



CNEURO

Centro de Neurociencias de Cuba

**REFLEJOS AUTONÓMICOS CARDIOVASCULARES EN SUJETOS CON TOLERANCIA
ANORMAL A LA GLUCOSA**

Tesis para optar por el título de Diplomado en Neurociencias

Autora: Rachel Pérez-Lalana

Tutor: DrC. Joel Gutiérrez Gil

[La Habana, 2018]



RESUMEN

Evaluar los cambios de tensión arterial (TA) y frecuencia cardíaca (FC) inducidos por la ortostasia en individuos con prediabetes (PreDM). Se estudiaron 27 sujetos con PreDM (edad 47.52 ± 9.87 años) y 31 sujetos con glucemia normal (edad 46.39 ± 9.00 años). Se registró la TA y la FC durante la posición supina y al primer, tercer y quinto minutos después de pasar a la ortostasia activa. Los sujetos con PreDM mostraron valores de TA sistólica mayores que los controles en la posición supina ($F= 4.025$; $p= 0.0105$) y en el primer minuto de la ortostasia ($F= 4.562$; $p= 0.008$). Los cambios de la TA durante la ortostasia se comportaron de manera similar; sin embargo en la FC se registra un menor incremento en los PreDM respecto a los controles en el primer minuto ($Z= 2.9271$; $p= 0.003$) y tercer minuto ($Z= 2.6547$; $p= 0.007$) de la ortostasia. Los individuos con PreDM fueron capaces de regular adecuadamente la TA durante la ortostasia, lo cual sugiere normalidad de su función simpática vascular periférica. Las alteraciones observadas en el control de la FC durante la ortostasia no son concluyentes para demostrar lesión cardiovagal pues pudieran estar influenciadas por la mayor tensión arterial basal supina registrada en los sujetos con PreDM.

Palabras clave: Prediabetes; Diabetes Mellitus tipo 2; Frecuencia Cardíaca; Presión Arterial; Riesgo Cardiovascular; Ortostasia Activa.



TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	3
<i>Riesgo Cardiovascular en Prediabéticos</i>	3
<i>Evaluación del Barorreflejo ante Estrés Postural</i>	3
<i>Aporte Teórico y Práctico</i>	4
<i>Novedad y Actualidad</i>	5
<i>Problema científico</i>	5
<i>Hipótesis</i>	5
<i>Objetivo General</i>	5
<i>Tareas</i>	5
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	6
<i>Reflejos Autónomos Cardiovasculares</i>	6
<i>Pruebas para la Evaluación Funcional del SNA</i>	6
<i>Ortostasia Activa</i>	7
<i>Prediabetes</i>	8
MATERIALES Y MÉTODOS	10
<i>Muestra</i>	10
<i>Criterios de Inclusión</i>	10
<i>Criterios de Exclusión</i>	10
<i>Evaluación Clínica</i>	10
<i>Registro</i>	11
<i>Registro de Tensión Arterial y Frecuencia Cardíaca</i>	12
<i>Procesamiento de Datos y Análisis estadístico</i>	13
RESULTADOS PRELIMINARES	14
DISCUSIÓN DE RESULTADOS PRELIMINARES	18
CONCLUSIONES PRELIMINARES	20
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22



INTRODUCCIÓN

Riesgo Cardiovascular en Prediabéticos

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

En la actualidad existe una creciente incidencia de la DM tipo 2 y hasta el momento no hay forma de poder detenerla. La DM2 antes de manifestarse como tal, se presenta con niveles elevados de la glucosa en sangre, pero que estos no son lo suficientemente altos como para el diagnóstico de la enfermedad ¹⁻⁵. Esta etapa inicial o prediabetes (PreDM) se manifiesta con altos niveles de glucosa en ayunas y/o glucemia post sobrecarga, los cuales pudieran indicar una futura evolución a una diabetes ²⁻⁷.

Las complicaciones múltiples y complejas relacionadas con el metabolismo anormal de la glucemia como son: la hipertensión arterial, las cardiopatías, enfermedades cerebrovascular, arteriopatías, microangiopatías, entre otras constituyen un problema importante de salud pública ^{2,5-8}. Los TCV de las complicaciones más riesgosas por el aumento en la prevalencia, incidencia y mortalidad ²⁻⁴. Existen gran cantidad de estudios que demuestran que las complicaciones crónicas y el riesgo cardiovascular de la DM2 comienzan antes del diagnóstico de la enfermedad ^{4,6-9}.

