría ayudar a realizar una búsqueda más activa de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en el perfil de pacientes con HTA que mayor riesgo presentan, así como diseñar estrategias de prevención y tratamiento para intentar disminuir la incidencia de DM2 en la HTA.

1.4. Variables de interés en la asociación entre hipertensión arterial y diabetes tipo 2.

1. 4. 1. Prediabetes

El estado de prediabetes clásicamente está asociado con un mayor riesgo de progresión a DM2. En un estudio realizado en más de 2.500 pacientes con HTA, la glucemia basal alterada en ayunas fue el factor de riesgo más intensamente asociado con un nuevo diagnóstico de DM2 en la evolución.¹⁸ En España, según datos del estudio Di@bet.es, un 14,8% de la población padece algún tipo de prediabetes, glucemia basal alterada (110-125mg/dl) 3,4%; intolerancia a la glucosa 9,2% y ambas 2,2%, después de ajustarlas por edad y sexo.¹¹

En HTA, la presencia de prediabetes se asocia a un aumento de la presión de onda de pulso, a una mayor prevalencia de patrón no-dipper, a un peor control de la PA y una mayor disfunción endotelial e inflamación.¹⁹ Por tanto, la detección precoz de la prediabetes debería ser una estrategia a implementar en práctica clínica diaria, especialmente en

personas con HTA, dados los aspectos deletéreos de la combinación de ambas patologías y el riesgo de progresión a la DM2 establecida.

La detección de diabetes y prediabetes mediante un cuestionario específico (test de FINDRISC) y/o la determinación de la glucemia basal en pacientes de riesgo permiten detectar los pacientes con riesgo de progresión de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. La intervención sobre los estilos de vida puede reducir la progresión a diabetes o hacer retroceder un estado prediabético a la normalidad y es una intervención coste-efectiva. Algunos fármacos, como la metformina, también se han mostrado eficaces en reducir la progresión a diabetes aunque no son superiores a las intervenciones no farmacológicas.²⁰

La prediabetes se asocia a un mayor riesgo de desarrollar DM2 pero la progresión es evitable. 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 glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa.²¹ Aquellos con glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa simultáneamente presentan el doble de probabilidades de desarrollar DM2, que quienes tienen solo una de las dos

situaciones. Sin embargo, es posible retroceder de un estado prediabético a la normalidad. Se ha demostrado que durante un período de 3-5 años, alrededor del 25% de los individuos progresan a DM2, el 25% retornan a un estado normal de tolerancia a la glucosa y el 50% permanece en el estado prediabético.²²

Diversos estudios han evaluado el impacto de la prediabetes en el RCV. Los resultados son algo discordantes en la literatura. En algunos estudios no se ha reportado una asociación independiente entre las cifras de glucemia basal en estado de prediabetes y el aumento del RCV o la mortalidad.²³⁻²⁹ En otros estudios se han encontrado diferencias en el RCV asociado a la prediabetes en función de si se trata de la combinación de intolerancia a la glucosa y glucemia basal aumentada o de una de ellas aislada.³⁰ Asimismo, otros estudios atribuyen diferencias en el RCV asociado a la prediabetes en función del sexo.³¹ 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 glucemia basal alterada de 2003 con respecto a la de 1997 en relación a la predicción de enfermedad CV o DM2.

En el escenario de la HTA, el diagnóstico de prediabetes sí que puede tener especial interés, dado que se ha reportado que la combinación de HTA con prediabetes parece aumentar significativamente el RCV.^{32,33} La prediabetes es un factor clásico de progresión a DM2, con lo que será valorada en la presente tesis doctoral. Su identificación puede ser importante dado que cambios el estilo de vida y ciertos fármacos pueden modificar la aparición de prediabetes o DM2 y, en consecuencia modificar el RCV global de estos pacientes.³⁴⁻³⁶

1.4.2 Obesidad

La obesidad es otra patología frecuentemente asociada a la HTA, y además clásicamente asociada a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, mediante vías fisiopatológicas de insulinoresistencia, activación neurohormonal e inflamación, entre otras. Así pues, en algunas series hasta un 75% de las personas con HTA presentan sobrepeso y/o obesidad.³⁷

Los pacientes con HTA y obesidad presentan habitualmente un peor control de las cifras de PA y una mayor prevalencia de HTA

refractaria.³⁷ En el estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m² precisaron más tratamientos farmacológicos y tuvieron una menor probabilidad de óptimo control de la PA.³⁸ Además, tanto el sobrepeso como la obesidad se asocian a un incremento del riesgo de eventos CV.^{8,37}

La obesidad es un claro factor de riesgo para la DM2, siendo frecuente la progresión de la intolerancia hidrocarbonada a la DM2 establecida en las personas con obesidad. En la actualidad, la prevalencia de obesidad y de DM2 está creciendo de forma importante en la gran mayoría de países desarrollados.^{8,10,37} De forma interesante, cuando se evalúa el incremento de nuevos casos de DM2 ajustado por el IMC, se observa que únicamente la prevalencia de DM2 aumenta en los grupos de pacientes con sobrepeso y/o obesidad, sugiriendo que gran parte del aumento de la prevalencia actual de DM2 se debe al incremento de la prevalencia de la obesidad, de hecho, el 82% de los pacientes con DM2 tienen sobrepeso u obesidad.³⁹

Datos recientes muestran que probablemente, más allá del IMC, es la adiposidad visceral el factor clave en la gran mayoría de mecanismos fisiopatológicos y aspectos deletéreos asociados a la obesidad. Diversos estudios muestran un peor control de las cifras de PA y mayor afectación de órganos diana en relación a la cantidad de grasa visceral.^{37,40}

Los hábitos de vida saludable, la intervención dietética y de ejercicio físico tienen un indudable beneficio en la obesidad. Además, terapias como los análogos del receptor GLP-1 o la cirugía bariátrica tienen un indudable beneficio en la pérdida de peso y en un menor riesgo de progresión a DM2 en las personas con obesidad. Estas terapias además han mostrado beneficio en reducción de cifras de PA.⁴¹ En un metaanálisis, la reducción de las cifras de PA sistólica y diastólica asociadas con una pérdida de peso de 5,1 kg fueron de 4,4 y 3,6 mmHg, respectivamente.⁴²

La pérdida de peso es un factor determinante en la prevención de la DM2. Incluso pequeños cambios de peso pueden tener un impacto importante en alcanzar objetivos de prevención de DM2 y prevención CV.^{43,44}

En la presente tesis doctoral evaluaremos el papel que la obesidad puede tener en el riesgo de DM2 de nueva aparición en pacientes con HTA y su asociación con el riesgo de eventos CV.

1.4.3. Inflamación.

La inflamación promueve el daño a las células endoteliales, la fibrosis y la progresión de la enfermedad aterosclerótica, y por lo tanto, desempeña un papel vital en la progresión y patogénesis de las enfermedades CV.⁴⁵ Existe una evidencia creciente tanto en estudios clínicos como en modelos experimentales sobre la importancia de la inflamación crónica en patologías como la HTA y la DM2.⁴⁶⁻⁴⁸

De todos los mediadores de inflamación gran parte de la evidencia científica proviene de la proteína C-reactiva (PCR). La PCR es una proteína sintetizada por los hepatocitos en respuesta a la activación del eje de las interleucinas (IL) 1 y 6.⁴⁹ Es un biomarcador subrogado de inflamación, ampliamente disponible y utilizado en práctica clínica. Estudios epidemiológicos y prospectivos de cohortes han reportado de forma independiente una relación entre los niveles de PCR y la

aterosclerosis sistémica, con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, IAM, isquemia, aterogénesis y muerte súbita cardíaca⁵⁰⁻⁵⁴

La producción de PCR puede ser desencadenada por muchos cambios metabólicos y factores inflamatorios asociados con el desarrollo de DM2, como aumento de glucosa en sangre, adipocinas, y ácidos grasos libres.⁵⁵ Así pues, diversos estudios han demostrado la producción de interleucinas proinflamatorias por parte de los adipocitos, condicionando una mayor insulinoresistencia y disfunción de las células β , estableciendo un nexo entre la obesidad y los mecanismos fisiopatológicos asociados a la prediabetes y DM2 con la inflamación crónica. Así pues, pacientes con DM2 muestran valores más elevados de PCR que aquellos sin alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Hace 20 años se describió por primera vez que los pacientes con PCR elevada tenían un mayor riesgo de DM2, independiente de otros factores de riesgo establecidos, de tal forma que pacientes con PCR >4,2 mg/L tenían 3 veces mayor riesgo que aquellos con PCR indetectable.⁵⁶ Desde entonces, diversos estudios han mostrado una asociación entre los valores de PCR y el riesgo de presentar DM2 de nueva aparición, aunque algunos resultados publicados han sido

contradictorios.⁵⁷⁻⁵⁹ Además, un mayor nivel de la PCR representa un predictor de mortalidad, complicaciones vasculares y progresión de la enfermedad cardiovascular en diabéticos^{47,59}

De forma complementaria, pacientes con HTA muestran también valores elevados de PCR. En la HTA la inflamación crónica se ha asociado con la disfunción endotelial, mayor rigidez arterial, un peor control de las cifras de PA y mayor daño de órgano diana.^{50,60} Muy pocos estudios han evaluado el rol de la PCR en el riesgo de DM2 de nueva aparición, pero algunos datos muestran que la inflamación crónica podría constituir un factor de riesgo independiente para el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con HTA,^{61,62} aspecto que será evaluado en la presente tesis doctoral.

1.4.4. Metabolismo lipídico y tratamiento hipolipemiente.

El metabolismo lipídico tiene una gran importancia en la evaluación del riesgo CV en pacientes con HTA o DM2. Así pues, existe una clara asociación entre valores elevados de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) o colesterol no-HDL y el riesgo

de eventos CV y mortalidad.⁶³ El beneficio de añadir una estatina al tratamiento antihipertensivo quedó demostrado en estudios como el ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm*), y la evidencia actual respalda de forma sólida el tratamiento con estatinas en pacientes con HTA de alto o muy alto riesgo CV.^{1,64} Así pues, en las Guías de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2021 se recomienda el tratamiento con estatinas con una clase recomendación clase 1 para obtener un valor de c-LDL menor a 55 mg/dl o disminución del 50% del c-LDL en pacientes con muy alto riesgo; menor de 70mg/dl en pacientes con riesgo alto y menor de 100 mg/dl en aquellos con riesgo moderado, sin objetivos concretos para pacientes de bajo riesgo.⁸ Sin embargo, un aspecto controvertido del uso de estatinas en prevención primaria es que diversos estudios han mostrado un mayor riesgo de DM2 en pacientes que reciben estatinas. Así pues, un metanálisis de 13 ensayos clínicos aleatorizados reportó un incremento del riesgo del 9% de DM2 de nueva aparición en pacientes que tomaban estatinas en un plazo de 4 años.⁶⁵ Sin embargo, no todos los estudios han mostrado resultados consistentes y el riesgo parece diferir entre las diferentes estatina, siendo mayor para

estatinas de alta potencia que estatinas de potencia baja o intermedia.^{66,67}

Se ha descrito que factores más allá del tipo de estatina, como la presencia de alteraciones basales del metabolismo hidrocarbonado, la adiposidad visceral, el síndrome metabólico o la edad pueden aumentar el riesgo diabetogénico de las estatinas.^{65,68}

En líneas generales, se considera que el riesgo diabetógeno de las estatinas es bajo en términos absolutos y el beneficio en reducción de eventos CV sin duda parece compensar la posible inducción o progresión de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, con lo que se recomienda que en pacientes con moderado-alto RCV o aquellos con enfermedad CV establecida la actitud terapéutica no debe cambiar, aunque es un aspecto que para algunos autores sigue siendo motivo de controversia.^{68,69} Dado que no hay mucha evidencia en el perfil concreto del paciente con HTA y dado su frecuente uso en práctica clínica, en la presente tesis doctoral hemos querido evaluar también el potencial riesgo de nueva DM2 asociado al uso de estatinas en práctica clínica diaria en nuestro medio en pacientes con HTA

Los pacientes con HTA y DM2 o síndrome metabólico tienen además un perfil particularmente deletéreo de dislipemia aterogénica,

caracterizado por valores elevados de triglicéridos y lipoproteínas ricas en TG y valores bajos de colesterol ligado a proteínas de alta densidad (c-HDL).⁷⁰ Estos parámetros se han visto que se asocian de manera independiente y significativa con el riesgo de eventos CV en pacientes con HTA y/o DM2, incluso de forma más intensa que los valores de c-LDL o en pacientes que alcanzan objetivo de c-LDL en tratamiento con estatinas de alta potencia, como expresión de riesgo residual.⁷¹

El C-HDL es un factor de riesgo clásicamente considerado como protector frente al desarrollo futuro eventos CV a través de múltiples mecanismos que incluyen el transporte inverso del colesterol, el efecto antiinflamatorio y el efecto antioxidante.⁷² Varios estudios han analizado la relación entre el C-HDL y el riesgo CV.⁷³⁻⁷⁵ En un estudio de Cooney MT 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.⁷⁶ Sin embargo el metabolismo del c-HDL un aspecto muy complejo, dado que también valores elevados de C-HDL se asocian a mayor RCV, siendo probablemente la disfunción de las

moléculas C-HDL un factor clave en este escenario clínico.⁷⁷ No hay evidencia todavía de que la intervención terapéutica sobre estos parámetros lipídicos reduzca el riesgo de eventos CV, pero sigue siendo una línea de investigación con las nuevas terapias hipolipemiantes en desarrollo.

De forma interesante, parámetros como las moléculas remanentes de colesterol elevadas se han asociado con un mayor riesgo de DM2 en población general.⁷⁸ Estas moléculas pueden al degradarse y metabolizarse por la lipoprotein lipasa producir ácidos grasos libres y monoacilgliceroles capaces de producir una reacción proinflamatoria asociada con la adiposidad visceral y la insulinoresistencia, así como con disfunción endotelial.^{79,80} Así pues, estas moléculas se pueden asociar con un mayor riesgo de aparición y/o progresión de HTA o DM2.⁸¹ Por tanto el potencial rol de estas moléculas en el riesgo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la HTA y su potencial modificación con intervenciones terapéuticas dirigidas sin duda es un aspecto y una línea de investigación muy interesante para el futuro.

1.4.5 Insuficiencia renal.

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es también un importante problema de salud pública. Según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) diseñado para conocer la prevalencia de la ERC en España, actualizados en 2018, aproximadamente el 15% de la población adulta sufre algún grado de ERC. La prevalencia de ERC fue del 15,1% (IC95%: 14,3-16,0). La ERC fue más frecuente en varones (23,1% vs. 7,3% en mujeres), según aumentaba la edad (4,8% en sujetos de 18-44años, 17,4% en sujetos de 45-64años, y 37,3% en sujetos ≥ 65 años), y en sujetos con enfermedad cardiovascular (39,8% vs. 14,6% en sujetos sin enfermedad cardiovascular); todas las comparaciones con $p < 0,001$.⁸² La HTA y la DM2 son dos de los factores que globalmente tienen un mayor impacto en el riesgo de ERC en población general.^{83,84} La asociación de factores de RCV tiene un impacto considerable en el riesgo de ERC, con un aumento progresivo desde el 10,4 al 52,3% en sujetos con 2 a 8-10 FRCV (p de tendencia $< 0,001$).⁸² Esta enfermedad se asocia a una importante morbi-mortalidad CV, así como costes económicos muy significativos.

El desarrollo de ERC tiene un impacto deletéreo en el pronóstico CV de los pacientes con HTA y/o DM2. La presencia de signos de ERC reclasifica el RCV de los pacientes con DM2, y de acuerdo a las Guías de Prevención Cardiovascular los pacientes con ERC son considerados de al menos alto RCV.⁸ Entre los mecanismos que se postulan para explicar el aumento de la incidencia de ECV está la coexistencia de múltiples factores de RCV asociados tales como obesidad, perímetro de cintura aumentado, dislipemia, HTA o tabaquismo, todos ellos asociados con el aumento absoluto de RCV en población general.⁸⁵ Además, el FGR desciende gradualmente y muestra una tendencia con el aumento de los factores de riesgo de síndrome metabólico. Aunque no existe una clara asociación descrita entre la ERC y el riesgo de DM2 en la HTA, por los aspectos previamente comentados sí que puede ser una variable importante a la hora de evaluar el riesgo CV de los pacientes con HTA y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, por lo que su análisis se incluirá en la presente tesis doctoral.

1.4.5. Tratamientos farmacológicos antihipertensivos.

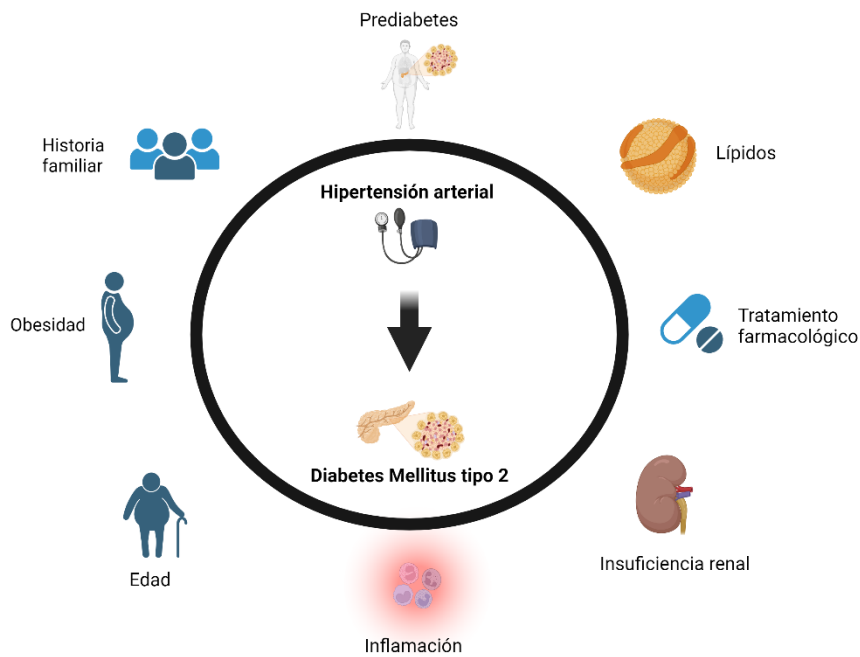
Más allá de las estatinas, el tratamiento farmacológico de los pacientes también puede tener influencia en el riesgo de presentar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Así pues, clásicamente se ha descrito que algunos tratamientos antihipertensivos, como por ejemplo los bloqueadores del sistema renina-angiotensina podrían tener un papel protector sobre la incidencia de DM2. En cambio, otros fármacos como los diuréticos o los betabloqueantes podrían inducir un mayor riesgo de desarrollo o progresión de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.⁸⁶⁻⁸⁸ Las Guías de Práctica Clínica del año 2018 establecían la recomendación de tener precaución con el uso de betabloqueantes en pacientes con prediabetes o síndrome metabólico,¹ pero en las últimas recomendaciones los betabloqueantes vuelven a situarse como una posible alternativa de tratamiento antihipertensivo de primera línea, lo cual puede aumentar el número de pacientes con HTA que reciban este grupo farmacológico en práctica clínica.⁸⁹ Las implicaciones que puede tener esta recomendación desde el punto de vista de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con HTA es desconocida. En el estudio de Ombuena-Boned et al, pese a la

evidencia previamente descrita, el tratamiento con betabloqueantes no se asoció a mayor riesgo de DM2.¹⁸

Por tanto, en la presente tesis doctoral hemos querido evaluar si existe asociación o no entre el tratamiento con este grupo farmacológico y la DM2 de nueva aparición en nuestra cohorte de pacientes con HTA.

Otros factores clásicamente asociados al riesgo de DM2 de nueva aparición son los antecedentes familiares de diabetes o la edad avanzada. En la figura 4 se resumen los factores potencialmente asociados al riesgo de DM2 en pacientes con HTA.¹²

Figura 4. Factores potencialmente asociados con el riesgo de DM2 en la HTA



1.5. Importancia de las enfermedades cardiovasculares como problema de salud pública.

Las enfermedades CV son la primera causa de muerte en nuestro país y uno de los principales problemas de salud en el mundo.^{90,91}

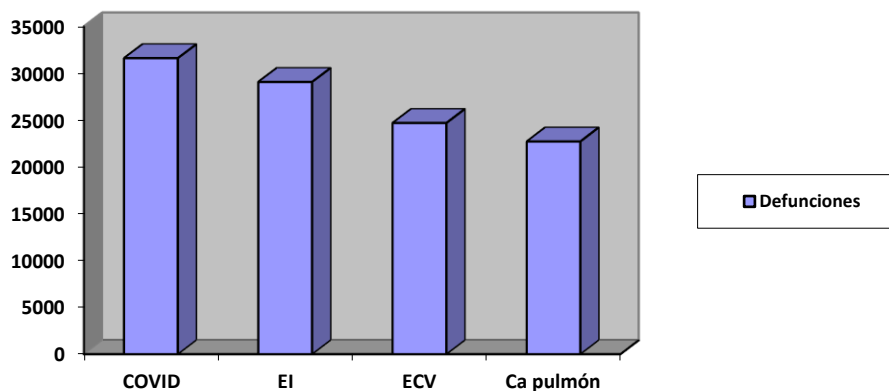
En el año 2022, las enfermedades CV se mantuvieron como segunda causa de muerte en España, tras COVID-19 identificado, con un 16% del total. Las enfermedades isquémicas del corazón supusieron dentro de este grupo la principal causa, con un total de 28.697 fallecidos. Destacan también las enfermedades cerebrovasculares con 24.558 y la IC con 20.606, lo que supuso un leve descenso del 0,1% respecto al año anterior. Tras las enfermedades CV, los tumores, concretamente de pulmón, constituyeron la segunda causa de muerte en España y, en tercer lugar, se encontraron las enfermedades del sistema respiratorio con un 11.1% de las muertes durante dicho año. Por sexo, en el año 2022 fallecieron 229443 mujeres, con una variación anual de 4,7 y 233.690 hombres con un 1% más que el año previo.⁹⁰

Tabla 1: Causas de mortalidad en España en el año 2022 (Datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (<http://ine.es>)). Elaboración propia.

