

# **MARCADORES DE FUNCIÓN VASCULAR EN PACIENTES CON GLUCEMIA ALTERADA EN AYUNAS Y CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA**

**TESISTA: CAMILO MARTÍNEZ**

**DIRECTOR: JORGE MARTÍNEZ**

**CO-DIRECTOR: JUAN JOSE GAGLIARDINO**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**GRADO: DOCTOR EN MEDICINA**

## **Marcadores de función vascular en pacientes con glucemia alterada en ayunas y con intolerancia a la glucosa.**

### **Introducción**

La diabetes es una de las enfermedades más frecuentes con alta morbilidad y causa de muerte prematura, que según el informe de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) afecta a 463 millones de personas en el mundo (1). La Argentina no es una excepción a este desmesurado crecimiento y según la 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) publicada en el 2019, la prevalencia de glucemia elevada y diabetes confirmada en adultos mayores de 18 años por autorreporte fue de 12,7%, registrando un aumento del 51% con respecto a las registradas en la ENFR del año 2005 (2).

Esta enfermedad se asocia frecuentemente a otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), que facilitan el desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas micro y macroangiopáticas que disminuyen la calidad de vida de los pacientes y aumentan significativamente el costo de su atención (3). Las complicaciones resultan de una combinación de un diagnóstico tardío y un control/tratamiento inadecuado de la enfermedad (4).

La manifestación clínica de la DT2 es precedida por un estado identificado como Prediabetes (PreD), cuadro de disglucemia anterior a la DT2 (5). Está representada por tres subgrupos: la glucemia en ayunas alterada (GAA), la tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y la combinación de ambas (6).

La GAA, definida por niveles de glucemia de 110-125 mg/dl, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de 100-125 mg/dl según la American Diabetes Association –ADA– es una situación intermedia entre la glucemia de ayunas normal y la diabetes.

La TGA se define como una glucemia de ayunas en sangre venosa  $\geq 140$  mg/dL y  $\leq 199$  mg/dL dos horas después de la ingestión de 75 gramos de glucosa disuelta en 375 ml de agua o té (PTOG) (7).

Las personas con prediabetes presentan una insulinoresistencia moderada o severa y una alteración de la primera fase de secreción de insulina (8,9).

Aunque en su patogenia participa la herencia, la epidemia de diabetes se correlaciona con la de la obesidad e inactividad física (8). En las personas con PreD, la combinación de estos 3 factores genera una sobrecarga para la función de las células  $\beta$  que responde con un aumento de la secreción de insulina; cuando esta respuesta falla aparece secuencialmente un aumento de la glucemia postprandial (TGA) y posteriormente de la glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dL (DT2) (8).

Se ha demostrado que las personas con GAA ya presentan una reducción de un 50% de la masa de células  $\beta$  pancreáticas (8).

Esta clasificación es importante porque la tasa de transición anual de PreD a DMT2 es 4.66/año en personas con TGA aislada a 7.54 en aquellas con GAA aislada y 12.13/año en personas que presentan la combinación de GAA y TGA (6).

Por otra parte, aunque está ampliamente aceptado que las personas con PreD tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) (10), es controvertido si este riesgo se expresa por algunos marcadores de ECV. Así, mientras que algunos estudios mostraron una combinación de rigidez arterial central y periférica (11,12), otros no lo pudieron poner en evidencia (13).

Desafortunadamente, la PreD no se reconoce como una enfermedad real por lo que su diagnóstico se subestima con frecuencia y no se trata oportuna y adecuadamente (14).

### **¿Cuál es el significado clínico de la prediabetes?**

El Diabetes Prevention Program (DPP) (7) mostró que los pacientes con TGA tenían una incidencia de retinopatía del 10%. Por lo tanto desde el punto de vista fisiopatológico y clínico, estas personas ya deberían estar en tratamiento como si fueran portadores de DT2 (8). También se ha observado que tienen un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (8).

En conjunto, estos hechos demuestran la importancia del diagnóstico precoz de personas con prediabetes y su tratamiento oportuno para prevenir el desarrollo de DT2 y de sus complicaciones micro y macroangiopáticas.

En este contexto, la utilización del FINDRISC (7) seguido de la PTOG en personas con puntaje elevado, permiten detectar personas con alto riesgo de desarrollar DT2 y enfermedad cardiovascular en forma costo-efectiva y prescribir el tratamiento correspondiente (7).

### **Cambios macrovasculares en pacientes con prediabetes.**

Entre los numerosos estudios que abordaron las complicaciones vasculares en personas con diabetes merece mencionarse el realizado en el Reino Unido sobre la aparición de complicaciones crónicas en personas con DT2 mal controlada (UKPDS) (15). Sus resultados demostraron que la falta de control metabólico afecta el endotelio y el sistema nervioso, siendo particularmente observable a nivel microvascular y en órganos y/o sistemas como el riñón, la retina y el sistema nervioso. Consecuentemente, promovieron la

recomendación de mantener a las personas con DT2 con glucemias lo más cercano posible a la normalidad.

El deterioro vascular se desarrolla durante muchos años en forma silente, asintomática o se expresa por cambios vasculares con escasa repercusión clínica. Este concepto hace que, cuando la lesión vascular se expresa clínicamente, ya es un fenómeno tardío con 5 a 10 años de evolución (15,16). Dichos cambios son precedidos por disfunción del tejido adiposo y hepático.

Anteriormente se consideraba al tejido adiposo como un conjunto de células ubicadas debajo de los tegumentos con función amortiguadora y un reservorio de energía. Hoy sabemos que se comporta como un verdadero órgano endócrino, capaz de secretar citoquinas específicas promotoras de insulinoresistencia e inflamación, procesos que preceden al desarrollo de diabetes (17).

Algo similar, se ha registrado respecto a las funciones del endotelio: considerado por décadas como un tejido inerte que recubría la región interna de los vasos y hoy se le adjudica importancia tanto por su extensión como por sus funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas (18,19).

En nuestra región, se está llevando a cabo actualmente un estudio piloto de prevención primaria de la diabetes (20) en el que se ha detectado un significativo número de personas con PreD). En este sentido los investigadores ya han informado que la mayoría de ellos tienen sobrepeso u obesidad y presentan dislipidemia y, con frecuencia, hipertensión arterial (21).

Dada esta relación temporal entre fenómenos fisiopatológicos que preceden a la manifestación clínica de la DT2, cabría preguntarse si en el contexto de las discrepancias mencionadas puede haber marcadores de función vascular que acompañen este proceso y faciliten su identificación. Esta demostración podría ser útil para que las autoridades sanitarias implementen estrategias de diagnóstico proactivo de PreD con el fin de asegurar su diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.

### ***Antecedentes en el estudio de la enfermedad vascular***

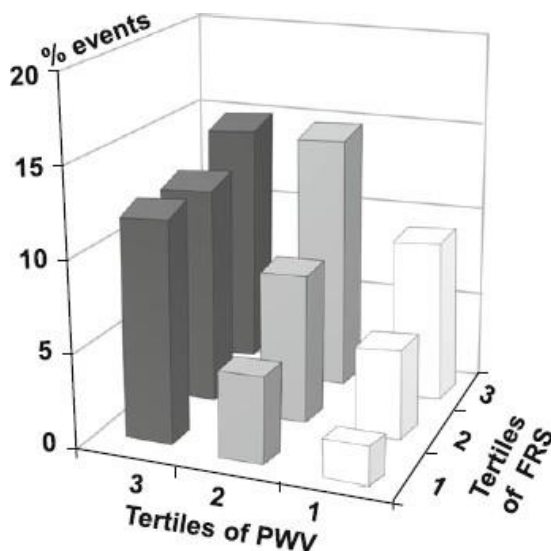
A lo largo del siglo XX, la enfermedad vascular se consideró sinónimo de aterosclerosis. En consecuencia, durante el siglo pasado, solo se tuvieron en cuenta para la prevención cardiovascular, los factores capaces de favorecer o inhibir el proceso de aterosclerosis.

Siempre se ha considerado que el sistema arterial está constituido por "tubos" inertes, que conectan el ventrículo izquierdo con los tejidos periféricos. Se

pensaba que estos "tubos" tenían importancia clínica solo cuando se estrechaban (infarto) o se rompían (sangrado).

Recién al comienzo del nuevo milenio varios estudios epidemiológicos mostraron el valor predictivo que tiene la rigidez aórtica además de los otros factores de riesgos tradicionales para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Numerosos estudios clínicos y epidemiológicos evaluaron la rigidez aórtica midiendo la velocidad de la onda de pulso. Así, en pacientes hipertensos, se demostró un mayor riesgo relativo de mortalidad cardiovascular caracterizado por valores elevados de velocidad de la onda del pulso (VOP) aórtica (22). En esta población se observó que un aumento de la VOP en 5 m/s aumentaba el riesgo relativo de evento cardiovascular tanto como 10 años de envejecimiento.

Poco tiempo después se observó que en pacientes con hipertensión esencial, la rigidez aórtica es un predictor independiente de eventos coronarios (23). Esta investigación demostró que el riesgo de desarrollar un evento coronario aumentó con cada tercio de VOP y permaneció significativo después de realizar el ajuste del puntaje de riesgo de Framingham y cada uno de los factores de riesgo cardiovascular como se observa en la figura 1.



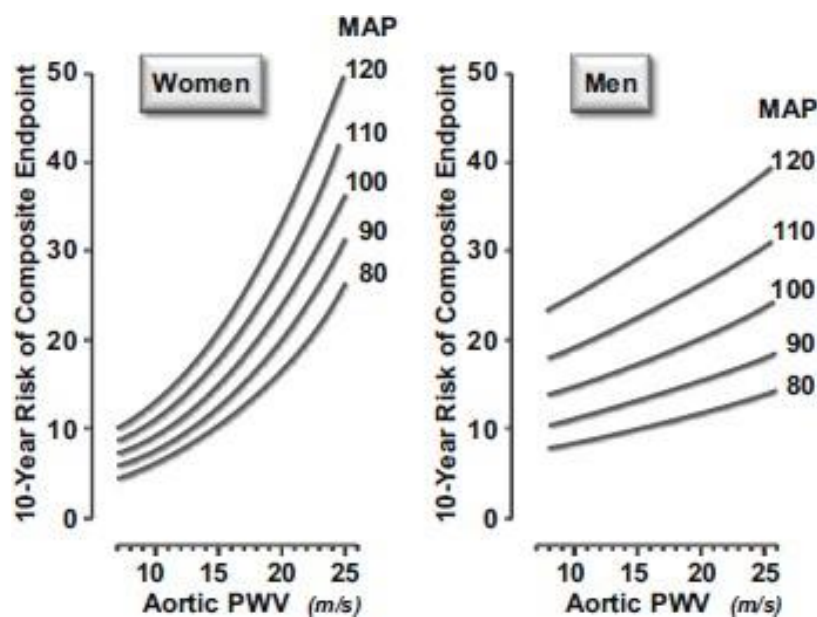
**Figura 1. Eventos por Enfermedad coronaria agrupados por terciles (23)**

Por otra parte, el aumento del riesgo para desarrollar episodios de enfermedad coronaria según el comportamiento de la VOP fue particularmente pronunciado para los pacientes tradicionalmente considerados de bajo riesgo.

Así se pudo observar que en personas de sexo masculino de 60 años de edad, sin otras enfermedades cardiovasculares conocidas, un aumento de 1 m/s en la

VOP aórtica se asoció a un 7% más de riesgo de evento cardiovascular (24): Laurent S y cols. demostraron que, en pacientes con hipertensión esencial, la rigidez aórtica se asoció significativamente con el riesgo de muerte por accidente cerebrovascular. En estos pacientes, la rigidez arterial, medida a través de la VOP, predijo la ocurrencia de accidente cerebrovascular fatal independientemente de la predicción proporcionada por los factores de riesgo clásicos. Cada 4 m/seg que aumentaba la VOP se observó un aumento estadísticamente significativo del 72% para el riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular (25).

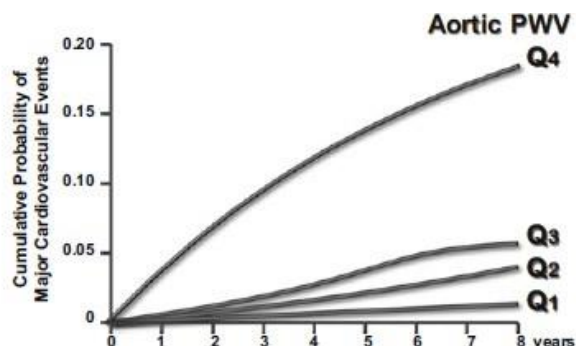
En el año 2006 Willum-Hansen y cols. reportaron que la VOP aórtica fue un predictor significativo de complicaciones cardiovasculares, independiente de la presión arterial media de 24 hs y de los factores de riesgo tradicionales, que incluían género, edad, índice de masa corporal, tabaquismo y consumo de alcohol como se muestra en las figuras 2 y 3 (26).