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 ^{2,10-12}. Estudios previos han demostrado que la hiperglucemia puede afectar los reflejos cardiovasculares autonómicos, especialmente el barorreflejo ^{2,5,10,12-13}. La prediabetes es también un trastorno del metabolismo de los glúcidos ¹⁴; sin embargo, no está completamente definido si se asocia igualmente con riesgo elevado de padecer TCV ^{3,5-6,9,15-16}.

Evaluación del Barorreflejo ante Estrés Postural

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 ^{10,17-19}. En sujetos normales, al ocurrir una caída de TA el baroreflejo desencadena taquicardia y aumento de la TA con lo cual se evita el desplazamiento de sangre hacia las porciones inferiores del cuerpo causante de hipotensión ortostática que pudiera comprometer la perfusión del cerebro y otros órganos vitales ²⁰⁻²⁵. Los pacientes con DM presentan alteraciones de las regulaciones de la TA y la FC mediadas por alteraciones del baroreflejo ^{2,12}. Es controversial si los sujetos con PreDM también presentan alteraciones similares ¹¹⁻¹².

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 el 15 y 25% de la población padece PreDM y se pronostica que para el 2025 existirán de 418 millones de sujetos con PreDM ²⁶. Adicionalmente, los efectos asociados a la PreDM son de menor severidad y probablemente con más opciones de ser reversibles que los asociados a la DM ^{4,14} de modo que su tratamiento temprano y oportuno pudiera ser efectivo y contribuir a evitar complicaciones cardiovasculares ^{9-10,15-16}.

En este estudio se analizó la incidencia de alteraciones de la regulación de la TA y la FC durante la ortostasia activa en sujetos con PreDM, como indicador para explorar la función de los reflejos autonómicos cardiovasculares. A largo plazo este estudio servirá de guía para la detección e intervencionismo precoz del desarrollo de la diabetes mellitus y las posibles complicaciones que concomitan con ello.

Aporte teórico y práctico:

Este estudio ayudará a una evaluación del estado del sistema nervioso autonómico en etapas tempranas de la diabetes mellitus tipo 2 a través de la regulación del baroreflejo ante cambios posturales. Conocer la regulación de los reflejos autonómicos por medio de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca es un método muy sencillo y práctico que se puede realizar con equipos de bajos presupuestos y arribar a resultados que traduzcan el funcionamiento del sistema autonómico en estas etapas previas a la enfermedad. Con esta investigación se profundiza aún más en las posibles comorbilidades y en el riesgo que presupone el padecimiento de la diabetes como son los trastornos cardiovasculares.

Novedad y actualidad:

En nuestro país existe un gran número de investigaciones dirigidas a la población de diabéticos, ya que por su alta incidencia constituye un problema importante de salud pública. No solo el padecimiento de la enfermedad es preocupante, sino las complicaciones crónicas y el riesgo de trastornos cardiovasculares que acarrea, que incluso, pueden comenzar antes del diagnóstico de la enfermedad. Por ello este estudio ayuda a una adecuada evaluación clínica y pesquisaje de la prediabetes, que hasta el momento no se ha realizado en este grupo poblacional. Entonces, la detección temprana del riesgo cardiovascular con esta metodología tan simple permitiría una adecuada prevención y tratamiento que evita o posterga el desarrollo de complicaciones de este tipo en la diabetes.

Problema Científico ¿Cómo se comporta la regulación de la tensión arterial y frecuencia cardiaca en sujetos con tolerancia anormal a la glucosa durante la ortostasia activa?

Hipótesis La tolerancia anormal a la glucosa genera alteraciones en la regulación de reflejos cardiovasculares.

Objetivo General Evaluar la regulación del barorreflejo en sujetos con prediabetes.

Tareas

- Registrar los cambios de presión arterial y frecuencia cardiaca inducidos con la ortostasia activa.
- Comparar los cambios de presión arterial y frecuencia cardiaca inducidos con la ortostasia activa en sujetos con tolerancia anormal a la glucemia y sujetos normoglucémicos.