Causas	Defunciones
COVID-19	31606
EIC	29068
ECV	24688
Cáncer pulmón	22712

Abreviaturas: COVID-19-: Enfermedad por coronavirus del 2019;
 ECV: enfermedades cerebrovasculares; EI: enfermedades isquémicas del corazón.

Figura 5. Principales causas de muerte en España en el año 2022 (Datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (<http://ine.es>)). Elaboración propia.



Abreviaturas: Ca: cáncer; COVID: enfermedad por coronavirus del 2019; ECV: enfermedades cerebrovasculares; EI: enfermedades isquémicas del corazón.

Tabla 2: Causas de mortalidad CV por sexos en el año 2022 (Datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (<http://ine.es>)). Elaboración propia.

	Hombres	Mujeres
EI	17981	11087
ECV	10842	13846
IC	8175	12409

Abreviaturas: ECV: enfermedades cerebrovasculares; EI: enfermedades isquémicas del corazón; IC: insuficiencia cardiaca.

Las enfermedades CV afectaron a ambos géneros de manera similar, con diferencias. En el caso de las mujeres, las dos principales causas de muerte fueron las enfermedades cerebrovasculares y la IC. 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 17.589 fallecimientos, seguida de cerca por COVID-19 y los tumores en tercer lugar, siendo concretamente el cáncer de bronquios y pulmón el que supuso un 16.726 fallecimientos (si bien dichas muertes disminuyeron un 0,2% respecto al año anterior).⁹⁰

En el caso concreto de la HTA existe amplia experiencia basada en numerosos ensayos clínicos del beneficio de la evaluación del RCV y de las medidas encaminadas a disminuir este riesgo. 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 PA sistólica, entre 140 y 159 mmHg y/o diastólica, de 90-99 mmHg) y RCV bajo o moderado, dado que el tratamiento no farmacológico se ha mostrado insuficiente.^{1,89} Un análisis del estudio FEVER (*Felodipine Event Reduction*) demostró la reducción de las complicaciones CV a 10 años en pacientes sin enfermedad CV ni DM2 mediante tratamiento antihipertensivo.⁹² El objetivo de tratamiento es una PA menor de 140/90 mmHg.^{1,89} Según las Guías de Práctica Clínica de 2018 en personas < 65 años se podría mantener la PA sistólica entre 120-129, con una PA diastólica < 80 mmHg, pero no < 70 mmHg. En el caso de pacientes con DM2, la Guía de la *American Diabetes Association* (ADA) de 2023 establece como objetivo óptimo una PA diastólica de 80 mmHg apoyado en los estudios HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) y UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study Group*) mientras el objetivo de PA

sistólica es menor a 130mmHg, siendo esta una recomendación apoyada en los resultados de los estudios PROGRESS (*perindopril protection against recurrent stroke study*), INVEST (*INternational VERapamil SR-Trandolapril Study*) y ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*).⁹³⁻⁹⁸ El estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) mostró posibles efectos adversos asociados a la reducción de la PA sistólica por debajo de 120 mmHg durante el tratamiento intensivo.⁹⁹ Sin embargo, un meta-análisis publicado posteriormente sigue encontrando beneficios del tratamiento intensivo antihipertensivo.¹⁰⁰

La DM2 es un importante factor de riesgo de morbimortalidad CV, independiente de otros factores de riesgo clásicos. Muchos estudios epidemiológicos han identificado la relación progresiva entre la hiperglucemia y la aparición de eventos CV.^{8, 12, 101,102} Sin embargo, el umbral necesario a alcanzar en la reducción de la glucemia basal o de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) empleando fármacos es, de nuevo, algo confuso. Así pues, por ejemplo el estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) evaluó si un objetivo más estricto (terapia intensiva frente a terapia convencional) de niveles de HbA1c <6%

podría reducir el riesgo de un evento CV en pacientes con DM2 y HbA1c >7,5% y factores de RCV asociados.¹⁰³⁻¹⁰⁴ 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.^{103, 104} Se ha hipotetizado que la mayor tasa de hipoglucemias con insulino terapia y los fármacos hipoglucemiantes que entonces se empleaban en práctica clínica pueda ser la responsable de la falta de beneficio del control metabólico estricto.^{12, 93}

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 varios factores de riesgo y trasladar estos resultados a unas tablas que estiman el riesgo que el paciente tiene de presentar un primer evento CV en un determinado periodo de tiempo. A partir de este riesgo, el médico debe decidir qué medidas ha de utilizar en cada paciente concreto. Ese cálculo sirve de guía para la utilización de fármacos que pueden reducir el riesgo del paciente de presentar un primer evento CV, 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. Así pues, como se mencionó previamente, las Guías de Práctica Clínica recomiendan la aplicación de las tablas SCORE2 y SCORE-OP para una mejor discriminación del riesgo de eventos CV en pacientes con HTA.⁸ Es preciso insistir en el uso correcto de estas tablas de riesgo ya que estudios en práctica clínica diaria nos muestran la infrautilización de estas. 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 CV.¹⁰⁵ Además, es poco frecuente que se trate a los pacientes en función de ese riesgo, y, de los tratados, menos de la mitad de ellos alcanzan objetivos terapéuticos.¹⁰⁶

En general, las cohortes utilizadas para calcular el RCV y de la de SCORE en particular, se basan en los factores de riesgo basales para predecir futuros eventos CV pero pocas veces se realiza una evaluación dinámica del RCV, teniendo en cuenta los cambios en el tratamiento o los cambios del perfil de RCV de los pacientes durante su historia natural. Por tanto, un aspecto interesante a valorar es como la aparición de nuevos factores de RCV establecidos en la evolución de los pacientes puede tener impacto en el riesgo de presentar un futuro evento CV. En este sentido,

uno de los aspectos a evaluar en la presente tesis doctoral es el impacto que la DM2 de nueva aparición durante el seguimiento puede tener en el riesgo de eventos CV mayores en una población de pacientes con HTA.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de la presente tesis es determinar la incidencia acumulada de DM2 de nueva aparición en nuestro medio en una cohorte de pacientes con HTA sin DM2 basal ni enfermedad CV conocida.

Como objetivos secundarios se va a tratar de identificar:

- Las variables que se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de nueva aparición de DM2 en pacientes con HTA, especialmente en el ámbito del metabolismo glucémico y lipídico, de variables antropométricas, de la inflamación sistémica y del tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante.
- Determinar la morbi-mortalidad cardiovascular en la misma cohorte de pacientes con HTA en práctica clínica diaria, sin DM2 basal ni enfermedad CV conocida al inicio.
- Evaluar los factores de riesgo predictivos independientes de eventos CV en esta cohorte con foco específico sobre las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, distinguiendo entre los trastornos basales y la DM2 de nueva aparición.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Estudio observacional longitudinal prospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de HTA, sin antecedentes conocidos de enfermedad CV y sin diabetes en la Unidad de HTA y RCV (UHTAyRV) del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Sagunto. La HTA se definió como la presencia de cifras persistentes de PA sistólica ≥ 140 mmHg y/o PA diastólica ≥ 90 mmHg, de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica.¹

3.1.1. Ámbito del estudio

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, del Centro de Especialidades “Virgen del Puig”, de las consultas externas del propio hospital, desde el Servicio de Urgencias o tras un 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.

3.1.2. Población del estudio

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con HTA atendidos de forma consecutiva en la UHTAyRV del Hospital de Sagunto desde el 13/03/1991 y el 23/03/2023, que cumplieran los siguientes criterios: a) edad comprendida entre los 18 y los 75 años; b) cifras de PA sistólica clínica ≥ 140 mmHg y/o de PA diastólica clínica ≥ 90 mmHg en tres mediciones sucesivas durante un mes de seguimiento, o estar recibiendo tratamiento antihipertensivo en la valoración inicial; c) tener un tiempo de evolución y 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.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico en la visita inicial de DM2 según el criterio del *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, así como aquellos que se encontraran recibiendo fármacos antidiabéticos o insulinoterapia.¹⁰⁷

Asimismo, se excluyeron los pacientes que en la visita inicial tenían: a) HTA secundaria de cualquier tipo; b) enfermedad neoplásica, sistémica o insuficiencia hepática o renal (FGR<30 ml/min/1,73m² o proteinuria clínica); c) IC (clases III y IV de la *New York Heart Association*); 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 los que fuera necesaria una evaluación y tratamiento particulares y específicos con independencia del RCV. De este modo, quedaron excluidos los pacientes con colesterol total ≥ 320 mg/dl; aquellos con c-LDL ≥ 240

mg/dl; aquellos con cifras de triglicéridos > 400 mg/dl; o aquellos con una PA sistólica ≥ 180 mmHg o una PA diastólica ≥ 110 mmHg.

3.1.3. Seguimiento

Tras la valoración inicial, los pacientes fueron seguidos ambulatoriamente en la UHTAyRV con una cadencia mensual hasta su estabilización clínica y optimización terapéutica, pasando entonces a una cadencia de visitas anuales ambulatorias. 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 $IMC \geq 25$ Kg/m², 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 o 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 DM2 se requirió que un fármaco determinado hubiera sido prescrito al menos un año completo para su valoración.

3.2. Definición de eventos.

Para calcular la incidencia de DM2 se consideró el tiempo desde la primera visita a la UHRV hasta la aparición de criterios de DM2, censurándose el seguimiento al hacerse diabéticos o en la última visita a la UHTAyRV.

El diagnóstico de DM2 se realizó de acuerdo a las recomendaciones de las sociedades científicas, cuando los pacientes presentaban alguno de los siguientes criterios:

- a) valores de glucemia basal repetidos en dos ocasiones
 ≥ 126 mg/dl.
- b) valores de glucemia ≥ 200 mg/dl junto a clínica cardinal de diabetes.

c) valores de HbA1C $\geq 6,5\%$

d) Acudir a una de las consultas de revisión recibiendo nuevo tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina prescrito por un facultativo, en cuyo momento cesó su seguimiento dentro de la cohorte.

El diagnóstico de la prediabetes se realizó cuando los pacientes presentaban: glucemia basal= 101-125 mg/dl; o HbA1C= 5,7-6,4%, de acuerdo a los criterios de la ADA.⁹³

Por otro lado, para calcular la incidencia de eventos CV se consideró el tiempo desde la primera visita a la UHTAyRV hasta que se produjo el primer evento CV o el fallecimiento del paciente. Se consideró el diagnóstico de muerte CV como aquella que incluye: muerte súbita, muerte por IC, muerte por otras causas CV (incluyendo IAM, ictus, arritmias malignas, etc...), o muerte de causa desconocida. En caso contrario, la causa fue considerada como no CV.

Dentro de eventos CV fueron considerados: a) la cardiopatía isquémica incluyéndose el IAM o angina de pecho registrados en informes clínicos y demostrados mediante pruebas complementarias, así

como la revascularización coronaria; b) la IC congestiva con evidencia objetiva de afectación cardíaca ya sea funcional o estructurales;¹⁰⁸ c) diagnóstico clínico de accidente isquémico transitorio, así como el diagnóstico confirmado por neuroimagen de ictus de origen aterotrombótico, cardioembólico, hemorrágico, lacunar, de otras etiologías o de etiología indeterminada.^{109,110}

En cada visita periódica a la UHTAyRV se interrogó a los pacientes para comprobar la incidencia de un primer evento CV 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.

Al finalizar el estudio, se cotejaron los diagnósticos de alta compatibles con enfermedad CV, 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 evento CV

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, 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 este índice 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.

3.3. Variables.

3.3.1. Datos de filiación.

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

3.3.2. 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 1 cm.

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

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

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

3.3.3. 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, con un especial énfasis en sedentarismo, estrés, consumo de caféo 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 consuno diario de tabaco. También se recabaron datos sobre antecedentes personales de enfermedad CV, tales como la cardiopatía isquémica si el paciente había sido diagnosticado de IAM, angina o si había sido tratado con angioplastia o revascularización coronaria. Del mismo modo, se interrogó sobre otros antecedentes CV 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 IC, estableciendo este diagnóstico sólo con evidencias objetivas de anomalías funcionales o estructurales cardíacas en reposo, además de los síntomas de enfermedad.

Como parte del reconocimiento de la visita inicial, se descartó la existencia de patología cardíaca, estenosis de arterias carótidas 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 HTA 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.

3.3.4. Presión arterial clínica.

Para la medida de la PA clínica, se siguieron las recomendaciones de la *British Hypertension Society*.¹¹¹ En la visita inicial, la PA se tomó en ambos brazos, de forma que el brazo con mayor PA 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 UHTAyRV, 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 PA sistólica como la diastólica (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.

3.3.5. Variables bioquímicas en plasma.

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 hasta 2019, y posteriormente Atellica de Siemens.

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

- Glucemia basal: 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 (%).

- Creatinina sérica: se utilizó el método hexoquinasa. Se expresa en mg/dl.

- PCR: se utilizó el método inmunturbidimetría. Se expresa en mg/dl.

- FGR: se utilizó la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* simplificada.¹¹² El resultado se expresa en ml/minuto/1,73 m². Se consideró diagnóstico de enfermedad renal crónica en base al FGR si era < 60 ml/min/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.

- c-LDL: 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 colesteroesterasa-PEG y colesterooxidasa-PEG utilizadas para determinar C-HDL en la muestra. Se expresa en mg/dl.

- C-HDL: se calculó con la fórmula de Friedewald y se expresa en mg/dl:¹¹³

$$C-LDL = CT - (C-HDL + Triglicéridos/5)$$

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

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

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

3.3.6. 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 calibrada.¹¹⁴ 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 CV; y 3) las tasas específicas de mortalidad CV de la población española según género y grupos de edad quinquenales derivadas del INE.

La función SCORE estima el riesgo de muerte CV, ya sea de origen coronario o cerebrovascular. Para ello, utiliza para cada género, las variables: edad, PA sistólica, colesterol total o cociente entre colesterol/c-HDL y tabaquismo. Dado que la función ha sido diseñada y validada 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 $\text{SCORE} \geq 5\%$ y de riesgo moderado/bajo a aquellos con $\text{SCORE} < 5\%$ ^{140,7}. Siguiendo las recomendaciones de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular, se consideraron de riesgo moderado aquellos con SCORE entre 3 y 5% y bajo aquellos que lo tenían entre 0 y 2%. En la presente tesis doctoral no se empleó las tablas actualmente recomendadas (SCORE2, SCORE-OP) dado que la publicación de las mismas ha sido posterior al inicio del diseño y realización de nuestro estudio⁸

3.4. Análisis estadístico.

3.4.1. Análisis descriptivo.

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar (DE) si siguen una distribución normal, y como mediana y percentil25–percentil75 (P25-P75) en ausencia de distribución Gaussiana. Las frecuencias de las variables categóricas se expresan como 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 la p era $<0,05$.

3.4.2. Comparación entre grupos.

Para la comparación de medias de variables continuas entre dos grupos se utilizó la t de Student comprobando la homogeneidad de varianzas mediante el test de Levene. Para la comparación de medianas en variables continuas que no siguieron una distribución normal se utilizó el test de Wilcoxon *Rank-sum*. Para la comparación de variables

categorías entre grupos se utilizó la prueba χ^2 y se expresó como la diferencia de proporciones.

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

El número de nuevos diagnósticos de DM2 se expresó como número de diabetes por 100 pacientes-año (p-a). El cálculo de probabilidad de aparición de diabetes fue estimado por el método de Kaplan-Meier. 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 intervalos del confianza al 95% (IC95%) y el número de individuos que permanecían en seguimiento a los cinco y diez años.

Se evaluó la probabilidad acumulada de DM2 en algunos subgrupos predefinidos considerados de particular interés, como fueron

la presencia o no de prediabetes, la edad, el sexo, la obesidad, los valores de PCR y los antecedentes familiares de diabetes. .

La asociación entre la aparición de nueva DM2 y los valores clínicos y analíticos iniciales o de seguimiento y la aparición de eventos CV se estimó mediante regresión de Cox, expresándose como *hazard ratio* (HR) y calculándose sus IC95%. Todas las variables recogidas en el registro se evaluaron con fines pronósticos. En los análisis multivariantes se incluyeron aquellas variables significativas o de reconocido valor pronóstico en la literatura médica, independientemente de su significación estadística; otras variables no consideradas en base al criterio anterior fueron incluidas sólo si en el análisis univariante presentan una $p < 0,20$. Se utilizó una selección escalonada retrógrada para elaborar modelos con un número no excesivo de variables.

3.4.4. 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/nº de comparaciones.

3.4.5. 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 HR considerado en estudios previos para la incidencia de DM2 y de la influencia de los factores de riesgo analizados.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Utilizando la calculadora propuesta por Pérttega Diaz y Pita Fernández, 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%.¹¹⁸

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

Donde el valor $z_{1-\alpha/2}$ se obtiene de la distribución normal estándar en función de la seguridad $(1-\alpha)$ 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 $(1-\beta)$ elegida para el estudio. Para una potencia del 80% $z=0,842$.

Para todos los cálculos estadísticos en la presente tesis doctoral se utilizó el programa de *software* estadístico SPSS 15.0.

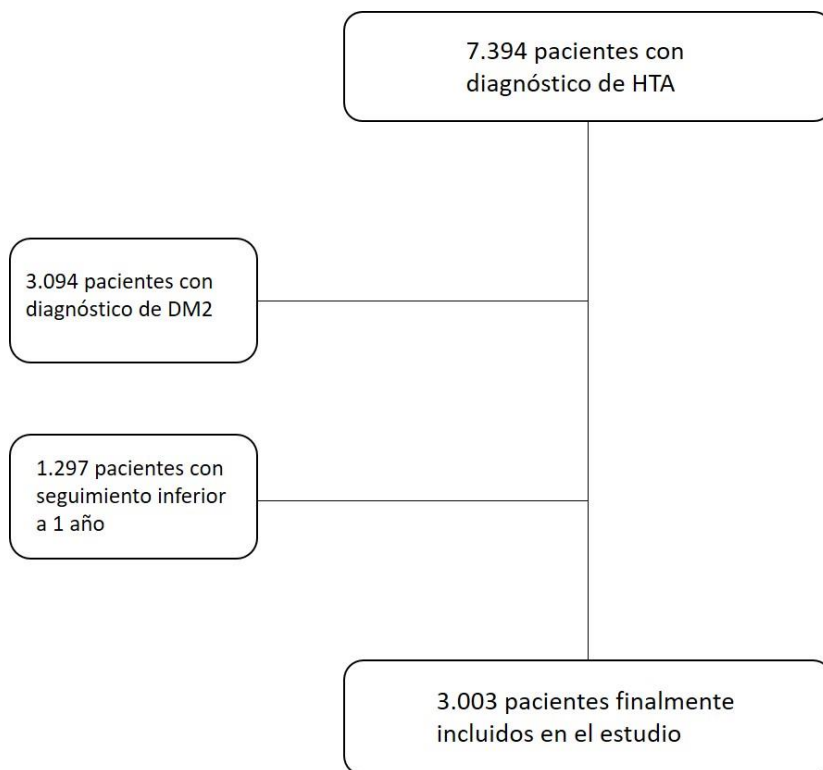
4. RESULTADOS

4.1. Análisis descriptivo de la población a estudio.

Durante el periodo de estudio se incluyeron inicialmente 7.394 pacientes consecutivos con diagnóstico de HTA sin antecedentes de enfermedad CV evaluados en la UHTAyRV del Hospital de Sagunto. De ellos se excluyeron 4.391 pacientes por dos motivos: 1) diagnóstico previo conocido de DM2 (n=3.094); y 2) disponer de menos de un año de seguimiento tras la primera evaluación (n=1.297); Por tanto, la muestra final del estudio fue de 3.003 pacientes.

El diagrama de flujo de los pacientes incluidos en la presente tesis se muestra en la figura 6.

Figura 6. Diagrama de la población a estudio.



Abreviaturas: DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial.