**Figura 2. Riesgo absoluto asociado con la VOP aórtico en mujeres y hombres en diferentes niveles de PAM, ajustado por edad, IMC, tabaquismo e ingesta de alcohol, con riesgo para presentar un evento mayor en mujeres que en hombres.(26)**

Más recientemente, los datos del Framingham Heart Study (27) mostraron claramente que una mayor rigidez aórtica evaluada por la VOP se asociaba con un mayor riesgo para tener un primer evento cardiovascular. La VOP aórtica mejoraba la predicción del riesgo cuando se agregaba a los factores de riesgo estándar por lo cual este estudio concluye que representaría un valioso

biomarcador de riesgo para enfermedad cardiovascular en la comunidad, como puede observarse en la figura 4.



**Figura 4. Gráfico de Kaplan-Meier de probabilidad acumulada de un primer evento cardiovascular importante. Los participantes se agruparon según los cuartiles de VOP carótido-femoral (aórtica) (PWV). Cuando se compararon los individuos del grupo de VOP aórtico más alto (11,8 m/s) con los del grupo más bajo (<7,8 m/s) después del ajuste por edad, género y factores de riesgo estándar, los individuos del cuartile más alto tenían un índice de riesgo ajustado de 3.4 ( $p \leq 0.008$ ). (27,28)**

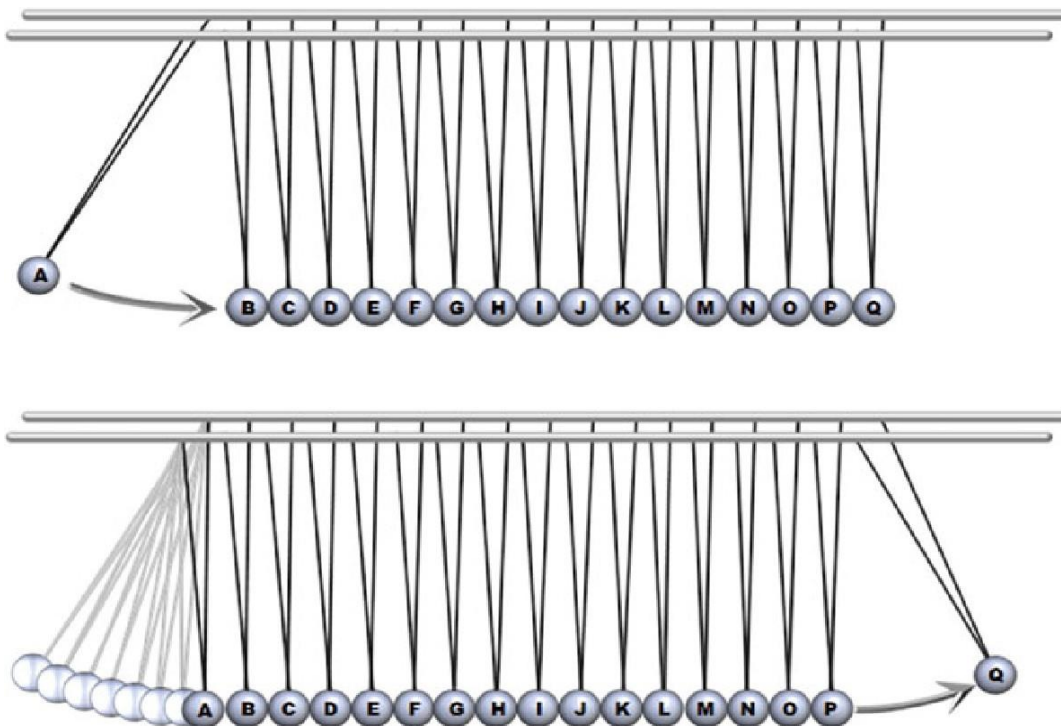
En la actualidad, un aumento de la VOP aórtica, como expresión de la rigidez aórtica, se considera un predictor independiente de mortalidad. Esto implica, que no solo los fenómenos estructurales de aterosclerosis sino también los factores funcionales vinculados a la reducción de las propiedades viscoelásticas de las grandes arterias, deben tenerse en cuenta en la evaluación del riesgo cardiovascular.

### **Velocidad de onda de pulso aórtico**

Como mencionáramos previamente, la medición de la VOP representa la forma más sencilla de medir la rigidez de un segmento arterial específico, ya que no es invasivo, es reproducible y está respaldado por una considerable evidencia científica. Teniendo en cuenta que la onda de pulso se transmite a través de los vasos arteriales y su velocidad está inversamente relacionada con las propiedades viscoelásticas de la propia pared, cuanto mayor sea la velocidad, menos elástica es la pared. El concepto de VOP no siempre es claro pues suele confundirse con la velocidad del flujo sanguíneo. Por lo tanto, debemos aclarar que la velocidad de la onda del pulso no es la velocidad del flujo sanguíneo, para lo cual vale la pena citar las diferencias. La velocidad del flujo sanguíneo cambia durante el ciclo cardíaco y es expresada en cm/s (una velocidad de la sangre de 22 cm/s corresponde a <0,8 km/h) mientras que los valores medios de la VOP expresados en m/seg oscilan entre 4 y más de 30 m/s, es decir, de 14 a más de 108 km/h .

Para proporcionar una mejor comprensión de la VOP, se ha sugerido cambiar el término a "Transmisión de ondas de pulso", que evoca algo que se propaga de segmento a segmento, en lugar de algo que se mueve en forma continua por lo que Salvi (28) considera que debemos concebirla como una onda de choque. Para ver qué significa "propagación de ondas de choque", imaginemos la circulación arterial como una serie de "unidades", donde cada unidad representa el volumen sistólico, es decir, la cantidad de sangre expulsada del corazón en cada sístole. Cada una de estas "unidades" puede considerarse similar al transporte de un tren: cada sístole representa un ferrocarril que llega a la estación y choca contra los vagones que están allí, generando así una onda de choque que se transmite a lo largo de la vía (sistema arterial).

Otro ejemplo que puede ayudarnos a comprender el significado de la VOP es el principio denominado cuna de Newton. Este notable físico diseñó un sistema que consta de una serie de bolas de acero del tamaño de un pinball que cuelgan en fila de una barra como se ilustra en la figura 5 (28).



**Figura 5. Cuna de Newton (28)**

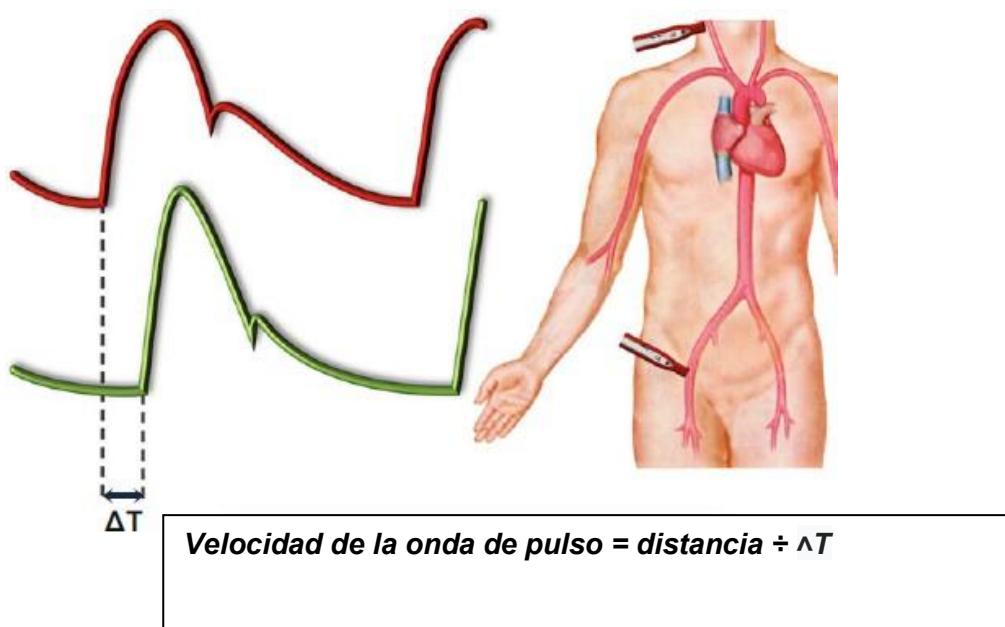
Siguiendo esta experiencia podríamos considerar a nuestro sistema vascular como una serie de "unidades", donde cada "unidad" se correlaciona con el volumen sistólico, es decir, la cantidad de sangre expulsada del corazón en cada sístole. Cada sístole representa una "unidad" (una pelota) que se lanza contra los demás, generando una onda de choque que se transmite a lo largo del sistema arterial.



## **Aspectos metodológicos de la medición de la VOP**

Técnicamente, es posible evaluar la VOP registrando simultáneamente la forma de la onda de presión en dos sitios diferentes del árbol arterial: un sitio proximal y uno distal, periférico. Esto permite calcular el retardo de tiempo entre la onda de presión registradas en el segmento distal con respecto a la onda registrada a nivel proximal.

Sabemos que la velocidad es igual al desplazamiento/tiempo. Como consecuencia, la VOP se calcula utilizando la fórmula:  $VOP \text{ en mm/seg} = \text{Distancia entre los dos segmentos arteriales} / \Delta T$ , donde  $\Delta T$  representa el retardo de tiempo de la onda de presión de pulso distal con respecto a la proximal (Figura 6).



**Figura 6** La VOP carótido-femoral evaluada de una vez: presión carotídea y femoral. Las formas de onda se registran simultáneamente. (28)

La posibilidad de establecer una correlación entre VOP y la distensibilidad arterial se basa en el cálculo de la velocidad de transmisión de las ondas elásticas transversales. Según la ley de transmisión de ondas transversales aplicada inicialmente por Moens (1878) y posteriormente modificado por Bramwell y Hill (29), este concepto se ha concretado en un modelo matemático que conecta la elasticidad de la pared arterial con la inversa del cuadrado de la VOP.

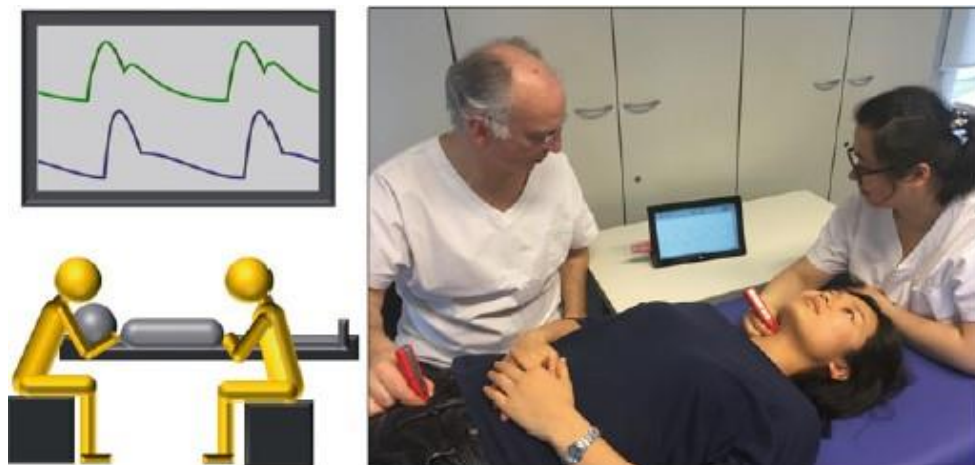
En la actualidad, la VOP carótido-femoral (VOP aórtica), se considera el estándar de oro como método no invasivo para evaluar la rigidez arterial (30). El transductor proximal se coloca en la arteria carótida y el transductor distal en la arteria femoral, midiéndose así la VOP a lo largo de la aorta. Por lo tanto, la

VOP carótido-femoral refleja las propiedades viscoelásticas de la aorta. La medición de la VOP carótido-femoral se puede realizar fácilmente por alguno de los dos métodos disponibles.

Cuando se evalúa la VOP carótido-femoral, el registro puede ser realizado simultáneamente por un solo operador experto (Figura 7) como por dos operadores (Figura 8).



