

Revisión

Alteraciones de la presión arterial en pacientes con diabetes tipo 1

*Blood pressure alterations in patients with type 1 diabetes*F.J. Vílchez López¹, C. Coserria Sánchez², F. Carral Sanlaureano³, M. Aguilar Diosdado⁴

¹Facultativo Especialista de Área en Endocrinología y Nutrición. Hospital «Virgen de la Victoria». Málaga. ²Facultativo Especialista de Área en Endocrinología y Nutrición. Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz. ³Facultativo Especialista de Área en Endocrinología y Nutrición. Hospital «Puerta del Mar». Cádiz. ⁴Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital «Puerta del Mar». Cádiz

Resumen

La hipertensión arterial (HTA) incrementa de forma significativa el riesgo de complicaciones crónicas de la diabetes. Mediante la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) es posible detectar alteraciones subclínicas de la presión arterial (PA), como el patrón no *dipper*, que pasan desapercibidas con la toma aislada, y que son más prevalentes en pacientes con diabetes que en la población general. A pesar de su relevancia, son escasos los datos disponibles a este respecto en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1). Por este motivo, se ha realizado un exhaustivo análisis de la bibliografía (PubMed, Ovid). La prevalencia de HTA y de patrón no *dipper* difieren según la metodología del estudio y las características de la población analizada (HTA: 8-58%; patrón no *dipper*: 18-78%). La presencia de patrón no *dipper* incrementa significativamente el riesgo de microalbuminuria y retinopatía. Aunque el control estricto de la HTA disminuye la aparición de complicaciones crónicas de la diabetes, no hay evidencias de que el tratamiento de las alteraciones subclínicas de la PA, detectadas mediante MAPA en pacientes normotensos, disminuya la tasa de complicaciones, por lo que es necesario llevar a cabo estudios prospectivos para aclarar esta cuestión.

Palabras clave: monitorización ambulatoria de la presión arterial, diabetes mellitus, patrón no *dipper*.

Abstract

Hypertension and subclinical alterations of blood pressure (non dipper pattern) increase the risk of chronic diabetes complications. In spite of this risk, there are few studies that analyze this problem in type 1 diabetic patients. Because of this, we have made an exhaustive search about this item in bibliographic databases (PubMed, Ovid). Prevalence of hypertension and non-dipper pattern are different depending on the methodology and population characteristics (hypertension: 8-58%; non dipper pattern: 18-78%). Non dipper pattern increases significantly the risk of microalbuminuria and retinopathy. Although there is evidence about the beneficial effect of tight control of hypertension, at the moment we do not know exactly the beneficial effect of treating subclinical alterations of blood pressure in patient with values at normal range during standard measurement.

Keywords: ambulatory blood pressure monitoring, diabetes mellitus, non dipper.

Fecha de recepción: 30 de enero de 2009
Fecha de aceptación: 7 de mayo de 2009

Correspondencia:

F.J. Vílchez López. Hospital «Virgen de la Victoria». Centro de Especialidades San José Obrero. Avda. Juan XXIII 74, 2.ª planta. Secretaría de Endocrinología y Nutrición. 29006 Málaga. Correo electrónico: fjvil@hotmail.com

Lista de acrónimos citados en el texto:

ABPM: ambulatory blood pressure monitoring; AMPA: automecida de presión arterial; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; CACT1: Coronary Artery Calcification In Type 1 Diabetes Study; DCCT: Diabetes Control and Complications Study; DM: diabetes mellitus; EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina; MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) incrementa de forma potencial el riesgo de aparición y progresión de complicaciones crónicas en pacientes con diabetes^{1,2}. Se estima que el incremento de 20 mmHg a partir de 115 mmHg en la presión arterial sistólica o de 10 sobre 75 mmHg en la diastólica, duplica el riesgo de episodios cardiovasculares³, y que entre el 35 y el 75% de las complicaciones de la diabetes se deben a la coexistencia de HTA¹. Además, el control estricto de la presión arterial (PA) disminuye significativamente la morbilidad y la mortalidad, tanto en pacientes con diabetes como en la población general^{3,4}.

La prevalencia de HTA en pacientes con DM1 difiere significativamente en las diferentes publicaciones según las características de la población estudiada y el método de medida utilizado. Además, los criterios de normalidad empleados varían dependiendo de la antigüedad de cada estudio, si bien los más comunes son 140/90 y 130/85 mmHg. En la actualidad, la mayoría de las sociedades científicas aceptan que el objetivo de control de la PA en los pacientes con diabetes debe ser inferior a 130/80 mmHg^{5,6}.

Cada vez es más habitual el empleo de la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), técnica que permite detectar alteraciones subclínicas de las cifras tensionales, como el fenómeno no *dipper* o la HTA enmascarada, que pasan desapercibidas mediante la toma aislada de la PA. Los resultados de estudios observacionales publicados en los últimos años sugieren que la presencia de estas alteraciones no es inocua, sino que tiene una repercusión importante. Así, la pérdida del ritmo circadiano de la PA aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones, fundamentalmente microangiopáticas, en pacientes con diabetes^{7,8}.

