

## **Tensión arterial y frecuencia cardiaca durante la ortostasia activa en sujetos con prediabetes**

Blood pressure and heart rate during active orthostasis in subjects with prediabetes

Rachel Pérez Lalana<sup>1</sup>

Ana Ibis Conesa González<sup>2</sup>

Yaima Fábregas Deulofeo<sup>2</sup>

Reinel Álvarez Plasencia<sup>2</sup>

Manuel Licea Puig<sup>2</sup>

Joel Víctor Gutiérrez Gil<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurofisiología Clínica. Instituto de Neurología y Neurocirugía “Dr. José Rafael Estrada González”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [jgut@infomed.sld.cu](mailto:jgut@infomed.sld.cu), [joelvictor.gutierrez@inn.sld.cu](mailto:joelvictor.gutierrez@inn.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Evaluar los cambios de tensión arterial y frecuencia cardiaca inducidos por la ortostasia en individuos con prediabetes.

**Métodos:** Se estudiaron 27 pacientes con prediabetes (edad:  $47,52 \pm 9,87$  años) y 31 con glucemia normal (edad  $46,39 \pm 9,00$  años), atendidos en el Instituto Nacional de Endocrinología. Los registros electrofisiológicos se realizaron en el Instituto de Neurología y Neurocirugía. Se tomó la tensión

arterial oscilométrica y la frecuencia cardiaca de un sistema de registro poligráfico Colin Pilot, durante la posición supina y al primer, tercer y quinto minutos después de pasar a la ortostasia activa. Los valores registrados en ambos grupos se compararon mediante un análisis de varianza unifactorial y el test de diferencias entre proporciones.

**Resultados:** Los sujetos con prediabetes mostraron valores de tensión arterial sistólica mayores que los controles normoglicémicos en la posición supina ( $124 \pm 13$  vs.  $115 \pm 12$  mmHg;  $p= 0,010$ ) y en el primer minuto de la ortostasia ( $129 \pm 19$  vs.  $117 \pm 15$  mm Hg;  $p= 0,008$ ), y un menor porcentaje de incremento de la frecuencia cardiaca que los controles en el primer minuto (8,0 vs. 16,5 %;  $p= 0,003$ ) y tercer minuto (8,55 vs. 18,36 %;  $p= 0,007$ ) de la ortostasia. No se registraron diferencias significativas entre grupos en relación con los otros parámetros de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca.

**Conclusiones:** Los individuos con prediabetes fueron capaces de regular adecuadamente la tensión arterial durante la ortostasia, lo cual sugiere normalidad de su función simpática vascular periférica. Las alteraciones observadas en el control de la frecuencia cardiaca durante la ortostasia no son concluyentes para demostrar la lesión cardiovagal, pues pudieran estar influenciadas por la mayor tensión arterial basal supina registrada en los sujetos con prediabetes.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2; frecuencia cardiaca; ortostasia activa; prediabetes; riesgo cardiovascular; tensión arterial.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the changes in blood pressure and heart rate induced by orthostasis in individuals with prediabetes.

**Methods:** We studied 27 patients with prediabetes (age:  $47.52 \pm 9.87$  years) and 31 with normal glycaemia (age  $46.39 \pm 9.00$  years), assisted at the National Institute of Endocrinology. Electrophysiological records were completed at the Institute of Neurology and Neurosurgery. Oscillometric blood pressure and heart rate of Colin Pilot polygraphic record system were read in supine position and at the first, third and fifth minutes after active orthostasis. The values registered in both groups were compared by means of variance unifactorial analysis and the test of differences between proportions.

**Results:** Subjects with prediabetes showed higher systolic blood pressure values than normoglycemic controls in the supine position ( $124 \pm 13$  vs.  $115 \pm 12$  mmHg,  $p= 0.010$ ) in the first minute of orthostasis ( $129 \pm 19$  vs.  $117 \pm 15$  mm Hg;  $p= 0.008$ ). They showed lower percentage of increase in heart rate than controls in the first minute (8.0 % vs. 16.5 %;  $p= 0.003$ ) and third minute (8.55) vs. 18.36 %,  $p= 0.007$ ) of orthostasis. There were no significant differences between groups in relation to other parameters of blood pressure and heart rate.

**Conclusions:** Individuals with prediabetes were able to adequately regulate blood pressure during orthostasis, which suggests normality of peripheral sympathetic vascular function. The alterations observed in the control of heart rate during orthostasis are not conclusive to demonstrate cardio vagal injury, as they could be influenced by higher supine baseline blood pressure recorded in subjects with prediabetes.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2; heart rate; active orthostasis; prediabetes; cardiovascular risk; blood pressure.