**Figura 7. Un solo operador registra simultáneamente las dos ondas (28)**

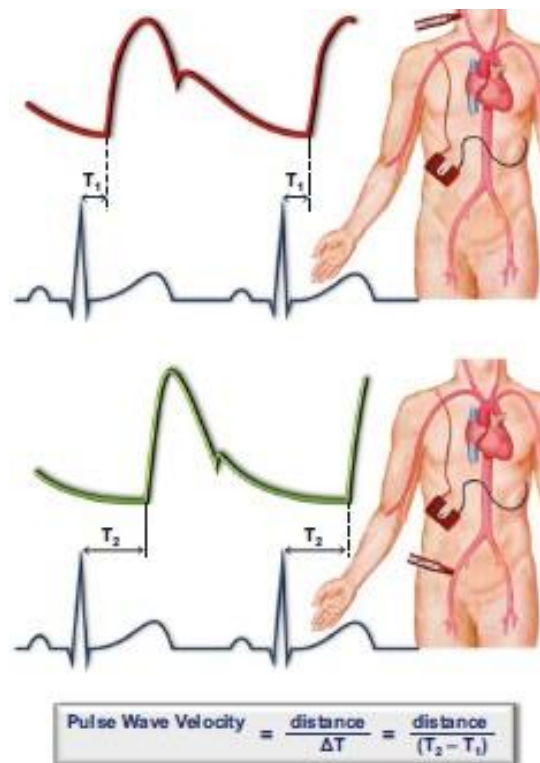


**Figura 8. Un operador registra la onda carotídea y un segundo operador registra la onda femoral. (28)**

El primer transductor registra la curva de la onda de pulso proximal (El transductor se coloca en la arteria carótida común, considerada como sitio central de detección). El segundo transductor registra la curva de la onda de pulso simultáneamente en la arteria femoral.

### ¿Cómo medir la distancia?

La VOP está dada por la relación entre la distancia entre dos puntos que representan la onda de presión de la arteria periférica con respecto a la onda de presión proximal. Para medir las distancias, es posible utilizar una barra rígida, que debe estar graduada, con centímetro en los extremos, similar a la que se utiliza para medir la altura del recién nacido, en sujetos con sobrepeso o embarazadas. Si en estos casos se usara una cinta métrica flexible clásica, la mayoría de los expertos opinan que podría correrse el riesgo de sobreestimar la distancia; es muy importante tomar la distancia de la cinta métrica en línea recta.



**Figura 9. (I) Panel superior: transductor en carótida y registro de la forma de onda de presión y evaluación del retardo de tiempo con respecto a la Onda R del complejo QRS (II) Panel inferior: transductor en arteria femoral y registro de forma de onda de presión en la arteria femoral y evaluación del tiempo de retraso con respecto a la onda R del complejo QRS. La fórmula establece la VOP. (28)**

Se evaluó la VOP carótido-femoral en dos momentos como se detalla en la figura 9 (I)

Una limitante del método y su confiabilidad, la plantean los pacientes con arritmia. Las arritmias en general y la fibrilación auricular, en particular, son probablemente las únicas condiciones donde para definir la VOP se recomienda registrar simultáneamente las formas de onda de presión central y periférica. Sin embargo, la VOP, registrada en dos momentos en sujetos con fibrilación auricular, puede ser considerada confiable en las siguientes condiciones:

1. En sujetos en los que la fibrilación es bastante regular y sin cambios significativos en el intervalo R-R en el ECG, se pueden aceptar intervalos R – R inferiores al 20% del valor medio.
2. Si se va a registrar la VOP en dos momentos, siempre es importante verificar que la diferencia entre el valor medio del período cardíaco del intervalo R-R registrado en la arteria carótida y el registrado en la arteria periférica es menos del 10%.

Si se cumplen las condiciones anteriores, es recomendable realizar al menos dos mediciones en sujetos con fibrilación auricular y utilizar la media de ellas. La evaluación de la VOP es más fácil en sujetos con complejos auriculares o ventriculares prematuros.

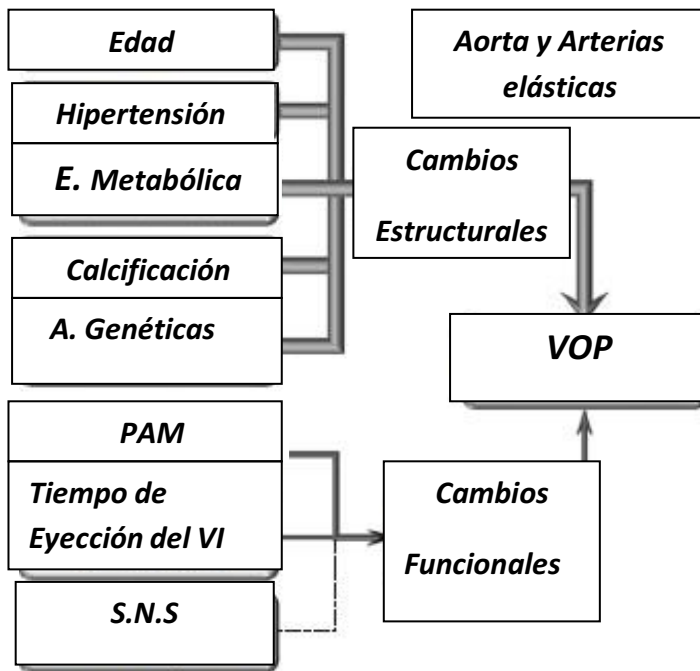
### ***Factores que afectan la VOP.***

La VOP depende de alteraciones estructurales y cambios funcionales transitorios en la pared arterial.

### ***Factores estructurales***

Las alteraciones estructurales son estables y se deben al cambio en la relación de fibras de elastina y colágeno en la pared arterial (Figura 10). Según se observa en el gráfico de la figura 10, existe una íntima relación entre los factores que alteran la estructura y la función endotelial y su impacto en la VOP, tanto en la aorta como en las grandes arterias elásticas. Así se puede ver que la edad, la hipertensión arterial, el entorno metabólico, la presencia de calcificaciones y los antecedentes genéticos, tienen una fuerte influencia sobre la arquitectura vascular que va a favorecer la rigidez arterial condicionando cambios en la VOP.

Por otra parte la PAM, el tiempo de eyección de ventrículo izquierdo y la acción del sistema nervioso simpático, influyen en los cambios funcionales observados en el endotelio.



**Figura 10.** Factores estructurales y funcionales que afectan la VOP en la aorta y grandes arterias elásticas. El grosor de la flecha muestra cuánto afecta cada factor a la VOP. (28)

Podemos ver entonces que la VOP aumenta con la edad. El envejecimiento se caracteriza por aumento generalizado de la rigidez de la pared arterial relacionado con sus alteraciones estructurales. El proceso de envejecimiento provoca alteraciones histológicas en la pared arterial, y la degeneración de fibras de elastina se acompaña de un refuerzo en las fibras de colágeno. La actividad aumentada de la elastasa y la síntesis de elastina reducida provocan el adelgazamiento y la rotura de estas fibras, resultando en una disminución en la proporción de elastina y colágeno. Faber y Moller-Hou (31) en 1954 calcularon el peso de las fibras de elastina en personas entre 20 a 80 años y observaron una disminución del 32 al 20% mientras que el porcentaje de fibras de colágeno aumentaba del 21 al 32%. Sin embargo, la relación entre edad y VOP no es lineal. Los valores de VOP cambian de manera insignificante en las primeras décadas de vida. Luego tienden a aumentar a medida que avanza la edad, en un promedio de 0.07 m/s por año de 45 a 65 años y de 0.2 m/s por año después de 65 años.

Es bien sabido que los cambios relacionados con la edad en la estructura arterial reflejan el envejecimiento general de todo el cuerpo. Un buen ejemplo para comprender el proceso que conduce a la pérdida de elasticidad de las grandes arterias elásticas, es la pérdida fisiológica de elasticidad de la piel de los ancianos. Si Intentamos pellizcar la piel de un antebrazo de personas mayores, se observará que la piel tenderá a permanecer en la posición pellizcada y tardará mucho en volver a la normalidad. Si por el contrario, se realiza la misma maniobra sobre la piel de niños o adultos jóvenes se

observará que la elasticidad de estos tejidos cutáneos permite que la piel vuelva rápidamente a su posición normal. De la misma forma en que se pierde la elasticidad de la piel en los ancianos también lo hacen, la aorta y las arterias grandes y se vuelven más rígidas con el envejecimiento (proceso de arteriosclerosis).

Se han descrito alteraciones estructurales incluso en enfermedades metabólicas como la diabetes, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y en las alteraciones en el metabolismo del calcio. Algunos de los trastornos metabólicos pueden acompañarse de un aumento del estrés oxidativo, con áreas de calcificaciones parietales e inflamación de la pared arterial. Este proceso inflamatorio causa tanto rigidez arterial como disfunción endotelial. Por el contrario, no hay cambios en la distensibilidad arterial relacionada con el género, aunque algunas diferencias se destacan solo en la infancia y la adolescencia.

Algunos trastornos genéticos caracterizados por la síntesis de una fibrilina-1 anormal (FBN1), que juega un papel importante en las proteínas que conforman la estructura de la pared arterial, conducen a cambios en las propiedades elásticas de las arterias.

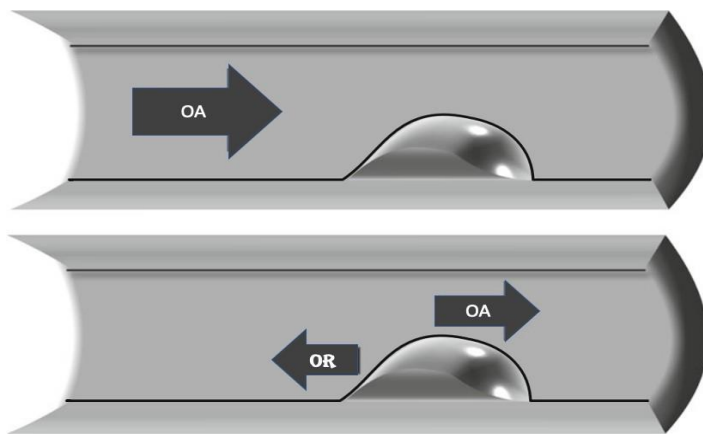
Se ha observado que pacientes afectados por síndrome de Marfan y síndrome de Ehler-Danlos, presentan una rigidez significativamente mayor de la pared arterial y particularmente de la aorta. Estudios realizados en modelo de ratón con síndrome de Marfan (ratón mgR/mgR) sugirieron que se produce más tarde en la vida de los pacientes con Marfan, una fragmentación de la media arterial cuando la estructura lamelar ya se ha establecido. Esta fragmentación de la fibra elástica conduce a un aumento de la rigidez de la pared arterial provocando la dilatación progresiva de la aorta que puede conducir a disección aórtica y muerte.

De hecho, los datos preliminares muestran que un aumento en los valores de la VOP son un marcador importante de riesgo de disección aórtica en pacientes con síndrome de Marfan.

Es importante destacar que el fenómeno de la rigidez arterial no tiene directa relación con la aterosclerosis, aunque los dos eventos pueden coexistir fácilmente, ya que comparten los principales factores de riesgo (envejecimiento, diabetes e hipertensión). Además, ambos trastornos tienen un denominador común en su desarrollo fisiopatológico: la disfunción endotelial. En el caso de la rigidez arterial, la disminución de la actividad de la óxido nítrico sintetasa, y la consecuente deficiencia de óxido nítrico, trae aparejado un aumento del tono del músculo liso vascular e hipertrofia de la pared muscular arterial y cambios estructurales en la pared: ellos incluyen la disposición en

forma de red del colágeno cortical, que favorece la rigidez vascular. La aterosclerosis se ve facilitada en la disfunción endotelial por la mayor expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, que favorece el reclutamiento de monocitos, la activación de los macrófagos y el estrés oxidativo. Estos procesos juegan un papel central en la producción de la placa de ateroma (32).

Por otra parte, la presencia de una placa aterosclerótica que genere un estrechamiento de la luz vascular en un determinado sector, provoca que la onda del pulso tenga dos componentes: el de la onda que continúa por el lado permeable y sin obstrucción vascular, y el que “choca” con el área obstruida. Esta última, trae como consecuencia una onda refleja que adopta una dirección opuesta a la anterior dirigiéndose al corazón (figura 11)



**Figura 11. OA onda de avance. OR onda refleja (28)**

Los fenómenos generalizados de aterosclerosis también pueden causar un cierto grado de rigidez, sobre todo en presencia de calcificaciones extendidas. Sin embargo, el concepto de aterosclerosis (fenómenos trombóticos arteriales, con expresión endoluminar) y de la rigidez de la pared arterial deben separarse.

### **Factores funcionales**

Hemos visto que la VOP es un marcador de distensibilidad de las grandes arterias elásticas. En otras palabras, ella mide la elasticidad de la pared arterial generada por la transmisión de ondas.