Entre los pacientes con DM1 no se suele evaluar la presencia de estas alteraciones en el seguimiento habitual. Disponemos de escasa información acerca de la prevalencia y de la potencial relevancia –así como de la implicación clínica– que estas alteraciones de la PA puedan tener en esta población. Su diagnóstico precoz ayudaría a identificar a aquellos pacientes con DM1 de mayor riesgo y permitiría implantar las medidas necesarias para alcanzar los objetivos de control tensional. A pesar de ello, por el momento no se han diseñado estudios prospectivos que evalúen el potencial beneficio que supondría iniciar tratamiento farmacológico en estos pacientes.

El objetivo de la presente revisión es analizar tanto la prevalencia de HTA como de las alteraciones tensionales subclínicas en pacientes con DM1, así como la implicación clínica de las mismas referida al desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes.

Material y métodos

- Criterios de inclusión. Estudios clínicos prospectivos aleatorizados, estudios clínicos no prospectivos o no aleatorizados, revisiones sistemáticas, documentos de consenso de sociedades científicas y opiniones de exper-

tos. Se limitó la búsqueda a estudios publicados en lengua inglesa y española.

- Criterios de exclusión. Estudios no clínicos, opiniones individuales.

Métodos

Búsqueda bibliográfica y revisión de los trabajos que cumplen los criterios de inclusión publicados hasta diciembre de 2008 en PubMed y Ovid.

- Términos de búsqueda: type 1 diabetes, hypertension, blood pressure, circadian rhythm of blood pressure, non-dipper, ABPM, nephropathy, retinopathy, neuropathy, cardiovascular disease.

Se seleccionaron los estudios clínicos de mayor interés en relación tanto con el análisis de prevalencia de HTA, como con las alteraciones tensionales detectadas mediante MAPA en pacientes con DM1; además, también se seleccionaron aquellos trabajos que relacionaban estas alteraciones con potenciales factores desencadenantes y con las complicaciones crónicas de la diabetes.

Se completó la búsqueda con la revisión manual de las citas relevantes aparecidas en la bibliografía de los artículos seleccionados.

Resultados

Métodos de medida de la presión arterial

En la actualidad, disponemos de diferentes técnicas para medir la PA en pacientes ambulatorios: la medida aislada de PA, la automedida de presión arterial en domicilio (AMPA) y la MAPA⁹ (tabla 1).

La técnica empleada con más frecuencia es la medida aislada de PA, si bien esta determinación suele omitirse en muchos pacientes con DM1 durante la visita médica¹⁰, probablemente porque a estos pacientes, habitualmente jóvenes y sin síntomas de enfermedad cardiovascular, se les presupone normotensos. Por otro lado, esta técnica no refleja la variabilidad de la PA: factores intrínsecos al propio paciente, errores en la técnica de medición y el sesgo del observador inducen el diagnóstico de HTA en el 20-25% de los pacientes normotensos (HTA aislada en consulta o HTA de bata blanca)¹¹.

La AMPA y la MAPA presentan diversas ventajas respecto a la medida aislada de la PA: mayor reproducibilidad, limitación del sesgo del observador y menor reacción de

Tabla 1. Diferencias entre los distintos métodos de medida de la presión arterial⁹

Variable de presión arterial	MAPA	Medida de PA convencional	AMPA
Información fiable	Sí	Cuestionable	Sí
Patrón circadiano	Sí	No	No
Fenómeno <i>dipper</i> /no <i>dipper</i>	Sí	No	No
Elevación matutina	Sí	No	Cuestionable
Variabilidad	Sí	No	Cuestionable
Duración de fármacos hipotensores	Sí	No	Sí

PA: presión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; AMPA: automedida de presión arterial en domicilio.

Tabla 2. Niveles de normalidad recomendados para las tres técnicas de medida de PA por la Sociedad Europea de Hipertensión 2007¹⁶

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Medida aislada	140	90
MAPA	24 h	125-130
	Día	130-135
	Noche	120
AMPA	130-135	85

MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; AMPA: automedida de presión arterial en domicilio; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

alerta del paciente. Además, los resultados se correlacionan mejor con la afección de órganos diana y la morbimortalidad cardiovascular, y aportan valiosa información acerca del efecto de fármacos antihipertensivos. La MAPA, además, es la única de las técnicas que informa de la PA mientras el paciente realiza su actividad cotidiana y durante el periodo de sueño, reflejando también la integridad o no del ritmo circadiano de la PA^{9,12-16}.