Recibido: 28/05/2018

Aprobado: 3/08/2018

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos cardiovasculares (TCV) constituyen una de las principales causas de muerte en Cuba.<sup>(1)</sup> Entre los factores que incrementan el riesgo de muerte por TCV están la hipertensión arterial (HTA), las dislipidemias, la obesidad abdominal, los trastornos del metabolismo de la glucosa<sup>(2-5)</sup> y la diabetes mellitus (DM) tipo 2.<sup>(4,6-10)</sup>

El riesgo cardiovascular incrementado asociado al trastorno del metabolismo de la glucosa se relaciona, al menos parcialmente, con una regulación anormal de los reflejos autónomos cardiovasculares.<sup>(10-11)</sup> Estudios previos han demostrado que la hiperglucemia puede afectar los reflejos cardiovasculares autonómicos, especialmente el baroreflejo.<sup>(2,5,10,12-13)</sup> La prediabetes (PreDM) es también un trastorno

del metabolismo de los glúcidos.<sup>(14)</sup> Sin embargo, no está completamente definido si se asocia igualmente con riesgo elevado de padecer TCV.<sup>(3,5-6,9,15-16)</sup>

Un método simple de evaluar los reflejos autónomos cardiovasculares es registrar los cambios de la frecuencia cardiaca (FC) y la tensión arterial (TA) inducidos por el estrés postural. La regulación a corto plazo de la FC y TA, durante la ortostasia activa, se logra mediante los mecanismos centrales y periféricos relacionados con el baroreflejo.<sup>(17-19)</sup> En sujetos normales, al ocurrir una caída de TA, el baroreflejo desencadena taquicardia y aumento de la TA. A su vez, ello provoca el desplazamiento de sangre hacia las porciones inferiores del cuerpo y causa la hipotensión ortostática que puede comprometer la perfusión del cerebro y otros órganos vitales.<sup>(20-23)</sup> Los pacientes con DM presentan alteraciones de las regulaciones de la TA y la FC, mediadas por alteraciones del baroreflejo.<sup>(2,12)</sup> Es controversial si los sujetos con PreDM también presentan alteraciones similares.<sup>(11-12)</sup>

Definir el grado de afectación del baroreflejo que presentan los sujetos con PreDM, como indicador de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, es muy importante porque la PreDM es considerada, actualmente, una epidemia mundial, mucho más frecuente que la DM. Se estima que entre 15 % y 25 % de la población padece PreDM y se pronostica que para 2025 existirán 418 millones.<sup>(24)</sup> Adicionalmente, los efectos asociados a la PreDM son de menor severidad y tienen más opciones de ser reversibles que los asociados a la DM.<sup>(4,14)</sup> Su tratamiento temprano y oportuno pudiera ser efectivo y contribuir a evitar complicaciones cardiovasculares.<sup>(15,16,25)</sup>

El objetivo de esta investigación es evaluar los cambios de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca inducidos por la ortostasia activa en individuos con prediabetes.

## MÉTODOS

### Diseño, contexto y participantes

De enero de 2016 a febrero de 2017 se evaluaron 27 individuos con PreDM (edad  $47,5 \pm 9,8$  años; 33,3 % masculino, 66,6 % femenino) y 31 sujetos controles (sin alteraciones en el control de la glucemia) (edad  $46,3 \pm 9,0$  años; 38,7 % masculino, 61,2 % femenino). Los pacientes fueron reclutados en el Instituto Nacional de Endocrinología (INEM). Los análisis de laboratorio clínico fueron también realizados en el INEM. Las mediciones de TA y FC se realizaron en el laboratorio de Neurofisiología Clínica del Instituto de Neurología y Neurocirugía.

Se le realizó el diagnóstico de PreDM a sujetos con valores de glucosa en ayunas entre 5,6 y 6,9 mmol/L (glucemia en ayunas alterada) y con cifras de glucemia a las dos horas después de una sobrecarga oral de glucosa entre 7,8 y 11,0 mmol/L (tolerancia a la glucosa alterada).<sup>(26)</sup> En estos sujetos se registró también el índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de hemoglobina glicosilada. Los sujetos controles normoglucémicos fueron reclutados entre el propio personal del laboratorio y los acompañantes de los pacientes. Los criterios de exclusión para los PreDM y los controles fueron: embarazo, antecedentes de padecer enfermedades neurológicas o sistémicas severas, trastornos autonómicos cardiovasculares, obesidad mórbida y uso de medicamentos con efecto potencial sobre la regulación de la TA y FC. Diez de los individuos con PreDM tenían antecedentes de hipertensión arterial, pero en el momento del estudio su TA estaba dentro de límites normales. Los sujetos con antecedentes de DM no fueron incluidos en el estudio ni como controles ni como sujetos con PreDM.