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Reflejos autónomos cardiovasculares

La frecuencia cardíaca (FC) y la tensión arterial (TA) son reguladas por el sistema nervioso autónomo específicamente por el reflejo barorreceptor, que constituye el reflejo cardiovascular más importante para el control inmediato de dichas variables ^{12-13,21}. Este reflejo depende de la activación de los receptores de estiramiento ubicados en el arco aórtico y el seno carotídeo, los cuales envían aferencias a través de los nervios glosofaríngeo y vago hacia el núcleo solitario. A partir del núcleo solitario se expande una gran red que hace sinápsis en diferentes estructuras del sistema nervioso central que de una forma u otra modulan las respuestas del sistema nervioso ante los cambios de TA abruptos ²¹. El control de la tensión arterial depende de las eferencias del sistema nervioso autónomo, tanto de la inervación simpática/parasimpática cardíaca, como de la inervación simpática de los músculos lisos de vasos sanguíneos periféricos ^{18,20-22}.

Cuando los receptores arteriales excitan los centros cardiovagales e inhiben los centros simpáticos vasomotores del tallo cerebral, ocurre un decremento de la TA, disminuye el nivel de estiramiento de los receptores vasculares y consecuentemente disminuye la excitación vagal y la inhibición simpática. Como resultado ocurre una reducción de la eferencia cardiovagal y un incremento de la eferencia simpática hacia vasos sanguíneos traduciendo en una taquicardia y vasoconstricción que se oponen a la caída original de la TA. De forma inversa ocurre ante un incremento de la TA ^{20-21,24}. Ambos procesos de ajuste de TA ocurren de manera rápida y los cambios se deben a la actividad vagal sobre la FC y a la influencia simpática sobre el corazón y el tono vasomotor arterial ²³.

La evaluación clínica de los reflejos autónomos cardiovasculares se debe realizar de manera indirecta a través de las variables TA y FC, ambas controladas por el reflejo barorreceptor.

Pruebas para la evaluación funcional del SNA

A pesar de las dificultades que existen para evaluar el sistema nervioso autónomo (SNA) debido al acceso de sus componentes, existen métodos que indirectamente exploran su función. En la actualidad la práctica clínica consta de técnicas que lo evalúan a través de los sistemas cardiovascular, genitourinario, gastrointestinal, tegumentario y visual. Estas técnicas tienen gran utilidad para evaluar integridad de los arcos reflejos del sistema nervioso autónomo.



Entre sus aplicaciones clínicas se encuentra el diagnóstico, caracterización y monitoreo de neuropatías de origen autonómico; diferenciación de trastornos benignos o trastornos con compromiso para la vida; estudios de dolor crónico; diagnóstico de síndromes como taquicardia postural, hipotensión ortostática y vasovagal; monitoreo de fármacos que actúan sobre el SNA entre otros ²⁴⁻²⁵.

Estas patologías pueden ser diagnosticada por medio de pruebas sensibles para la exploración clínica del SNA. Con dichas pruebas se puede evaluar cambios de TA y FC ante maniobras de activación autonómica como son: maniobra de respiraciones profundas, maniobra de Valsalva y ortostasia activa por medio de registros de TA continua y electrocardiograma. Con dichas maniobras se pueden explorar los reflejos asociados a TCV y riesgo de muerte con una metodología estandarizada y económica ²⁴.

Ortostasia Activa

La ortostasia activa constituye una de las maniobras con mayor sensibilidad para inducir cambios abruptos de TA durante una monitorización de TA continua, ya que el estrés postural induce generalmente una caída de TA y activación subsecuente del barorreflejo. Durante la bipedestación se desplaza una gran cantidad de volumen sanguíneo hacia los miembros inferiores que puede generar una caída importante de TA; un consecuente decremento del retorno venoso al corazón y de presión de llenado cardiaco y con ello una disminución del gasto cardiaco ²⁴⁻²⁵.

En condiciones normales este efecto del estrés ortostático se logra estabilizar en menos de 1 minuto por la acción del barorreflejo ante la disminución de TA que resulta en una taquicardia y vasoconstricción refleja que compensa dicha caída abrupta de presión arterial ^{17-19,21}. En un primer momento la FC aumenta a 10-15 latidos por minuto; la TA diastólica aumenta 10 mmHg y la sistólica se mantiene sin cambios. Además ante el poco volumen sanguíneo se activa la respuesta del sistema renina-angiotensina-aldosterona que controla la TA a largo plazo; y finalmente la FC y TA retornan a una nueva línea de base en aproximadamente 30 segundos ²¹⁻²⁵ (Ver Fig.1).