Las características de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 3. La edad media de los pacientes incluidos fue de $56 \pm 14,8$ años; 1.515 (50,4%) fueron mujeres y 1.253 (41,7%) tenían un diagnóstico de prediabetes. La media de PA sistólica y PA diastólica basal fue de $137,4 \pm 17,6$ mmHg y 79,1

$\pm 11,7$ mmHg, respectivamente. De toda la cohorte, 1.896 pacientes (63,1%) recibían basalmente tratamiento farmacológico antihipertensivo. 1.576 pacientes (19%) eran fumadores activos y 1.196 (39,8%) eran obesos. Los valores basales del metabolismo lipídico se muestran en la tabla 3. En relación con el perfil de RCV, 1.807 (60,2%) pacientes eran de moderado riesgo CV de acuerdo a las tablas SCORE, mientras que 558 (18,6%) pacientes fueron considerados de alto riesgo CV.

Tabla 3. Características basales de la población a estudio.

Variable	n=3,003
Edad, años	56,1 \pm 14,8
Sexo varón, n (%)	1488 (49,6)
PAS, mmHg	137,4 \pm 17,6
PAD, mmHg	79,1 \pm 11,7
Colesterol total, mg/dl	198,1 \pm 38,7
C-HDL, mg/dl	55,8 \pm 15,8
C-LDL, mg/dl	116,8 \pm 34,6
Triglicéridos, mg/dl,	126,8 \pm 73,5
Glucemia basal, mg/dl	98,3 \pm 11

Ácido úrico, mg/dl	5,8 ±1,6
Creatinina, mg/dl	0,9 ±0,3
PCR*, mg/dl	1,9 (1,0 – 3,8)
Filtrado glomerular, ml/min/1,73 m2	83,2 ± 24,1
Peso, Kg	78,6 ±16
IMC, Kg/m2	29,4 ±4,9
Obesidad, (IMC≥30 Kg/m2), n (%)	1196 (39,89)
Tabaquismo activo n (%)	576 (19,2)
Tratamiento con estatinas, n (%)	1291 (43)
Antecedentes de DM2 en familiares de 1er grado, n (%)	835 (27,8)
Diagnóstico basal de prediabetes, n (%)	1253 (41,7)
RCV según tabla SCORE calibrada	
RCV según tabla SCORE calibrada, bajo, n (%)	638±21%
RCV según tabla SCORE calibrada, moderado, n (%)	1807 ±60,2%
RCV según tabla SCORE calibrada, elevado, n (%)	558 ± 18,6%
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	1896 (63,1)
Tratamiento con IECA, n (%)	438 (12,6)
Tratamiento con ARA-2, n (%)	1112 (37,4)
Tratamiento con diuréticos, n (%)	1182 (39,4)
Tratamiento con calcioantagonistas, n (%)	799 (26,6)

Tratamiento con betabloqueantes, n (%)	415 (13,8)
Tratamiento con alfabloqueantes, n (%)	201 (6,7%)

ARA-2: antagonistas de los receptores de la angiotensina-2; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; RCV: riesgo cardiovascular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; c-HDL: colesterol HDL; c-LDL: colesterol LDL; PCR: proteína C-reactiva; RCV: riesgo cardiovascular. RCV según tabla SCORE a 10 años: moderado $\geq 1\%$ y $<5\%$, alto $\geq 5\%$. Los valores expresan: n (%); media \pm desviación estándar; o *mediana (percentil 25-percentil 75).

De todos los pacientes incluidos en el estudio, 1.253 (41,7%) tenían un diagnóstico de prediabetes. En la tabla 4 se presentan las características basales de los pacientes en función de la presencia o no de diagnóstico basal de prediabetes. Los pacientes con prediabetes eran más añosos (60,5 vs 52,3), mostraron mayores cifras basales de TA sistólica y TA diastólica, así como un perfil lipídico más adverso, con valores mayores de c-LDL y triglicéridos pero cifras más bajas de c-HDL. La media de PCR fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes con prediabetes con respecto al grupo que no presentaban alteraciones basales del metabolismo hidrocarbonado.

Tabla 4. Características de la población a estudio en relación a la presencia o no de prediabetes

Variable	No prediabetes (n=1.750)	Prediabetes (n=1.253)	Diferencia de medias (IC95%)	Valor de la p
Edad, años	52,9 ±15,4	60,5 ±12,6	-7,61 (-8,65 a -6,57)	<0,001
Sexo varón, n (%)	834 (47,7)	654 (52,2%)	-0,04 (-0,08 a -0,01)	0,014
PAS, mmHg	136,7 ±17,6	138,4 ±17,5	-1,74 (-3,02 a -0,47)	0,007
PAD, mmHg	79,5±11,8	78,6±11,5	0,94 (0,09 a 1,79)	0,029
Colesterol total, mg/dl	198,4±38,7	197,7±38,8	0,74 (-2,07 a 3,55)	0,605
C-HDL, mg/dl	57,4±16,2	53,7±14,9	3,71 (2,57 a 4,85)	<0,001
C-LDL, mg/dl	116,9±34,7	116,06±34,5	0,37 (-2,15 a 2,9)	0,771
Triglicéridos, mg/dl,	119,9±69,9	136,5±77,3	-16,53 (-21,83 a -11,23)	<0,001
Glucemia basal, mg/dl	91,3±6,6	108,1±8,1	-16,83 (-17,36 a -16,31)	<0,001
HbA1c, %	5,0±0,4	5,3±0,5	-0,34 (-0,38 a -0,31)	<0,001

PCR*, mg/dl	1,7 (0,8 – 3,4)	2,2 (1,1 – 4,2)	-0,5 (-0,7 a -0,2)	<0,001
Filtrado glomerular, ml/min/1,73 m2	85,7±24,9	79,7±22,3	6,03 (4,29 a 7,76)	<0,001
Peso, Kg	76,9±15,8	80,9±16,0	-4,02 ±-5,17 a -2,86)	<0,001
IMC, Kg/m2	28,6(4,7)	30,6±5,1	-2,06 ±-2,41 a -1,71)	<0,001
Obesidad, n (%)	1173 (67,0%)	634 (50,6%)	0,17 (0,13 a 0,20)	<0,001
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	964 (55,1%)	932 (74,4%)	-0,20 (-0,24 a -0,17)	<0,001
Tabaquismo activo, n (%)	292 (16,7%)	177 (14,1%)	0,06 (0,02 a 0,11)	0,003
Tratamiento con estatinas, n (%)	754 (43,1%)	731 (58,3%)	-0,19 (-0,23 a -0,15)	<0,001

Antecedentes de DM2 en familiares de 1er grado, n (%)	480 (27,4%)	355 (28,3%)	-0,01 (-0,5 a 0,28)	0,586
RCV según Score calibrada				
RCV bajo según SCORE calibrada, n (%)	517 (29,5%)	121 (9,7%)		<0,001
RCV moderado según SCORE calibrada, n (%)	984 (56,2%)	823 (65,7%)	0,27 (0,21 a 0,32)	<0,001
RCV alto según SCORE calibrada, n (%)	249 (14,2%)	309 (24,7%)	0,36 (0,30 a 0,43)	<0,001

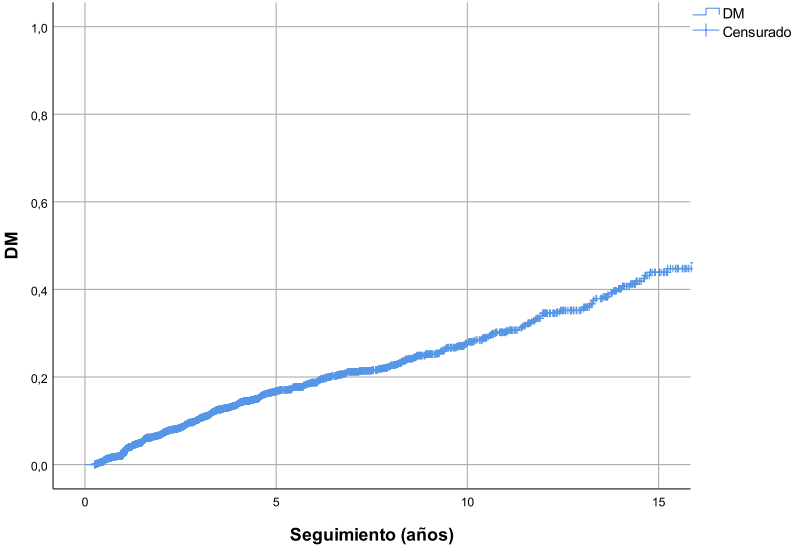
DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; RCV: riesgo cardiovascular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; c-HDL: colesterol HDL; c-LDL: colesterol LDL; PCR: proteína C-reactiva; RCV: riesgo cardiovascular. RCV según tabla SCORE a 10 años: moderado $\geq 1\%$ y $<5\%$, alto $\geq 5\%$. Los valores expresan: n (%); media \pm desviación estándar; o *mediana (percentil 25-percentil 75).

4.2. Incidencia de diabetes tipo 2 en la cohorte a estudio.

4.2.1. Incidencia de nuevo diagnóstico de diabetes tipo 2.

Tras una mediana de seguimiento de 3,4 (1,4-6,7) años, 488 (16,3%) pacientes tuvieron un nuevo diagnóstico de DM2. La probabilidad de incidencia acumulada de DM2 en la cohorte a estudio se muestra en la figura 7, observándose un incremento progresivo en la probabilidad acumulada de nuevos casos de DM2 a lo largo de los años de seguimiento. La densidad de incidencia por 100 pacientes/año fue de 3,46 (3,15-3,77).

Figura 7: Curva de probabilidad acumulada de incidencia de nuevo diagnóstico de diabetes tipo 2.



DM: Diabetes Mellitus

4.2.2 Características basales de los pacientes en relación con la incidencia o no de nuevo diagnóstico de diabetes tipo 2 en el seguimiento.

En la tabla 5 se muestran las características basales de los pacientes con HTA en función de nuevo diagnóstico o no de DM2 en el seguimiento. Los pacientes con nuevo diagnóstico de DM2 eran basalmente más añosos, tenían un peor perfil lipídico con valores significativamente más altos de triglicéridos y menores de c-HDL, pero sin diferencias significativas en las cifras de c-LDL. Los pacientes con nuevo diagnóstico de DM2 tuvieron basalmente un menor FGR y tenían un IMC más elevado. Así pues, la prevalencia de obesidad basal en el grupo que desarrolló DM2 en el seguimiento fue muy elevada (59% vs. 36%, $p<0,001$). El porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de diabetes también fue significativamente superior en el grupo que progresó a DM2. El grupo que progresó a DM2 tenía a su vez de forma significativa un mayor riesgo CV evaluado mediante las tablas SCORE. Los valores de glucemia basal de los pacientes con desarrollo de DM2 también fueron claramente superiores con respecto a los sujetos que no desarrollaron alteraciones del metabolismo

hidrocarbonado (109.1 mg/dl vs. 96.3 mg/dl, $p<0,001$). Es de destacar también que las cifras basales de PA sistólica fueron significativamente más altas en los pacientes con un nuevo diagnóstico de DM2, lo cual no se observó con respecto a las cifras de PA diastólica. A su vez, más pacientes con un nuevo diagnóstico de DM2 recibían basalmente tratamiento antihipertensivo con respecto a los pacientes con HTA que no desarrollaron DM2 (79,7% vs. 59,9%). Los niveles de PCR fueron mayores en el grupo que progresó a DM2, de forma estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Tabla 5. Características de la población a estudio en relación a un nuevo diagnóstico de DM2 durante el seguimiento.

Variable	No DM2 de nueva aparición (n=2,515)	DM2 de nueva aparición (n=488)	Diferencia de medias (IC 95%)	Valor de la p
Edad, años	55,2 (15)	60,6 (12,6)	-5,4 (-6,9 a -4)	<0,001
Sexo varón n (%)	1225 (48,7%)	263 (53,9%)	-5,2 (1 a 1,5)	0,036
PAS, mmHg	136,8 (17,2)	140,4 (19,2)	-3,6 (-5,3 a -1,9)	<0,001
PAD, mmHg	79 (11,6)	79,6 (11,9)	-0,6 (-1,7 a 0,5)	0,313
Colesterol total, mg/dl	197,9 (38,6)	198,9 (39,4)	-1 (-4,8 a 2,7)	0,595

C-HDL, mg/dl	57 (15,9)	49,9 (13,3)	7,1 (5,5 a 8,6)	<0,001
C-LDL, mg/dl	116,4 (34,5)	118,6 (35,1)	-2,2 (-5,6 a 1,2)	0,197
Triglicéridos, mg/dl,	122 (70,6)	151,6 (83)	-29,6 (-36,6 a -22,5)	<0,001
Glucemia basal, mg/dl	96,3 (9,9)	109,1 (10,3)	-12,8 (-13,8 a -11,8)	<0,001
HbA1c, mg/dl,	5,1 (0,5)	5,3 (0,5)	-0,3 (-0,3 a -0,2)	<0,001
Filtrado glomerular, ml/min/1,73 m ²	84,1 (24,4)	79 (21,8)	5,1 (2,7 a 7,4)	<0,001
PCR*, mg/dl	1,8 (0,9 – 3,6)	2,5 (1,3 – 4,5)	-0,6 (-1,0 a -0,3)	<0,001
Peso, Kg	77,7 (16)	82,8 (15,7)	-5 (-6,6 a -3,5)	<0,001
IMC, Kg/m ²	29 (4,9)	31,4 (4,8)	-2,3 (-2,8 a -1,9)	<0,001
Obesidad (IMC≥30 Kg/m ²), n (%)	908 (36,1%)	288 (59%)	-22,9 (2,1 a 3,1)	<0,001
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	1507 (59,9%)	389 (79,7%)	-20, (2,1 a 3,3)	<0,001
Tabaquismo activo, n (%)	471 (18,7%)	105 (21,5%)	-2,8 (0,8 a 1,3)	0,769
Tratamiento con estatinas, n (%)	1017 (40,4%)	274 (56,1%)	-15,7 (1,6 a 2,3)	<0,001
Antecedentes de DM2 en familiares de 1er grado, n (%)	672 (26,7%)	163 (33,4%)	-6,7 (1,1 a 1,7)	0,003
RCV según Score calibrada				

RCV moderado según SCORE calibrada, moderado, n (%)	1500 (59,6%)	307 (62,9%)	-3,3 (2 a 4)	<0,001
RCV ala según SCORE calibrada, n (%)	420 (16,7%)	138 (28,3%)	-11,6 (3,2 a 6,5)	<0,001

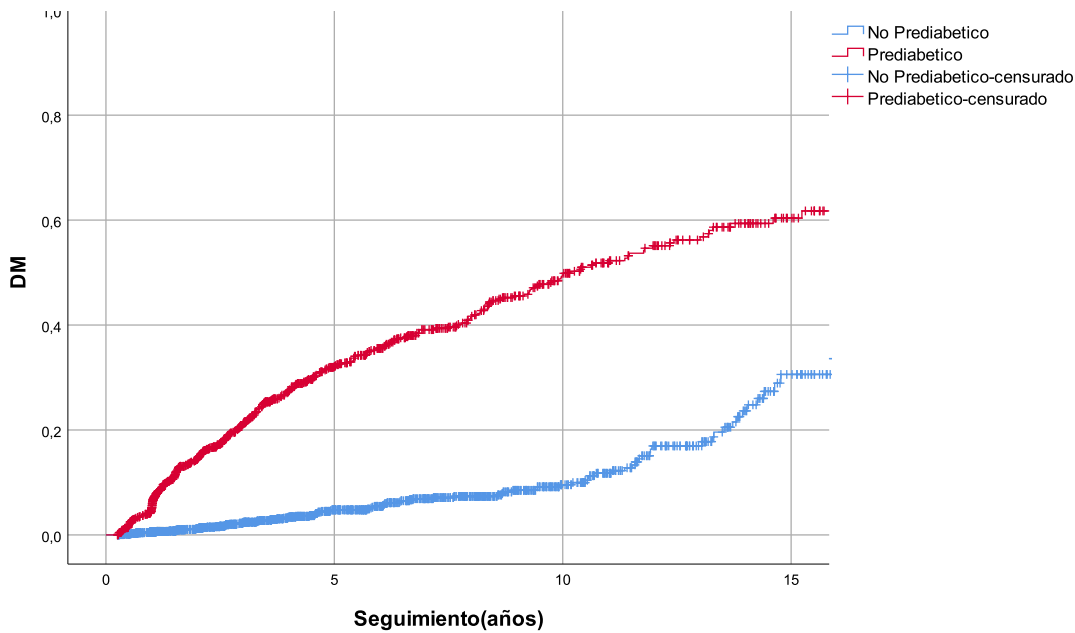
DM2: diabetes mellitus tipo 2; hBa1c: IMC: índice de masa corporal; RCV: riesgo cardiovascular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; c-HDL: colesterol HDL; c-LDL: colesterol LDL; PCR: proteína C-reactiva; RCV: riesgo cardiovascular. RCV según tabla SCORE a 10 años: moderado $\geq 1\%$ y $<5\%$, alto $\geq 5\%$. Los valores expresan: n (%); media \pm desviación estándar; o *mediana (percentil 25-percentil 75).

4.2.3 Probabilidad acumulada de diabetes tipo 2 en distintos subgrupos predefinidos de interés.

Evaluamos la incidencia acumulada de nuevo diagnóstico de DM2 en algunos subgrupos preseleccionados. La incidencia acumulada de DM2 fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con prediabetes con

respecto a aquellos que no presentaban prediabetes (log-rank test, $p<0,001$), como se muestra en la figura 8.

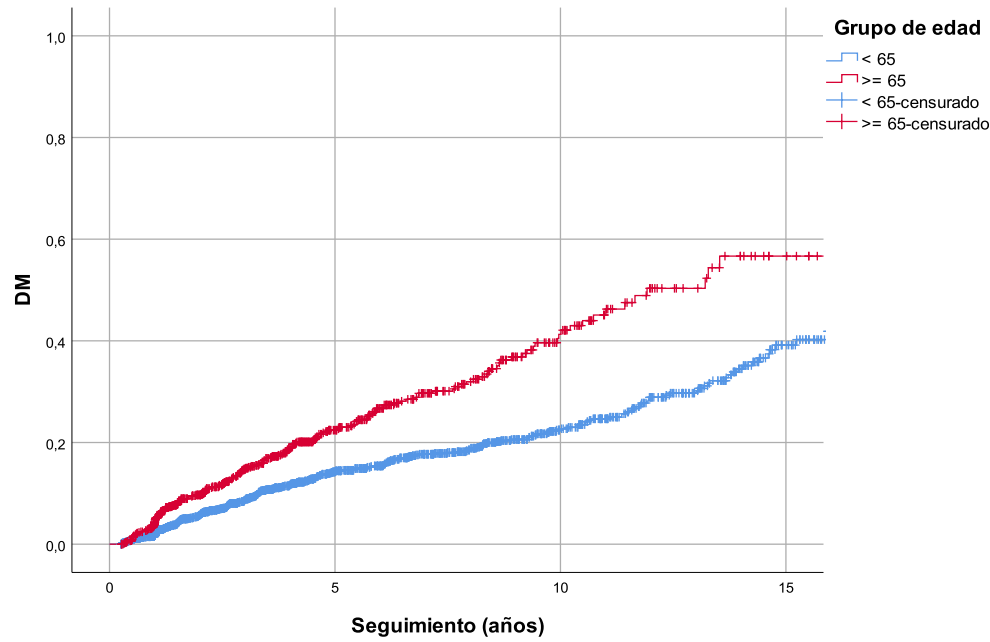
Figura 8: Curvas de probabilidad acumulada de incidencia de diabetes tipo 2 en función de la presencia o no de prediabetes.



DM: Diabetes Mellitus

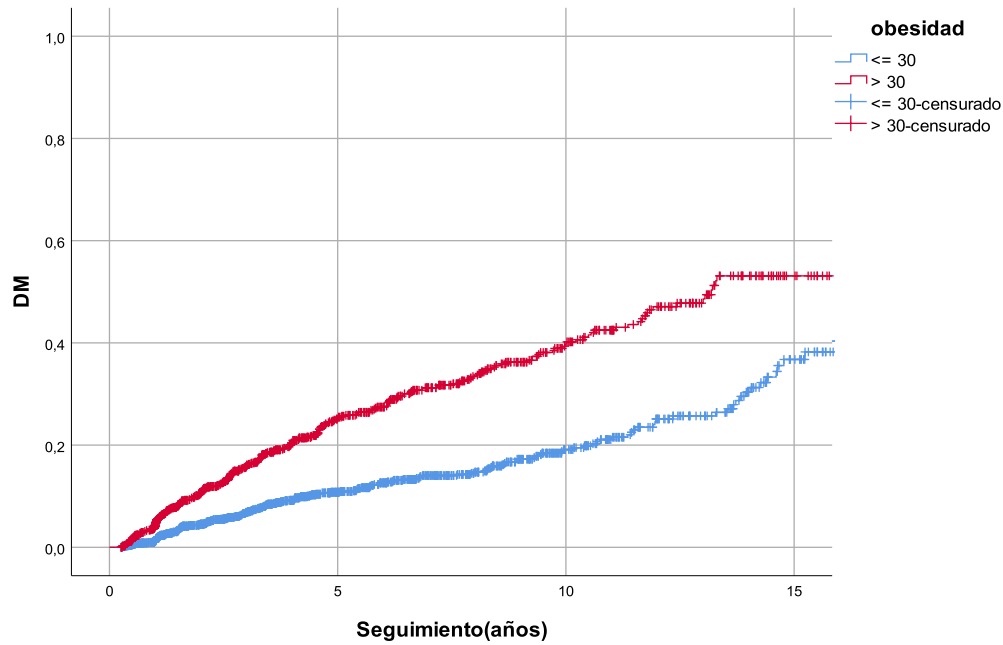
A su vez, también hubo diferencias significativas en la probabilidad acumulada de DM2 en función de otras variables. La probabilidad acumulada de incidencia de DM2 fue mayor en pacientes ≥ 65 años con respecto a aquellos de <65 años (log-rank test, $p<0,001$; figura 9). También fue significativamente más elevada en pacientes con obesidad (log-rank test, $p<0,001$; figura 10), en pacientes con elevación de la PCR ($\text{PCR} \geq 3$ mg/dl vs. < 3 mg/dl; $p<0,001$; figura 11) o en aquellos que tenían antecedentes familiares de DM2 (figura 12). Sin embargo, no hubo diferencias en la probabilidad acumulada de nuevo diagnóstico de DM2 entre hombres y mujeres ($p=0,335$), como se muestra en la figura 13.