La MAPA y la AMPA presentan asimismo algunas limitaciones. Los criterios de normalidad, inferiores a los establecidos para la medida aislada, están claramente establecidos para la población general, pero no disponemos de límites específicos para los pacientes con diabetes^{3,16}. Para definir la presencia de HTA debe considerarse la media de PA durante el periodo de actividad, ya que los valores medios de 24 horas pueden estar influenciados por la mayor o menor duración del reposo nocturno y del sueño¹⁵. En la tabla 2 se reflejan los límites de normalidad de PA para la población general en cada una de las técnicas referidas¹⁶. Otros inconvenientes de la MAPA son la posibilidad de interferir en el trabajo o el sueño, los casos de intolerancia, su elevado coste y su limitada reproducibilidad, si bien ésta es superior que la obtenida con las medidas aisladas de PA¹⁷⁻¹⁹.

Prevalencia de HTA en pacientes con diabetes tipo 1

Son pocos los estudios que han abordado la prevalencia y el grado de control de HTA en pacientes con DM1. A continuación, se detallan los resultados de los principales.

En el Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study, publicado en 2001, se incluyeron 386 pacientes con DM1 (de 28 años de edad y 20 años de evolución

media), observándose una prevalencia inicial de HTA del 12,9% (criterio: PA >140/90 mmHg o encontrarse bajo tratamiento hipotensor), que se incrementó al 29% tras 10 años de seguimiento. Sólo el 50% de los pacientes presentaron la HTA bajo control²⁰.

Con posterioridad, el Coronary Artery Calcification in type 1 diabetes Study (CACT1) analizó una serie de 652 pacientes con DM1 de 37 años de edad y 23 años de evolución media de diabetes²¹. El 43% de los pacientes era hipertenso (criterio: PA >130/85 mmHg) y, aunque el 83% recibía tratamiento farmacológico, sólo el 55% cumplía los criterios de control según del JNC-6 (PA recomendada <130/85 mmHg)²².

En Europa, el EURODIAB IDDM Complications Study^{23,24} analizó la evolución de la prevalencia de HTA en una cohorte de pacientes con DM1 en los periodos comprendidos entre 1989-1990 y 1997-1999. En la evaluación inicial, fueron estudiados 3.250 pacientes con DM1, con una edad media de 33 años y 15 años de evolución, siendo el 22% catalogados como hipertensos (criterio: PA >140/90 mmHg o toma de tratamiento hipotensor). Estratificándola según el nivel de albuminuria, la prevalencia de HTA se incrementaba del 15,2%, en pacientes con normoalbuminuria, al 28,9 y el 64,7% en pacientes con microalbuminuria y macroalbuminuria, respectivamente²³. En los 1.866 pacientes evaluados 10 años después (1997-1999), la prevalencia de HTA se incrementó hasta el 34%, si bien el incremento fue similar en todos los grupos de edad y el porcentaje de pacientes con nefropatía diabética no se modificó de forma significativa. Igualmente, el porcentaje de pacientes tratados farmacológicamente se incrementó del 40 al 60%, y la tasa de

Tabla 3. Estudios de prevalencia de HTA en pacientes con diabetes tipo 1

Estudio	Pacientes	Edad (años)	Años de evolución	HTA (%)	Albuminuria (%)*
Estudio DIAMANTE ^a (1997) ²⁵	1.822	30,5 ± 9,7	14,1 ± 9,2	11,3	22,6
De Pablos et al. ^b (1997) ²⁶	142	27,9 ± 11,5	10,9 ± 7,6	58,7	36,7
Collado-Mesa et al. ^a (1999) ²³	3.250	33 ± 1	15 ± 10	24	30
Zgibor JC et al. ^a (2001) ²⁰	386	28 38	20 30	12,9 29	–
Soedamah-Muthu et al. ^a (2002) ²⁴	1.866	40 ± 10	22 ± 9	34	28
Maahs et al. ^b (2005) ²¹	652	37 ± 9	23,2 ± 8,9	43	21,8
Baena et al. ^c (2008) ⁶⁰	489	33,6	16,6	8,27	8,6
De Boer et al. ^a (2008) ²⁷	1.375	42,8	19,8	44	27,6

^a HTA: cifras superiores a 140/90 mmHg; ^b HTA: cifras superiores a 130/85; ^c HTA: cifras superiores a 130/80;
*Estos porcentajes hacen referencia al total de individuos con albuminuria en sus diferentes estadios.

pacientes con niveles de PA inferiores a 130/85 mmHg pasó del 12 al 28%²⁴.

En nuestro país, a finales de los años noventa se llevó a cabo un estudio observacional y multicéntrico en el que participaron 18 hospitales de diversas comunidades autónomas (estudio DIAMANTE), cuyo objetivo era evaluar la prevalencia de nefropatía diabética entre los pacientes con DM1. En conjunto, se analizaron 1.821 pacientes de 30,5 años de edad media y 14 años de evolución, de los cuales el 22% tenía nefropatía diabética (14,1% microalbuminuria, 5% macroalbuminuria y 3,5% insuficiencia renal). El 11% de los pacientes era hipertenso (criterio: PA >140/90 mmHg). Al estratificarlos por el nivel de nefropatía, el criterio de HTA lo cumplían el 4% de los pacientes con normoalbuminuria, el 14,8% de los microalbuminúricos y el 70% de los pacientes con nefropatía franca (albuminuria o insuficiencia renal). El 14% se encontraba bajo tratamiento hipotensor, fundamentalmente con IECA²⁵.