## **Intervenciones**

### **Preparación del estudio**

Todos los sujetos se acostaron en posición supina en una camilla de examen situada en un laboratorio con luz y sonido atenuados. Se les orientó permanecer tan relajados como fuera posible, pero sin llegar al sueño, por 30 minutos antes de comenzar el estudio. La temperatura del laboratorio se controló entre 23 - 25 °C. Todos los registros se realizaron durante la mañana, luego de un ligero desayuno. A los sujetos se les informó con anterioridad que no debían ingerir bebidas alcohólicas, café, ni fumar en las cinco horas previas al estudio. Todas las respuestas fueron registradas y evaluadas por el mismo investigador.

### **Registros de tensión arterial y frecuencia cardíaca**

Se colocaron electrodos de superficie adhesivos en el tórax para realizar el electrocardiograma (ECG) en derivación II. Estos electrodos fueron conectados a un equipo de registro poligráfico Colin Pilot 9200 (Colin Medical Instruments Corp., San Antonio, Texas, USA). El polígrafo Colin se conectó, a su vez, a una computadora personal a través de una interfase análogo-digital DI-720. Las señales del ECG fueron tomadas con el programa WindDaq acquisition program (Dataq systems). El ECG se empleó durante 5 minutos en posición supina y 5 minutos después de pasar a la ortostasia activa. A través del programa WindDaq se identificaron las ondas R de cada complejo QRS y se calculó la frecuencia cardíaca promedio durante los cinco minutos en posición supina y luego los valores promedio de FC en los 20 segundos finales del primer, tercer y quinto minutos de la ortostasia.

Se registró la tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) con el método oscilométrico. Se colocó un maguito de esfigmomanómetro convencional sobre el brazo derecho y se conectó al puerto de medición de TA no invasiva del polígrafo Colin. Se registraron valores de TAS y TAD oscilométrica cada minuto. La TA supina basal se definió como el promedio de las mediciones de TA registradas durante los cinco minutos de reposo en posición supina. Se registraron además los valores de TAS y TAD al final del primer, tercer y quinto minutos después de pasar a la ortostasia activa. Durante la ortostasia activa se les orientó a los sujetos mantenerse apoyados sobre ambas piernas simultáneamente y evitar la realización de contracciones musculares vigorosas.

En este estudio se emplearon como límites normales de TA la definición de la Organización Mundial de La Salud.<sup>(27)</sup> Los sujetos con antecedentes de valores basales de TA superiores a 140 / 90 mmHg se clasificaron como enfermos de hipertensión arterial. La hipotensión ortostática (HO) se diagnosticó en los sujetos con decremento de TA sistólica superior a 20 mmHg, al pasar a la ortostasia activa.

### **Variables y procesamiento estadístico**

Se realizó un análisis de varianza unifactorial (ANOVA one-way) para comparar los valores de TAS, TAD y FC, registrados en ambos grupos, en cada fase del registro. La comparación de la proporción de sujetos con decremento o incremento de FC y TAS entre ambos grupos se realizó por medio del test de diferencias entre proporciones. Se tuvo en cuenta el efecto del tamaño de muestra. La existencia de correlación lineal entre los cambios de TA-FC y los parámetros clínicos relacionados con el metabolismo glucídico (glucemia e insulina en ayunas, glucemia e insulina a las dos horas, hemoglobina glicosilada e IMC), se evaluó con el coeficiente de correlación de Pearson. Para cuantificar la magnitud de las variaciones de TAS y FC se calculó el porcentaje de cambio (positivo: incremento; negativo: decremento) inducido por la ortostasia (en el primer, tercer y quinto minutos) en comparación con el valor promedio durante los cinco minutos de posición supina. Estas comparaciones se realizaron a través de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se empleó el paquete de análisis estadístico STATISTICA, versión 10 (StatSoft).

### **Ética**

El estudio fue aprobado por el Comité de ética de la investigación científica (CEIC) del Instituto de Neurología y Neurocirugía de Cuba. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado en el cual se les explicaban con detalle los procedimientos a realizar. Se enfatizó en que estos procedimientos no eran dolorosos, no generaban complicaciones de ningún tipo y no interferían con el

tratamiento ni la evolución natural de la enfermedad de base. Se insistió en que la participación en el estudio era completamente voluntaria por tanto los pacientes podían retirarse del estudio en cualquier momento.