Figura 9. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes en función de la edad



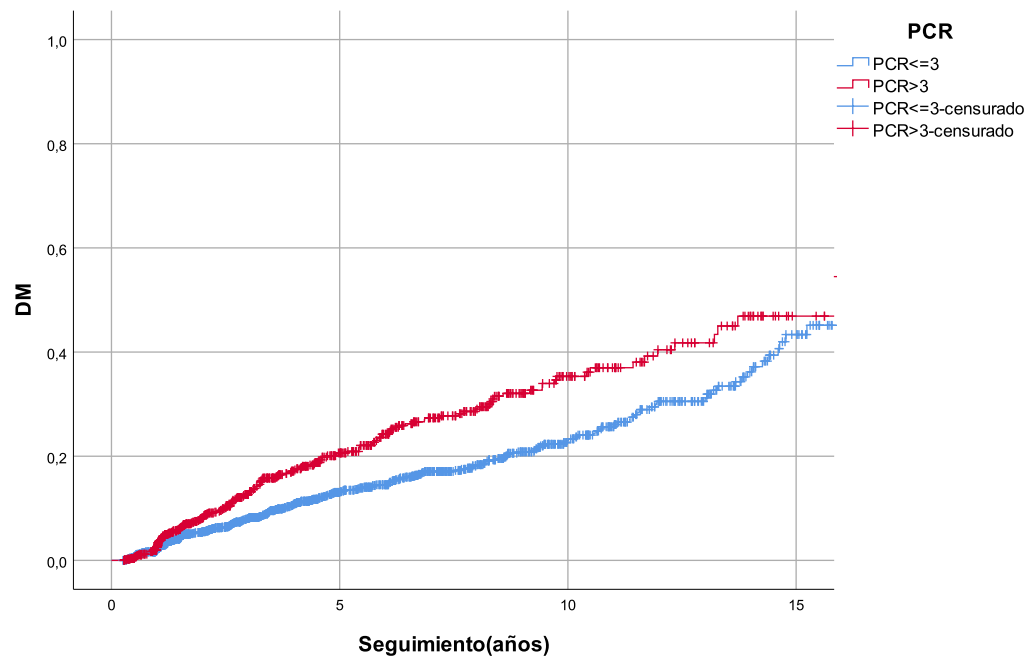
DM: Diabetes Mellitus

Figura 10. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes en función de la presencia o no de obesidad.



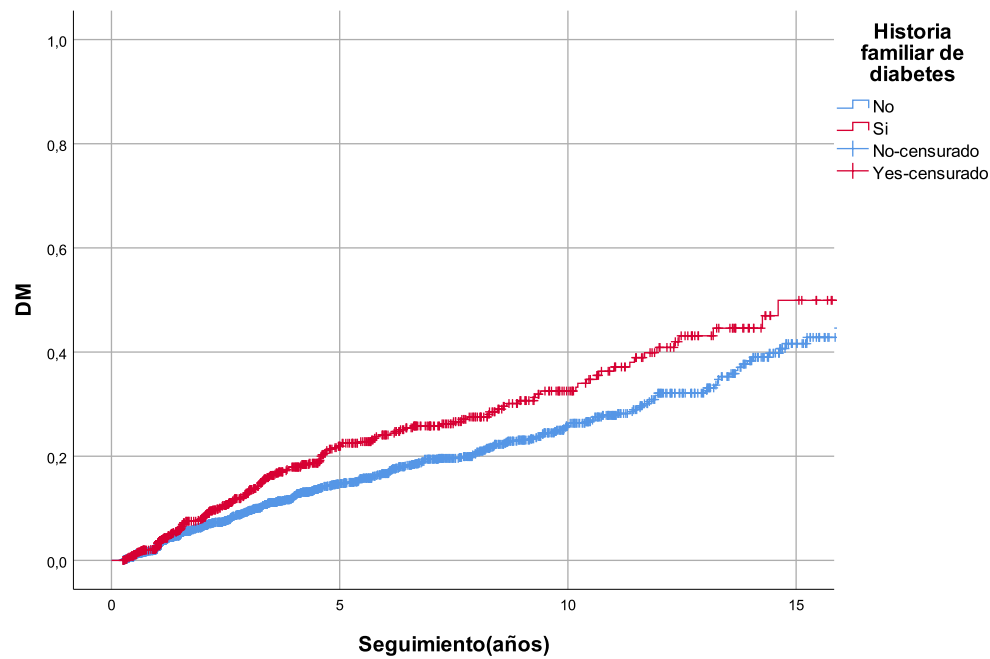
DM: Diabetes Mellitus

Figura 11. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según los valores basales de PCR.



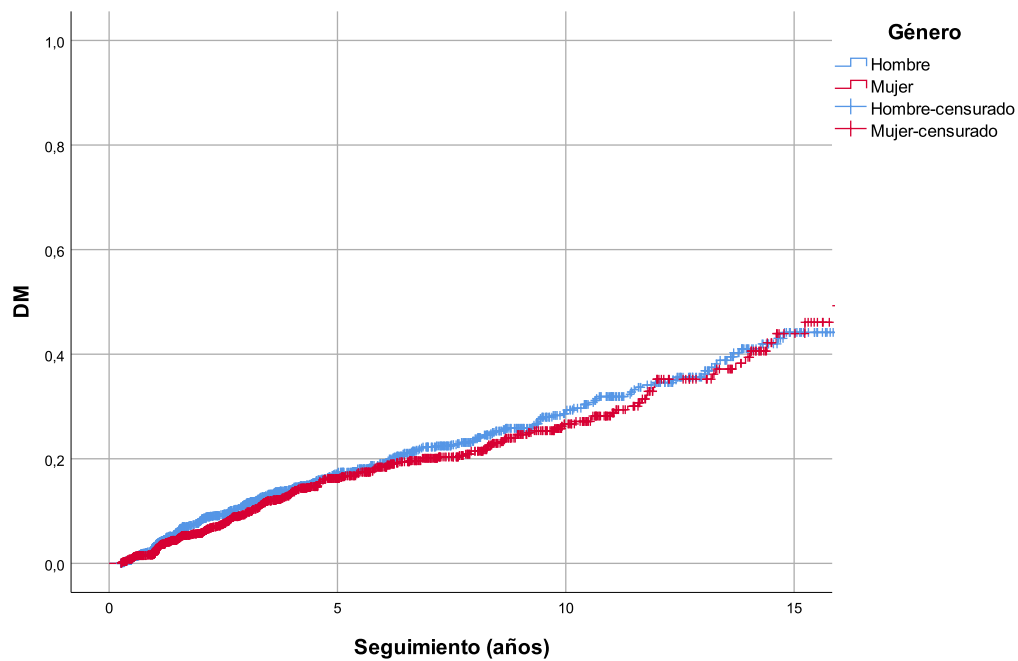
DM: Diabetes Mellitus

Figura 12. Probabilidad acumulada de aparición de diabetes durante el seguimiento según la presencia de antecedentes familiares de DM2



DM: Diabetes Mellitus

Figura 13. Probabilidad acumulada de diabetes tipo 2 en función del sexo.



DM: Diabetes Mellitus

4.3. Variables asociadas con el riesgo de diabetes tipo 2 de nueva aparición.

4.3.1. Variables asociadas con el riesgo de nuevo diagnóstico de diabetes tipo 2 en el seguimiento en el análisis univariable.

Mediante el análisis univariable se identificaron las variables que se asociaron de forma significativa ($p < 0,05$) con la aparición de DM2 durante el seguimiento. Las variables que se asociaron significativamente con un mayor riesgo de nueva DM2 fueron: la edad ($p < 0,001$), la obesidad ($p < 0,001$), el perímetro de cintura ($p < 0,001$), los valores bajos de c-HDL ($p < 0,001$) y elevados de triglicéridos ($p < 0,001$), el FGR ($p < 0,001$), los antecedentes familiares de diabetes ($p = 0,001$), los valores de PA sistólica ($p < 0,001$), la glucemia basal ($p < 0,001$), la HbA1c basal ($p < 0,001$), la PCR ($p < 0,001$) y la presencia de prediabetes ($p < 0,001$).

Con respecto a las variables de tratamientos farmacológicos durante el seguimiento, el tratamiento con betabloqueantes ($p < 0,001$), diuréticos de asa ($p < 0,001$), hidroclorotiazidas ($p < 0,001$), antagonistas de los receptores de angiotensina-2 e inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina ($p < 0,001$) se asociaron también con mayor probabilidad de progresión a DM2. El uso de estatinas no alcanzó significación estadística. El listado completo de las variables y su asociación con el riesgo de desarrollar DM2 o no en el seguimiento se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Variables asociadas con el riesgo de nuevo diagnóstico de DM2 en el seguimiento en el análisis univariable.

Variables al inicio	Análisis univariable		
	Hazard Ratio	IC 95%	Valor de la p
Edad, años	1,0	1,02 a 1,03	<0,001
Sexo varón	1,1	0,91 a 1,30	0,335
Obesidad (IMC \geq 30 kg/m ²)	2,3	1,91 a 2,74	<0,001
Circunferencia abdominal (\geq 88 cm mujer, \geq 102 cm hombre)	2,3	1,90 a 2,82	<0,001
c-HDL bajo (<35 mg/dl hombre, <40 mg/dl mujer)	1,5	1,1 a 2,00	<0,001
TG elevados (>150 mg/dl)	2,2	1,69 a 2,43	<0,001

Filtrado glomerular (MDRD), ml/min/1,73 m ²		1,0	0,99 a 1,00	0,002
Glucosa, mg/dl		1,1	1,10 a 1,12	<0,001
Hemoglobina glicosilada		5,3	4,30 a 6,58	<0,001
Fumador (si vs no; ex-fumador, vs no)	Activo	1,0	0,79 a 1,27	0,977
	Exfumador	0,9	0,69 a 1,11	0,282
PAS, mmHg		1,0	1,00 a 1,01	<0,001
PAD, mmHg		1,0	0,99 a 1,00	0,444
Tipo de HTA	HTA sostenida	1,6	1,13 a 2,37	0,009
	HTA bata blanca	1,8	1,08 a 3,14	0,024
	HTA enmascarada	1,2	0,82 a 1,88	0,312
Colesterol total, mg/dl		1,0	1,00 a 1,00	0,568
c-LDL, mg/dl		1,0	1,00 a 1,00	0,389
PCR, mg/L		1,1	1,03 a 1,09	<0,001
Prediabetes		6,1	4,87 a 7,59	<0,001
Historia familiar de diabetes		1,37	1,14 a 1,66	0,001
Variables durante el seguimiento				
Tendencia a tomar estatinas (80%)		1,1	0,92 a 1,33	0,276
Tendencia a tomar betabloqueantes		1,6	1,30 a 1,94	<0,001

(80%)

Tendencia a
tomar diuréticos
(80%)

1,7

1,35 a 2,02

<0,001

Tendencia a
tomar tiacidas
(80%)

1,5

1,25 a 1,79

<0,001

Tendencia a
tomar
IECA/ARA-2
(80%)

1,7

1,27 a 2,14

<0,001

ARA-2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2; c-HDL: colesterol-HDL; c-LDL: colesterol-LDL; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza al 95%; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PCR: proteína C-reactiva; TG: triglicéridos.

4.3.2. Variables asociadas con el riesgo de nueva aparición de diabetes tipo 2 en el análisis multivariable.

A partir de las variables con asociación estadísticamente significativa en el análisis univariable se procedió a realizar un análisis multivariable mediante regresión de Cox. En la tabla 7 se resumen los

hallazgos de dicho análisis. En el análisis multivariable, se consiguió identificar una serie de variables que se asociaron de forma independiente con el riesgo de DM2 en nuestra muestra. Así pues, la edad (HR=1,0; IC 95% 1,01-1,03, $p<0,001$), el IMC (HR=1,0; IC 95% 1,02-1,06, $p<0,001$), la PCR (HR=1,0, IC 95% 1,01-1,06; $p<0,001$), el estado de prediabetes (HR=5,8; IC95% 4,53-7,53, $p<0,001$), y la toma de betabloqueantes durante el seguimiento (HR=1,3, IC 95% 1,01-1,58; $p=0,041$) se asociaron de forma independiente con presentar un mayor riesgo de DM2 de nuevo diagnóstico durante el seguimiento. La toma de estatinas no se asoció con un mayor riesgo de DM2, incluso mostró un potencial efecto protector frente a la misma (HR=0,76; IC95% 0,61-0,94; $p=0,013$).

Tabla 7. Variables asociadas con el riesgo de DM2 en el análisis multivariable.

Variable	HR	IC95%	p
Edad	1,0	1,01 - 1,03	<0,001
IMC	1,0	1,02 -1,06	0,000
PCR, mg/L	1,0	1,01- 1,06	0,000
Prediabetes	5,8	4,53 -7,53	0,000
			0,041
Toma de betabloqueantes	1,3	1,01-1,58	

Toma de diuréticos	1,19	0,93-1,51	0,161
Toma de estatinas	0,76	0,61- 0,94	0,013
Historia familiar de DM2	1,41	1,14 - 1,74	0,001

DM2: diabetes mellitus tipo 2; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza al 95%; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C-reactiva.

4.4. Diabetes tipo 2 de nueva aparición y eventos cardiovasculares en el seguimiento.

4.4.1. Análisis descriptivo de eventos cardiovasculares en el seguimiento.

Durante el seguimiento del estudio se registraron 208 fallecimientos (6,9%) y 354 pacientes tuvieron un primer evento CV (11,8%), representando una tasa de incidencia de 2,5 eventos CV por 100 personas-año de seguimiento. Las curvas de probabilidad acumulada de mortalidad por todas las causas y eventos CV se muestran en las figuras 14 y 15, respectivamente.

Figura 14. Probabilidad acumulada de muerte por todas las causas

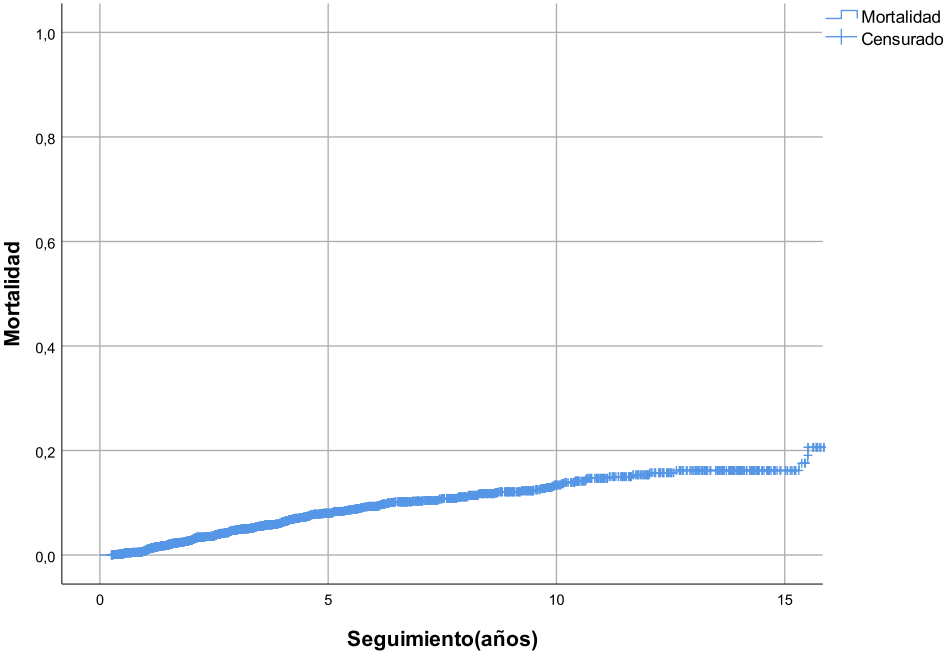
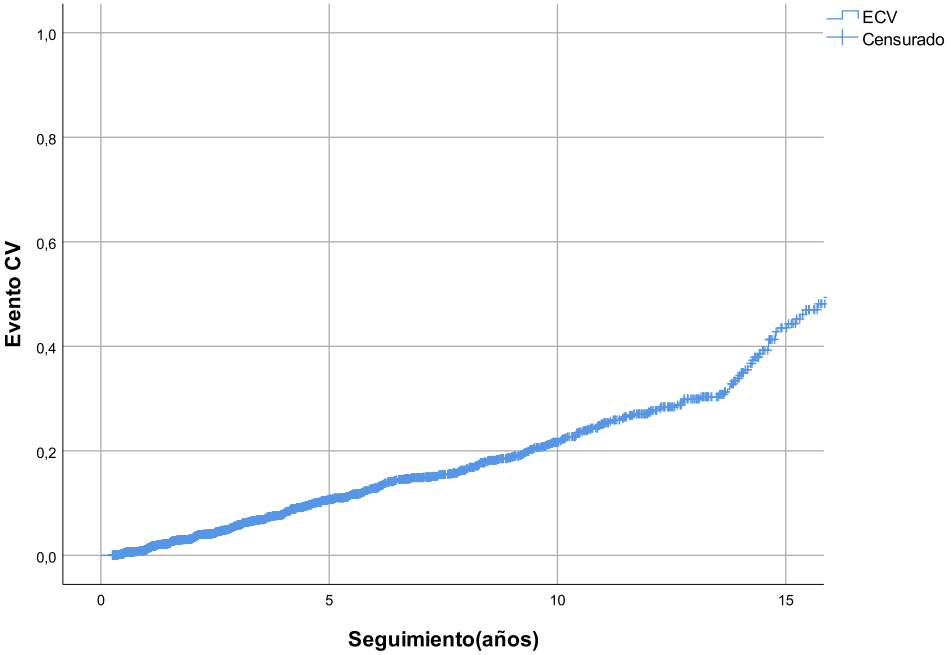


Figura 15. Probabilidad acumulada de presentar un primer evento cardiovascular en el seguimiento.



CV: cardiovascular

En la tabla 8 se reportan los eventos CV desglosados por causas específicas en nuestra cohorte a estudio.

Tabla 8. Causas de primer evento cardiovascular en el seguimiento.

	Número de eventos	Porcentaje
Infarto agudo de miocardio	59	2,0
Angina	57	1,9
Hemorragia cerebral	18	0,6
Insuficiencia cardíaca	72	2,4
Cirugía bypass coronario	9	0,3
No especificado	22	0,7
Ictus isquémico	90	3,0
Accidente isquémico transitorio	27	0,9

4.4.2. Análisis descriptivo de eventos cardiovasculares en base a nuevo diagnóstico de diabetes tipo 2 en el seguimiento

Se registraron 115 eventos CV (23,6%) en los pacientes con diagnóstico de DM2 y 239 (9,5%) en aquellos que no evolucionaron a DM2, lo que supone una tasa de incidencia de 5,6 por 100 personas-año

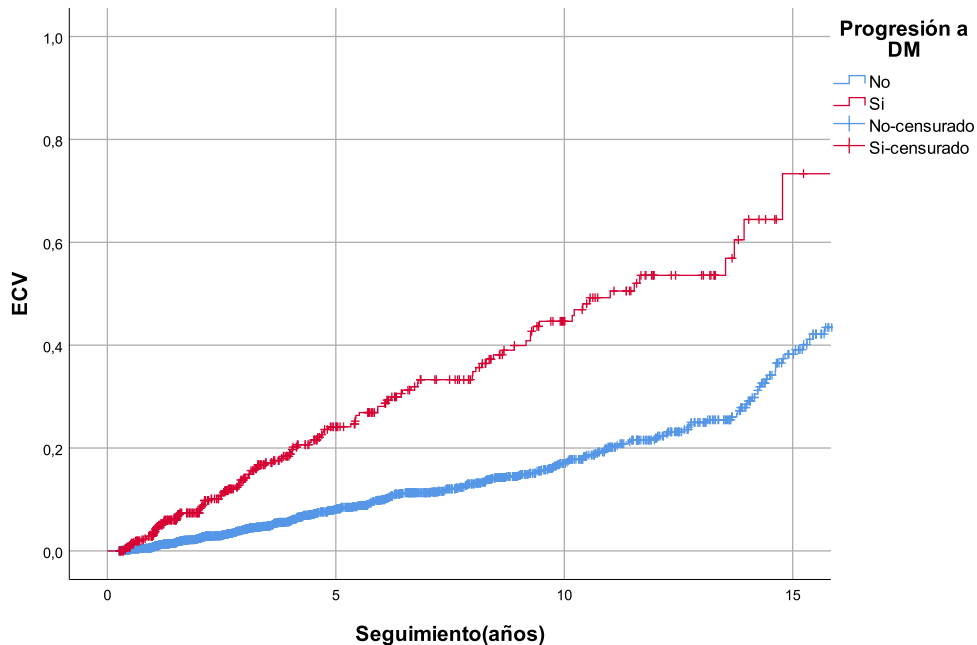
y 1,9 por 100 personas-año de seguimiento, respectivamente (tabla 9). La incidencia acumulada de eventos CV fue por tanto significativamente más elevada en pacientes con nuevo diagnóstico de DM2 con respecto a aquellos que no evolucionaron a DM2, como se muestra en la figura 16 (log-rank test, $p<0,001$).