Es importante destacar que el término "distensibilidad" no tiene que ser tomado en el sentido de una característica inmutable de la pared arterial. En realidad, todas las estructuras o factores funcionales que afectan la distensibilidad arterial pueden modificar la VOP. Por lo tanto, las propiedades

viscoelásticas de la pared arterial no sólo se definen por las características de su estructura sino también por todos los demás factores capaces de disminuir la elasticidad arterial.

Aunque los cambios funcionales son menos importantes que los estructurales, su rol es muy complejo y son transitorios. Entre los principales factores funcionales que inducen cambios transitorios y variables está la distensibilidad de los vasos, la presión arterial media, el tono del músculo liso arterial (relacionado principalmente a la actividad adrenérgica), la función de eyección sistólica del ventrículo izquierdo y la frecuencia cardíaca (Figura 6).

La relación entre VOP y estos factores funcionales podría afectar su reproducibilidad y confiabilidad de la comparación entre sujetos. Los valores medios de presión arterial pueden afectar los valores de la VOP representado por el cambio del tono del músculo liso (como arterias de calibre medio) o por aumento de la tensión de un vaso elástico (aorta) debido a posibles valores altos de presión arterial. Su pared podría alcanzar su máxima extensión y, por tanto, estar en la fase "rígida" de su capacidad elástica. El papel de la presión arterial en el momento de la prueba es mayor en los jóvenes, donde predominan los componentes funcionales, ligados a la activación del sistema simpático. Por el contrario, es débil en personas adultas o ancianos, donde predominan los componentes estructurales. Esta es la razón por la que es aconsejable ajustar los datos recopilados para la presión arterial media en el curso del análisis estadístico para investigación clínica.

Se considera al sistema nervioso simpático uno de los principales reguladores de la presión arterial media y la actividad del sistema cardiovascular. Su activación aumenta la frecuencia cardíaca, la contractilidad ventricular y causa vasoconstricción periférica, que, selectivamente, puede aumentar de manera difusa la resistencia vascular periférica condicionando un aumento de la presión arterial. En las arterias dicho control se lleva a cabo modulando la actividad de las células del músculo liso de la pared arterial.

El cambio entre estos tipos de vasos arteriales es gradual. La cantidad de tejido elástico disminuye desde las arterias centrales hacia las periféricas, mientras que el componente muscular liso se hace más prominente en las arterias periféricas. A través de la variación controlada de su diámetro estas arterias distribuyen el flujo sanguíneo a diferentes partes del cuerpo según las necesidades regionales.

### ***El sistema nervioso simpático y las arterias musculares***

El sistema nervioso simpático ejerce una restricción pronunciada sobre la distensibilidad de arterias musculares medianas y grandes. Las situaciones que



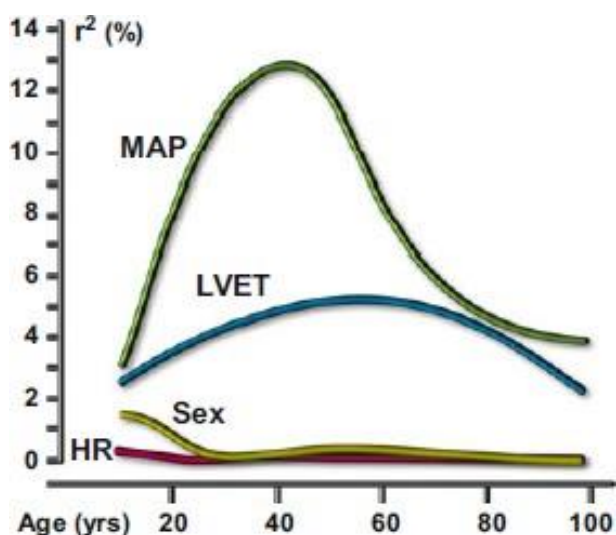
bruscamente aumentan la actividad simpática se asocian con reducción de la distensibilidad de arterias en las que predomina el componente muscular, tales como arterias braquiales, radiales o femorales.

### ***El sistema nervioso simpático y las arterias elásticas***

La actividad del sistema nervioso simpático sobre las propiedades viscoelásticas de las arterias sigue siendo poco conocida. Algunos estudios demostraron que las propiedades mecánicas de la aorta humana permanecen inalteradas durante la fase de estimulación simpática y el papel del sistema nervioso simpático en la distensibilidad aórtica es realmente pobre.

Sin embargo, no se debe concluir que el sistema nervioso simpático no tiene ningún efecto sobre la presión del pulso. Un aumento de la actividad simpática también puede afectar la presión del pulso aumentando la resistencia vascular sistémica que se refleja en la amplitud y distribución de las ondas de presión. Un aumento retrógrado de la presión puede entonces aumentar la presión arterial sistólica central y reducir la presión arterial periférica incluso sin cambios en la distensibilidad aórtica.

La reducción del tiempo de eyección del ventrículo izquierdo (TEVI) se acompaña de una disminución en la distensibilidad aórtica y un aumento de la VOP [11]. Esta asociación inversa entre el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo y la VOP sería más importante que el de la frecuencia cardíaca en todos los grupos de edad como se observa en la figura 12 (33).



**Figura 12. Influencia de las principales variables determinantes de la VOP por la edad. (28)**

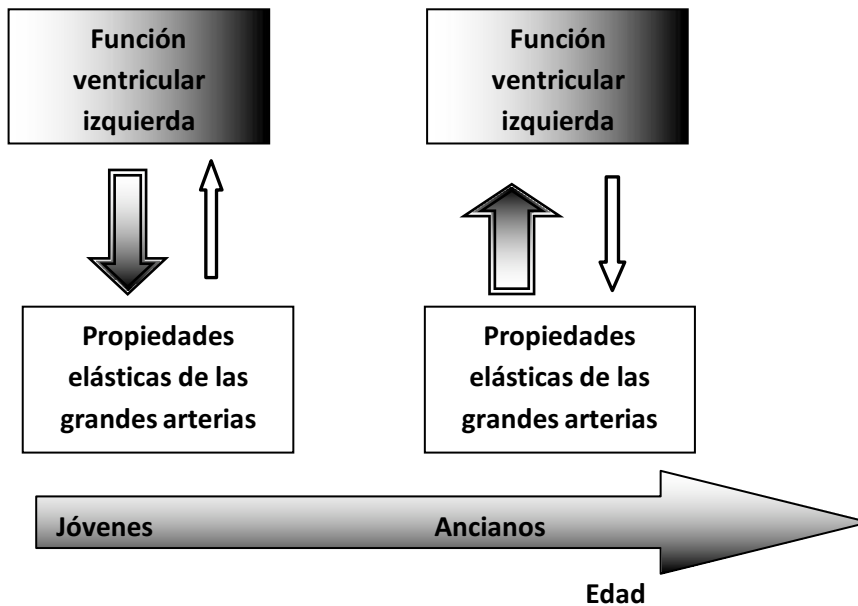
Al menos dos mecanismos podrían justificar el fuerte vínculo que observamos entre VOP y el Tiempo de eyección del ventrículo izquierdo;

1. La relación entre el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo (TEVI) y la VOP puede explicarse mediante un simple modelo energético. A una frecuencia cardíaca determinada, si hay una reducción en el tiempo de eyección sistólica, el trabajo mecánico del ventrículo izquierdo se desarrolla en un tiempo más corto pero con mayor potencia.

La potencia ( $P$ ) representa el trabajo ( $W$ ) de la presión arterial en la pared durante un tiempo dado. Considerando que la potencia es proporcional a la presión arterial media y a la velocidad de las ondas viajeras, un aumento en la potencia corresponderá a un aumento de la VOP. Por lo tanto, para un valor dado de frecuencia cardíaca, la reducción del tiempo de eyección ventricular determina un aumento de la VOP. Este concepto de potencia se relaciona con los mecanismos vinculados con la rigidez arterial, como la viscoelasticidad de la pared.

2. La VOP aórtica también puede afectar significativamente el rendimiento del ventrículo izquierdo y la hemodinamia ya que el tiempo de eyección depende de la capacidad del ventrículo izquierdo para expulsar la sangre y, por lo tanto, de la función inotrópica del mismo y la precarga. Consecuentemente, una alteración en cualquiera de estas variables puede influir en el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo.

Teniendo en cuenta estos dos mecanismos plausibles, la relación entre TEVI y VOP no solo debe considerarse como el resultado de una modulación de la distensibilidad arterial inducida por cambios en la frecuencia cardíaca, sino también como resultado de una interacción mutua entre la función de eyección del ventrículo izquierdo y la distensibilidad de la aorta y de las grandes arterias. En función de ello, se puede plantear la hipótesis que, la edad avanzada, se convierte progresivamente en el factor predictor más poderoso de la VOP. Pero la relación entre TEVI y VOP puede ser también un epifenómeno de un aumento relacionado con la edad y entonces la rigidez en las arterias grandes contribuye a un aumento de la impedancia de la aorta que, en última instancia, tiende a limitar la duración de la eyección. Por el contrario, en sujetos más jóvenes con arterias distensibles, la VOP muestra una asociación prevalente con la presión arterial media y el TEVI, sugiriendo una mayor dependencia de la VOP sobre el funcionamiento del ventrículo izquierdo (figura 13).



**Figura 13.** Diferencias en la relación mutua entre la función ventricular izquierda y las propiedades de las arterias grandes a diferentes edades. En jóvenes, prevalecen los efectos de la Función ventricular izquierda sobre las propiedades de las arterias grandes mientras que en los ancianos, prevalece el efecto de la rigidez arterial sobre la función cardíaca.(28)

La edad, entonces, se convierte progresivamente en el predictor más poderoso de la VOP.

### **Determinantes de la VOP a diferentes edades.**

Como muestra claramente la figura 13, el papel del TEVI es constante y homogéneo a lo largo de la vida. En efecto, tanto en sujetos muy jóvenes como en ancianos, la presión arterial media y TEVI, son condicionantes menos poderosos de la VOP a lo largo del árbol arterial.

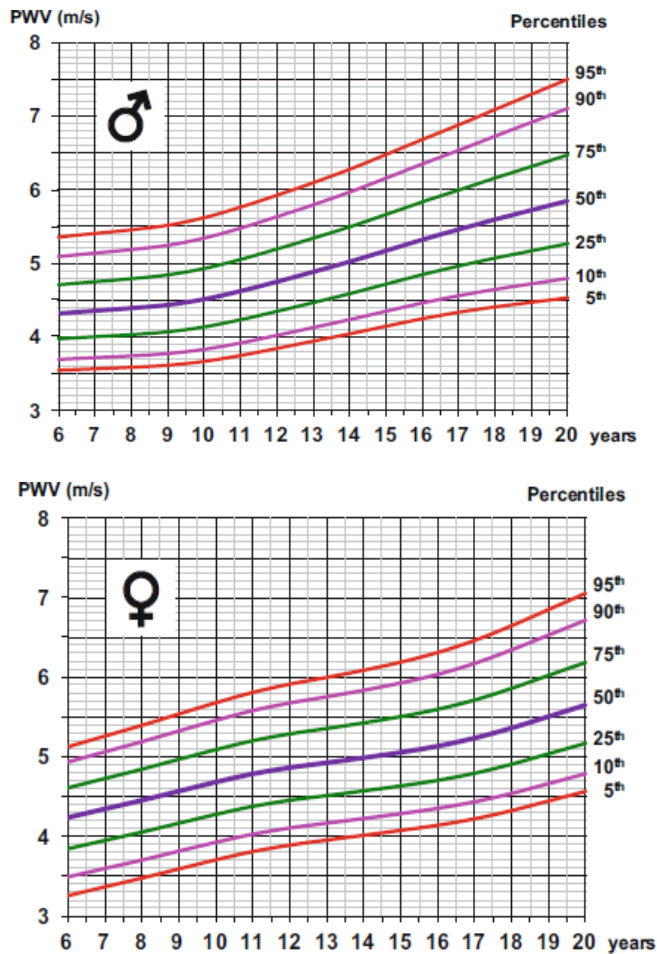
Por lo expuesto, como la importancia clínica de la evaluación de la VOP está estrechamente relacionada al estudio de las alteraciones estructurales de la pared arterial, en estudios clínicos y en investigación, se recomienda enfáticamente el ajuste de los valores de la VOP para los siguientes factores: edad, presión arterial media y tiempo de eyección del ventrículo izquierdo (33).

### **Valores de referencia de la VOP aórtica**

Uno de los principales problemas para evaluar la VOP es la heterogeneidad de los datos suministrados por los diversos dispositivos utilizados. Esto no se debe solo a los diferentes métodos para medir la distancia entre los sitios de grabación de las ondas de pulso, sino también a los distintos algoritmos utilizados para evaluar el retardo de tiempo de la onda de pulso femoral con respecto a la onda de pulso carotídea.