## RESULTADOS

No se identificaron diferencias estadísticas significativas entre la edad de los individuos con PreDM y los sujetos normoglicémicos. Los individuos con PreDM mostraron los siguientes valores promedios y desviaciones estándares de los parámetros relacionados con el metabolismo glucídico: glucemia en ayunas ( $5,9 \pm 0,5$  mmol/L), glucemia dos horas después de una sobrecarga oral de glucosa ( $7,9 \pm 1,5$  mmol/L), insulina en ayunas ( $14,6 \pm 5,2$  mcU/mL), insulina dos horas después de una sobrecarga oral de glucosa ( $71,7 \pm 36$  mcU/mL), hemoglobina glicosilada ( $5 \% \pm 0,7 \%$ ), e índice de masa corporal ( $30,3 \pm 5$  Kg/m<sup>2</sup>).

Al evaluar las posibles correlaciones lineales entre los parámetros vinculados con el metabolismo de los glúcidos y los relacionados con el control de la TA y la FC, solo se encontró una correlación positiva significativa entre el índice de masa corporal y la tensión sistólica basal ( $r= 0,658$ ;  $p= 0,007$ ). Se registró también una tendencia a la correlación positiva significativa entre los niveles de glucemia en ayunas y los valores basales de tensión arterial sistólica ( $r= 0,503$ ;  $p=0,05$  y tensión arterial diastólica ( $r= 0,601$ ;  $p= 0,018$ ), pero no lo consideramos significativa porque se evaluaron múltiples correlaciones de varios parámetros simultáneamente y, en estas condiciones, la P asociada al test de correlación lineal debe ser inferior a 0,001 para considerarse significativa.

Los sujetos con PreDM con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) mostraron valores de tensión arterial ligeramente superiores que los individuos con PreDM sin antecedentes de HTA (TAS:  $122 \pm 11$  vs.  $117 \pm 9$  mmHg,  $p= 0,12$ ; TAD:  $75 \pm 7$  vs.  $73 \pm 8$  mmHg,  $p= 0,53$ ), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Todos los sujetos mostraron cifras de TA dentro de límites normales. Los sujetos con PreDM mostraron valores medios de TAS (basal y durante el primer minuto) y TAD (basal) significativamente mayores que los controles. En el caso de la FC no se observaron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las fases del estudio (tabla 1).

**Tabla 1** - Medias y desviaciones estándares de las variables tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca en cada fase del registro por cada grupo

Variabales	Fases de la ortostasia	Controles	PreDM	P
TAS (mmHg)	Basal	115,3 ± 12,48	124,2 ± 13,09	0,010
	1er minuto	117,1 ± 15,28	129,9 ± 19,49	0,008
	3er minuto	119,0 ± 15,47	125,1 ± 16,13	0,157
	5to minuto	119,1 ± 14,83	125,1 ± 13,04	0,162
TAD (mmHg)	Basal	64,97 ± 10,35	72,74 ± 8,24	0,002
	1er minuto	73,14 ± 14,13	68,78 ± 13,58	0,244
	3er minuto	71,79 ± 12,00	68,85 ± 14,21	0,408
	5to minuto	71,72 ± 11,58	66,89 ± 10,88	0,161
FC (lpm)	Basal	70,29 ± 10,80	76,41 ± 18,40	0,122
	1er minuto	78,03 ± 8,59	74,52 ± 12,83	0,230
	3er minuto	79,24 ± 9,11	76,69 ± 12,86	0,396
	5to minuto	79,24 ± 9,69	80,56 ± 11,28	0,673

En ambos grupos se observó un ligero predominio de sujetos con incremento de la TAS al pasar a la ortostasia, más acentuado en los sujetos con PreDM durante el primer minuto, pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Es decir, en ambos grupos se encontró una similar proporción de sujetos con incremento de TAS al pasar a la ortostasia. Similares resultados se registraron para los sujetos con decremento de TAS (tabla 2).

En las columnas 4 y 5 de la tabla 2 se presenta el número y porcentaje de sujetos con incremento (↑) o decremento (↓) de TAS y FC (antes del símbolo /) y el porcentaje de cambio de cada parámetro con respecto al valor registrado durante la posición supina (después del signo /). En la sexta columna se presentan los niveles de significación estadística asociados a un análisis de varianza unifactorial (ANOVA *one-way*) para la comparación entre ambos grupos de los porcentajes de sujetos con decremento o incremento (antes del símbolo /) y sus respectivos porcentajes de cambio (después del signo /). Según el criterio empleado, el grupo de sujetos con glucemia normal mostró un 6,45 % con hipotensión ortostática en los tres primeros minutos de la ortostasia activa. En el grupo de sujetos con PreDM no hubo con hipotensión ortostática.