Un estudio similar realizado en las Islas Canarias, que incluía 142 pacientes de 28 años de edad media y 11 años de evolución, detectó una prevalencia global de HTA del 59% (criterio: PA >130/85 mmHg). Al estratificarlos por nivel de albuminuria el criterio de HTA lo cumplían el 49,4% de los normoalbuminúricos, el 71,4% de los microalbuminúricos y el 83,3% de los pacientes con nefropatía franca²⁶.

Por último, el recientemente publicado estudio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study) aporta datos interesantes acerca del segui-

miento de 1.375 de los pacientes que habían sido incluidos previamente en el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). Tras una media de 15,8 años de seguimiento, el 45,8% fueron diagnosticados como hipertensos (criterio: PA >140/90 en al menos 2 ocasiones o toma de hipotensores). El 21,1% de los pacientes desarrolló microalbuminuria y el 6,5% macroalbuminuria. A pesar de que, desde la finalización del DCCT, todos los pacientes incluidos en el EDIC habían seguido terapia insulínica intensiva, la incidencia de HTA fue un 24% inferior entre el grupo de pacientes asignados al grupo de tratamiento intensivo durante el DCCT respecto del grupo que había recibido tratamiento convencional²⁷.

En la tabla 3 se resumen comparativamente los resultados de los principales trabajos publicados hasta la actualidad sobre HTA en pacientes con DM1.

Alteraciones en el ritmo circadiano de presión arterial en pacientes con diabetes tipo 1

La PA no es constante a lo largo del día, sino que presenta un ritmo circadiano: alcanza un mínimo durante las primeras horas del sueño y se eleva en las primeras de la mañana, coincidiendo con la transición entre los periodos de sueño y vigilia. La diferencia media de PA, durante el día y la noche, es del 10 al 20%, tanto en individuos sanos⁹ como en hipertensos²⁸, situación fisiológica conocida como patrón *dipper*. Descensos nocturnos inferiores al 10% definen un patrón no *dipper* (figura 1).

Factores etiopatogénicos

Se ha descrito que el patrón no *dipper* aparece con mayor frecuencia en la raza negra, en pacientes tratados con