Tabla 9. Incidencia de eventos CV en función de diagnóstico de nueva DM2 o no en el seguimiento.

	No evolucionan a DM2 (n=2.515)	Evolucionan a DM2 (n=488)
Número eventos CV	239 (9,50%)	115 (23,57%)
Pacientes/año	12049,59	2034,51
Densidad de incidencia por 100 pacientes/año	1,98	5,65

CV: cardiovascular; DM2: diabetes tipo 2.

Figura 16. Curvas de probabilidad acumulada de incidencia de un primer evento cardiovascular en función de nuevo diagnóstico de diabetes tipo 2 en el seguimiento.



DM. Diabetes mellitus; ECV: evento cardiovascular

4.4.3. Análisis descriptivo de eventos cardiovasculares en base a otras variables de interés

Del total de eventos CV, 207 (58,47%) afectaron a hombres y 147 (41,53%) afectaron a mujeres.

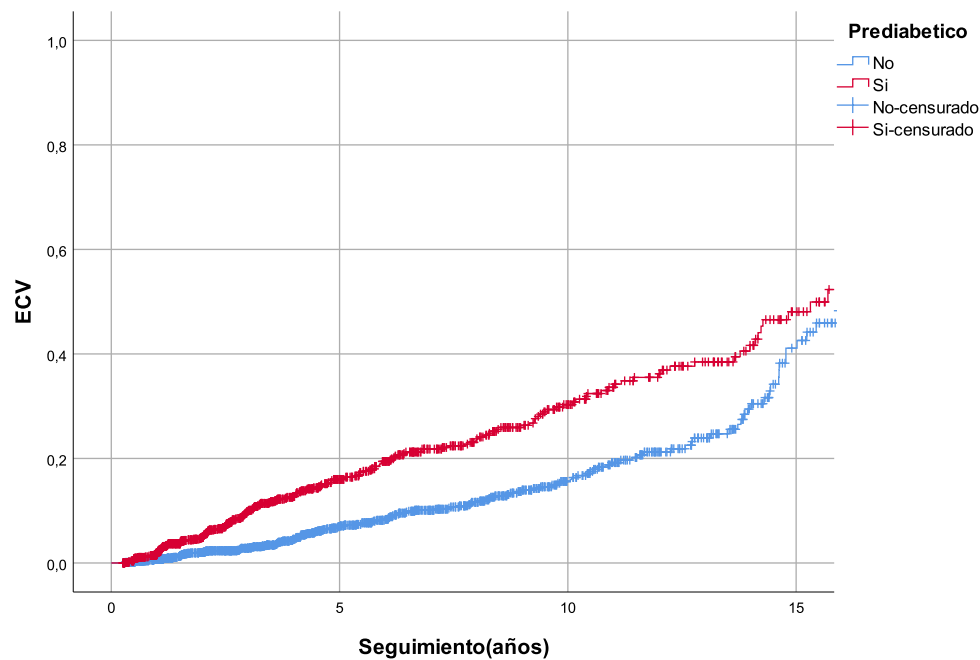
Con respecto a la presencia de prediabetes, la tasa de incidencia de eventos CV fue significativamente mayor en pacientes con prediabetes con respecto a aquellos con normoglucemia (Log-Rank test, $p<0,001$), como se muestra en la tabla 10 y en la figura 17.

Tabla 10. Eventos cardiovasculares en función del diagnóstico basal de prediabetes.

	No prediabetes (n=1.750)	Prediabetes (n= 1.253)
Número de eventos CV	153 (8,74%)	201 (16,04%)
Pacientes-año	8520.526	5563.576
DI por 100 pacientes-año	1,8	3,61

CV: cardiovascular; DI: densidad de incidencia

Figura 17: Curvas de probabilidad acumulada de primer evento cardiovascular en base a la presencia o no de prediabetes.



ECV: evento cardiovascular

Con respecto a los grupos de edad, 205 (57,91%) eventos CV se produjeron en pacientes de ≥ 65 años, mientras que 149 (42,1%) se produjeron en pacientes <65 años.

En la tabla 11 se reportan las diferencias basales de los pacientes que posteriormente desarrollan un primer evento CV respecto a las que no lo padecen. Los pacientes que presentaron un primer evento CV fueron más añosos, en mayor porcentaje varones (58,5%), tuvieron un peor perfil lipídico, valores de glucemia mayores, cifras más elevadas de PA, un peor FGR y presentaban RCV calculado según SCORE a los 10 años destacablemente superior al del grupo de pacientes sin evento CV en el seguimiento.

Tabla 11. Características basales de los pacientes en función de la incidencia de un primer evento cardiovascular en el seguimiento.

Variable	No evento CV (n = 2.649)	Evento CV (n = 354)	Diferencia de medias (IC95%)	Valor de p
Edad, años	54,7 (14,5)	66,3 (12,9)	-11,57 (-13,16 -- 9,98)	<0,001
Sexo varón, n %	1281 (48,4)	207 (58,5)		

PAS, mmHg	137 (17)	140,2 (21,4)	-3,16 (-5,11 - - 1,21)	0,001
PAD, mmHg	79,4 (11,4)	76,9 (13,4)	2,49 (1,2 - 3,79)	<0,001
Colesterol total, mg/dl	199 (38,6)	191,4 (39)	7,63 (3,34 - 11,92)	<0,001
C-HDL, mg/dl	56,2 (15,7)	52,9 (15,7)	3,28 (1,53 - 5,02)	<0,001
C-LDL, mg/dl	117,5 (34,5)	111 (34,5)	6,54 (2,67 - 10,41)	0,001
Triglicéridos, mg/dl,	125,3 (72)	138,5 (83,4)	-13,21 (-21,35 - -5,06)	0,001
Glucosa, mg/dl	97,9 (10,9)	101,4 (11,3)	-3,49 (-4,71 - - 2,28)	<0,001
HbA1c, mg/dl,	5,1 (0,5)	5,2 (0,5)	-0,09 (-0,15 - - 0,04)	0,001
Filtrado glomerular renal, ml/min/1,73 m ²	84,9 (23,8)	70,6 (21,9)	14,34 (11,71 - 16,97)	<0,001
IMC, Kg/m ²	29,4 (4,9)	29,9 (5,1)	0,2 (-1,57 - 1,98)	0,036
Peso, Kg	78,6 (16)	78,4 (16,4)	-0,59 (-1,13 - - 0,04)	0,822
Obesidad, (IMC≥30 Kg/m ²) n (%)	1612 (60,9)	195 (55,1)	0,06 (0,00 - 0,11)	0,037
Tratamiento farmacológico antihipertensivo en visita inicial, n (%)	1584 (59,8)	312 (88,1)	-0,28 (-0,34 - - 0,23)	0,000
Tabaquismo	424 (16)	45 (12,7)	-0,00 (-0,06 - 0,06)	0,948
Tratamiento	1220 (46,1)	265 (74,9)	-0,19 (-0,24 - -	0,000

con estatinas				0,15)	
DM2 en familiares de 1er grado, n (%)	775 (29,3)	60 (16,9)	0,12 (0,07 - 0,17)		0,000
RCV calibrado por SCORE					
RCV bajo, n(%)	624 (23,6)	14 (4)			
RCV moderado, n(%)	1585 (59,8)	222 (62,7)	0,10 (0,07 - 0,14)		0,000
RCV alto, n(%)	440 (16,6)	118 (33,3)	0,19 (0,15 - 0,23)		0,000

CV: cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular c-HDL: colesterol HDL; c-LDL: colesterol LDL; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1C: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C-reactiva; RCV: riesgo cardiovascular. RCV según tabla SCORE a 10 años: moderado $\geq 1\%$ y $<5\%$, alto $\geq 5\%$.

4.4.4. Variables asociadas con el riesgo de eventos CV mayores en el seguimiento en el análisis univariable.

Las variables que se asocian de forma significativa con un riesgo elevado de presentar un primer evento CV en el seguimiento se muestran en la tabla 12. Destaca que la DM2 de nueva aparición se asoció con 3 veces mayor riesgo de presentar un evento CV en el seguimiento, siendo

por tanto una de las variables que se asociaron de forma más intensa con el riesgo CV.

Tabla 12. Variables asociadas con el riesgo de evento cardiovascular en el análisis univariable

Variables	Análisis univariable		
	Hazard Ratio	IC 95%	Valor de la p
Edad, años	1,07	1,06 - 1,08	<0,001
Sexo varón	1,24	1,00 - 1,54	0,043
Obesidad (IMC \geq 30 kg/m ²)	1,34	1,08 - 1,65	0,007
Circunferencia cintura (\geq 88 mujer \geq 102 hombre)	1,38	1,12 - 1,71	0,003
c-HDL bajo	1,50	1,06 - 2,12	0,021
TG	1,46	1,16 - 1,83	0,001
Filtrado glomerular renal (MDRD), ml/min/1,73 m ²	0,98	0,97 - 0,98	<0,001
Historia familiar de DM2	0,58	0,44 - 0,77	<0,001
Glucemia basal, mg/dl	1,03	1,02 - 1,05	<0,001
Hemoglobina glicosilada	3,32	2,61 - 4,23	<0,001

	Activo	0,15	0,85 - 1,59	0,353
Tabaquismo	Extabaquismo	0,18	0,88 - 1,62	0,253
TAS, mmHg		1,01	1,00 - 1,01	0,023
TAD, mmHg		0,97	0,96 - 0,98	<0,001
Tipo de HTA	HTA sostenida	0,76	0,49 - 1,20	0,244
	HTA bata blanca	0,99	0,47 - 2,07	0,974
	HTA enmascarada	0,80	0,48 - 1,34	0,392
Colesterol total, md/dl		1,00	0,99 - 1,00	0,001
c-LDL, mg/dl		0,99	0,99 - 1,00	<0,001
Prediabetes		2,00	1,62 - 2,46	<0,001
DM2 de nuevo diagnóstico		3,16	2,52 - 3,96	<0,001
PCR		1,03	1,01 - 1,05	0,003

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal; TAS: presión arterial sistólica; TAD: presión arterial diastólica; c-HDL: colesterol HDL; c-LDL: colesterol LDL; PCR: proteína C-reactiva; HTA: hipertensión arterial;

4.4.5. Diabetes mellitus tipo 2 y riesgo de eventos cardiovasculares en el análisis multivariable.

La asociación independiente entre la DM2 de nueva aparición y el riesgo de eventos CV se confirmó en el análisis multivariable. Así pues, en un modelo ajustado por edad, sexo y otras covariables, la DM2 de nueva aparición se asoció de forma intensa y estadísticamente significativa con el riesgo de sufrir un primer evento CV (HR=2,89, IC 95% 2,12-3,93; $p<0,001$).

El estado basal de prediabetes se asoció con un 30% mayor riesgo de presentar un evento CV en el seguimiento (HR=1,30; IC 95% 0,96-1,76; $p=0,086$). Aunque no alcanzó la significación estadística, refleja la importancia desde el punto de vista pronóstico de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con HTA.

Las otras variables que se asociaron de forma significativa con el riesgo de presentar un primer evento CV fueron: la edad, el sexo varón, y los valores de PCR.

El listado de las covariables incluidas en el modelo y sus estimaciones de riesgo se muestra en la tabla 14.

Tabla 13. Variables incluidas en el modelo multivariable para el riesgo de un primer evento cardiovascular en el seguimiento.

Variable	HR	IC 95%	Valor de la p
Edad	1,06	1,05 - 1,08	<0,001
Sexo varón	1,42	1,00 - 2,00	0,049
Tabaquismo activo	1,47	0,99 - 2,18	0,055
PAS, mmHg	1,00	1,00 - 1,01	0,269
c-LDL, mg/dl	1,00	0,99 - 1,00	0,182
Prediabetes	1,30	0,96 - 1,76	0,086
Diabetes	2,89	2,12 - 3,93	0,000
PCR, mg/L	1,04	1,01 - 1,07	0,008

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; PAS: presión arterial sistólica; c-LDL: colesterol-LDL; PCR: proteína C-reactiva.

5. DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral se ha centrado en evaluar la importancia de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con HTA, teniendo como objetivos determinar la incidencia de DM2 de nueva aparición, las variables asociadas a un mayor riesgo de ello, así como las implicaciones de un nuevo diagnóstico de DM2 desde el punto de vista pronóstico.

Nuestros resultados muestran la alta prevalencia de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con HTA que no tienen DM2 conocida. Ya basalmente, un 42% de los pacientes cumplían criterios diagnósticos de prediabetes. De forma interesante, y como resultado principal de la tesis doctoral, en un seguimiento a medio plazo (mediana de 3,4 años), el 16% de los pacientes tuvieron un nuevo diagnóstico de DM2.

Las variables que se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de DM2 fueron la edad, la obesidad, la prediabetes, los antecedentes familiares de DM2, el tratamiento con betabloqueantes y la inflamación, evaluada mediante PCR. Por tanto, nuestros resultados muestran la importancia de los estados de obesidad y prediabetes en el riesgo de progresión a DM2, la importancia de la inflamación crónica en el proceso

de diabetogenia y la importancia que algunos tratamientos farmacológicos pueden tener en las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, como es el caso de los betabloqueantes.

La evolución a DM2 tiene importantes implicaciones, no solo desde el punto de vista clínico o metabólico, sino como se muestra en la presente tesis doctoral, también desde el punto de vista pronóstico. Un nuevo diagnóstico de DM2 se asoció de forma intensa e independiente con el riesgo de eventos CV. Estos resultados apoyan estudios previos que mostraron la importancia de un nuevo diagnóstico de DM2 en sujetos con alteraciones basales de metabolismo hidrocarbonado, en los que más allá de los estados de prediabetes, parece que es la conversión o progresión a DM2 lo que se asocia con un mayor riesgo de enfermedad CV.²⁴

Por tanto, en base a los resultados de la presente tesis doctoral, proponemos que en pacientes con HTA se deberían dirigir esfuerzos para la identificación precoz de los pacientes con alto riesgo de DM2, monitorizar de forma más estrecha las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, y valorar terapias que puedan tener un impacto en la reducción de la incidencia de DM2. En este escenario, combatir e intervenir sobre los

estados de obesidad, prediabetes, síndrome metabólico o inflamación crónica podrían tener importantes consecuencias para evitar la progresión a DM2. Una vez establecida la DM2, dado el RCV que conlleva su diagnóstico, el manejo y el control de los factores de RCV debería ser muy estricto para evitar el desarrollo de futuras complicaciones CV.

5.1. Incidencia de diabetes tipo 2 en la hipertensión arterial.

La HTA y la DM2 son dos de los principales factores de riesgo CV y dos entidades estrechamente ligadas desde un punto de vista fisiopatológico, por lo que frecuentemente coexisten. Factores como el daño endotelial, la insulinoresistencia, la activación del sistema nervioso simpático, del eje renina-angiotensina-aldosterona o la inflamación crónica son comunes a ambas entidades.⁹ En Europa, el 80% de los hombres y el 87% de mujeres con DM2 tienen historia de HTA.¹³ Esta relación es bidireccional, y un porcentaje importante de pacientes con HTA también tienen alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Así pues, diversos estudios han mostrado que una asociación significativa entre la elevación de las cifras de PA y el riesgo de diabetes.¹¹⁹⁻¹²⁴ La DM2

no es un fenómeno aislado, sino en muchas ocasiones el diagnóstico final de un proceso fisiopatológico metabólico progresivo asociado a la obesidad, la grasa visceral, el síndrome metabólico o la inflamación. Todos estos factores tienen una especial importancia en el contexto de la HTA. Así pues, en nuestra serie de pacientes con HTA sin DM2, la prevalencia de prediabetes y/o obesidad fue elevada, siendo del 42% y 40%, respectivamente.

Estudios ya clásicos mostraron como fenómenos como la insulinoresistencia son muy prevalentes en pacientes con HTA¹²⁵⁻¹²⁷. Factores como el tiempo de evolución de la HTA, la grasa visceral o el daño de órganos diana se han asociado con un mayor riesgo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con HTA.¹⁶ Se ha especulado incluso que más allá de otros factores asociados, la PA elevada *per se* puede contribuir a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. La elevación de PA induce procesos de remodelado vascular y aumento de las resistencias vasculares que dificulta la captación muscular periférica de glucosa y promueve la insulinoresistencia.¹⁶ Por tanto, la HTA es un estado proclive para la progresión de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. En un

estudio clásico de seguimiento a 5 años en 10.000 sujetos en Israel, la PA sistólica fue predictor independiente de DM2 de forma independiente a factores como la edad o la obesidad.¹²⁸ Se ha descrito que el diagnóstico de HTA incrementa por 3 veces el riesgo de presentar una DM2 de nueva aparición con respecto a personas con cifras normales de PA.¹⁰ En un análisis observacional del estudio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint study*), un aumento de la PA sistólica de 20 mm Hg se asoció con un 39% mayor riesgo de DM2 de nueva aparición (HR: 1,39; IC95%: 1,25-1,56).¹²⁹ Aunque posteriormente se publicaron algunos resultados algo contradictorios, un metaanálisis publicado en el año 2015 finalmente confirmó estos hallazgos. En un análisis sobre más de 4 millones de personas, tanto la PA sistólica como la diastólica se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar una DM2 de nueva aparición. Así pues, un aumento de PA sistólica de 20 mm Hg o diastólica de 10 mmHg se asoció con un 58% y un 52% mayor riesgo de DM2, respectivamente. La intensidad de esta asociación se atenuó a edades más avanzadas y a mayor IMC, pero las diferencias siguieron siendo significativas.¹³⁰

La coexistencia de DM2 y HTA tiene importantes consecuencias clínicas, en forma de peor control de la PA, mayor daño de órganos diana, peor control de los factores de RCV y un pronóstico más adverso. Sin embargo, así como sí que se recomienda de forma activa monitorizar la PA de los pacientes con DM2 para un diagnóstico precoz de HTA, no ocurre lo mismo en el caso de la HTA.¹² No existen unas directrices claras de como monitorizar o tratar las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la HTA, y los estudios que han focalizado en este aspecto han sido relativamente escasos, lo que ha generado nuestro interés en desarrollar esta tesis doctoral.

La incidencia de DM2 en cohortes de pacientes con HTA ha sido variable en estudios previos, pero se muestra superior a la observada en población general.¹³¹⁻¹³² Se ha descrito que a medio plazo un 6 y 12% de los pacientes presentan una DM2 de nueva aparición, con variabilidad en esta incidencia entre los diferentes estudios publicados en función de las características basales de los pacientes, las diferentes definiciones de eventos utilizadas o los diferentes tiempos de seguimiento. Así pues, en un estudio sobre 19.257 pacientes del estudio ASCOT-BPLA (*Anglo-*

Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm)¹³⁸ el 9,7% desarrollaron una DM2 de nueva aparición en una mediana de seguimiento a 5,5 años. En el estudio VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*), el 12,9% de los pacientes desarrollaron una DM2 en un seguimiento a 4,2 años¹³⁴. En una cohorte sobre 15.089 pacientes de la *Glasgow Blood Pressure Clinic* en seguimiento a muy largo plazo la incidencia de DM2 fue del 1%.¹³⁵ En un estudio preliminar realizado en nuestro centro, sobre una cohorte más pequeña de pacientes, el 13% desarrollaron una DM2 de nueva aparición, con una densidad de incidencia de 2,21 por 100 pacientes/año de seguimiento.¹⁸

En la presente tesis doctoral, la incidencia de DM2 de nueva aparición es algo superior a estudios previos, siendo de un 16,3% en una mediana de seguimiento de 3,4 años, con una densidad de incidencia de 3,46 por 100 pacientes/año de seguimiento. Hipotetizamos que probablemente el progresivo envejecimiento de la población y la mayor prevalencia de obesidad o prediabetes puedan ser factores responsables de que la incidencia de DM2 en la HTA vaya en aumento. Como se ha comentado previamente la DM2 no es en la gran mayoría de casos un

diagnóstico de nueva aparición, sino el continuo de un proceso metabólico fisiopatológico adverso condicionado por la insulinoresistencia, la obesidad, la grasa visceral, la disfunción endotelial o la inflamación crónica. Así pues, destaca que por ejemplo como se ha mencionado previamente en nuestra cohorte ya basalmente un 41% de los pacientes presentaban criterios de prediabetes y el 40% tienen obesidad. En comparación al estudio de Boned-Embuena et al, nuestra cohorte de pacientes es ligeramente más añosa y con una mayor prevalencia de obesidad. Estas diferencias podrían explicar que nuestra densidad de incidencia de DM2 sea ligeramente superior a la descrita en estudios previos.