**Tabla 2** - Comparación de las variables tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca en cada fase del registro por grupo

Variables	Fases de la ortostasia	Variación	Control N= 31 (%)	PreDM N= 27 (%)	P
TAS (mmHg)	1er minuto	↓	12 (41,38) / -7,35 ± 5	8 (29,63) / -7,86 ± 8	0,787 / 0,969
		↑	17 (58,62) / 7,62 ± 7	19 (70,37) / 9,8 ± 7	0,325 / 0,204
	3er minuto	↓	11 (37,93) / -5,67 ± 4	11 (42,31) / -8,54 ± 6	0,212 / 0,200
		↑	18 (67,07) / 8,27 ± 6	15 (57,69) / 7,75 ± 7	0,704 / 0,744
	5to minuto	↓	12 (41,38) / -5,11 ± 4	9 (50) / -6,53 ± 5	0,594 / 0,477
		↑	17 (58,62) / 8,96 ± 6	9 (50) / 11,36 ± 5	0,246 / 0,195
FC (lpm)	1er minuto	↓	2 (6,9) / -16,64 ± 1	9 (36) / -5,27 ± 3	NA
		↑	27 (93,1) / 16,56 ± 10	16 (64) / 8,03 ± 12	0,002 / 0,003
	3er minuto	↓	2 (6,9) / -14,26 ± 1	5 (20,83) / -6,42 ± 4	NA
		↑	27 (93,1) / 18,36 ± 12	19 (79,17) / 8,55 ± 8	0,006 / 0,007
	5to minuto	↓	2 (6,9) / -12,59 ± 4	5 (31,25) / -5,01 ± 3,27	NA
		↑	27 (93,1) / 18,06 ± 12	11 (68,75) / 11,83 ± 9	0,192 / 0,318

\*NA: No fue posible aplicar pruebas estadísticas debido al pequeño tamaño de la muestra.

En relación con las variaciones de la FC, en ambos grupos se observó un predominio significativo de sujetos con incremento de la FC al pasar a la ortostasia. El muy reducido número de individuos con decremento de FC imposibilitó la aplicación de las pruebas de contrastación de medias y proporciones entre los subgrupos de prediabéticos y normoglucémicos en esta categoría. La proporción de sujetos con incremento de FC fue significativamente menor en los prediabéticos que en los controles, en el primer y quinto minuto de ortostasia activa. De modo similar, la magnitud del incremento de FC fue

significativamente menor en los prediabéticos que en los controles en los dos primeros estados de la ortostasia.

## DISCUSIÓN

Con este estudio se pudo comprobar que los individuos con PreDM presentan valores de TA basal ligeramente mayores que los individuos normoglucémicos, los cuales se correlacionan positivamente con el índice de masa corporal, conservan la capacidad de regular la TAS durante la ortostasia de forma similar a los sujetos normoglucémicos, sin presentar hipotensión ortostática, y presentan menor incremento de la FC durante la ortostasia que los sujetos normoglucémicos.

Los sujetos con PreDM mostraron valores promedio de tensión arterial ligeramente superiores a los sujetos normoglicémicos, a pesar de que en el momento del estudio todos los sujetos presentaban valores de tensión arterial dentro de límites normales. El hallazgo de alteraciones de la TA en sujetos con prediabetes pudiera deberse a efectos directos e indirectos del trastorno del metabolismo de los glúcidos. Estudios previos han mostrado asociación entre la hipertensión arterial y el índice de masa corporal,<sup>(28,29)</sup> los trastornos del metabolismo de los glúcidos<sup>(15,29)</sup> y la obesidad.<sup>(28)</sup> El aumento de la insulina y las concentraciones de glucosa se asocian con alto riesgo cardiovascular, incluida la hipertensión arterial.<sup>(8-10,12,13,16)</sup> En este estudio se registraron cifras elevadas de TA en los sujetos con prediabetes y una asociación significativa entre la tensión arterial y el índice de masa corporal, resultados congruentes con los hallazgos previos.

La regulación de la TA y la FC a corto plazo, como ocurre durante el estrés postural y la maniobra de Valsalva, está mediada, fundamentalmente, por el sistema nervioso autónomo a través del baroreflejo.<sup>(2,21)</sup> En condiciones fisiológicas, la caída de TA es detectada por los receptores de la aorta y la carótida con lo cual se activa el baroreflejo. La activación del baroreflejo se expresa a través de su rama cardiovagal (taquicardia, aumento de gasto cardíaco) y simpática vascular (vasoconstricción, aumento de resistencia periférica, aumento de TA). El incremento de los niveles de catecolaminas en sangre también contribuye a contrarrestar la caída de la TA, con lo cual se mantiene una adecuada perfusión del cerebro y otros órganos vitales.<sup>(21,22,30)</sup>

Nuestros resultados confirman que los sujetos con PreDM son capaces de regular la TA sistólica durante la ortostasia, inmediata y a mediano plazo, de forma similar a los sujetos normoglucémicos. Estos hallazgos sugieren que los mecanismos del baroreflejo, especialmente los dependientes de la

inervación simpática vascular periférica (esencial para regulación de las variaciones de TA), no están afectados en los individuos con prediabetes, al menos con la gravedad necesaria para afectar el baroreflejo.