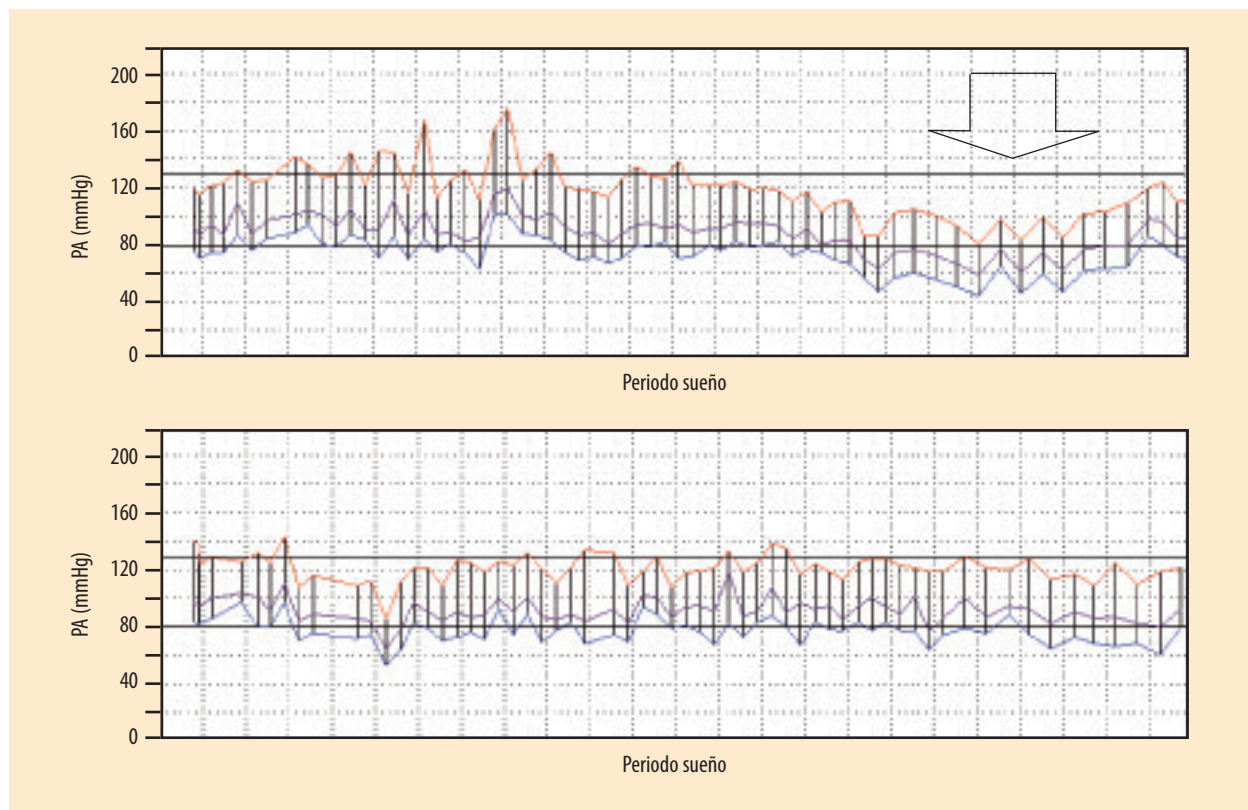


Figura 1. Patrón *dipper* (arriba) y patrón no *dipper* (abajo) de presión arterial

esteroides, en la insuficiencia renal e, incluso, en individuos sanos si la actividad física diurna ha sido intensa o sufren alteraciones del sueño^{28,29}.

Sin embargo, los factores etiopatogénicos implicados en la aparición del fenómeno no *dipper* en pacientes con DM1 no son del todo conocidos. La neuropatía autónoma se postula como uno de los más relevantes. En una reciente serie de 117 pacientes con DM1, el patrón no *dipper* fue más prevalente en aquellos que tenían neuropatía autónoma³⁰. De forma similar, otro estudio de 47 pacientes con diabetes, normotensos y normoalbuminúricos, demostró un menor descenso nocturno de PAS y PAD entre aquellos con neuropatía autónoma (descenso nocturno de PAS y PAD en pacientes con neuropatía frente a pacientes sin neuropatía, respectivamente: $3,4 \pm 9,3$ frente a $9,7 \pm 5,6$ mmHg y $8,3 \pm 9,2$ frente a $16,0 \pm 6,0$ mmHg)³¹.

Por el momento, no se ha demostrado de forma concluyente que el control metabólico de la diabetes, la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, el tipo de tera-

pia insulínica o el tabaquismo estén directamente relacionados con la aparición de alteraciones tensionales detectadas en la MAPA³²⁻³⁵.

Prevalencia

Aunque la prevalencia del patrón no *dipper* es más frecuente entre los pacientes con diabetes y nefropatía³⁶, son escasos los estudios que han evaluado esta cuestión en pacientes con DM1 normotensos y normoalbuminúricos. A continuación, se presentan los principales.

En 1994, Gilbert et al. compararon los resultados de la MAPA de 13 pacientes con DM1 normotensos y normoalbuminúricos con un grupo control de 14 individuos sin diabetes. Se definió el fenómeno no *dipper* como la presencia de un descenso nocturno de PA inferior al 10% o una reducción absoluta en los niveles de PAS/PAD inferior a 10/5 mmHg. Aproximadamente el 50% de los pacientes con diabetes mostraron un patrón no *dipper* de PAS y PAD (7 de los 13 pacientes presentaron un descenso nocturno de la PAS inferior al 10%, 6 en el caso de la PAD y 5 presentaron un descenso nocturno de la PAS/

PAD inferior a 10/5 mmHg), frente a menos del 14% de los individuos sanos (2 de los 14 pacientes presentaron un descenso nocturno de la PAS inferior al 10%, y ninguno de los individuos sanos presentó un patrón no *dipper* atendiendo a los otros dos criterios empleados). En el grupo de los pacientes con diabetes, no hubo diferencias en la edad, duración de la diabetes o nivel de control metabólico entre los pacientes con patrón *dipper* y aquellos con patrón no *dipper*³⁷.

En el mismo año, Sivieri et al. realizaron una MAPA a 17 pacientes con DM1 normotensos, normoalbuminúricos y sin neuropatía autónoma, y a un grupo de controles no diabéticos. Aunque las cifras de PAS y PAD medias durante 24 horas fueron mayores en el grupo de pacientes con diabetes, en este caso no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la variabilidad de la PA en 24 horas³⁸.

En 1996, Khan et al. detectaron un patrón no *dipper* en un 30,5% o un 41,6% de los pacientes con DM1 normotensos y normoalbuminúricos, frente al 0,0% o el 13,0% en el grupo de controles sanos, según el criterio empleado (descenso nocturno de PA inferior al 10% o una reducción absoluta en los niveles de PAS/PAD inferior a 10/5 mmHg, respectivamente). Los cambios en la variabilidad de la PA fueron independientes de la edad, el sexo, los niveles de HbA_{1c} o de la PA aislada en consulta³⁹.