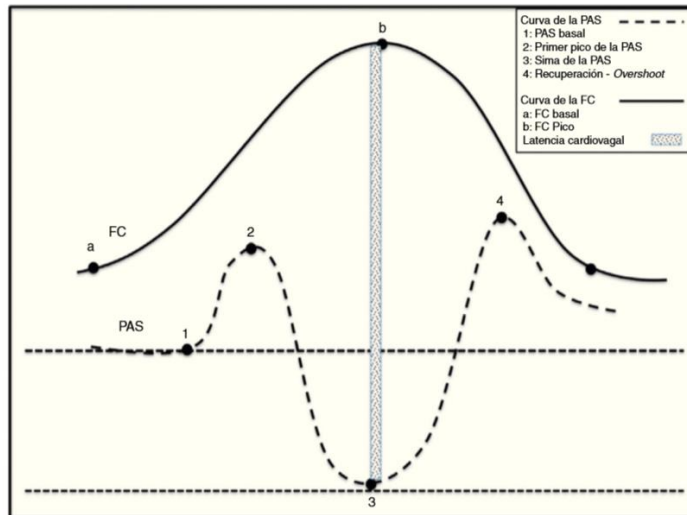


Fig.1: Cambios fisiológicos de las variables presión arterial sistólicas (PAS) y frecuencia cardíaca (FC) durante la ortostasia activa. 1) Incremento simultáneo de la PAS y la FC. 2) Caída abrupta de la PAS y aumento de la FC. La taquicardia es refleja y consecuencia de la caída de la PAS. 3) Incremento gradual de la PAS y normalización de la FC. 4) *Overshoot* de la PAS.

Este mecanismo fisiológico que requiere de una integridad del arco reflejo autonómico cardiovascular puede verse afectado en diferentes patologías dentro de las cuales se incluyen la DM2. Donde se ha demostrado que incluso en etapas previas a la enfermedad pueden existir lesiones de las ramas simpática y parasimpática que regulan la compensación de las variables involucradas ^{9,15-16,18,20-22}.

Prediabetes

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno en el metabolismo de los carbohidratos donde los niveles de glucemia se encuentran elevados respecto a los establecidos. Sin embargo en etapas previas a este trastorno pueden existir individuos con niveles de glucemia en ayunas y/o post sobrecarga por encima de los niveles considerados normales en la población sin llegar a los límites establecidos en la DM. De manera que altos niveles de glucemia pronostican una futura evolución a padecer de DM2. Estos individuos, considerados prediabéticos, tienen mayor riesgo a sufrir complicaciones cardiovasculares que pongan en riesgo su vida ¹⁻⁴.



La PreDM se considera como una entidad nosológica por su elevada frecuencia, potencial prevención, por la identificación de un grupo de factores de riesgo bien definidos y la posibilidad de reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la misma, mediante intervenciones sobre los factores de riesgo ¹. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) considera valores de glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) se corresponden con una glucemia en ayuna alterada (GAA) y glucemia a las 2 horas de una carga de 75 g de glucosa entre 140 y 199 mg/dl (7,8-11mmol/l) con una tolerancia a la glucemia alterada (TGA). También la ADA define a los valores de hemoglobina glucosilada A1c(HbA1c) de 5.7-6,4% como prediabetes ^{1,5}. Los individuos dentro de estos rangos de valores tienen una mayor progresión a DM de acuerdo al grado de hiperglucemia inicial, la raza, el antecedente étnico y la influencia de factores ambientales, el sobrepeso y la obesidad abdominal; además de padecimiento de factores de riesgo como son los antecedentes de enfermedad cardiovascular, la dislipidemia o haber estado en tratamiento de esquizofrenia; en las mujeres, el síndrome de ovario poliquístico y haber tenido hijos con peso al nacer > 4 kg ^{1,5,26-27}.