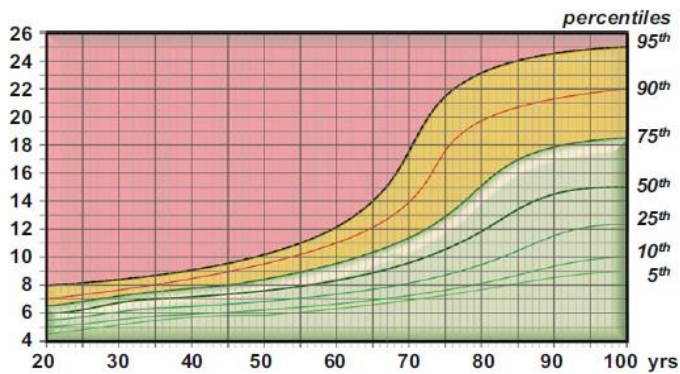
Por ello Reusz y cols, establecieron sus valores de referencia midiendo la distancia entre la arteria femoral y la carótida en 1000 niños y adolescentes

sanos y en 3208 adultos aparentemente sanos, sin factores de riesgo ni enfermedades cardiovasculares manifiestas (figura 14) (34)



**Figura 14. Valores de referencia de la VOP aórtica: curvas de percentilos según la edad (rango 6-20 años) en hombres (panel superior) y mujeres (panel inferior). Distancia medida con el Método "sustractivo" (28)**

En la figura 15 se pueden observar los valores de referencia de la VOP aórtica en una población sana.



**Figura 15.- Valores de referencia de la VOP aórtica: curvas de percentilos en adultos según edad.(28)**

Un grupo de expertos en forma mancomunada y utilizando el método directo estableció en la misma población los valores de la VOP aórtica y sus resultados se grafican en la figura (35)

- Los valores por debajo del percentilo 75 pueden considerarse como "valores normales"
- Entre los percentiles 75 y 95: "valores límite" y siendo aconsejable que se repita la prueba periódicamente e intente identificar las causas que incrementan la rigidez arterial.
- Por encima del percentil 95 hay evidencia de "rigidez arterial" y conlleva un alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

Estos datos han sido validados por diferentes grupos que midieron el retardo de la VOP femoral con respecto al carotídeo con resultados superponibles. Por lo tanto, estos valores de referencia se pueden utilizar en aplicaciones clínicas y en investigaciones.

Como hemos señalado, en la actualidad, la VOP carótido-femoral se considera el estándar de oro para medición de la rigidez aórtica, y como se mencionó, la VOP presenta disímiles características entre diferentes tipos de arterias como se muestra a continuación y se esquematiza en la tabla 1.

Como surge de la tabla mencionada las principales diferencias en la VOP entre las arterias elásticas y musculares se basan en la influencia que tiene la edad, la actividad del SNS y la biología y estructura del sistema vascular.

<b><i>VOP en la Aorta</i></b>	<b><i>VOP en las arterias musculares</i></b>
<b>VOP en Carótida/Femoral Incrementa con la edad</b>	<b>VOP carótido/radial no cambia con la edad</b>
<b>VOP en Carótida /Femoral se correlaciona con la biología del sistema vascular</b>	<b>VOP carótido/radial no provee información sobre la edad vascular</b>
<b>VOP en Carótida /Femoral aumentada es un factor de riesgo independiente de riesgo cardiovascular</b>	<b>VOP carótido/radial aumentada no se relaciona con el riesgo cardiovascular</b>
<b>VOP en la aorta no es afectada por el SNS</b>	<b>VOP en arterias musculares está afectada por el SNS</b>
<b>La rigidez de las arterias elásticas reflejan los cambios estructurales en la pared de la arteria (Proporción elastina/colágeno, inflamación, calcificaciones de la media</b>	<b>La rigidez de las arterias musculares refleja principalmente los cambios funcionales en la pared arterial</b>

**Tabla 1. Principales diferencias entre la VOP en arterias elásticas y musculares**

La VOP aórtica puede considerarse un parámetro fiable que representa el envejecimiento, mientras que la VOP en las arterias musculares se mantiene relativamente sin cambios con la edad, es decir, no sufre los efectos del envejecimiento vascular.

La VOP aórtica es relativamente insensible a la activación del sistema simpático, mientras que la VOP en las arterias musculares se ve profundamente afectada por la actividad del mismo.

La VOP carótido-femoral expresa la distensibilidad de la aorta, es decir, refleja la proporción de fibras elásticas y colágenas en la pared aórtica. Esto significa que los cambios en La VOP carótido-femoral ocurren por la sucesión de cambios orgánicos en la pared aórtica. Por lo tanto, los valores de VOP son relativamente estables en el tiempo y permite el seguimiento de los pacientes. Por el contrario, la VOP en las arterias musculares (como la de las extremidades inferiores) cambia fácilmente en relación con los cambios funcionales por lo que la medición de la VOP en este sector arterial afecta la confiabilidad de los estudios longitudinales, particularmente en adolescentes y en adultos jóvenes, donde la actividad simpática es marcada.

En los ancianos, la enfermedad arterial es frecuente en miembros inferiores y la VOP puede cambiar según la gravedad del proceso ateromatoso.

### ***Instrumentos para la evaluación de la VOP***

Teniendo en cuenta que no todos los equipos utilizan la misma metodología y que como resultado de esto no proporcionan idéntica información, fue necesario que en 2010, la ARTERY Society proporcionara directrices para seguir una metodología estándar para validar dispositivos que miden la VOP (36).

Este documento fijó estándares de referencia para medir la VOP aórtica real y la carótido-femoral, proporcionando pautas para el proceso de validación de los nuevos dispositivos cuyas características se referencian en la tabla 2.

<b>Dispositivo</b>	<b>Referencia recomendada</b>	<b>Referencia alternativa</b>
<b>Evaluación de la VOP aórtica</b>	<b>Carótido-femoral</b>	<b>Carótido femoral</b>
<b>Método basado en la evaluación del retardo del tiempo de tránsito</b>	<b>Grabaciones simultáneas de la arteria carótida y femoral</b>	<b>Grabaciones secuenciales de la arteria carótida y femoral con referencia al ECG</b>
<b>Sondas</b>	<b>Dos tonómetros</b>	<b>Un tonómetro</b>
<b>Retraso de tiempo de tránsito</b>	<b>Método paso a paso</b>	<b>Método paso a paso</b>
<b>Frecuencia de muestreo</b>	<b>Mayor o igual a 1 kHz</b>	<b>Mayor o igual a 1kHz</b>
<b>Tiempo de grabación</b>	<b>Mayor o igual a 10 ciclos cardíacos</b>	<b>Mayor o igual a 10 ciclos cardíacos</b>

**Tabla 2. Recomendaciones de la ARTERY Society para la validación de los equipos**

### ***Diabetes y rigidez arterial.***

Numerosas publicaciones confirman que la principal causa de muerte en pacientes con DT2 es una enfermedad cardiovascular. Además, el riesgo de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares se duplica en comparación con individuos sin DT2 (37). Complementariamente, múltiples reportes han confirmado que los niveles de glucosa e insulina están asociados con la rigidez arterial y el remodelado concéntrico del corazón.

Una de las principales complicaciones cardiovasculares de la DT2 es la insuficiencia cardíaca, con una prevalencia que oscila entre el 19 y el 26% entre pacientes con diabetes (38). En línea con estas observaciones, el término miocardiopatía diabética se definió como una disfunción ventricular izquierda que ocurre en pacientes con diabetes en ausencia de aterosclerosis coronaria e hipertensión [39].

La etapa inicial de la miocardiopatía diabética se caracteriza por síntomas subclínicos con cambios de la geometría cardíaca y cambios marginales en la función diastólica. Tamayo y cols (40) demostraron que el 43,1% de los adultos residentes en el noreste y el 30,1% de aquellos del sur de Alemania ya presentaban niveles de glucemia que cumplían con los criterios de prediabetes. Es importante destacar que estudios anteriores (41,42) ya mostraban

alteraciones subclínicas en la estructura y función cardíaca no solo en pacientes con DT2, sino también en prediabéticos.

Sin embargo, los resultados de estos estudios son en ocasiones contradictorios. Mientras que un estudio previo al trabajo multiétnico de aterosclerosis (MESA) (43) mostró que las personas con GAA no tenían diferencias significativas con respecto a la masa ventricular izquierda, en comparación con los individuos con glucemia normal en ayunas, un análisis más reciente de la misma cohorte (44) demostró que los sujetos con GAA tenían una masa ventricular izquierda mayor.

Contrariamente a eso, el estudio Framingham Heart Study (45), mostró que la insulinorresistencia evaluada por (HOMA-IR) se relaciona inversamente con el volumen del ventrículo izquierdo.

Considerando estos cambios y el hecho que los estados metabólicos que preceden a la diabetes pueden afectar en forma silente al endotelio, se propone la siguiente hipótesis: ***en pacientes con PreD ya sea por presentar GAA o con TGA, podrían aparecer cambios vasculares que preceden a la aparición de la diabetes.***

Dada la evidencia mencionada anteriormente y las aparentes discrepancias, los objetivos del presente estudio son:

- ***Detectar en la población, personas que cumplan los criterios establecidos para el diagnóstico de PreD.***
- ***Evaluar si las personas con PreD muestran actualmente indicadores de ECV midiendo mediante estudios de mecánica vascular la VOP en pacientes con PreD.***
- ***Lograr un indicador objetivo que permita a las autoridades sanitarias implementar estrategias proactivas de diagnóstico de PreD con el fin de asegurar su diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.***
- ***Advertir que las complicaciones cardiovasculares habitualmente observadas en los pacientes con diabetes comienzan mucho antes que la manifestación de la enfermedad.***

## **Material y Métodos**


Este estudio incluyó a 208 personas entre 45 y 75 años reclutadas para el Programa Piloto de Prevención Primaria de la Diabetes de la Provincia de




Buenos Aires (PPDBA), en la Unidad Cardiometabólica del “Hospital San Martín” (La Plata, Buenos Aires, Argentina). Los detalles del estudio PPDBA se informaron previamente (20). Brevemente, se trata de un estudio de cohorte prospectivo y aleatorizado que tiene como objetivo evaluar el efecto preventivo de la adopción de estilos de vida saludables (plan de alimentación saludable y práctica regular de actividad física) sobre la tasa de transición de PreD a DT2.

Para el reclutamiento de pacientes, utilizamos un enfoque oportunista: las personas que acudieron al consultorio de un médico por razones distintas a la DT2 completaron el cuestionario FINDRISC (46) (figura 16). Aquellos individuos con una puntuación FINDRISC  $\geq 13$  puntos (valor de corte indicado por el profesor Jakko Tuomilhto asesor del PPDBA), recibieron una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTOG, siguiendo las recomendaciones de la OMS (47), registrando la glucemia plasmática en ayunas (GPA) y 2 hs después de la ingesta de una solución con 75 g de glucosa.

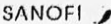
También se midieron las concentraciones de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las de baja densidad (LDL) y los triglicéridos (TG). Todas las muestras de sangre se procesaron en un solo laboratorio (CentraLab, CABA, Argentina) dentro de las 24 horas posteriores a la extracción.



**LIVE** Logia de Innovación Productiva  
Presidencia de la Nación



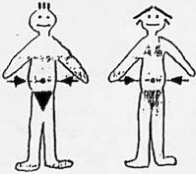
**GENEXA**  
**CONICET**  
I N T E P



**Programa Prevención Primaria de Diabetes Tipo 2 (PPDBA)**  
**CUESTIONARIO DE RIESGO DE DIABETES TIPO 2**

Complete la edad de la persona. Luego marque la alternativa elegida para cada pregunta y sume los puntajes.