La hipotensión ortostática es definida como la caída de TA ( $> 20$  mmHg TAS;  $> 10$  mmHg TAD) en respuesta al cambio de la posición supina a la ortostasia.<sup>(27)</sup> Algunos pacientes diabéticos presentan hipotensión ortostática, probablemente influenciada por la lesión de las fibras simpáticas eferentes que se relacionan con el control vasomotor.<sup>(2)</sup> En los pacientes con neuropatías, en lugar de hipotensión lo que se observó fue una ligera hipertensión arterial ortostática, asociada a incremento de la FC, conocido como síndrome de taquicardia postural ortostática.<sup>(31,32)</sup> De acuerdo con la teoría de Streeten, el síndrome de taquicardia postural ortostática se debe a una lesión selectiva de la inervación autónoma vascular de los miembros inferiores, con relativa indemnidad de la inervación simpática de los miembros superiores y del corazón.<sup>(32)</sup>

En nuestro estudio no se identificó hipotensión ortostática en ninguno de los sujetos con PreDM. Por el contrario, durante el primer minuto de la ortostasia predominaron cifras de tensión arterial sistólica (TAS) superiores a las registradas en los sujetos normoglicémicos. Este hallazgo pudiera depender de una lesión similar a la descrita en el síndrome de taquicardia postural ortostática, aunque quizás se manifieste de una manera muy incipiente, de manera que no muestre aún una franca taquicardia. Este hallazgo se ha descrito en otros tipos de neuropatías periféricas.<sup>(31)</sup> En particular, no analizamos las variaciones de la tensión arterial diastólica (TAD) porque no es frecuente la caída de la TAD sin caída de TAS durante la ortostasia.<sup>(12)</sup> En consecuencia, aproximadamente 95 % de los pacientes con hipotensión ortostática pudieron identificarse solamente por la tensión arterial sistólica.<sup>(33)</sup>

La regulación de la FC también se realiza a través del baroreflejo de modo que las reducciones de la TA durante la ortostasia son rápidamente compensadas con incremento de la FC, y viceversa.<sup>(17,23)</sup> La taquicardia se expresa con incrementos de la FC por encima de los 100 latidos por minuto.<sup>(17,20)</sup> La taquicardia puede presentarse en muy diversos contextos. Una causa frecuente de taquicardia son las lesiones de la inervación cardiovagal, como se observa en algunas disautonomías.<sup>(18)</sup> Sin embargo, en el contexto de alteraciones fisiológicas tales como anemia, hipotensión arterial, hipovolemia, hipoxia, ejercicio físico intenso o estrés emocional, la taquicardia traduce una respuesta cardiovagal normal que incrementa el gasto cardiaco para compensar la pobre perfusión producida por la alteración de base.<sup>(31)</sup> En consecuencia, para precisar la significación fisiológica de los cambios de FC observados en los sujetos con PreDM es necesario analizar el contexto fisiológico en que se producen.

Los sujetos con PreDM presentaron variaciones de la FC durante la ortostasia de menor magnitud que las observadas en los sujetos normoglucémicos. Similar ocurrió con el incremento y decrecimiento de la FC. Estos cambios de la FC no se asociaron con variaciones extremas de la TA durante la ortostasia, pero sí con un ligero incremento de la TA basal en las etapas iniciales de la ortostasia. En tales condiciones, el menor incremento de FC durante la ortostasia registrado en los sujetos con prediabetes pudiera reflejar una respuesta normal del baroreflejo ante las cifras de TA ligeramente elevadas (tanto basal como durante la ortostasia temprana) registradas en estos individuos. En tales condiciones, la menor caída de TA durante la ortostasia produciría menor activación del baroreflejo que se expresaría como menor incremento de la FC.

No puede descartarse que las ligeras alteraciones en la regulación de la FC durante la ortostasia, registradas en nuestros sujetos con PreDM, dependan de una real disfunción de la rama eferente cardiovagal del baroreflejo, de muy ligera intensidad, como se describe en los diabéticos. Estudios previos han reportado un aumento de la prevalencia de la disfunción autonómica cardíaca en sujetos con intolerancia a la glucosa.<sup>(13)</sup> En sujetos con trastornos del metabolismo de los glúcidos se ha encontrado una relación inversa entre los niveles de glucosa y la disminución de la variabilidad de la FC.<sup>(18)</sup>

Los resultados de esta investigación discrepan en relación con reportes previos sobre la existencia de lesiones significativas de los reflejos autónomos cardiovasculares en sujetos con PreDM. Las alteraciones descritas en nuestros sujetos son de ligera intensidad y, probablemente, influenciadas por las cifras de TA algo elevadas registradas en este grupo. En base a nuestros resultados, podemos concluir que la PreDM no se asocia a lesión severa de los mecanismos del baroreflejo, al menos no se ha detectado con la tecnología empleada.