Holl et al., en 1999, publicaron una serie de 354 pacientes adolescentes con DM1 y 1.121 controles sanos. Los promedios de PA en los diferentes periodos fueron significativamente superiores en la población con diabetes, en la cual el descenso nocturno de PA fue, además, inferior (10 frente al 13% respecto de la PAS, y 18 frente al 23% respecto de la PAD), independientemente de la edad. Los autores no detallaron la prevalencia de HTA ni de alteraciones subclínicas de la PA (fenómeno no *dipper*) en esta población⁴⁰.

En 2003, Cohen et al. comunicaron los resultados de su serie de 28 pacientes. En este caso, se consideró el fenómeno no *dipper* como el descenso nocturno de PA inferior al 10% (sistólica o diastólica). El fenómeno no *dipper* fue mucho más prevalente en los pacientes con diabetes (hasta en un 78% de los casos frente a un 43% de los pacientes sanos). Sólo en el 18% se evidenció un patrón no *dipper* sistólico y diastólico conjuntamente⁴¹.

En el año 2001, Lurbe et al. compararon el patrón circadiano de PA de pacientes con DM1 y diferentes grados de nefropatía y un grupo de controles sanos, siendo la prevalencia de patrón no *dipper* significativamente superior entre los pacientes con nefropatía. En el subgrupo de pacientes normoalbuminúricos, formado por 57 individuos, el 18% presentó un patrón no *dipper* (definido como un índice PAS diurna/PAS nocturna inferior a 1,07 o índice PAD diurna/PAD nocturna inferior a 1,12) y, aunque este porcentaje fue algo superior que en los controles sanos (10% no *dipper*), la diferencia no alcanzó la significación estadística³⁶.

Con posterioridad, Darcan et al. diagnosticaron de HTA al 23,5% de su serie pediátrica, al presentar la media de las lecturas por encima del percentil 95 de PA para su sexo y edad durante un periodo de 24 horas (el 16,2% fueron hipertensos durante el periodo diurno, y el 32,4% lo fue durante el nocturno). El 41,2% presentó un descenso nocturno en la PAS o PAD inferior al 10% (no *dippers*). En el 16% de los pacientes se detectó microalbuminuria y, en este grupo, la prevalencia de no *dippers* alcanzó el 63,6%. No hubo diferencias en el grado de control metabólico ni en la duración de la enfermedad entre los pacientes *dippers* y no *dippers*⁴².

Dost et al. comunicaron en 2008 los resultados de la serie más amplia publicada a este respecto. Incluyeron a 2.105 adolescentes con DM1 y 949 controles sanos. Las presiones medias (PAS, PA media [PAM] y PAD) tanto en el periodo diurno como en el nocturno fueron significativamente superiores en el grupo de los diabéticos. Además el descenso nocturno de PAS y PAD fue significativamente inferior en este grupo comparado con los controles (descenso nocturno de PAS y PAD en pacientes frente a controles, respectivamente: $10,0 \pm 5,7$ frente a $13,0 \pm 6,0\%$ y $16,8 \pm 8,1$ frente a $23,0 \pm 9,0\%$; $p < 0,0001$). Entre los diabéticos, el 49,1% presentó un patrón no *dipper* sistólico y un 17,5% un patrón no *dipper* diastólico (criterio: descenso nocturno de PAS y PAD $< 10\%$, respectivamente). En el 6,1% de los diabéticos se detectó microalbuminuria de forma persistente, factor asociado a un patrón no *dipper* diastólico en el análisis multivariante³⁵.

En la tabla 4 se resumen los resultados de los trabajos comentados en relación a la prevalencia del patrón *dipper*/no *dipper* en pacientes con DM1.

Tabla 4. Estudios de prevalencia de patrón no «dipper» en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Estudio	Pacientes	Edad (años)	Años de evolución	HbA _{1c} (%)	No «dipper» (%)	HTA (%)
Gilbert et al. ³⁷	13	38 ± 14	9,1 ± 5,5	7,8 ± 1,6 ^a	Aproximadamente 50 ^c	–
Khan et al. ³⁹	36	14,4 ± 2,1	4,0	8,6 ± 1,7 ^a	30,5 - 41,6	–
Cohen et al. ⁴¹	28	27 ± 7,1	9 ± 6,6	8,9 ± 2,6 ^a	78	–
Lurbe et al. ³⁶	57	20,9 ± 10,5	6,4 ± 5,6	8,7 ± 1,9 ^a	18	–
Darcan et al. ⁴²	68	14 ± 4,2	5,7 ± 3,5	9,16 ± 1,25 ^b	41,2	23,5
Dost et al. ³⁵	2.105	14,05 ± 2,95	5,15 ± 4,02	8,0 ± 1,8 ^a	17,5-49,1	–

^aMedición puntual de HbA_{1c}; ^bHbA_{1c} media desde el diagnóstico (método empleado para su cálculo no detallado en el estudio original); ^caproximadamente el 50%, según el criterio empleado.