Se ha demostrado que las complicaciones crónicas y el riesgo cardiovascular de la DM comienza desde etapas previas al diagnóstico de la enfermedad ^{4-5,9-10}. Durante este proceso se desencadenan fenómenos aterogénicos y trombogénicos, trastornos de la función endotelial y del tejido conectivo que contribuyen al desarrollo de las etapas iniciales de los TCV, así como al desarrollo de microangiopatía diabética (neuropatía, retinopatía y nefropatía diabéticas), que dependen de los mismos trastornos metabólicos que causan el deterioro de la regulación de la glucemia ^{1-5,26-27}.



MATERIALES Y MÉTODOS

Muestra

En este estudio preliminar llevado a cabo desde septiembre del 2017 a septiembre del 2018 se logró evaluar un total de 50 individuos, 27 de los cuales presentaron intolerancia a la glucosa/PreDM (edad $47,5 \pm 9.8$ años; 33,3% masculino, 66,6% femenino) y 31 sujetos controles normoglicémicos (edad $46,3 \pm 9.0$ años; 38,7% masculino, 61,2% femenino).

Criterios de inclusión

- Pacientes con rango de edades entre 40 y 60 años
- Glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) (GAA); glucemia a las 2 horas entre 140 y 199 mg/dl (7,8-11mmol/l) (TGA); hemoglobina glucosilada A1c(HbA1c) de 5.7-6,4% ²⁸.

Criterios de exclusión

- Embarazo
- Historial neurológico o enfermedad sistémica.
- Hipertensión arterial descontrolada.
- Desórdenes autonómicos cardiovasculares.
- Obesidad mórbida.
- Uso de medicamentos con efecto potencial sobre la regulación de la TA y FC.
- No voluntariedad para iniciar o continuar el estudio.

Evaluación clínica

Todos los sujetos presentaron una evaluación completa realizada por especialistas del Centro de Atención al Diabético (CAD) que incluye:

- Evaluación general de los sujetos por medio de una consulta con el especialista en endocrino, donde se obtuvo las variables: edad, género, escolaridad, antecedentes patológicos personales y familiares, índice de masa corporal, tensión arterial y tiempo de evolución desde el diagnóstico de prediabetes en el caso que padezcan este trastorno.



- Pruebas de laboratorio clínico para la evaluación bioquímica general del paciente, donde se utilizaron las variables: glucemia, insulina en ayuna y pasada 2 horas y los niveles de hemoglobina glucosilada para la categorización de los pacientes.
- Pruebas de laboratorio neurofisiológico para descartar la existencia de neuropatías de origen metabólico. Se les realizó un estudio de conducción nerviosa para la evaluación de nervios motores y sensitivos en miembros superiores e inferiores y estudios de onda F para descartar la posible existencia de lesión en zonas más proximales a las raíces.
- Evaluación con especialistas en cardiología para descartar alguna cardiopatía originada por este trastorno metabólico, donde se incluyen electrocardiograma y ecocardiograma.
- Evaluación con especialistas en oftalmología para descartar alguna retinopatía de origen metabólico, donde se incluyeron exámenes de agudeza visual, retinografía y exámenes de fondo de ojo.
- Evaluación con especialistas en angiología para descartar inicios de angiopatía de origen metabólico.

Se realizó un estudio de descriptivo de corte transversal, en una muestra de sujetos con intolerancia a la glucosa de la base de datos del Centro de Atención al Diabético (CAD). La muestra de sujetos normoglicémicos fue pareada en número, edad, género y educación. Estos fueron seleccionados del personal de servicio y asistencia del CAD y de los acompañantes de los propios pacientes.

Ambos grupos firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de ética de la investigación científica (CEIC) del Instituto de Neurología y Neurocirugía de Cuba. El cual plasma la absoluta voluntariedad de continuar durante todo el estudio y explica con detalle los procedimientos a realizar. Se enfatizó en que estos procedimientos no serían dolorosos, no generarían complicaciones de ningún tipo y no interferirían con el tratamiento ni la evolución natural de la enfermedad de base.

Registro

Los sujetos fueron orientados a mantenerse en posición supina en la camilla de examen de forma cómoda y relajada con poca luz en el laboratorio por 30 min antes de comenzar el estudio. La temperatura del laboratorio fue controlada entre 23-25 °C. Todos los registros fueron realizados en la



mañana, luego de un ligero desayuno. A los sujetos se les informó con anterioridad a no ingerir bebidas alcohólicas ni café, no fumar con 5 horas previas al estudio. Todas las respuestas se registraron y evaluaron por el mismo técnico, tanto en sujetos con PreDM como en los controles.