### **Limitaciones del estudio**

Solo se exploró la respuesta simple a FC y TA, lo cual pudiera ser insuficiente para detectar las alteraciones más sutiles del baroreflejo. Empleamos ortostasia activa; la ortostasia pasiva en cama basculante sería más sensible para detectar alteraciones del control vasomotor, especialmente a mediano y largo plazo. No se cuantificó la variabilidad de la FC y la TA en respuesta a maniobras estándar de activación del sistema nervioso autónomo (SNA). Solo se exploraron algunos reflejos autónomos cardiovasculares, sería importante evaluar otras subdivisiones del SNA (oftalmológica, sudomotora, entérica, urogenital). Estudios futuros de nuestro grupo de investigaciones abordarán estos

estudios más profundos del sistema autónomo. Por otra parte, es imposible cuantificar el tiempo de duración de la prediabetes en el momento del estudio, factor que indudablemente tendría alguna repercusión sobre la aparición de manifestaciones subclínicas de lesión del SNA.

Este estudio demuestra que los sujetos con PreDM, en comparación con los sujetos normoglicémicos, presentan valores mayores de TAS (basal y durante la ortostasia inicial) y un menor incremento de la FC en respuesta a la ortostasia. Las alteraciones detectadas son de muy ligera intensidad y probablemente influenciadas por las cifras ligeramente elevadas de TA registradas en este grupo. De acuerdo con estos resultados, la PreDM no se asocia con lesión severa de los mecanismos del baroreflejo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz Díaz O, Cabrera Rode E, Orlandi González N, Araña Rosáinz MJ, Díaz Horta O. Aspectos epidemiológicos de la prediabetes, diagnóstico y clasificación. Rev Cubana Endocrinol. 2011;22:3-10.
2. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. Diabetes Care. 2001. Oct;24(10):1793-8. PubMed PMID: 11574444.
3. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract. 2008 Oct;14(7):933-46. PubMed PMID: 18996826.
4. Brunisholz KD, Joy EA, Hashibe M, Gren LH, Savitz LA, Hamilton S, et al. Incidental Risk of Type 2 Diabetes Mellitus among Patients with Confirmed and Unconfirmed Prediabetes. PLoS One. 2016 Jul 18;11(7):e0157729. doi: 10.1371/journal.pone.0157729.
5. Kim HK, Lee JB, Kim SH, Jo MW, Kim EH, Hwang JY, et al. Association of prediabetes, defined by fasting glucose, HbA1c only, or combined criteria, with the risk of cardiovascular disease in Koreans. J Diabetes. 2016 Sep;8(5):657-66. doi:10.1111/1753-0407.12343.

6. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285(26):1441-6. PubMed PMID: 5122894.
7. Calderín Bouza RO, Monteagudo Peña G, Yanes Quesada M, García Sáez J, Marichal Madrazo S, Cabrera-Rode E, et al. Síndrome metabólico y prediabetes. *Rev Cubana Endocrinol.* 2011;22:52-7.
8. Gupta AK, Brashear MM, Johnson WD. Coexisting prehypertension and prediabetes in healthy adults: a pathway for accelerated cardiovascular events. *Hypertens Res.* 2011 Apr;34(4):456-61. doi: 10.1038/hr.2010.267.
9. Færch K, Vistisen D, Johansen NB, Jørgensen ME. Cardiovascular risk stratification and management in pre-diabetes. *Curr Diab Rep.* 2014 Jun;14(6):493. doi: 10.1007/s11892-014-0493-1.
10. Xu T, Liu W, Cai X, Ding J, Tang H, Huang Y, et al. Risk of Coronary Heart Disease in Different Criterion of Impaired Fasting Glucose: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(40):e1740. doi: 10.1097/MD.0000000000001740.
11. Balcioglu AS, Akinci S, Çiçek D, Eldem HO, Çoner A, Bal UA, et al. Which is responsible for cardiac autonomic dysfunction in non-diabetic patients with metabolic syndrome: Prediabetes or the syndrome itself? *Diabetes Metab Syndr.* 2016 Jan-Mar;10(1 Suppl 1):S13-S20. doi: 10.1016/j.dsx.2015.09.001.
12. Dimova R, Tankova T, Guergeltcheva V, Tournev I, Chakarova N, Grozeva G, et al. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications.* 2017 Mar;31(3):537-543. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.002.
13. Dimova R, Tankova T, Chakarova N, Grozeva G, Dakovska L. Cardio-metabolic profile of subjects with early stages of glucose intolerance and cardiovascular autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Apr;126:115-121. doi:10.1016/j.diabres.2017.02.004.
14. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P, Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42(Suppl 1):S10-S15. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003.
15. Cefalu WT. "Prediabetes": Are There Problems With This Label? No, We Need Heightened Awareness of This Condition! *Diabetes Care.* 2016 Aug;39(8):1472-7. doi: 10.2337/dc16-1143.
16. Yudkin JS. "Prediabetes": Are There Problems With This Label? Yes, the Label Creates Further Problems! *Diabetes Care.* 2016 Aug;39(8):1468-71. doi:10.2337/dc15-2113.