Implicaciones pronósticas

Las alteraciones en el ritmo circadiano de la PA en pacientes con DM1 constituyen un factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones micro- y macroangiopáticas:

- **Nefropatía diabética.** Hasta hace unos años, se aceptaba que la HTA en los pacientes con DM1 aparecía como consecuencia de la afección renal, cuando ya existía una eliminación de albúmina en orina en rango patológico. Publicaciones recientes confirman, sin embargo, que la aparición de microalbuminuria podría ser secundaria a la alteración previa del ritmo circadiano de PA⁴³⁻⁴⁶.

Lurbe et al. realizaron periódicamente una MAPA a una cohorte de 75 pacientes con DM1 normotensos y normoalbuminúricos durante 5 años de seguimiento. En este estudio, se demostró cómo previamente a la aparición de microalbuminuria (que ocurrió en el 19% de la muestra) se había producido un incremento de la PAS nocturna, mientras que en los pacientes normoalbuminúricos al final del estudio los niveles de PAS nocturna permanecieron estables, sin cambios respecto a los del inicio del seguimiento. Así, el incremento de 5 mmHg en la PAS nocturna aumentó significativamente el riesgo de microalbuminuria (riesgo relativo [RR]: 1,44) y, de igual forma, un patrón no *dipper* final mostró un valor predictivo positivo del 31% para el desarrollo de microalbuminuria, independientemente del control glucémico⁷.

Lengyel et al., con posterioridad, detectaron en el seguimiento de 53 pacientes con DM1 normotensos y normoalbuminúricos que el desarrollo de albuminuria final (45%) se asociaba de forma directa a la disminución en el cociente PAD diurna/PAD nocturna, con niveles más elevados de HbA_{1c} y presencia de retinopatía⁴⁷.

- **Retinopatía diabética.** La HTA incrementa el riesgo de aparición y progresión de retinopatía diabética en los pacientes con DM1⁴⁸. El Renin-Angiotensin System Study⁴⁹ incluyó 194 pacientes con DM1 normotensos y normoalbuminúricos, a los que se les realizó fondo de ojo y una MAPA. El 55% presentaba retinopatía no proliferativa leve y el 13% retinopatía diabética no proliferativa moderada-severa o proliferativa. La gravedad de la retinopatía se correlacionó positivamente con los niveles de HbA_{1c} y con la duración de la diabetes. Independientemente de estas variables, los niveles de PAS nocturna fueron significativamente superiores en el grupo con mayor gravedad de la retinopatía: 110 ± 9 mmHg en los pacientes sin retinopatía, 112 ± 9 mmHg en aquellos con retinopatía no proliferativa leve y 115 ± 9 mmHg en los pacientes con retinopatía no proliferativa grave o proliferativa (p= 0,002). También se elevó la prevalencia del patrón no *dipper* de forma paralela a la severidad de la retinopatía (19, 28 y 36%, respectivamente), si bien en este caso las diferencias no alcanzaron la significación estadística (p= 0,08). En este estudio, los pacientes con PAS nocturna entre los 3 cuartiles superiores (≥103 mmHg) presentaban un riesgo mayor de retinopatía que aquellos con PAS nocturna en el primer cuartil (OR: 3,71; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,5-9,16; p= 0,004)⁴⁹. Estos resultados concuerdan con los de estudios anteriores, que detectan asociación entre retinopatía y PAD nocturna⁵⁰ o retinopatía y PAS y PAD nocturnas⁸.
- **Complicaciones macroangiopáticas.** No hemos encontrado estudios prospectivos que evalúen la asociación entre un ritmo circadiano de PA alterado y enfermedad cardiovascular en pacientes con DM1, aunque disponemos de algunos datos que sugieren cierta asociación entre ambos. En este sentido, Sturrock et al.⁵¹

publicaron un estudio retrospectivo que incluyó 75 pacientes con diabetes (41% con DM1), de los cuales el 50% eran no *dippers*. Tras un seguimiento medio de 42 meses, la mortalidad cardiovascular fue muy superior en los pacientes con patrón circadiano alterado (28 frente al 8%). Por otro lado, en un estudio recientemente publicado, que incluyó 48 pacientes con DM1 normotensos y normoalbuminúricos, de 17 años de edad y 8 años de evolución de diabetes, se demostró que la masa ventricular izquierda era significativamente superior entre los no *dippers*, así como los diámetros ventriculares al final de la sístole y de la diástole⁵².