En resumen, los resultados de la presente tesis doctoral confirman la evidencia previa acerca del riesgo de DM2 de nueva aparición en pacientes con HTA, mostrando una incidencia acumulada de DM2 algo superior a la previamente descrita en la literatura.

5.2. Variables asociadas con el riesgo de diabetes mellitus tipo 2.

Dada la importancia de un nuevo diagnóstico de DM2 diversos estudios han evaluado cuales son las variables asociadas con un mayor riesgo de desarrollar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Sin embargo, pocos estudios han evaluado específicamente el riesgo de DM2 en los pacientes con HTA. La identificación de estas variables podría servir para realizar un diagnóstico precoz de las mismas y establecer medidas preventivas para evitar la progresión de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Dentro de las variables asociadas al riesgo de DM2 hay algunas que han sido previamente descritas en la literatura y otras que han mostrado resultados algo contradictorios en estudios previos, y que hemos querido evaluar en la presente tesis doctoral.

En nuestra cohorte de pacientes los predictores independientes de DM2 de nueva aparición han sido la edad, la prediabetes, el índice de masa corporal, los antecedentes familiares de DM2 y la toma de fármacos betabloqueantes. No hubo una asociación significativa entre los parámetros lipídicos y el riesgo de DM2, y de forma interesante no hubo

evidencia de asociación entre la toma de estatinas y un mayor riesgo de DM2, como se ha mostrado en estudios previos.^{58-60,128-132}

5.2.1. Prediabetes y riesgo de diabetes tipo 2.

Una de las variables más característicamente asociadas al diagnóstico de DM2 es el estado basal de prediabetes. Los criterios diagnósticos de prediabetes no han sido uniformes y se han ido modificando a lo largo de los años en función del criterio de las sociedades científicas. La Organización Mundial de la Salud definió la prediabetes como un estado de hiperglucemia caracterizado por una glucemia basal entre 110 y 125 mg/dl o una glucemia entre 140 y 200 mg/dl a las 2 horas de la ingesta de 75 gr de glucosa oral.¹⁰³ En cambio, la definición más aceptada actualmente es la de la ADA, que incluye el mismo criterio de intolerancia hidrocarbonada, pero con un diferente punto de corte para glucemia basal, entre 100 y 125 mg/dl, incluyendo además una HbA1c entre 5,7 y 6,4%.¹⁰³ La definición de la ADA es la que hemos empleado en la presente tesis doctoral.

El estado de prediabetes ha sido clásicamente un precursor del desarrollo de una DM2 establecida en población general.¹³⁶⁻¹³⁸ La insulinoresistencia es un fenómeno fisiopatológico clave en la etiología y progresión de la DM2. La insulinoresistencia puede presentar una predisposición desde el punto de vista genéticos (algunas alteraciones genéticas reconocidas como el síndrome de Rabson-Mendenhall o Leuprechaunismo), pero generalmente dicho defecto genético obedece a mecanismos no tan claros, con variantes genéticas que podrían condicionar parcialmente el fenotipo del individuo con insulinoresistencia.¹³⁸ Desde el punto de vista de la evolución de prediabetes a DM2 es posible observar tres fases bien definidas:¹³⁸

a) Aparición de un estado de resistencia periférica a la insulina, generalmente asociada a valores de normoglucemia.

b) Una segunda fase de resistencia a la insulina más marcada a nivel de tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo) donde existe una sobreproducción de insulina que no alcanza a controlar la homeostasis de glucosa (hiperglucemia postprandial).

c) Una fase final, asociada a una disfunción de las células beta pancreáticas, donde disminuye la síntesis de la hormona apareciendo la hiperglucemia en ayuno.

En nuestro estudio, la prediabetes es probablemente la variable que presentó una asociación más intensa con la DM2 de nueva aparición, lo que viene a confirmar la evidencia previa. Sin embargo, como previamente mencionamos., la definición de la prediabetes se ha ido modificando a lo largo de los años, incluyendo diferentes puntos de corte de glucemia basal. La mayoría de los estudios previos han evaluado esta variable como valor de glucemia basal y no como definición establecida de prediabetes, lo que ha generado resultados algo contradictorios en la literatura. Así pues, en un estudio realizado sobre la cohorte de pacientes hipertensos incluidos en el ensayo ASCOT-BPLA, una glucemia basal > 90 mg/dl fue una de las variables que se asociaron de forma independiente con la DM2 de nueva aparición.¹³⁹ En el estudio de Boned-Embuena et al, sin embargo, fue una glucemia basal ≥ 110 mg/dl la que se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de nueva DM2.¹⁰² En un análisis sobre 9.628 pacientes con HTA, la prediabetes definida como glucemia basal entre 110 y 125 mg/dl fue predictora independiente de mortalidad, y sin

embargo no tenía valor pronóstico independiente si se utilizaba un punto de corte de 100 mg/dl.¹⁴⁰

Por tanto, emplear un diferente punto de corte de glucemia basal puede tener importantes implicaciones en su valor predictivo para la incidencia de DM2.²⁶ A mayor glucemia basal dentro del espectro de la prediabetes, mayor riesgo de DM2 de novo.¹¹⁰ Sin embargo, para poder identificar a los sujetos en alto riesgo de DM2, nuestros resultados apoyan que más allá de un determinado valor de glucemia basal, es el estado de prediabetes de acuerdo a la definición de la ADA lo que permite identificar a aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo de progresión a la DM2 establecida.

Además del riesgo de DM2, el estado de prediabetes en la HTA también se ha asociado también con otros aspectos deletéreos, como un peor control de la PA, una mayor prevalencia de patrón no-dipper, un mayor grado de disfunción endotelial e inflamación¹⁴⁰. Los resultados de nuestro estudio apoyan estos datos, ya que los pacientes con prediabetes mostraron cifras más elevadas de PA que los pacientes con normoglucemia, tenían un peor perfil de RCV, con peor control de la

dislipemia, y mostraron valores más elevados de PCR, como subrogado de un mayor grado de inflamación crónica sistémica. Pese a estos signos deletéreos, como se ha reflejado en estudios previos, es la progresión a DM2 lo que tiene un mayor impacto tiene en el riesgo CV. La prediabetes mostró una tendencia a asociarse a mayor riesgo de eventos CV, pero no alcanzó la significación estadística cuando se ajustó por otras covariables, incluyendo la DM2 de nueva aparición.

5.2.2. Obesidad y riesgo de diabetes tipo 2.

Desde un punto de vista fisiopatológico, muy ligado a los estadios de prediabetes se encuentra la obesidad. La obesidad y la adiposidad visceral se asocian de forma estrecha con las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y son también muy prevalentes en pacientes con HTA. Se ha descrito que únicamente un 25% de personas con HTA tienen normopeso,⁴ mientras que el normopeso se presenta en menos del 20% de los pacientes con DM2.³⁹

La incidencia de obesidad sigue creciendo en los países desarrollados, y algunos autores hablan de la obesidad como una de las

epidemias de salud pública del siglo XXI. Ligado estrechamente al aumento en la incidencia de obesidad está el aumento de incidencia de DM2. Cuando se evalúa el incremento de casos de DM2 en población general, se observa que únicamente sigue creciendo en pacientes con sobrepeso y/o obesidad, reflejando el papel clave que la obesidad tiene en la etiología de la DM2.

La obesidad es una enfermedad altamente compleja y uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de resistencia a la insulina. La causa principal de DM2 impulsada por la obesidad es la resistencia a la insulina en el hígado, el tejido adiposo blanco y el músculo esquelético, añadiendo una deficiente secreción de insulina por las células del tejido pancreático para superar esta resistencia. Estudios recientes sugieren que uno de los mecanismos que impulsan el desarrollo de la resistencia a la insulina y DM2 es la inflamación inducida por la obesidad, y que esta inflamación está mediada principalmente por las células inmunes en los tejidos locales, el particular el tejido adiposo.¹⁴¹ Por otro lado, la adiponectina, que es una adipocina que se expresa casi exclusivamente en el tejido adiposo, aumenta la sensibilidad a la insulina y ejerce acciones antiinflamatorias. Se ha demostrado claramente que sus

niveles plasmáticos disminuyen a medida que aumenta el IMC y se correlaciona de forma opuesta con la resistencia a la insulina. Por el contrario, la leptina, otro factor derivado de los adipocitos, está relacionada directamente con el grado de adiposidad y la resistencia a la insulina.¹⁴¹

En la presente tesis doctoral, el IMC fue predictor independiente de un nuevo diagnóstico de DM2. Nuestros resultados vienen a confirmar estudios previos, reforzando el papel clave de la obesidad en las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con HTA.¹⁴

Los hábitos de vida saludables, la intervención dietética y de ejercicio físico tienen un indudable beneficio en la obesidad. Incluso pequeños cambios de peso pueden tener un impacto importante en alcanzar objetivos cardiovasculares.^{76,77} Además, terapias como los análogos del receptor GLP-1 o la cirugía bariátrica tienen un indudable beneficio en la pérdida de peso y en un menor riesgo de progresión a DM2 en las personas con obesidad.¹⁴²⁻¹⁴⁷ Futuros estudios deberán evaluar la importancia de estas terapias para reducir la prevalencia de obesidad en pacientes con HTA, y los potenciales beneficios de la pérdida

de peso y/o tratamientos específicos de la obesidad en la reducción de DM2 de nueva aparición.

En cuanto al riesgo de eventos CV, el IMC se asoció a un mayor riesgo de eventos en el análisis univariable, pero no al ajustar con otras covariables en el modelo. Probablemente exista cierto grado de correlación con otras variables, como por ejemplo la prediabetes, con la que comparte muchas características desde el punto de vista clínico y fisiopatológico, de tal forma que fue esta última, y no la obesidad, la que tuvo un mayor peso en la predicción del riesgo de eventos CV.

5.2.3. Inflamación y riesgo de diabetes tipo 2.

La inflamación ha pasado a lo largo de las dos últimas décadas de ser considerada un epifenómeno en la fisiopatología de la aterosclerosis, la enfermedad metabólica y la enfermedad CV, a ser considerada como un fenómeno clave en el origen y la progresión de la enfermedad cardiometabólica.¹⁴⁸ La obesidad, particularmente la adiposidad visceral, genera un estado proinflamatorio, con liberación de interleucinas proinflamatorias como la IL-6, IL-1 β o factor de necrosis tumoral, así

como mediadores y hormonas como la leptina o la adiponectina por parte de los adipocitos. La grasa visceral de las personas con obesidad está infiltrada con macrófagos, linfocitos T, monocitos, que segrega una tormenta de mediadores inflamatorios relacionados con la aterosclerosis, la insulinoresistencia o el estrés oxidativo.¹⁴⁹⁻¹⁵⁰ A su vez, la insulinoresistencia y la lipotoxicidad inducen la producción de mediadores de inflamación que causan infiltración neutrofílica, proliferación de macrófagos y activación de células endoteliales y de la musculatura lisa de la pared vascular. Esta disfunción endotelial inducida por la inflamación permite la modificación estructural y una mayor permeabilidad de las lipoproteínas plasmáticas en el espacio subendotelial, acelerando la aterosclerosis. Estos fenómenos se ligan a una sobreproducción de la angiotensina II, amplificando los fenómenos de inflamación, fibrosis y disfunción endotelial.¹⁵¹⁻¹⁵² Estos mecanismos también se ligan a la fisiopatología de la DM2, dado que por ejemplo se ha demostrado que la IL-6 es capaz de alterar las vías de señalización de la insulina y generar disfunción de las células β , contribuyendo a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.¹⁵³

De todos los mediadores de inflamación, en la presente tesis doctoral hemos evaluado la PCR, mediador del que proviene gran parte de la evidencia científica disponible, de gran experiencia de uso y ampliamente disponible en práctica clínica. La PCR es una proteína sintetizada por los hepatocitos en respuesta a la activación del eje de las IL-1 e IL-6,⁴⁰ y por tanto es un aceptado marcador subrogado de la cascada inflamatoria. Los pacientes con HTA y DM2 presentan valores más elevados de PCR que la población general. La presencia de PCR elevada se asocia con rigidez arterial, un peor control de las cifras de PA y mayor daño de órgano diana en HTA,⁵⁰ así como con un peor control metabólico y mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en la DM2.⁵⁶⁻⁵⁸

La inflamación crónica, evaluada por marcadores como la PCR, se ha asociado con un mayor riesgo de DM2 en la población general. Pese a que algunos estudios han mostrado resultados algo contradictorios,⁵⁶⁻⁵⁸ un metaanálisis publicado por Wang et al en el año 2013 mostró que tanto la IL-6 como la PCR en población general se asociaban de forma independiente con un 31% y un 26% mayor riesgo, respectivamente de DM2 de nueva aparición,¹⁵⁴ lo que se ha confirmado en estudios

posteriores, como por ejemplo en la cohorte de pacientes del estudio CARDIA (*Community-based coronary artery risk development in young adults*), en la que la PCR se asoció también de forma independiente con el riesgo de DM2 de nueva aparición en un seguimiento a 10 años.¹⁵⁵ En un estudio realizado en nuestro medio, Pizarro et al también observaron cómo tras ajustar por edad, sexo y obesidad, los sujetos con valor de PCR de alta sensibilidad >2,9 mg/dl tenían de forma significativa un mayor riesgo de DM2 que aquellos con valores bajos del biomarcador.¹⁵⁶ De forma opuesta, valores bajos de PCR se han asociado con regresión de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y menor probabilidad de progresión a DM2, incluso con posibilidad de regresión de prediabetes a normoglucemia.⁶²

Sin embargo, muy pocos trabajos han evaluado el rol de la PCR con el riesgo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con HTA. En un estudio realizado en China sobre 168 pacientes con HTA sin DM2 conocida, la PCR se asoció de forma independiente y muy significativa con un mayor riesgo de DM2 de nueva.⁶¹ En un trabajo previo de nuestro grupo sobre la incidencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en una cohorte de pacientes con HTA no se

evaluó de forma específica esta variable, lo que contribuyó a generar nuestra hipótesis de que la PCR como marcador subrogado de inflamación crónica pudiera ser una variable asociada con un mayor riesgo de DM2 de novo.

De forma importante, además de asociarse con el riesgo de DM2 de nueva aparición y progresión de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, la PCR también se asoció en nuestro estudio de forma independiente con un mayor riesgo de eventos CV, confirmando la utilidad de este biomarcador en la estratificación del riesgo de CV de los pacientes en prevención primaria.

El interés en la inflamación y la enfermedad CV es todavía mayor tras la publicación de los resultados del estudio CANTOS (*Canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcome study*), en el que el tratamiento con canakinumab, anticuerpo monoclonal frente a IL-1 β en pacientes con IAM previo y PCR de alta sensibilidad > 2 mg/L, redujo en un 17% el riesgo de presentar un evento CV mayor (IAM no fatal, ictus no fatal o muerte CV).¹⁵⁷ En enfermedad coronaria, la colchicina, un fármaco que reduce la síntesis de IL-1 β , y por tanto la producción de IL-6 y PCR, ha demostrado

también reducir eventos CV, tanto en el contexto de IAM reciente como en pacientes con enfermedad coronaria estable ¹⁵⁸ Otros tratamientos con beneficio CV han demostrado también tener un impacto sobre los valores de PCR, reduciendo los mismo en mayor o menos medida, como es el caso de la pérdida de peso o programas de ejercicio físico, las estatinas, el icosapento de etilo, el ácido bempedoico, la semaglutida, o incluso algunos antihipertensivos, como los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.¹⁵⁹ Estudios futuros deberán evaluar el impacto que estas terapias pueden tener en el paciente con HTA para reducir su riesgo de progresión a DM2 y en papel que la reducción de la inflamación tiene en disminuir el RCV de los pacientes que asocian HTA y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

En resumen, nuestros resultados confirman la evidencia previa sobre la importancia que tiene la inflamación crónica, en este caso evaluada mediante PCR, con el riesgo de presentar DM2 de nueva aparición. Aunque numerosos estudios habían descrito esta asociación en población general, la evidencia en el escenario de la HTA era muy escasa. Nuestros resultados extrapolan la evidencia previa en población general a los pacientes con HTA, y refuerzan la importancia de la inflamación en la

fisiopatología de la enfermedad cardiometabólica. Es interesante destacar que la PCR no únicamente identifica a un paciente con mayor riesgo de DM2, sino que además se asoció en nuestro estudio de forma independiente a un mayor riesgo de eventos CV, en un modelo ajustado por la edad y por variables como la prediabetes o el IMC, reflejando la importancia de la inflamación sobre el RCV.

5.2.4. Influencia de los tratamientos farmacológicos en el riesgo de diabetes tipo 2.

Un aspecto de interés a lo largo de los últimos años es el diferente impacto que los tratamientos antihipertensivos pueden tener en el riesgo de desarrollar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con HTA. Así pues, diversos estudios han mostrado como por ejemplo, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina podrían tener un papel protector sobre la incidencia de DM2, y en cambio otros fármacos como los diuréticos o los betabloqueantes tienen un efecto deletéreo sobre el metabolismo hidrocarbonado.⁸⁶⁻⁸⁸ En un metaanálisis sobre prácticamente 150.000 pacientes con HTA provenientes de 19 ensayos clínicos

aleatorizados, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II se asociaron con menor riesgo de DM2 con respecto a placebo (RR=0,84, IC95% 0,76-0,93, y RR=0,84; IC95% 0,76-0,92), mientras que el tratamiento con betabloqueantes y el tratamiento con tiazidas aumentó el riesgo de DM2 de nueva aparición (RR=1,48; IC 1,27-1,72; y RR=1,20: IC95% 1,07-1,35, respectivamente).¹⁶⁰

Los betabloqueantes aumentan el riesgo de DM2 mediante la inhibición de secreción de insulina e incrementando potencialmente la insulinoresistencia. Dado que los receptores pancreáticos son del tipo β_2 , los betabloqueantes no selectivos podrían tener un mayor efecto hiperglucemiante, mientras que otros como por ejemplo nebivolol se asocian a menor riesgo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

¹⁶⁰⁻¹⁶¹ Otros mecanismos potencialmente implicados son la reducción de la lipoproteinlipasa muscular, la ganancia de peso, la reducción en el aclaramiento de la insulina o el aumento de las resistencias vasculares periféricas.^{162,163} Tanto la prediabetes como la obesidad se han descrito como variables predictoras de DM2 de nueva aparición en pacientes con HTA que reciben este grupo farmacológico, así como se ha descrito que

el tratamiento concomitante con inhibidores del sistema renina angiotensina podría contrarrestar este efecto diabetógeno de los betabloqueantes.⁹²⁻¹⁶⁴

El potencial efecto deletéreo de los betabloqueantes en el metabolismo hidrocarbonado., junto a otros potenciales efectos adversos (como por ejemplo una menor evidencia en prevención frente a ictus con respecto a otros fármacos antihipertensivos), llevó a considerarlos durante años como un fármaco de segunda o tercera línea en el algoritmo terapéutico de la HTA. Así por ejemplo, en la Guía de Manejo de la HTA de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2018, los betabloqueantes únicamente se recomiendan cuando algunas comorbilidades recomienden su uso (por ej. la IC), siendo un tratamiento de tercera línea terapéutica para la mayoría de los pacientes con HTA.¹ En el documento se menciona expresamente que los estados de prediabetes o síndrome metabólico podrían ser una contraindicación relativa para su uso como fármacos antihipertensivos. En esta línea, en la Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en España de la Sociedad Española de Hipertensión y la Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión (SEH-LELHA) del año 2022 se realizan unas recomendaciones similares,

estableciendo precaución en el uso de betabloqueantes en pacientes con síndrome metabólico o hiperglucemia, sobre todo en asociación con diuréticos.² En cambio, en las recientes guías de manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión del año 2023, aunque se menciona en el texto que los betabloqueantes pueden asociarse a mayor riesgo de DM2, estos fármacos vuelven a posicionarse como una alternativa de primera línea para el tratamiento de la HTA, lo que ha sido motivo de controversia.¹⁶⁵ En nuestra serie el uso de betabloqueantes no ha sido frecuente, y únicamente un 13% de los pacientes lo han recibido. La nueva recomendación de las Guías de 2023 podría aumentar el número de pacientes con HTA que reciben betabloqueantes en práctica clínica diaria, con lo que su potencial efecto diabetógeno podría cobrar una mayor importancia.

En el estudio de Boned-Embuena et al, el tratamiento con betabloqueantes no tuvo impacto sobre el riesgo de DM2 de nueva aparición.¹⁸ Se puede especular que el número de casos de DM2 y/o el uso limitado de betabloqueantes generó una falta de potencia estadística suficiente para demostrar un impacto de esta terapia con respecto al riesgo de DM2, o que incluso puede haber habido un sesgo de inclusión en

práctica clínica diaria, de tal forma que se hubiera empleado betabloqueantes en aquellos pacientes en los que los clínicos consideraban que podría tener una menor influencia en las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Por tanto, dado las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica y nuestros resultados preliminares, consideramos de especial interés evaluar el potencial efecto de este grupo de fármacos en el riesgo de DM2 con un mayor tamaño muestral y mayor potencia estadística. En nuestro estudio, el tratamiento con betabloqueantes sí que se asoció de forma independiente con un 30% mayor riesgo de progresión a DM2, en un modelo ajustado por otras covariables de importancia incluyendo la edad, la obesidad, la prediabetes, la inflamación o la toma de otras fármacos como diuréticos o estatinas.