17. Tanaka H, Sjöberg BJ, Thulesius O. Cardiac output and blood pressure during active and passive standing. *Clin Physiol.* 1996 Mar;16(2):157-70. PubMed PMID: 8964133.
18. Schwartz CE, Stewart JM. The arterial baroreflex resets with orthostasis. *Front Physiol.* 2012;3:461. doi: 10.3389/fphys.2012.00461.
19. Xu D, Verma AK, Garg A, Bruner M, Fazel-Rezai R, Blaber AP, et al. Significant role of the cardiopostural interaction in blood pressure regulation during standing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313(3):H568-H577. doi: 10.1152/ajpheart.00836.2016.
20. Omboni S, Parati G, Di Rienzo M, Wieling W, Mancia G. Blood pressure and heart rate variability in autonomic disorders: a critical review. *Clin Auton Res.* 1996 Jun;6(3):171-82. PubMed PMID: 8832127.
21. Bahjaoui-Bouhaddi M, Henriët MT, Cappelle S, Dumoulin G, Regnard J. Active standing and passive tilting similarly reduce the slope of spontaneous baroreflex in healthy subjects. *Physiol Res.* 1998;47(4):227-35. PubMed PMID: 9803468.
22. Fu Q, Shook RP, Okazaki K, Hastings JL, Shibata S, Conner CL, et al. Vasomotor sympathetic neural control is maintained during sustained upright posture in humans. *J Physiol.* 2006;577(Pt 2):679-87. PubMed PMID: 17008377.
23. Silvani A, Calandra-Buonaura G, Johnson BD, van Helmond N, Barletta G, Cecere AG, et al. Physiological Mechanisms Mediating the Coupling between Heart Period and Arterial Pressure in Response to Postural Changes in Humans. *Front Physiol.* 2017;8:163. doi: 10.3389/fphys.2017.00163.
24. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53. PubMed PMID: 15111519.
25. Kerrison G, Gillis RB, Jiwani SI, Alzahrani Q, Kok S, Harding SE, et al. The Effectiveness of Lifestyle Adaptation for the Prevention of Prediabetes in Adults: A Systematic Review. *J Diabetes Res.* 2017;2017:8493145. doi: 10.1155/2017/8493145.
26. Buysschaert M, Bergman M. Definition of prediabetes. *Med Clin North Am.* 2011;95(2):289-97. doi: 10.1016/j.mcna.2010.11.002. Review. PubMed PMID: 21281833.
27. Widimský J. The SPRINT Research. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *Vnitr Lek.* 2016;62(1):44-7. PubMed PMID: 26967236.

28. Kawamoto R, Tabara Y, Kusunoki T, Abe M, Kohara K, Miki T. A slightly high-normal glucose level is associated with increased arterial stiffness in Japanese community-dwelling persons with pre-diabetes. *Vasc Med*. 2013;18(5):251-6. doi: 10.1177/1358863X13503192.
29. Masuo K, Mikami H, Itoh M, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic activity and body mass index contribute to blood pressure levels. *Hypertens Res*. 2000;23(4):303-10. PubMed PMID: 10912765.
30. Balabolkin MI, Chernysheva TE. Functional state of the sympathetic-adrenal system at the stages of developing late complications of diabetes mellitus. *Ter Arkh*. 2003;75(10):11-6. PubMed PMID: 14669598.
31. Gutiérrez-Gil JV. Evaluación del control autónomo vascular en las neuropatías periféricas [tesis para la opción al título de Doctor en Ciencias Médicas]. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, 2007.
32. Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology*. 1993;43(1):132-7. PubMed PMID: 8423877.
33. Fedorowski A, Hamrefors V, Sutton R, van Dijk JG, Freeman R, Lenders JW, et al. Do we need to evaluate diastolic blood pressure in patients with suspected orthostatic hypotension? *Clin Auton Res*. 2017;27(3):167-73. doi: 10.1007/s10286-017-0409-7.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.