<p><b>1. Edad</b> _____ años.</p> <p><input type="checkbox"/> Menor de 45 años                      0 p.</p> <p><input type="checkbox"/> 45-54 años                                2 p.</p> <p><input type="checkbox"/> 55-64 años                                3 p.</p> <p><input type="checkbox"/> Mayor de 64 años                        4 p.</p> <p><b>2. Índice de masa corporal</b> (Ver al dorso del formulario)</p> <p><input type="checkbox"/> Menor de 25 kg/m<sup>2</sup>                      0 p.</p> <p><input type="checkbox"/> 25-30 kg/m<sup>2</sup>                              1 p.</p> <p><input type="checkbox"/> Mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>                      3 p.</p> <p><b>3. Circunferencia de la cintura</b> (medido a la altura del ombligo)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>HOMBRE</b></td> <td style="text-align: center;"><b>MUJER</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Menos de 94 cm</td> <td><input type="checkbox"/> Menos de 80 cm</td> <td>0 p.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 94-102 cm</td> <td><input type="checkbox"/> 80-88 cm</td> <td>3 p.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Más de 102 cm</td> <td><input type="checkbox"/> Más de 88 cm</td> <td>4 p.</td> </tr> </table>	<b>HOMBRE</b>	<b>MUJER</b>		<input type="checkbox"/> Menos de 94 cm	<input type="checkbox"/> Menos de 80 cm	0 p.	<input type="checkbox"/> 94-102 cm	<input type="checkbox"/> 80-88 cm	3 p.	<input type="checkbox"/> Más de 102 cm	<input type="checkbox"/> Más de 88 cm	4 p.	<p><b>6. ¿Toma medicación para controlar la hipertensión arterial?</b></p> <p><input type="checkbox"/> No    0 p.</p> <p><input type="checkbox"/> Sí    2 p.</p> <p><b>7. ¿Le encontraron hiperglucemia en un examen médico, durante una enfermedad o durante el embarazo?</b></p> <p><input type="checkbox"/> No    0 p.</p> <p><input type="checkbox"/> Sí    5 p.</p> <p><b>8. ¿Le diagnosticaron diabetes (tipo 1 ó 2) a algún familiar?</b></p> <p><input type="checkbox"/> No    0 p.</p> <p><input type="checkbox"/> Sí: abuelo, tío, tía, o primo (pero no padre, hermano/a, hijo/a)                      3 p.</p> <p><input type="checkbox"/> Sí: padre, hermano/a, hijo/a                      5 p.</p>
<b>HOMBRE</b>	<b>MUJER</b>												
<input type="checkbox"/> Menos de 94 cm	<input type="checkbox"/> Menos de 80 cm	0 p.											
<input type="checkbox"/> 94-102 cm	<input type="checkbox"/> 80-88 cm	3 p.											
<input type="checkbox"/> Más de 102 cm	<input type="checkbox"/> Más de 88 cm	4 p.											



**PUNTAJE**

El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 dentro de los próximos 10 años es

Menor de 7	Bajo: 1 entre 100 desarrollan la enfermedad
7 - 11	Escaso: 1 entre 15 desarrollan la enfermedad
12 - 14	Moderado: 1 entre 6 desarrollan la enfermedad
15 - 20	Alto: 1 entre 3 desarrollan la enfermedad
Mayor de 20	Muy alto: 1 entre 2 desarrollan la enfermedad

<p><b>4. ¿Hace actividad física? (por lo menos 30 min todos los días en el trabajo o en su tiempo libre, incluyendo la actividad cotidiana)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sí    0 p.</p> <p><input type="checkbox"/> No    2 p.</p> <p><b>5. ¿Con qué frecuencia consume vegetales, frutas y hortalizas?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Todos los días                              0 p.</p> <p><input type="checkbox"/> No todos los días                        1 p.</p>	<p><i>Por favor lea al dorso</i></p>
---	--------------------------------------

**Figura 16. Cuestionario FINDRISC**

Estas personas fueron invitadas a participar en el presente estudio y, luego de aceptar y firmar un consentimiento informado por escrito, (Figura 17) se realizó una evaluación cardiovascular con medición de la VOP.

Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

Nº Paciente: CX \_\_\_\_\_

## Consentimiento para participar en el Estudio Clínico

Antes de firmar el documento y de dar mi consentimiento para la participación en este estudio, he sido informado acerca de los objetivos y procedimientos del mismo.

También tuve la oportunidad de consultar todas mis dudas y mis preguntas, las cuales fueron contestadas a mi entera satisfacción.

Me han explicado que la firma de este consentimiento no significa la pérdida de los derechos que legalmente me corresponden de acuerdo a las leyes vigentes en la República Argentina.

He recibido además una copia escrita con esta información.

Autorizo al Comité Independiente de Ética, a los monitores y a las Autoridades Regulatorias a revisar mi historia Clínica, manteniendo sobre mi identidad y los datos allí contenidos la mayor discreción y reserva.

Por lo tanto, acepto voluntaria y libremente participar en el estudio, comprendiendo que puedo retirarme del mismo sin mediar justificación. Asimismo, el Investigador Principal podrá tomar la decisión de retirarme del estudio si estima que por razones de salud no puedo continuar en el mismo.

	Nombre y Apellido	Firma	Fecha
Paciente	_____	_____	__/__/__
Investigador	_____	_____	__/__/__
Testigo Independiente	_____	_____	__/__/__

**Figura 17. Copia del Consentimiento Informado.**

Se completó un cuadro epidemiológico-clínico que incluía antecedentes autoinformados de ECV, tabaquismo, dislipidemia, diabetes, uso de estatinas y fármacos antihipertensivos.

El peso corporal se determinó con sujetos vestidos con ropa ligera y sin zapatos. La altura también se midió sin zapatos, utilizando una cinta métrica metálica. El índice de masa corporal (IMC) se calculó utilizando la fórmula peso (kg) / altura (m<sup>2</sup>). La circunferencia de la cintura se midió con el abdomen relajado utilizando una cinta métrica metálica en un plano horizontal por encima de la cresta ilíaca.

Se obtuvieron tres mediciones de tensión arterial (TA) utilizando un dispositivo automático de TA oscilométrico validado (OMRON HEM 705 CP) y con dimensiones del manguito y la vejiga de acuerdo con la circunferencia del brazo (48). Las mediciones se realizaron con el sujeto en posición sentada, con la espalda apoyada, sin cruzar las piernas, con ambos pies en el suelo, el brazo descubierto, apoyado a la altura del corazón y sin hablar. La TA en consultorio se definió como un promedio de estas tres determinaciones y se consideró hipertensión cuando la TA en consultorio fue  $\geq 140/90$  mmHg(46).

Un especialista único y altamente calificado, ciego a los datos cardiometabólicos de los pacientes, midió la VOP en todos los pacientes utilizando el dispositivo Exxer IE. La VOP carótido-femoral se calculó dividiendo la distancia recorrida por el tiempo de tránsito, con el paciente en reposo en decúbito dorsal. Se colocaron tonómetros en las arterias carótida derecha, radial derecha y femoral derecha. El método utilizado para estimar el tiempo de tránsito fue la medición desde el pie de la onda carotídea hasta el pie de la onda femoral. El dispositivo mide el tiempo de tránsito como el tiempo de retraso entre la llegada de la onda de pulso a la arteria carótida común y la arteria femoral común. Las ondas de pulso carotídeo y femoral (3 mediciones en serie separadas por aproximadamente 1 minuto) se registraron simultáneamente durante al menos un ciclo respiratorio (5-6 segundos). La vía carótido-femoral se midió mediante la longitud de la vía directa. Dado que el uso de la distancia directa conduce a una sobreestimación de la VOP real, utilizamos un factor de escala de 0.8 derivado de Sugawara y cols. (49) y Weber y cols. (50) para convertir la VOP obtenida de distancias directas en VOP "real".

Según los resultados de la PTOG, la población de la muestra se dividió dicotómicamente en metabolismo normal de la glucosa (GPA <100 mg / dL y a las 2 hs posterior a la carga de glucosa <140 mg / dL) o con PreD, según los criterios de la American Diabetes Association (5). Como se mencionó anteriormente, este diagnóstico incluyó GAA, TGA y la combinación de las dos disfunciones metabólicas. Se excluyó a las personas que cumplieran criterios de diabetes.

Para identificar a los participantes con resistencia a la insulina (IR) se utilizaron puntos de corte previamente publicados que surgieron de las relaciones de concentración plasmática de TG/HDL-C de 2,5 y 3,5 (expresados en mg/dL) (51), para mujeres y hombres respectivamente.

Las variables continuas se expresaron como media ( $\pm$ ) desviación estándar (DE) y se compararon entre grupos de riesgo utilizando la prueba "t" para variables independientes; las proporciones se representaron como porcentajes y se compararon mediante la prueba de  $\chi^2$ .

Comparamos las VOP de sujetos con IR (relación TG/HDL anormalmente alta) con aquellos con sensibilidad normal a la insulina (relación TG / HDL dentro del rango normal): es decir personas con metabolismo normal de glucosa frente a aquellas con PreD: Esta comparación fue analizada mediante la prueba t para muestras independientes.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS (SPSS, Chicago, IL). Todas las pruebas fueron consideradas estadísticamente significativas cuando los valores de P eran <0,05.

## RESULTADOS

Las características de los pacientes de nuestra población separadas por sexo se muestran en la tabla 3. Se observa que tienen características clínicas y metabólicas comparables, excepto los valores más altos esperados de HDL-c sérico en mujeres.

	MUJERES N 141	HOMBRES N 67	P
Edad en años	57 +/- 7	58 +/-8	0.137
Antecedentes CV %	6.4	10.4	0.304
Tabaco	9.2	14.9	0.220
Antihipertensivos	46.8	38.8	0.278
Estatinas %	11.3	14.9	0.466
<u>IMC +/- DS</u>	30.3 +/- 5.2	29.8 +/- 5.5	0.585
TA Sistólica	134 +/-16	130 +/- 15	0.083
TA Diastólica	82 +/- 11	84 +/- 10	0.176
Glucosa en ayunas	99 +/- 13	101 +/- 12	0.280
Prediabetes	51.1	53.7	0.129
LDL c	125 +/- 38	119 +/- 33	0.329
Triglicéridos	143 +/- 77	143 +/- 69	0.982
HDL c	53 +/- 12	45 +/- 11	< 0.001
IR	46.1	38.8	0.322

**Tabla 3. Las variables continuas se compararon usando la prueba "t" para muestras independientes y las proporciones usando la prueba  $\chi^2$ . HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; ECV: enfermedad cardiovascular; TG / HDL: triglicéridos / colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.**

Cuando analizamos las características de nuestra población de estudio, observamos que **los pacientes tienen un bajo porcentaje de antecedentes de ECV**, un alto porcentaje de personas en tratamiento con drogas antihipertensivas y un porcentaje menor que recibían estatinas. El IMC

de los pacientes incluidos era mayoritariamente compatible con obesidad. El porcentaje de fumadores fue menor que en la población general según la última Encuesta Nacional de Salud realizada en el país (22.2%). Teniendo en cuenta estas observaciones, clasificamos la muestra de la población total en personas con tolerancia normal a la glucosa (TGN) y aquellas con PreD y dentro de cada subgrupo, con o sin resistencia a la insulina (IR) (medida en función de si su relación TG/HDL-c era normal o elevada. (Tabla 4).

---

	TGN n 100				p	PreD n 108				p
	Sin IR		Con IR 34%			Sin IR		Con IR 53%		
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
Edad (años) ± SD	58	7	54	7	0.008	57	7	58	8	0.222
Mujeres, (%)	65.2		76.5		0.246	64.7		68.4		0.683
Fumadores (%)	12.1		11.8		0.959	13.7		7.0		0.250
En tratamiento con estatinas, (%)	12.1		5.9		0.325	13.7		15.8		0.763
En tratamiento con antihipertensivos (%)	37.9		52.9		0.150	41.2		49.1		0.408
Antecedentes de ECV (%)	13.6		8.8		0.483	2.0		5.3		0.364
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), ± SD	28.1	4.4	30.5	5.4	0.027	30.1	5.4	32.1	5.4	0.062
TA Sistólica (mmHg) ± SD	134	19	135	15	0.754	135	14	139	15	0.203
TA Diastólica (mmHg) ± SD	82	13	82	10	0.964	82	10	84	11	0.503
GPA (mg/dL) ± SD	89	9	92	10	0.140	107	9	108	9	0.640
LDL-C (mg/L) ± SD	122	33	122	33	0.990	118	40	128	41	0.182
TG (mg/L), ± SD	100	27	185	70	<0.001	102	33	204	85	<0.001
HDL- C (mg/L), ± SD	55	9	42	9	0.001	57	14	43	9	<0.001
VOP (m/sec) ± SD	7.7	2.0	7.9	2.0	0.615	7.4	1.8	8.3	2.3	0.024

*Tabla 4. Características de la población estudiada*

Aunque todos los participantes tenían un puntaje FINDRISC de riesgo moderado, el 48% tenía TGN mientras que **el 52% restante tenía PreD** (Objetivo 1) ; además, dentro de cada subgrupo identificamos a aquellos con IR (relación TG/HDL-c anormalmente alta).