Registros de tensión arterial y frecuencia cardíaca

Los electrodos de superficie adhesivos fueron colocados en el tórax para registrar electrocardiograma (ECG) en derivación DII. Estos electrodos se conectaron 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 de ECG fueron registradas con el programa WindDaq acquisition program (Data systems). El ECG se registró durante 5 minutos en la posición supina y 5 minutos después de pasar a la ortostasia activa. El protocolo de registro se realizó con una velocidad de barrido de 500Hz, que es el máximo barrido del equipo. 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 1er, 3er y 5to minutos de la ortostasia.

Las TA sistólica (TAS) y diastólica (TAD) se registraron con el método oscilométrico. Se colocó un maguito de esfigmomanómetro convencional sobre el brazo derecho el cual 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 a los sujetos fueron orientados a mantenerse apoyados sobre ambas piernas simultáneamente y evitar la realización de contracciones musculares vigorosas. La mano con el cuff se debería mantener inmóvil al nivel del corazón, para evitar el efecto de la columna hidrostática sobre el registro de TA.

En este estudio se empleó como límites normales de TA la definición de la Organización Mundial de La Salud ²⁹. Los sujetos con antecedentes de valores basales de TA superiores a 140/90 mm Hg fueron clasificados enfermos de hipertensión arterial. La hipotensión ortostática (HO) se diagnosticó en los sujetos con decremento de TA sistólica superior a 20 mm Hg, al pasar a la ortostasia activa y



en el caso de la taquicardia a los sujetos con cifras de tasa de frecuencia cardiaca por encima de 100 latidos por minuto.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis de varianzas unifactorial (ANOVA one-way) para detectar las diferencias estadísticas intergrupales entre las variables de TAS, TAD y FC tomadas en cada fase del registro. La comparación de la proporción de sujetos con decremento o incremento de FC y TA sistólica entre ambos grupos se realizó por medio del test de diferencia entre proporciones, considerando el efecto del tamaño de muestra. El análisis de regresión lineal con el coeficiente de correlación de Pearson se usó para evaluar la relación intragrupal de los cambios de TA, FC en relación con los parámetros clínicos relacionados con el metabolismo de los glúcidos (glucemia e insulina en ayunas, glucemia e insulina a las dos horas, hemoglobina glicosilada e IMC). 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. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete de análisis estadístico STATISTICA, versión 10 (StatSoft).

RESULTADOS PRELIMINARES

En este estudio preliminar llevado a cabo hasta el presente mes se lograron evaluar 27 individuos con PreDM (edad $47,5 \pm 9.8$ años; 33,3% masculino, 66,6% femenino) y 31 sujetos controles (edad $46,3 \pm 9.0$ años; 38,7% masculino, 61,2% femenino).

No se identificaron diferencias estadísticas significativas entre la edad de los individuos con PreDM y los sujetos normoglucémicos F: 17 ($t = 0.378$ $p = 0.53$). 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 ± 0.5 mmol/l, glucemia dos horas después de una sobrecarga oral de glucosa: 7.9 ± 1.5 mmol/L, insulina en ayunas: 14.6 ± 5.2 mcU/mL, insulina dos horas después de una sobrecarga oral de glucosa: 71.7 ± 36 mcU/mL, hemoglobina glucosilada: 5 ± 0.7 % e índice de masa corporal: 30.3 ± 5 .

Al evaluar las posibles correlaciones lineales entre los parámetros relacionados 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 IMC y la TAS 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 TAS ($r = 0.503$; $p = 0.05$ y TAD ($r = 0.601$; $p = 0.018$) que no aceptamos como significativa debido a que 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 HTA mostraron valores de TA ligeramente superiores que los individuos con PreDM sin antecedentes de HTA (TAS: 122 ± 11 vs. 117 ± 9 mm Hg, $p = 0.12$; TAD: 75 ± 7 vs. 73 ± 8 mm Hg, $p = 0.53$) 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 (supina y durante el 1er minuto) y TAD (supina) significativamente mayores que los controles. En el caso de la FC no se observaron diferencias significativas entre grupos en ninguna de las fases del estudio (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Medias y desviaciones estándares de las variables TAS, TAD y FC en cada fase del registro para cada grupo