En resumen, los resultados de la presente tesis doctoral refuerzan la evidencia previa sobre el riesgo de DM2 asociada al uso de fármacos betabloqueantes en pacientes con HTA, y en nuestra opinión deberían generar cautela acerca de su uso como primera línea terapéutica, especialmente en sujetos de alto riesgo de progresión a DM2, como es el

caso de los pacientes añosos, con obesidad o estados de prediabetes, o incluso con elevación de PCR. Estos fármacos pueden suponer un factor añadido inductor de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado que en este caso es potencialmente modificable. Salvo que exista una indicación establecida para su uso, como pueda ser la IC con fracción de eyección reducida, su uso debería limitarse en nuestra opinión a pacientes seleccionados, para evitar la progresión o la génesis de DM2.

Aunque la presente tesis doctoral no ha evaluado el impacto del grado de control de la PA sobre la incidencia de DM2, en un análisis post-hoc reciente del estudio STEP (*Strategy of Blood Pressure Intervention in Elderly Hypertensive Patients*) no se observó una asociación significativa entre el manejo intensivo de la PA y la incidencia de DM2 en pacientes con HTA¹⁶⁶, lo que refleja la seguridad de un control adecuado farmacológico de la PA en cuanto al riesgo de diabetes. Sin embargo, en el estudio SPRINT, aunque no se observó una mayor incidencia de DM2 en el brazo de control estricto de la PA, sí que hubo una mayor incidencia de glucemia basal alterada en dicho grupo.¹⁶⁷ Las diferentes características basales de los pacientes incluidos en ambos ensayos podrían explicar las diferencias entre ambos ensayos, pero

también es posible que el tipo de tratamiento farmacológico haya podido influir en el metabolismo hidrocarbonado. En el estudio SPRINT, hasta un 41% de los pacientes del ensayo en el brazo de manejo intensivo de la PA recibieron betabloqueantes, sin embargo su uso fue residual (<10%) en el ensayo STEP. Estos datos apoyan la seguridad de mantener un control adecuado de la PA mediante tratamiento farmacológico, sin que pueda generar un mayor riesgo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes con un beneficio establecido en la prevención de eventos CV. Sin embargo, desde hace años se ha descrito que las estatinas pueden tener un potencial efecto diabetógeno, lo cual ha sido motivo de debate y controversia. El primer estudio que reportó una asociación entre el tratamiento con estatinas y el riesgo de DM2 fue el estudio WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) en el año 2001, mostrando un 30% menor riesgo de DM2 en pacientes que recibían tratamiento con pravastatina.¹⁶⁸ Sin embargo, en ensayos clínicos como el PROVE-IT TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22*) o el JUPITER (*Justification for the Use of*

Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) se observó un aumento de la incidencia de nuevos casos de DM2 en el grupo de pacientes tratados con atorvastatina y rosuvastatina, respectivamente. Es de destacar que este potencial efecto diabetógeno no restaba beneficio globalmente al uso de estos fármacos, y por ejemplo la rosuvastatina en el ensayo JUPITER redujo en un 44% el riesgo de eventos CV, pese a resultar en un 26% de mayor riesgo de nuevos casos de DM2.^{169,170}

Los mecanismos por lo que las estatinas pueden inducir o progresar las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado no son totalmente conocidos. Estudios in vitro y en humanos han mostrado que las estatinas incrementan la sobrecarga pancreática de colesterol, deteriorando la función de la célula B, aumentando la secreción de insulina y disminuyendo la sensibilidad a la misma.^{171, 172}

Un meta-análisis publicado en el año 2010 confirmó que el uso de estatinas se asociaba a un mayor riesgo de DM2 en pacientes en prevención CV secundaria, pero siendo de pequeña magnitud, dado que resultaba en un 9% mayor riesgo de DM2 de nueva aparición (odds ratio=1,09; IC95% 1,02-1,17).⁵⁸ Así pues los autores estimaron que el

tratamiento de 255 pacientes con estatinas a lo largo de 4 años resultaría en 1 nuevo caso de DM2. Metaanálisis realizados sobre ensayos clínicos realizados en prevención primaria en cambio han generado resultados discordantes, y no han hallaron una clara asociación entre las estatinas y el riesgo de DM2.^{66,173} Además, no todas las estatinas muestran el mismo riesgo diabetógeno. Por ejemplo, se ha descrito esta asociación particularmente para atorvastatina o rosuvastatina, pero en el metanálisis de Cai et al otras estatinas, como la pitavastatina, podrían tener incluso un efecto protector frente a la DM2 de nueva aparición.⁵⁹ En un análisis sobre 136.966 pacientes tratados con estatinas, el uso de estatinas de alta potencia se asoció con un 15% mayor riesgo de DM2 de nueva aparición con respecto al uso de estatinas de menor potencia.⁶⁷ El riesgo de DM2 parece afectar fundamentalmente a los pacientes con prediabetes.¹⁷⁴ Otros factores como el síndrome metabólico, la obesidad, la grasa visceral, el hígado graso o la edad podrían aumentar el riesgo de DM2 en pacientes que toman estatinas.⁶⁸

En el escenario de la HTA, el ensayo ASCOT demostró que en pacientes con HTA y RCV moderadamente elevado el tratamiento con atorvastatina 10 mg/día redujo el riesgo de eventos CV en un 36%.⁶⁴

Diversos ensayos clínicos y metaanálisis han confirmado posteriormente que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de eventos CV en pacientes con HTA, con mayor magnitud de beneficio a mayor reducción de c-LDL y a mayor RCV.¹⁷⁵ De tal forma, las Guías de Práctica Clínica recomiendan el uso de estatinas en pacientes con HTA y RCV moderado o alto con una clase I nivel de evidencia A.^{176,177} La magnitud de descenso de c-LDL o la potencia de estatina a utilizar viene condicionada por el perfil de RCV del paciente.⁸ Por tanto, el uso de estatinas es bastante frecuente en pacientes con HTA.

El riesgo diabetógeno de las estatinas en el contexto concreto de pacientes con HTA ha sido menos estudiado previamente, y los resultados han sido algo discordantes. En un estudio observacional en Italia sobre 4.750 pacientes con HTA sin enfermedad CV conocida, no hubo diferencias significativas entre el uso de estatinas o no.¹⁷⁸ Por motivos que no están claramente definidos, incluso se ha reportado que el riesgo relativo de nueva DM2 en relación con estatinas puede ser menor en pacientes con HTA con respecto a pacientes normotensos.¹⁷⁹⁻¹⁸⁰

En nuestra cohorte de pacientes con HTA sin DM2 de base no observamos un mayor riesgo de DM2 asociado al uso de estatinas, incluso mostrando un potencial efecto protector. Por tanto, estos resultados, aunque puedan parecer sorprendentes van en línea con algunos de los estudios mencionados en los que el efecto diabetógeno de las estatinas podría ser menor en el contexto de pacientes en prevención primaria y en el contexto concreto de la HTA. Los mecanismos que subyacen a estos resultados son desconocidos y están fuera del alcance del presente estudio, sin embargo, hay que recordar que se trata de un estudio observacional en el que distintos sesgos pueden influir nuestros resultados. Así pues, es posible que se haya evitado el uso de ciertas estatinas de alta potencia en perfiles de pacientes con mayor riesgo de progresión a DM2. El uso creciente de estatinas con un menor riesgo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, como la pitavastatina, puede haber influido en los resultados. Así pues, dado que la magnitud del riesgo de DM2 asociado a las estatinas es bajo, es posible también que un mayor tamaño muestral o un mayor tiempo de seguimiento pudiera ejercer alguna modificación en nuestros resultados.

En resumen, los resultados de la presente tesis apoyan el uso de estatinas cuando estén indicadas con la intención de reducir los valores de c-LDL y reducir el RCV de los pacientes con HTA. En nuestro estudio, pese a un perfil basal de riesgo elevado para DM2 (alta prevalencia de obesidad y/o prediabetes) no hemos observado que el uso de estatinas se asocie de forma independiente con un mayor riesgo de DM2, lo que aporta seguridad para su uso cuando estén indicadas en pacientes con HTA.

5.3. Riesgo cardiovascular asociado a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado tienen un conocido impacto sobre el riesgo de eventos CV. Los pacientes con DM2 tienen de 2 a 4 veces más riesgo de eventos CV que la población general¹⁸¹. El RCV viene condicionado en gran parte por la suma de otros factores de RCV asociados y el grado de control de los mismos

Sin embargo el riesgo CV asociado a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado no se limita únicamente a la DM2 establecida, sino que

también los estados de prediabetes se asocian con un mayor riesgo de mortalidad y eventos CV que la población general ¹⁸².

En el paciente con HTA, las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado también tienen un impacto negativo. La HTA y la DM2 comparten factores de riesgo causales como la resistencia a la insulina, la obesidad, o la activación neurohormonal, con lo que están estrechamente relacionadas. Así pues, en nuestra serie un 41% de los pacientes cumplían criterios diagnósticos de prediabetes, mientras que el 16% desarrollaron una DM2 de nueva aparición durante el seguimiento. La combinación de ambas patologías potencia una serie de mecanismos fisiopatológicos adversos, como son la aterosclerosis, la disfunción endotelial, la inflamación, la fibrosis y el remodelado vascular. ⁹ La incidencia de DM2 en la HTA tiene importantes consecuencias desde el punto de vista pronóstico, asociándose a mayor daño de órganos diana, a un control más difícil de las cifras de PA y mayor HTA refractaria, además de condicionar un pronóstico CV mucho más adverso. ¹⁸³

Nuestros resultados confirman la evidencia previa acerca del impacto que un nuevo diagnóstico de DM2 tiene sobre el riesgo de eventos

CV en pacientes con HTA, incrementando prácticamente en 3 veces el riesgo de presentar un evento. Probablemente sea más controvertida la influencia que los estados de prediabetes puedan tener en el RCV en la HTA. En la cohorte de pacientes con HTA del *Jackson Heart Study*, la presencia de prediabetes no se asoció a mayor riesgo de eventos CV.¹⁸⁴ En nuestro estudio la variable prediabetes no alcanzó la significación estadística en el modelo multivariable para el riesgo de eventos CV, pero se observó una tendencia a ello, con un 30% mayor riesgo de eventos (HR=1,30; IC95% 0,96-1,76; P=0,086). Por tanto el estado de prediabetes en un paciente con HTA no debe pasar inadvertido, y más cuando supone uno de los principales riesgos para progresión a la DM2 establecida. Como se comentó en el apartado anterior, la intensificación de hábitos de vida saludables, el ejercicio físico, la pérdida de peso o la dieta mediterránea han demostrado tener un impacto en evitar o enlentecer la progresión a DM2. Otras terapias incluso, como la metformina, podrían plantearse en este escenario clínico. El objetivo ideal sería la regresión de la prediabetes a la normo glucemia, lo cual ya se ha demostrado que reduce de forma considerable el RCV de los pacientes.³⁴

5.4. Limitaciones.

La presente tesis doctoral es un estudio observacional, con lo que diferentes sesgos inherentes a nuestra práctica clínica han podido influir en los resultados. Hemos realizado una valoración basal de muchas variables, pero no hemos evaluado el carácter longitudinal de las mismas, con lo que no podemos valorar si sus cambios dinámicos pueden tener influencia en el riesgo de DM2 de nueva aparición o en riesgo de eventos CV.

Existen otros potenciales factores asociados a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, como la adiposidad visceral, parámetros de resistencia a la insulina u otros biomarcadores asociados a la prediabetes o la obesidad que pueden tener también un impacto en el riesgo de DM2 en la HTA, pero que han quedado fuera del alcance de nuestro estudio. Futuros estudios deberán evaluar la importancia de estos parámetros en el riesgo de DM2 y el riesgo de eventos CV en pacientes con PA elevada.

En resumen, la presente tesis doctoral muestra la importancia de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con HTA sin enfermedad CV conocida. La prevalencia de prediabetes y obesidad

fue elevada, y un 16% de los pacientes desarrollaron una DM2 de nueva aparición durante el periodo de seguimiento del estudio, siendo la tasa de incidencia acumulada de DM2 algo superior a la descrita en estudios previos. La DM2 de nueva aparición se puede predecir mediante un sencillo conjunto de variables, entre las que destacan la prediabetes, la obesidad, la edad, la inflamación evaluada mediante PCR y la toma de betabloqueantes. Como se ha discutido a lo largo de la tesis, nuestros resultados apoyan estudios previos sobre la importancia de estas variables en el riesgo de DM2. Dado que la gran mayoría de estos factores son potencialmente modificables, pensamos que se debe: 1) Identificar a los pacientes con prediabetes y/o obesidad dado su riesgo de progresión a DM2; 2) reforzar y apoyar la intervención terapéutica sobre dichos factores mediante estilos de vida o incluso fármacos para evitar la progresión a DM2; 3) recomendar el uso de la PCR como marcador de riesgo para las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y el riesgo CV de los pacientes con HTA; así como 4) replantear y limitar el uso de betabloqueantes como tratamiento antihipertensivo, salvo que estén indicados por otros motivos.

Como resultado particularmente novedoso en la tesis doctoral destacamos el papel de la inflamación en el riesgo de DM2, así como la seguridad de la toma de estatinas en este escenario, lo cual refuerza su uso para la prevención CV del paciente con HTA.

Como mensaje final, la DM2 se asoció de forma independiente e intensa con el riesgo de presentar un evento CV en el seguimiento, lo que refuerza todavía más evitar la progresión a DM2 de los pacientes con HTA.

6. CONCLUSIONES

De acuerdo los objetivos planteados en la presente tesis y a los resultados obtenidos, concluimos que en una cohorte de pacientes con HTA sin antecedentes de enfermedad CV conocida y sin DM2:

1) Tras una mediana de seguimiento de 3,4 años, el 16,3% de los pacientes tuvieron un nuevo diagnóstico de DM2, lo que supone una densidad de incidencia por 100 pacientes/año de 3,46 (3,15-3,77), siendo por tanto algo más elevada que en estudios previos realizados en pacientes con HTA.

2) Los factores que se asociaron de forma independiente con el riesgo de DM2 de nueva aparición en el seguimiento fueron: la edad, el estado de prediabetes, el IMC, los valores de PCR, los antecedentes familiares de diabetes y la toma de betabloqueantes. Por tanto una sencilla combinación de variables clínicas y bioquímicas permite identificar a los pacientes con HTA que presentan un mayor riesgo de desarrollar una DM2.

3) El tratamiento con estatinas no se asoció en nuestro estudio a un mayor riesgo de progresión de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, incluso presentando un potencial efecto protector, lo que en nuestra opinión refuerza su uso en práctica clínica cuando exista indicación para ello.

4) Durante el seguimiento, el 14% de los pacientes tuvieron un primer evento CV. La DM2 de nueva aparición se asoció de forma intensa e independiente con un mayor riesgo de presentar un evento CV en el seguimiento, reflejando la importancia y las implicaciones desde el punto de vista pronóstico de un nuevo diagnóstico de DM2 en pacientes con HTA.

5) El resto de variables asociadas de forma independiente con el riesgo de eventos CV fueron la edad, el sexo varón y la inflamación crónica evaluada mediante PCR.

6) Un 41% de los pacientes con HTA sin DM2 conocida presentaban un estado basal de prediabetes. La prediabetes se asoció con un 30% mayor riesgo de presentar un evento CV. Aunque no alcanzó la significación estadística, refleja la importancia desde el punto de vista pronóstico de las alteraciones basales del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con HTA.

7) La inflamación crónica evaluada mediante PCR se asoció de forma independiente con el riesgo de DM2 de nueva aparición y con el riesgo de eventos CV en el seguimiento. Futuros estudios deberán confirmar estos resultados y plantear la utilidad de posibles terapias dirigidas a la inflamación para reducir el riesgo de progresión de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y reducir el riesgo de eventos CV en pacientes con HTA.

8) En nuestra opinión, los resultados de la tesis doctoral apoyan la mejora en la identificación, el diagnóstico precoz y el tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con HTA.

7. BIBLIOGRAFIA GENERAL

1. Williams BJ, Mancia G, Spiering W. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018 Jan 1;36:1956–2041.
2. Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2022 Oct;39(4):174–94.
3. Molinero A, Calvo E, Beaney T, Day E, Prats-Mas R, Fornos JA, et al. May Measurement Month 2019: an analysis of blood pressure screening results from Spain. *European Heart Journal Supplements*. 2021 ;23(Supplement_B)
4. Guallar-Castillón P, Pérez RF, López García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitude and Management of Metabolic Syndrome in Spain in 2008-2010: The ENRICA Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2014 May;67(5):367–73.
5. Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Barrios V, et al. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002–2010. *Journal of Hypertension*. 2012 Dec;30(12):2425–31.
6. 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). Journal of hypertension [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 26];31(7):1281–357.

7. Piepoli M, Hoes A, Agewall S S. , ESC Scientific Document Group. 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 (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37:2315–2381.

8. Frank L.J. Visseren, François Mach, Yvo M. Smulders, David Carballo ,Konstantinos C. Koskinas , Maria Beack . 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal (2021) 42,227-3337.

9. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. The Canadian journal of cardiology. 2018 May;34(5):575–84.

10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.

11. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. Scientific Reports. 2020 Feb 17 ;10(1):2765.

12. Nikolaus Marx , Massimo Federici , Katharina Schütt , Dirk Müller-Wieland , Ramzi A. , Manuel J. Antunes et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European Heart Journal* (2023) 44, 4043–4140
13. Ferrannini G, De Bacquer D, Vynckier P, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, et al. Gender differences in screening for glucose perturbations, cardiovascular risk factor management and prognosis in patients with dysglycaemia and coronary artery disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE surveys. *Cardiovascular Diabetology*. 2021 Feb 11;20(1).
14. Wei GS, Coady SA, Goff DC, Brancati FL, Levy D, Selvin E, et al. Blood Pressure and the Risk of Developing Diabetes in African Americans and Whites. *Diabetes Care* . 2011 Apr 1;34(4):873–9.
15. Lip S, Jeemon P, McCallum L, et al. Contrasting mortality risk among subgroups of treated hypertensive patients developing new-onset diabetes. *Eur Heart J* 2016; 37: 968-974.
16. Williams B. Blood pressure and diabetes: a fatal attraction. *Eur Heart J* 2013, 34: 3395-3397.
17. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM,. Screening for Hypertension in Adults: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325:1650---6.
18. Boned Ombuena P, Rodilla Sala E, Costa Muñoz JA, Pascual Izuel JM.

Arterial hypertension and prediabetes. *Medicina Clínica* (English Edition). 2016 Nov 4 [cited 2021 Oct 10];147(9):387–92.

19.Juraj Jug, Đidi Delalić, Valerija Bralić Lang, Tomislav Bulum, Prkačin I. Prediabetes, Non-Dipping Profile and Hypertension—A Recipe for Increased Arterial Stiffness. *Biomedicines*. 2023 Apr 1;11(4):1065–5.

20. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2015 Jul;41(5):266–78.

21.Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Lopez-Doriga Ruiz P, Sacre JW, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021 Dec;183:109118.

22.Rooney MR, Rawlings AM, Pankow JS, Tcheugui JBE, Coresh J, Sharrett AR, et al. Risk of Progression to Diabetes Among Older Adults With Prediabetes. *JAMA Internal Medicine*. 2021 Feb 8.

23.Festa A, D’Agostino R, Hanley AJG, Karter AJ, Saad MF, Haffner SM. Differences in Insulin Resistance in Nondiabetic Subjects With Isolated Impaired Glucose Tolerance or Isolated Impaired Fasting Glucose. *Diabetes*. 2004 Jun 1;53(6):1549–55.

24.Rijkelijkhuizen 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 Feb 1;30(2):332–6.

25. 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 .

26. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Jul;58(2):140–6.

27. 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 Sep 26;26(10):2910–4.

28. 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.

29. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of Impaired Fasting Glucose on Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Jan 1;51(3):264–70.

30. Novoa FJ, Boronat M, Saavedra P, Diaz-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: The Telde Study. *Diabetes Care*. 2005 Sep 26;28(10):2388–93.
31. 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. *Diabetes Care*. 2013 Jan 17;36(2):328–35.
32. 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. *Hypertension*. 2015 Mar;65(3):525–30.
33. Mann J, Gerstein HC, Yusuf S. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *PubMed*. 2000 Jan 22;355(9200):253–9.
34. 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 Jun 26;37(9):2622–31.
35. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Primary prevention of type 2 diabetes by

lifestyle intervention in primary care setting. *Revista Clínica Española*. 2014 Mar;214(2):79–82.

36. Williams B. The Hypertension in Diabetes Study (HDS): a catalyst for change. *Diabetic Medicine*. 2008 Aug;25:13–9.

37. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2012 Jun;30(6):1047–55.

38. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *The Journal of Clinical Hypertension*. 2002 Nov;4(6):393–404.

39. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-Induced Hypertension. *Circulation Research*. 2015 Mar 13;116(6):991–1006.

40. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circ Res* 2016; 118:1723-1735.

41. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, et al. Obesity management in adults. A review. *JAMA* 2023;330:2000-2015.

42. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Posch N, Meschik J, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with

hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 Mar 2;

43.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 Pressure. 2009 Jan 1;18(5):247–54.

44.Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, Russell C, Yates T, Davies MJ, et al. Diabetes Prevention in the Real World: Effectiveness of Pragmatic Lifestyle Interventions for the Prevention of Type 2 Diabetes and of the Impact of Adherence to Guideline Recommendations. Diabetes Care . 2014;37(4):922–33.

45.Zhuang Q, Shen C, Chen Y, Zhao X, Wei P, Sun J, et al. Association of high sensitive C-reactive protein with coronary heart disease: a Mendelian randomization study. BMC Medical Genetics. 2019 Nov 6;20(1).

46.Collaboration, T.E.R.F. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. Lancet 2010, 375, 132–140.

47.Hage, FG.; McCrory, M.; Szalai, A.J. Lessons learned from studying genetically engineered mice. C-React Protein New Res 2009, 83–116.

48.Sesso HD. C-Reactive Protein and the Risk of Developing Hypertension. JAMA. 2003 Dec 10;290(22):2945.

49.Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1.

Circulation Research. 2016 Jan 7;118(1):145–56.

50.Hage FG. C-reactive protein and Hypertension. Journal of Human Hypertension .2013 Nov 14 ;28(7):410–5

51.Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-Reactive Protein, Depression, Somatic Diseases, and All-Cause Mortality: A Mendelian Randomization Study. Biological Psychiatry. 2014 Aug;76(3):249–57.

52.Strang F, Schunkert H. C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease: All Said—Is Not It?Mediators of Inflammation. 2014;2014:1–7.

53.Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. The Egyptian Heart Journal [Internet]. 2015 Jun;67(2):89–97

54.Denegri A, Boriani G. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and its implications in cardiovascular outcomes. Current Pharmaceutical Design. 2020 Jul 17;26.

55.Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GDO, et al. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Risk for the Development of Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Diabetes. 2002 May 1;51(5):1596–600.

56.Lee CC, Adler AI, Sandhu MS, Sharp SJ, Forouhi NG, Erqou S, et al. Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis. Diabetologia. 2009 Mar 27;52(6):1040–7.

57.Pan A, Wang Y, Yuan JM, Koh WP. High-sensitive C-reactive protein and risk of incident type 2 diabetes: a case–control study nested within the Singapore Chinese Health Study. *BMC Endocrine Disorders*. 2017 Feb 8;17(1).

58.Tong KI, Laila Arnesdatter Hopstock, Cook S. Association of C-reactive protein with future development of diabetes: a population-based 7-year cohort study among Norwegian adults aged 30 and older in the Tromsø Study 2007–2016. *BMJ Open*. 2023 Sep 1;13(9)

59.Akinboboye O, Williams JS, Garacci E, Egede LE. The relationship between C-Reactive protein and mortality in adults with diabetes: Influences of demographic characteristics, lifestyle behaviors, and medications. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2022 Jan;32(1):176–85.

60. Smith GD, Lawlor DA, Harbord R, Timpson N, Rumley A, Lowe GDO, et al. Association of C-Reactive Protein With Blood Pressure and Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005 May;25(5):1051–6

61.Weng CM, Chou CH, Huang YY, Lin CC, Liu YW, Tsai WC. Increased C-reactive protein is associated with future development of diabetes mellitus in essential hypertensive patients. *Heart and Vessels*. 2010 Jul 31;25(5):386–91.

62.Cheng Z, Wang Y, Jiang X, Ren W, Lei S, Deng F, et al. High sensitivity C-reactive protein and prediabetes progression and regression

in middle-aged and older adults: A prospective cohort study. *Journal of Diabetes Investigation*. 2023 Oct 6;15(1):78–86.

63.Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence. *Circulation*. 2015 Aug 25;132(8):691–718.

64.Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2003 ;361(9364):1149–58.

65.Naveed Sattar , David Preiss, Heather M Murray, Paul Welsh, Brendan M Buckley,. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 Feb 27;375(9716):735-42

66.Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ*. 2021 Jul 14;374:n1537.

67.Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014 May

29;348(may29 6):g3244–4.

68. Mansi IA, Priya Sumithran, Mustafa Kinaan. Risk of diabetes with statins. 2023 May 12;e071727–7.

69. McNavish DE, German CA, Shapiro MD. Should a Statin be Given to All Hypertensive Patients? Current Hypertension Reports. 2022 Jan 1;24(1):21–7.

70 .Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation [Internet]. 2011 [cited 2019 Sep 10];123(20):2292–333.

71. Ambrosy AP, Yang J, Sung SH, Allen AR, Fitzpatrick JK, Rana JS, et al. Triglyceride Levels and Residual Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events and Death in Adults Receiving Statin Therapy for Primary or Secondary Prevention: Insights From the KP REACH Study. Journal of the American Heart Association. 2021 Oct 19;10(20).

72.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.

73.Bhatt A, Rohatgi A. HDL Cholesterol Efflux Capacity: Cardiovascular Risk Factor and Potential Therapeutic Target. Current Atherosclerosis Reports. 2015 Dec 29;18(1).

74. Rosales C, Gillard BK, Gotto AM, Pownall HJ. High-Density Lipoprotein Processing and Premature Cardiovascular Disease. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2015 Sep 11;11(3):181–5.

75. Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa S, Murakami Y, Saitoh S, Okayama A, et al. A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *European Journal of Epidemiology*. 2016 Oct 5;32(7):547–57.

76. 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 risk. *Atherosclerosis*. 2009 Oct;206(2):611–6.

77. Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, Ko YA, Mehta A, Alkhoder AA, et al. Association Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in High-risk Populations. *JAMA Cardiology*. 2022 May 18;

78. Hegele RA. Comment on Huh et al. Remnant Cholesterol Is an Independent Predictor of Type 2 Diabetes: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2023;46:305–312. *Diabetes Care*. 2023 Sep 20;46(10):e204–4.

79. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the

European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2021 Sep 2;

80. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y, et al. Relationship between insulin-resistance and remnant-like particle cholesterol. *Atherosclerosis*. 2002 Sep;164(1):167–70

81. Wu Y, Wei Q, Li H, Yang H, Wu Y, Yu Y, et al. Association of remnant cholesterol with hypertension, type 2 diabetes, and their coexistence: the mediating role of inflammation-related indicators. *Lipids in Health and Disease*. 2023 Sep 26;22(1).

82. Otero A, Gayoso P, Garcia F, De Francisco ÁL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney International*. 2005 Dec;68:S16–9

83. Dandan Xie , Tianpeng Ma , Haoliang Cui, Jing Li , Aihua Zhang et al. Global burden and influencing factors of chronic kidney disease due to type 2 diabetes in adults aged 20-59 years, 1990-2019. *Sci Rep* 2023 Nov 19;13(1):20234.

84. Cheng HT, Xu X, Lim PS, Hung KY. Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000–2015. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Nov 13;44(1).

85. 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 in Health and Disease*. 2016 Oct 12;15(1).

86. Effie L Gillespie 1, C Michael White, Michael Kardas, Michael Lindberg, Craig I Coleman. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Sep;28(9):2261-6.

87.Abuissa H Jones PG Marso SP Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821-826.

88.Zhang X Zhao Q Association of thiazide-diuretics with glycemic changes in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Hypertens* 2016;18:342-351.

89 Giuseppe Mancia Chairperson, Reinhold Kreutz Co-Chair, Mattias Brunström, Burnier M, Grassi G, Andrzej Januszewicz, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *Journal of Hypertension*. 2023 Jun 21; Publish Ahead of Print.

90.Defunciones según la Causa de Muerte 2022. Madrid: Instituto Nacional de Estadística .Disponible en: www.ine.es.

91.Correction to: Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12).

92.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. *European Heart Journal*. 2011 Feb 22;32(12):1500–8.

93. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* January 2023 Volume 46, Supplement 1

94.Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf 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. *The Lancet*. 1998 Jun;351(9118):1755–62.

95.UK prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998 Sep;352(9131):837–53.

96.Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *Journal of Hypertension*. 2006 Jun;24(6):1201–8.

97.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? *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2006 Jun 20;144(12):884–93.

- 98.Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. 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. *Journal of Hypertension*. 2009 Jul;27(7):1360–9.
99. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 26;373(22):2103–16
- 100.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. *The Lancet*. 2016 Jan [cited 2019 Oct 27];387(10017):435–43.
- 101.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 Cardiology*. 2016 Oct 1;1(7):813.
- 102.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. *Diabetic Medicine*. 2014 Feb 5;31(5):540–51.
- 103.ACCORD Study Group. Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care* 2016; 39:701-8.

104.ACCORD Study Group. Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2011 Mar 3;364(9):818–28.

105.Brotons C, Lobos JM, Royo-Bordonada MÁ, Maiques A, de Santiago A, Castellanos Á, et al. Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. *BMC Family Practice*. 2013 Mar 18;14(1).

106.D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743–53.

107.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*. 2003 Jan 1;26(Supplement 1):S5–20.

108.Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* . 2016;18(8):891–975

109.The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international

collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. Journal of clinical epidemiology . 1988 ;41(2):105–14.

110.Adams HP, Bendixen BH, Kappelle 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 Jan;24(1):35–41.

111.Petrie JC, O'Brien ET, Littler WA, de Swiet M. Recommendations on blood pressure measurement. BMJ . 1986 Sep 6 ;293(6547):611–5.

112.Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. Annals of Internal Medicine. 1999 Mar 16;130(6):461.

113.Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. Clinical Chemistry. 1972 Jun 1;18(6):499–502.

114.Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Revista Española de Cardiología . 2007 May 1 ;60(5):476–85

115.Maryna Popp Switzer, Sherif Elhanafi, Juan. Change in Daily Ambulatory Activity and Cardiovascular Events in People with Impaired Glucose Tolerance. Current Cardiology Reports. 2015 Feb 1;17(3).

116.Buysschaert M, Medina JL, Bergman M, Shah A, Lonier J.

Prediabetes and associated disorders. *Endocrine*. 2014 Oct 8;48(2):371–93.

117.Levitzky YS, Pencina MJ, D’Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of Impaired Fasting Glucose on Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Jan 1;51(3):264–70.

118.Pérttega-Díaz S, Pita-Fernández S. Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. *Cadernos de atención primaria*. 2002 Jan 1;9(1):30–3.

119.Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: The Women’s Health Study. *European Heart Journal*. 2007 Oct 17;28(23):2937–43.

120.Golden SH, Wang NY ., Klag MJ, Meoni LA, Brancati FL. Blood Pressure in Young Adulthood and the Risk of Type 2 Diabetes in Middle Age. *Diabetes Care*. 2003 Apr 1;26(4):1110–5.

121.Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and Antihypertensive Therapy as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2000 Mar 30;342(13):905–12.

122.Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Endo G, Fujii S, Okada K. High normal blood pressure, hypertension, and the risk of type 2 diabetes in Japanese men. The Osaka Health Survey. *Diabetes Care* [Internet]. 1999

Oct 1 ;22(10):1683–7.

123.McPhillips JB, Barrett-Connor E, Wingard DL. Cardiovascular disease risk factors prior to the diagnosis of impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus in a community of older adults. *American Journal of Epidemiology*. 1990 Mar;131(3):443–53.

124.Stolk RP, I. van Splunder, Jan, Jacqueline, Hofman A, Grobbee DE. High blood pressure and the incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus: Findings in A 11.5 year follow-up study in the Netherlands. *European Journal of Epidemiology*. 1993 Mar 1;9(2):134–9.

125.Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TRussell. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *The Lancet*. 1966 Jun;287(7451):1336–7.

126.Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension*. 1985 Sep;7(5):702–6.

127.Ferrannini E, Natali A. Hypertension, insulin resistance and diabetes. In: Swales JD, ed *Textbook of Hypertension* London: Blackwell; 1994 p785–797.

128. Medalie JH. Major Factors in the Development of Diabetes Mellitus in 10,000 Men. *Archives of Internal Medicine*. 1975 Jun 1;135(6):811

129. Lindholm LH, Ibsen H, Knut Borch-Johnsen, Olsen MH, Wachtell K, Björn Dahlöf, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Journal of*

Hypertension. 2002 Sep 1;20(9):1879–86

130. Emdin CA, Anderson SG, Woodward M, Rahimi K. Usual Blood Pressure and Risk of New-Onset Diabetes: Evidence From 4.1 Million Adults and a Meta-Analysis of Prospective Studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Oct 6;66(14):1552–62

131. Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *Journal of Hypertension*. 1993 Mar;11(3):319–25

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

133. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005 Sep 10;366(9489):895–906.

134. Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, Störset Ö, Hua TA, Julius S. Predictors of new-onset diabetes mellitus in hypertensive patients: the VALUE trial. *Journal of Human Hypertension*. 2008 May 29;22(8):520–7.

135. 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. *European Heart Journal*. 2015 Oct 27;37(12):968–74.

136. Valdes S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadorniga FD. Population-Based Incidence of Type 2 Diabetes in Northern Spain: The Asturias Study. *Diabetes Care*. 2007 May 29;30(9):2258–63.

137. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: A systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007 Dec;78(3):305–12.

138. Roberto González Suárez, Emilio Buchaca Faxas. Fisiopatología y progresión de las personas con prediabetes. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2011 Apr 1;22(1).

139. Ajay K Gupta , Bjorn Dahlof, Joanna Dobson, Peter S Sever, Hans Wedel, N R Poulter; Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care* 31:982–988, 2008.

140. Jonathan S.M. Johanssona, Kristina Bengtsson Boströmb, Per Hjerpeb, Georgios Mourtzinisa, Thomas Kahane, Charlotta Ljungman. Prediabetes and incident heart failure in hypertensive patients: Results

from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2022) 32, 2803–2810.

141. Rada CR, Rodriguez AC, Roldán CC, Marcos M^a LT, Ávila MR de, López PJT. Análisis de la relación entre Diabetes Mellitus tipo 2 y la obesidad con los factores de riesgo cardiovascular. *Journal of Negative and No Positive Results*. 2021 Jan 10;6(2):411–33.

142 Su Y, Zhao Y, Zhang C. Bariatric surgery: beta cells in type 2 diabetes remission. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2015 Jul 7;32(2):122–31.

143. Camastra S, Gastaldelli A, Mari A, Bonuccelli S, Scartabelli G, Frascerra S, et al. Early and longer term effects of gastric bypass surgery on tissue-specific insulin sensitivity and beta cell function in morbidly obese patients with and without type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011 May 26;54(8):2093–102.

144. Shah AS, D'Alessio D, Ford-Adams ME, Desai AP, Inge TH. Bariatric Surgery: A Potential Treatment for Type 2 Diabetes in Youth. *Diabetes Care*. 2016 Jun 1;39(6):934–40.

145. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric–metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an

open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Sep;386(9997):964–73.

146. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 10;384(11):989–1002.

147. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 4;387(3).

148. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*. 2018 Jul 31;15(9):505–22.

149. Frasca D, Blomberg BB, Paganelli R. Aging, Obesity, and Inflammatory Age-Related Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2017 Dec 7;8.

150. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature Medicine*. 2011 Jan 9;17(2):179–88.

151. Aryan Z, Ghajar A, Faghihi-Kashani S, Afarideh M, Nakhjavani M,

Esteghamati A. Baseline High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2018;72(4):287–95.

152. Nahrendorf M, Swirski FK. Immunology. Neutrophil-macrophage communication in inflammation and atherosclerosis. *Science* 2015 Jul 17;349(6245):237-8.

153. Fève B, Bastard JP. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009 Apr 28;5(6):305–11.

154. Wang X, Bao W, Liu J, OuYang YY, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory Markers and Risk of Type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013 Jan 1;36(1):166–75.

155. Odegaard AO, Jacobs DR, Sanchez OA, Goff DC, Reiner AP, Gross MD. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2016 Mar 24;15(1).

156. Elehazara Rubio-Martín, Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Garrido-Sánchez L, Ruíz MS, García-Fuentes E, et al. C-reactive protein and incidence of type 2 diabetes in the Pizarra study. *European Journal of Clinical Investigation*. 2012 Dec 20;43(2):159–67.

157. Thompson PL, Nidorf SM. Anti-inflammatory therapy with

canakinumab for atherosclerotic disease: lessons from the CANTOS trial. *Journal of Thoracic Disease*. 2018 Feb;10(2):695–8.

158. Chen T, Liu G, Yu B. Colchicine for Coronary Artery Disease: A Review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022 Jun 16;9.

159. Rizo-Téllez SA, Sekheri M, Filep JG. C-reactive protein: a target for therapy to reduce inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1237729.

160. Milad Nazarzadeh , Zeinab Bidel , Dexter Canoy , Emma Copland , Malgorzata Wamil , Jeannette Majert. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021 Nov 13;398(10313):1803-1810.

161. Ong KL, Barter PJ, Waters DD. Cardiovascular drugs that increase the risk of new-onset diabetes. *American Heart Journal*. 2014 Apr;167(4):421–8.

162. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: Do we have to redefine the role of β -blocking agents? *American Journal of Hypertension*. 1998 Oct 1;11(10):1258–65.

163. Lee P, Kengne A-P, Greenfield JR, Day RO, Chalmers J, Ho KKY. Metabolic sequelae of β -blocker therapy: weighing in on the obesity epidemic? *International Journal of Obesity*. 2011 Feb 8;35(11):1395–403.

164. Sripal Bangalore , Sanobar Parkar, Ehud Grossman, Franz H Messerli. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated

with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007 Oct 15;100(8):1254-62.

165. Messerli FH, Sripal Bangalore, Mandrola J. β blockers switched to first-line therapy in hypertension. *The Lancet*. 2023 Oct 1;

166. Yang R, Zhu Y, Xu M, Tao Y, Cong W, Cai J. Intensive blood pressure lowering and the risk of new-onset diabetes in patients with hypertension: a post-hoc analysis of the STEP randomized trial. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2023 Apr 10;30(10):988–95.

167. Roumie CL, Hung AM, Russell GB, Basile J, Kreider KE, Nord J, et al. Blood Pressure Control and the Association With Diabetes Mellitus Incidence. *Hypertension*. 2020 Feb;75(2):331–8.

168. D J Freeman , J Norrie, N Sattar, R D Neely, S M Cobbe, I Ford, C Isles. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001 Jan 23;103(3):357-62.

169. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP, Sloan S, Sabatine MS, Cannon CP, et al. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Dec 8;54(24):2290–5.

170. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *The Lancet*. 2012 Aug;380(9841):565–71.
171. Carmena R, Betteridge DJ. Diabetogenic Action of Statins: Mechanisms. *Current Atherosclerosis Reports*. 2019 Apr 30;21(6).
172. Abbasi F, Lamendola C, Harris CS, Harris V, Tsai MS, Tripathi P, et al. Statins Are Associated With Increased Insulin Resistance and Secretion. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021 Nov;41(11):2786–97.
173. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhon MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *American Heart Journal*. 2019 Apr;210:18–28.
174. Kohli P, Knowles JW, Sarraju A, Waters DD, Reaven G. Metabolic Markers to Predict Incident Diabetes Mellitus in Statin-Treated Patients (from the Treating to New Targets and the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Trials). *American Journal of Cardiology*. 2016 Nov 1;118(9):1275–81
175. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*. 2016 Nov;388(10059):2532–61.

176. Kreutz R, Abd el-Hady Algharably E. Blood Pressure Control. In: Offermanns, S., Rosenthal, W., editors. Encyclopedia of Molecular Pharmacology. Cham: Springer International Publishing; 2021. pp. 317–322.
177. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5:1–19.
178. Izzo R, de Simone G, Trimarco V, Giudice R, De Marco M, Di Renzo G, et al. Primary prevention with statins and incident diabetes in hypertensive patients at high cardiovascular risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013 Nov;23(11):1101–6.
179. Macedo AF, Douglas I, Smeeth L, Forbes H, Ebrahim S. Statins and the risk of type 2 diabetes mellitus: cohort study using the UK clinical practice research datalink. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014 Jul 15;14(1).
180. .Lee SE, Sung JM, Cho IJ, Kim HC, Chang HJ. Risk of new-onset diabetes among patients treated with statins according to hypertension and gender: Results from a nationwide health-screening cohort. Manzoli L, editor. *PLOS ONE*. 2018 Apr 9;13(4)

181. Aidin Rawshani , Araz Rawshani , Stefan Franzén , Björn Eliasson , Ann-Marie Svensson , Mervete Miftaraj . Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jul 20;377(3):300–1.
182. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020 Jul 15;370-2297.
183. Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J. Joint effects of history of hypertension at baseline and type 2 diabetes at baseline and during follow-up on the risk of coronary heart disease. *European Heart Journal*. 2007 Nov 5;28(24):3059–66.
184. Hubbard D, Colantonio LD, Tanner RM, Carson AP, Sakhuja S, Jaeger BC, et al. Prediabetes and Risk for Cardiovascular Disease by Hypertension Status in Black Adults: The Jackson Heart Study. *Diabetes Care*. 2019 Oct 7;42(12):2322–9