Observamos que en el subgrupo de personas con TGN, el 34% presentaba IR y obesidad pero no mostraban diferencias significativas con las personas sin IR que fueran fumadores, estuvieran bajo tratamiento con estatinas o con drogas antihipertensivas, con antecedentes de ECV, ni con los valores de PAS/PAD o VOP. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las cifras de colesterol LDL y en las glucemias plasmáticas en ayunas. Sin embargo, el análisis específico de este grupo, permitió observar que el grupo con IR tenía una media de edad 4 años menor, niveles de c-HDL significativamente más bajos y niveles de triglicéridos en suero significativamente más altos que en el grupo sin IR.

En estos pacientes la VOP no mostró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con y sin insulinoresistencia.

Cuando analizamos el subgrupo de personas con PreD, vimos que el 53% de ellos presentaba IR y niveles séricos de HDL-c significativamente más bajos con niveles significativamente más altos de triglicéridos séricos. Asimismo, también en este grupo fue significativamente mayor la proporción de personas con sobrepeso y obesidad.

El tabaquismo, los valores de tensión arterial sistólica y diastólica, el tratamiento antihipertensivo, uso de estatinas y los valores de LDL colesterol, no presentaron diferencia estadísticamente significativa en ambos subgrupos.

Merece destacarse que **los pacientes con PreD e IR tuvieron valores de VOP significativamente más altos comparados con el grupo de pacientes sin IR.** (Objetivo 3). Este hallazgo demuestra que para que ocurra un daño vascular, traducido en este caso como el aumento de la VOP, es necesaria la existencia del conjunto de variables que caracterizan al síndrome metabólico.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que, aunque todos los participantes tenían un puntaje de FINDRISC  $\geq 13$  (riesgo moderado de desarrollar DT2 y enfermedad cardiometabólica), el 48% presentaba una TGN, mientras que el resto presentaba PreD. La mayoría mostraba además un IMC compatible con obesidad (tipo abdominal), dislipemia y casi la mitad de ellos recibía tratamiento con estatinas, además de estar tratados por su hipertensión. El conjunto de FRCV configura el síndrome metabólico (SM).



La obesidad en general y más específicamente la de tipo abdominal, indica que la distribución de la grasa corporal es un factor independiente para el riesgo de desarrollar DT2 y frecuentemente, se asocia a otros FRCV como hipertensión arterial y/o dislipemia dando lugar en su conjunto al síndrome metabólico (SM). Numerosos trabajos han puesto énfasis en sugerir que en presencia de esta asociación se sospeche prediabetes. Simultáneamente, diversos estudios confirman que los obesos con síndrome metabólico (SM), presentan un perfil inflamatorio que refuerza el vínculo entre el sobrepeso/obesidad y los síndromes clínicos adversos(52-55).

Al analizar el perfil lipídico de nuestra población observamos que la dislipidemia, expresada por triglicéridos séricos altos y niveles bajos de c-HDL, estaba presente con frecuencia en los pacientes que tenían IR. El dato coincide con lo observado por otros autores que estudiando el riesgo cardiovascular en PreD, determinaron los niveles séricos de colesterol c-HDL, c-LDL y triglicéridos, y encontraron características más aterogénicas en el perfil lipídico de los pacientes prediabéticos comparados con el de las personas con TGN (56). Este incremento en el riesgo aterogénico y en la morbilidad cardiovascular en PreD confirma que esta entidad es en sí misma una enfermedad. Por otra parte, es habitual que la PreD se asocie, en cualquiera de sus formas de presentación, con otras comorbilidades como la hipertensión arterial, las dilipemias y el sobrepeso u obesidad generando un estrecho vínculo con el SM.

El concepto de SM surge como consecuencia de los primeros hallazgos de los estudios Framingham (57,58). Oficialmente el término surgió en 1988 cuando Gerald Reaven (59) durante su Conferencia Banting dictada en la Asociación Americana de Diabetes, llamó “síndrome X” a la frecuente asociación de hipertensión arterial, alteración en la tolerancia a la glucosa, trastorno en el metabolismo de los lípidos y resistencia a la insulina y la responsabilizó de ser el mecanismo fisiopatológico común. Posteriormente la Organización Mundial de la Salud, lo denominó “síndrome metabólico” (60).

Aunque existen varias definiciones para el SM (61-64), el Panel III de tratamiento para Adultos (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol es el más utilizado (61).

La presencia de tres o más de los cinco siguientes criterios constituye un diagnóstico de SM:

- Glucosa alterada en ayunas
- HDL menor a 40 mg/dl en varones y menor a 50 mg/dl en mujeres
- Triglicéridos mayor a 150 mg/dl
- Hipertensión mayor a 135/85 mmHg
- Obesidad central, expresada como un índice de cintura abdominal mayor a 102 cm en varones y 88 cm en mujeres.

Considerada una característica frecuente, pero no esencial para la definición del SM (65), la IR cumple un rol preponderante en los trastornos lipídicos observados en estos individuos. En estos pacientes, es frecuente la presencia de triglicéridos elevados, HDL-C disminuido y LDL pequeñas y densas (LDL pyd) aumentadas. Esto implica que cuando se compara el perfil lipídico de individuos sanos, con los pacientes con SM deben tenerse en cuenta no solamente los cambios cuantitativos, sino también los cualitativos.

Al analizar nuestra población, detectamos que la IR estaba presente en el 34% de los

pacientes con TGN comparado con el 53% de pacientes con PreD, diferencia que fue estadísticamente significativa. Esta observación coincide con lo reportado en la bibliografía. En un estudio poblacional que enroló a 96 personas de ambos sexos, sin diabetes y con edades entre 20 y 65 años que no tenían características clínicas ni analíticas del SM, se estudiaron los niveles de glucemia e insulina plasmática, los parámetros antropométricos, y el valor de IR mediante el índice HOMA. El estudio concluyó que además de los valores plasmáticos de insulina e índice HOMA, los mejores indicadores de IR eran el exceso de peso, la hipertrigliceridemia y la glucemia en ayunas por encima de 110 mg/dl (66). Al ajustar estos valores a las cifras límite de glucemia basal aceptadas como normal en la última revisión de la ADA en el año 2021 (100 mg/dl) (67) se interpreta que la GAA por encima de ese valor (PreD) es también un marcador importante para identificar la IR.

Asimismo, cuando se examinan los datos de la población de Framingham utilizando las definiciones del SM consideradas por el ATP III, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), se encuentran fuertes asociaciones entre la DT2 y la ECV que están presentes independientemente de la definición de SM que se adopte. Así en el Estudio Framingham las tres definiciones SM se vincularon con el riesgo de enfermedad coronaria (68). Con la evidencia de estos datos se ha postulado que cuanto más alta es la insulinoresistencia, más probable es que se desarrolle algún grado de intolerancia a la glucosa, concentraciones altas de triglicéridos y bajas de HDL-c, hipertensión arterial, estados procoagulantes y proinflamatorios. La expresión conjunta de estas alteraciones aumentan el riesgo de ECV (33,69).

Cuando analizamos en nuestra población, la VOP -indicador bien aceptado de rigidez arterial- detectamos un aumento significativo de la misma en pacientes con prediabetes, insulinoresistencia y obesidad, es decir, en aquellos con SM tal como se mostró en la tabla 4. Esto confirma que la PreD ya es una enfermedad establecida, representada en nuestro estudio por el daño vascular que expresa el aumento de la VOP.

Son numerosos los trabajos que han mostrado la evidente relación de los procesos ateroscleróticos y del envejecimiento vascular con la rigidez arterial y el remodelamiento ventricular. Los pacientes con DT2 tienen un riesgo aumentado para acelerar estos procesos y la bibliografía demuestra que los niveles elevados de glucosa e insulina están asociados a la rigidez arterial y al remodelado concéntrico del corazón (70-72).

En coincidencia, nuestros resultados sugieren que la combinación de obesidad, dislipemia aterogénica, hipertensión y PreD conducirían a una mayor rigidez arterial y remodelación concéntrica del corazón, condicionando los cambios en la VOP observados en nuestros pacientes. Cabe consignar que sin embargo, otros estudios que evaluaron la relación entre la VOP y los diversos factores de riesgo cardiovascular, no encontraron esta asociación o solo la encontraron en el 52% de ellos (73,74). También se sabe que los factores de riesgo cardiovascular y la prediabetes son procesos que favorecen la inflamación (75) y que, de la misma manera, el SM se asocia a un estado inflamatorio sistémico (76). En apoyo de estas observaciones, algunos estudios demuestran una mayor rigidez arterial en quienes tienen un aumento de la inflamación medida por PCR (77).

En función de nuestros estudios y otros similares, es evidente que para alterar la VOP, no alcanza con la desviación de uno de los factores de

riesgo individuales, sino que es el conjunto de todos ellos o la conformación de un SM la condición necesaria para generar cambios en la rigidez arterial.

Precisamente, en nuestra población hubo gran porcentaje de obesos, hipertensos y dislipémicos, hecho que explica el aumento de la VOP en los pacientes prediabéticos con estas características (SM) lo que sugiere la conveniencia de medir este indicador como marcador de la rigidez arterial en estos individuos.

Considerando que la medición de VOP carótido-femoral es un método no invasivo válido para determinar la rigidez arterial (Clase I, Nivel de evidencia A) (39), que la American Heart Association ha recomendado su medición para mejorar y estandarizar la investigación vascular sobre rigidez arterial (40) y que la IR, idealmente medida con los niveles de insulina plasmática o en su defecto, mediante la medición de los puntos de corte estandarizados utilizando el cociente TG/c-HDL-c (18,41,42), su determinación es un parámetro clínicamente útil. Así lo demuestran nuestros resultados respecto a la VOP aumentada en la asociación PreD y SM.

Esta actitud de diagnóstico/tratamiento junto con una prescripción de pérdida de peso, representa una herramienta eficaz para disminuir simultáneamente el exceso de peso, la DT2 y la frecuencia de las enfermedades cardiovasculares (78,79).

## **Conclusiones**

Hemos demostrado que la VOP aumentó significativamente en personas prediabéticas con el cuadro completo del síndrome metabólico, lo que sugiere la importancia de una búsqueda cuidadosa de la misma en personas con estas características. Un aspecto importante a considerar es que su diagnóstico no implica tecnología costosa y sofisticada, y que un cambio del estilo de vida, con descenso de peso y actividad física tiene impacto favorable en el curso evolutivo de estos pacientes.

Los médicos deben ser conscientes de esta situación y buscar un diagnóstico precoz del compromiso vascular y prescribir tempranamente su tratamiento apropiado para prevenir el desarrollo y progresión de la ECV. Esta actitud proactiva podría proporcionar una estrategia preventiva eficaz y costo-efectiva para evitar el impacto negativo de la ECV en la calidad de vida de los pacientes y en los sistemas de salud debido a su mayor costo de atención.

## **Glosario**

IDF: Federación Internacional de Diabetes

ENFR: Encuesta Nacional de Factores de Riesgo

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

DT2: Diabetes 2

PreD: Prediabetes

GAA: Glucemia en ayunas alterada

TGA: Tolerancia a la glucosa alterada

OMS: Organización Mundial de la Salud

ADA: American Diabetes Association

PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa

ECV: Enfermedad cardiovascular

DPP: Diabetes Prevention Program

VOP: Velocidad de la onda del pulso

ECG: Electrocardiograma

PAM: Presión arterial media

FBN1: fibrilina-1

TEVI: Tiempo de eyección del ventrículo izquierdo

PPDBA: Prevención Primaria de la Diabetes de la Provincia de Buenos Aires

GPA: Glucemia plasmática en ayunas

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

TG: Triglicéridos

IMC: Índice de masa corporal

TA: Tensión arterial

IR: Insulinorresistencia

SM: Síndrome metabólico

ATP III: Panel III de Tratamiento para Adultos

NCEP: Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol

IDF: Fundación Internacional para la Diabetes

EGIR: Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina

RCV: Riesgo cardiovascular

## Bibliografía

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
2. [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001622cnt-2019-10\\_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001622cnt-2019-10_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf)
3. Elgart JF, Asteazarán S, De La Fuente JL, Camillucci C, Brown JB, Gagliardino JJ. Direct and indirect costs associated to type 2 diabetes and its complications measured in a social security institution of Argentina. *Int J Public Health* 2014; 59:851-7).
4. Gagliardino JJ, Aschner P, Baik SH, Chan J, Chantelot JM, Ilkova H, Ramachandran A; IDMPS investigators. Patients' education and its impact on care outcomes, resource consumption and working conditions: data from the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *Diabetes Metab.* 2012; 38:128-34
5. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan; 41(Suppl 1):S13-S27
6. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Booker L. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 78:305-12
7. Manuel Mata Cases 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, *Farmacéuticos Comunitarios* 2014; 6: 26-39
8. Ralph A. De Fronzo, et al; Assessment and Treatment of Cardiovascular Risk in Prediabetes: Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose; *Am J Cardiol* 2011; 108: 3B–24B
9. Lekakis JP, Zakopoulos NA, Protogerou AD, et al. Arterial stiffness assessed by pulse wave analysis in essential hypertension: relation to 24-h blood pressure profile. *Int J Cardiol* 2005; 102:391–5
10. Færch K, Vistisen D, Johansen NB, Jørgensen ME. Cardiovascular risk stratification and management in pre-diabetes. *CurrDiab Rep.* 2014; 14(6):493
11. Loehr LR, Meyer ML, Poon AK, Selvin E, Palta P, Tanaka H, Pankow JS, Wright JD, Griswold ME, Wagenknecht LE, Heiss G. Prediabetes and Diabetes Are Associated With Arterial Stiffness in Older Adults: The ARIC Study. *Am J Hypertens.* 2016 Sep; 29(9):1038-45.
12. Markus MRP, Rospleszcz S, Ittermann T, Baumeister SE, Schipf S, Siewert-Markus U, Lorbeer R, Storz C, Ptushkina V, Peters A, Meisinger C, Bamberg F, Nauck M, Bahls M, Völzke H, Felix SB, Bülow R, Rathmann W, Dörr M. Glucose and insulin levels are associated with arterial stiffness and concentric remodeling of the heart. *Cardiovascular Diabetol.* 2019 Nov 4; 18(1):145.