<i>Variable</i>	<i>Fases de la ortostasia</i>	<i>Controles</i>	<i>PreDM</i>	<i>p</i>
<i>TAS (mm Hg)</i>	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
<i>TAD (mm Hg)</i>	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
<i>FC (lpm)</i>	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 la quinta columna se presentan los niveles de significación estadística asociados a un análisis de varianza unifactorial (ANOVA one-way). Leyenda: mm Hg: milímetros de mercurio; lpm: latidos por minuto.

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 sujetos con incremento de TAS al pasar a la ortostasia. Similares resultados se registraron para los sujetos con decremento de TAS (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de las variables TAS y FC en cada fase del registro para cada grupo

Variable	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/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/NA
		↑	27 (93.1)	19 (79.17)	0.006/0.007

			/18.36±12	/8.55±8	
5to minuto	↓		2 (6.9) /- 12.59±4	5 (31.25) /- 5.01±3.27	NA/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. Leyenda: mm Hg: milímetros de mercurio; lpm: latidos por minuto.

En las columnas 4 y 5 de la tabla se presenta el número y el 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 % de sujetos con hipotensión ortostática en los tres primeros minutos de la ortostasia activa. En el grupo de sujetos con preDM no se observaron individuos con hipotensión ortostática.

En relación con las variaciones de la FC, en ambos grupos se observó un predominio muy 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. En el caso de los sujetos que presentaron incrementos de FC: la proporción de sujetos con incremento de FC fue significativamente menor en los prediabéticos que en los controles, en el 1er 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 DE RESULTADOS PRELIMINARES

Este estudio preliminar demuestra que los individuos con PreDM ¹ presentan valores de TA basal ligeramente mayores que los individuos normoglucémicos, los cuales correlacionan positivamente con el IMC ² 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 ³.

Los sujetos con PreDM mostraron valores promedio de TAD y TAS ligeramente superiores a los sujetos normoglicémicos, a pesar de que en el momento del estudio todos los sujetos presentaban valores de TA dentro de límites normales. El hallazgo de alteraciones de la TA en sujetos con PreDM pudiera deberse a efectos directos e indirectos del trastorno del metabolismo de los glúcidos. Estudios previos han mostrado asociación entre la HTA y el IMC ³⁰, los trastornos del metabolismo de los glúcidos ^{15,29} y la obesidad ³¹. El aumento de la insulina y las concentraciones de glucosa se asocian con alto riesgo cardiovascular, incluida la HTA ^{5,8-10,12-13,16}. En este estudio se registraron cifras elevadas de TA en los sujetos con PreDM y una asociación significativa entre la TA y el IMC, 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, están mediadas fundamentalmente por el sistema nervioso autónomo a través del baroreflejo ^{2,21}. 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 cardiaco) 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 ^{21,22,32}.

Nuestros resultados confirman que los sujetos con PreDM son capaces de regular la TAS 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 que es la esencial para regular 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 mm Hg TAS; >10 mm Hg TAD) en respuesta al cambio de la posición supina a la ortostasia ²⁹. Algunos pacientes diabéticos presentan hipotensión ortostática, lo cual se ha relacionado con lesión de las fibras simpáticas eferentes relacionadas con el control vasomotor ². En algunos pacientes con neuropatías, en lugar de hipotensión lo que se presenta realmente es una ligera hipertensión arterial ortostática, asociada a incremento de la FC, lo cual se conoce como síndrome de taquicardia postural ortostática ²⁴⁻²⁵. 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 ²⁵.

En el presente 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 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, pero quizás aún muy incipiente para manifestarse con taquicardia. Este hallazgo se ha descrito en otros tipos de neuropatías periféricas ²⁴. En la presente investigación no se analizaron las variaciones de TAD porque no es frecuente la caída de la TAD sin caída de TAS durante la ortostasia ¹². En consecuencia, aproximadamente el 95% de los pacientes con hipotensión ortostática pueden identificarse solamente por la TAS ³³.

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 ^{17,23}. La taquicardia se expresa con incrementos de la FC por encima de los 100 latidos por minuto ^{17,20}. 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 ¹⁸. 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 ²⁴. 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, lo cual ocurrió de modo similar en los sujetos con incremento y con decremento 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 cardiovascular 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 ¹³. 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 ¹⁸.

CONCLUSIONES PRELIMINARES

Los resultados de esta investigación discrepan 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 muy ligera intensidad y probablemente influenciadas por las cifras de TA ligeramente elevadas registradas en este grupo. En base a estos resultados, podemos concluir que la PreDM no se asocia a lesión severa de los mecanismos del baroreflejo, al menos detectable con la tecnología empleada.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Solo se exploró la respuesta simple a FC y TA, lo cual pudiera ser insuficientemente sensible 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



Centro de Neurociencias de Cuba

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.



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. eCollection 2016. PubMed PMID: 27427913; PubMed Central PMCID: PMC4948775.
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. Epub 2016 Feb 3. PubMed PMID: 26355268.
6. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971 Dec 23; 285(26):1441-6. PubMed PMID: 5122894.
7. Calderín RO, Monteagudo G, Yanes M, García J, Sáez, Marichal 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. Epub 2011 Jan 13. PubMed PMID: 21228791.
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. Review. PubMed PMID: 24743942.
 10. Xu T, Liu W, Cai X, Ding J, Tang H, Huang Y, Hu Y. 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. PubMed PMID: 26448033; PubMed Central PMCID: PMC4616744.
 11. Balcioğlu 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):S13-20. doi: 10.1016/j.dsx.2015.09.001. Epub 2015 Oct 3. PubMed PMID: 26610403.
 12. Dimova R, Tankova T, Guerguelcheva 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. Epub 2016 Nov 6. PubMed PMID: 27894750.
 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. Epub 2017 Feb 16. PubMed PMID: 28242436.
 14. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. 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. PubMed PMID: 29650080.
 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. PubMed PMID: 27457639; PubMed Central PMCID: PMC4955936.



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. PubMed PMID: 27457638.
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. Review. PubMed PMID: 8964133.
18. Schwartz CE, Stewart JM. The arterial baroreflex resets with orthostasis. *Front Physiol*. 2012 Dec 7; 3:461. doi: 10.3389/fphys.2012.00461. eCollection 2012. PubMed PMID: 23233840; PubMed Central PMCID: PMC3516802.
19. Da X, Verma A, Garg A, Bruner M, Fazel-Rezai R, Blaber A, et al. Significant Role of the Cardio-Postural Interaction in Blood Pressure Regulation during Standing. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, June 16, 2017, ajpheart.00836.2016. 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. Review. 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 Dec 1; 577(Pt 2):679-87. Epub 2006 Sep 28. PubMed PMID: 17008377; PubMed Central PMCID: PMC1890429.
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 Mar 27;8: 163. doi: 10.3389/fphys.2017.00163. eCollection 2017. PubMed PMID: 28396638; PubMed Central PMCID: PMC5366337.



24. 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.
25. Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology*. 1993 Jan;43(1):132-7. PubMed PMID: 8423877.
26. 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 May; 27(5):1047-53. PubMed PMID: 15111519.
27. 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. Epub 2017 Apr 16. Review. PubMed PMID: 28567425; PubMed Central PMCID: PMC5439262.
28. Buysschaert M, Bergman M. Definition of prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011 Mar;95(2):289-97, vii. doi: 10.1016/j.mcna.2010.11.002. Review. PubMed PMID: 21281833.
29. Widimský J. [The SPRINT Research. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control]. *Vnitr Lek*. 2016 Jan;62(1):44-7. Czech. PubMed PMID: 26967236.
30. Masuo K, Mikami H, Itoh M, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic activity and body mass index contribute to blood pressure levels. *Hypertens Res*. 2000 Jul;23(4):303-10. PubMed PMID: 10912765.
31. 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 Oct;18(5):251-6. doi: 10.1177/1358863X13503192. Epub 2013 Sep 12. PubMed PMID: 24029540.



Centro de Neurociencias de Cuba

32. 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. Russian. PubMed PMID: 14669598.
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 Jun;27(3):167-173. doi: 10.1007/s10286-017-0409-7. Epub 2017 Feb 27. PubMed PMID: 28243824; PubMed Central PMCID: PMC5440543.