13. Webb DR, Khunti K, Silverman R, Gray LJ, Srinivasan B, Lacy PS, Williams B, Davies MJ. Impact of metabolic indices on central artery stiffness: independent association of insulin resistance and glucose with aortic pulse wave velocity. *Diabetologia* 2010; 53:1190–1198
14. Zand A, Ibrahim K, and Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2018; 14(4):289-297).
15. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352(9131):837
16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329(14):977.
17. Andersson, CX, Gustafson, B., Hammarstedt, A., Hedjazifar, S. y Smith, U. (2008), Inflamación del tejido adiposo, resistencia a la insulina y lesión vascular. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 24: 595-603.
18. S.M. Baumgartner, W.K Waldhausl. The endothelium as a metabolic and endocrine organ: its relation with insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol diabetes* 109 (2001) Suppl 2: S166-S179
19. Guy Eelen, Pauline de Zeeuw, Michael Simons, Peter Carmeliet. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circ Res.* 2015 March 27; 116(7): 1231–1244
20. Gagliardino JJ, Etchegoyen G, Bourgeois M et al. Prevención primaria de diabetes tipo 2 en Argentina: estudio piloto en la provincia de Buenos Aires. *Rev. Arg. Endocrinol. Metab.* 2018
21. Gagliardino JJ, Elgart JF, Bourgeois M, Etchegoyen G, Fantuzzi G, Ré M, Ricart JP, García S, Giampieri C, González L, Suárez-Crivaró F, Kronsbein P, Angelini JM, Martínez C, Martínez J, Ricart A, Spinedi E. Diabetes primary prevention.
22. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A (2001) Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37:1236–1241.
23. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S (2002) Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. A longitudinal study. *Hypertension* 39:10–11.
24. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasán RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Willum

Hansen T, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB (2014). Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 63:636–646.

25. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P (2001) Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 34:1203–1206.

26. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J (2006) Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 113:664–670

27. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ (2010) Arterial stiffness and cardiovascular events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 121:505–511

28. Salvi P. Pulse Waves. How Vascular Hemodinamycs affects blood pressure. Springer. Second Edition. 2017.

29. Bramwell JC, Hill AV (1922) Velocity of transmission of the pulse-wave and elasticity of the arteries. *Lancet* 1:891–892

30. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. On behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries (2006) Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27:2588–2605.

31. Faber M, Møller-Hou G. The human aorta. V. Collagen and elastin in the normal and hypertensive aorta. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1952; 31(3):377-82

32. Aroor AR, Jia G, Sowers JR. Mecanismos celulares subyacentes a la rigidez arterial inducida por la obesidad. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 2018; 314 (3): R387-R398.

33. Salvi P, Palombo C, Salvi GM, Labat C, Parati G, Benetos A (2013) Left ventricular ejection time, not heart rate, is an independent correlate of aortic pulse wave velocity. *J Appl Physiol* 115:1610–1617.

34. Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis E, Bachir Cherif A, Thaleb A, Fekete A, Szabo` AJ, Benetos A, Salvi P (2010) Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension* 56:217–224

35. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration (2010) Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J* 31:2338–2350.



36. Wilkinson IB, McEniery CM, Schillaci G, Boutouyrie P, Segers P, Donald A, Chowienczyk PJ, On behalf of the ARTERY Society (2010) ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive hemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity. *Artery Res* 4:34–40.
37. Preis Sarah R, Hwang S-J, Coady S, Pencina Michael J, D’Agostino Ralph B, Savage Peter J, Levy D, Fox Caroline S. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*. 2009; 119(13):1728–35.].
38. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*. 2018; 122(4):624–38.
39. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*. 2018 Jan; 61(1):21-28.
40. Tamayo T, Schipf S, Meisinger C, Schunk M, Maier W, Herder C, Roden M, Nauck M, Peters A, Volzke H, et al. Regional differences of undiagnosed type 2 diabetes and prediabetes prevalence are not explained by known risk factors. *PLoS ONE*. 2014; 9(11):e113154.
41. Heckbert SR, Post W, Pearson GD, Arnett DK, Gomes AS, Jerosch-Herold M, Hundley WG, Lima JA, Bluemke DA. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(11):2285–92.
42. Loehr LR, Meyer ML, Poon AK, Selvin E, Palta P, Tanaka H, Pankow JS, Wright JD, Griswold ME, Wagenknecht LE, et al. Prediabetes and diabetes are associated with arterial stiffness in older adults: the ARIC study. *Am J Hypertens*. 2016;29(9):1038–45.
43. Rerkpattanapipat P, D’Agostino RB Jr, Link KM, Shahar E, Lima JA, Bluemke DA, Sinha S, Herrington DM, Hundley WG. Location of arterial stiffening differs in those with impaired fasting glucose versus diabetes: implications for left ventricular hypertrophy from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes*. 2009 Apr; 58(4):946-53.
44. Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, Rickers C, Jacobs DR Jr, Wang L, Kwong RY, Bluemke DA, Lima JA, Jerosch-Herold M. Insulin resistance, subclinical left ventricular remodeling, and the obesity paradox: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(16):1698–706.]
45. Velagaleti RS, Gona P, Chuang ML, Salton CJ, Fox CS, Blease SJ, Yeon SB, Manning WJ, O’Donnell CJ. Relations of insulin resistance and glycemic abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3(3):257–63
46. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):725–31.

47. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Report No 99.2.11
48. Williams B, Mancia G, Spiering W, AgabitiRosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3021-104.
49. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovascular imaging*.2008; 1:739-48.
50. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, Rosenkranz S, Eber B. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *Journal of hypertension*.2009; 27:1624-30.
51. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Balbín E, Dulbecco CA, Aizpurúa M, Marillet AG, Reaven GM. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol*. 2012; 109:1749-53
52. Fang Zhang, Qin Wan, Hongyi Cao Lizhi Tang , Daigang Li , QingguoLü , Zhe Yan, Jing Li, Qiu Yang , Yuwei Zhang , Nanwei Tong. *BMJ Open* 2018 May 9;8(5).
53. (Van Guilder G, Hoetzer G, Greiner J, Stanfer B, De Souza C.. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity*. 2006; 14(12):2127-31).
54. Marques-Vidal P, Velho S, Waterworth D, Waeber G, von Kanel R, Vollenweider P. Association between inflammatory biomarkers and metabolically healthy obesity depends of the definition used. *Eu J Clin Nutr*. 2012; 66(4):426-35.
55. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Impact of weight reduction on insulin resistance, adhesive molecules and adipokines dysregulation among obese type 2 diabetic patients. *Afr Health Sci*. 2018 Dec; 18(4):873-883.
56. Nevena Chakarova , TsvetalinaTankova, Iliana Atanassova, Lilia Dakovska Serum lipid and hsCRP levels in prediabetes--impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). *Diabetes Res ClinPract*. 2009 Oct; 86(1):56-60.
57. (<http://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>).
58. Pineda CA. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med* 2008; 39:96-106
59. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607

60. World Health Organization: Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Geneva, World Health Organization 1999.
61. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
62. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2006 Jan; 49(1):41-8.
63. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007 May; 30(5):1219-25.
64. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jan; 30(1):8-13.
65. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97
66. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinorresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)*. 2001 Nov 3; 117(14):530-3.
67. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diabetes Care*. 2021 Jan; 44(Suppl 1):S15-S33.

68. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2006 Jan;49(1):41-8.
69. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007 May; 30(5):1219-25.
70. Markus MRP, Rospleszcz S, Ittermann T, Baumeister SE, Schipf S, Siewert-Markus U, Lorbeer R, Storz C, Ptushkina V, Peters A, Meisinger C, Bamberg F, Nauck M, Bahls M, Völzke H, Felix SB, Bülow R, Rathmann W, Dörr M. Glucose and insulin levels are associated with arterial stiffness and concentric remodeling of the heart. *Cardiovascular Diabetol*. 2019 Nov. 4; 18(1):145.
71. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodríguez JI, Fernando R, Marti R, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, Ramos R, Gomez-Marcos MA; MARK Group. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Oct 24; 15(1):148.
72. Shah AS, Gao Z, Urbina EM, Kimball TR, Dolan LM. Prediabetes: the effects on arterial thickness and stiffness in obese youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar; 99(3):1037-43.
73. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009 Dec; 54(6):1328-36.
74. Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C, Bureau JM, Courbon D, Thomas F, Bean K, Touboul PJ, Ducimetière P, Benetos A. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens*. 2002 Jan; 20(1):85-93.
75. Aminuddin A, Lazim MRMLM, Hamid AA, Hui CK, Mohd Yunus MH, Kumar J, Ugusman A. The Association between Inflammation and Pulse Wave Velocity in Dyslipidemia: An Evidence-Based Review. *Mediators Inflamm*. 2020 Aug 18; 2020:4732987.
76. Alcivar-Franco D, Purvis S, Penn MS, Klemes A. Knowledge of an inflammatory biomarker of cardiovascular risk leads to biomarker-based decreased risk in pre-diabetic and diabetic patients. *J Int Med Res*. 2020 Jan; 48(1):300060517749111.
77. Odrowaz-Sypniewska G. Markers of pro-inflammatory and pro-thrombotic state in the diagnosis of metabolic syndrome. *Adv Med Sci*. 2007; 52:246-50.

78. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al; PREDIMED-Plus investigators. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care*. 2019 May; 42(5):777-788.

79. Joseph MS, Tincopa MA, Walden P, Jackson E, Conte ML, Rubenfire M. The Impact of Structured Exercise Programs On Metabolic Syndrome And Its Components: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Nov 18; 12:2395-24



## Agradecimientos

Muchas han sido las personas que de manera directa o indirecta han colaborado con la realización de esta tesis, y en estos párrafos quiero dejar constancia de la participación de cada una de ellas.

En primer lugar quiero agradecer muy sinceramente la desinteresada contribución del Profesor Martín Salazar y su grupo de trabajo, quienes no pusieron ningún reparo en facilitarme la base de datos de la Unidad Cardiometabólica del Hospital Interzonal de Agudos San Martín para que pudiera completar el análisis de las características de los pacientes diabéticos y prediabéticos pertenecientes al Programa de Prevención Primaria de la Diabetes en la Provincia de Buenos Aires y correlacionarla con los objetivos planteados para la tesis.

En este sentido también vaya mi agradecimiento al Profesor Dr. Juan José Gagliardino quien puso a disposición de esta tesis doctoral su vastísima experiencia en investigación y educación diabetológica y que tengo muy claro que sin su colaboración hubiera sido muy difícil alcanzar el objetivo.

El profesor Gagliardino fue fundamental en la redacción del manuscrito no solo por sus aportes científicos sino también por su orientación en la búsqueda de trabajos originales y en la infatigable corrección editorial.

El análisis estadístico de los datos ha sido realizado en forma colaborativa por el grupo de investigación de la Unidad Cardiometabólica y el Profesor Jorge Elgart a quienes les quiero agradecer particularmente.

La familia ha sido un eslabón importante para lograr este trabajo. Así mi padre Jorge Martínez en su rol de Director de tesis, por ser motor y estímulo permanente para su desarrollo. Él y mi madre son quienes me inspiran a mirar lejos y volar alto.

Quiero agradecer especialmente a mi esposa y a mis hijos. La primera por el apoyo y la paciencia. Sin ella esta tesis y mi crecimiento profesional no hubiera sido posible. A mis hijos por el tiempo sustraído que deseo recompensar a la brevedad.