Tratamiento

Si la presencia de un patrón no *dipper* de PA incrementa el desarrollo y progresión de complicaciones crónicas de la diabetes ¿deberíamos instaurar tratamiento en los sujetos con DM1 clínicamente normotensos y normoalbuminúricos en los que se detecta un ritmo circadiano de PA alterado? No disponemos de estudios a largo plazo y sólo hemos encontrado un estudio que evalúe el efecto del tratamiento antihipertensivo en pacientes con DM1 «clínicamente normotensos», normoalbuminúricos pero con un patrón no *dipper* de PA. Se incluyeron 28 pacientes con DM1 de las características citadas, siendo 18 de ellos tratados con 2 mg/día de trandolapril, y se evaluó el efecto con una MAPA en todos los casos. Frente a los controles, en los tratados farmacológicamente se observó un descenso significativo de la PA en ambos periodos desde el inicio del tratamiento, además de un descenso nocturno más acusado tanto de la PAS (del 3 al 17,6%; $p < 0,05$) como de la PAD (del 5,1 al 19,4%; $p < 0,05$) tras dos semanas de tratamiento⁵³.

Discusión

La HTA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de complicaciones crónicas de la diabetes^{1,2}. A pesar de su relevancia, son escasos los estudios que han evaluado su prevalencia en pacientes con DM1, así como su grado de control.

Con los datos que disponemos en la actualidad, es difícil sacar conclusiones acerca de la prevalencia de HTA en esta población, dado que los resultados difieren significativamente en las distintas series. Los motivos fundamentales son el empleo de diferentes criterios de norma-

lidad y la escasa homogeneidad de las poblaciones estudiadas (tabla 3). Además, la prevalencia en los diferentes estudios podría estar sobreestimada por dos motivos principales. Primero, porque la mayoría de los estudios emplean como criterio de HTA la toma de fármacos hipotensores, siendo probable que algunos pacientes normotensos realizaran tratamiento con IECA o ARA II por presentar microalbuminuria. Segundo, porque la prevalencia del «fenómeno de bata blanca» (niveles de PA aislada elevados, pero con promedios normales en la MAPA) es muy elevada en los pacientes con DM1, alcanzando hasta un 75% en algunas series⁵⁴. Por ello, sería interesante disponer de estudios de prevalencia basados en técnicas más fiables, como la MAPA, si bien en la revisión bibliográfica realizada no se han encontrado estudios amplios realizados con esta técnica.

Por otro lado, el grado de control de la HTA tampoco es uniforme, aunque es pobre en la mayoría de las series. En los estudios revisados, menos del 50% de los pacientes presentan buen control de la HTA, salvo en el estudio CACT1, donde el 55% de los pacientes presentaban cifras de PA dentro del objetivo terapéutico, probablemente porque el 83% se encontraba bajo tratamiento hipotensor, porcentaje ostensiblemente superior al del resto de estudios²¹.

La MAPA es la única técnica que permite conocer la PA durante la actividad cotidiana y durante el sueño. En este sentido, aporta información acerca del ritmo circadiano de la PA, que en condiciones normales desciende un 10% durante el periodo nocturno, fenómeno conocido como patrón *dipper* de PA⁹. El patrón no *dipper* viene marcado por descensos de PA inferiores al 10%, entidad que se ha relacionado con mayor comorbilidad en los pacientes con DM1. No hay datos concluyentes acerca de la prevalencia de este fenómeno en esta población. Los resultados de las diferentes series son difíciles de comparar: los tamaños de las distintas muestras son con frecuencia pequeños, y las características de las poblaciones bastante heterogéneas (tabla 4). Además, un problema fundamental es la falta de uniformidad en la definición del fenómeno no *dipper*. Salvo la Guía Española de Hipertensión, que basa la definición en el descenso de la PA media¹⁵, el resto de guías no especifica si la variabilidad de la PA debe considerarse en la PAM, en la PAS o en la PAD^{3,16}. Los estudios publicados al respecto en pacientes con DM1 emplean diferentes criterios: descenso de la PAS nocturna inferior al 10%⁷, descensos de las

PAS y PAD nocturnas inferiores al 10%^{41,47}, descenso de la PAS nocturna inferior al 10% y de la PAD nocturna inferior al 5%³⁶ o descenso absoluto nocturno de 10 mmHg para la PAS o 5 mmHg para la PAD³⁷. Independientemente del criterio empleado, el patrón no *dipper* es significativamente superior en los pacientes con DM1 respecto de la población general de igual edad y género, no sólo entre los pacientes con nefropatía diabética^{36,55-59}, sino también entre normoalbuminúricos^{36,38-42}. Khan et al. observaron que el 42% de los diabéticos frente al 13% de los controles sanos tienen un patrón no *dipper*³⁹; para Cohen et al. estas cifras fueron del 78% frente al 43%⁴¹. En la serie más amplia publicada a este respecto, que incluyó a 2.105 pacientes, se concluyó que el descenso nocturno de PA fue inferior en los diabéticos frente a los controles sanos, con diferencias estadísticamente significativas³⁵.

Publicaciones surgidas en los últimos años ponen de manifiesto la relevancia de estas alteraciones subclínicas de la PA, que afectan a un porcentaje nada desdeñable de los pacientes con DM1 y que pasan habitualmente desapercibidas durante el seguimiento. El incremento del riesgo parece más consistente al considerar las complicaciones microvasculares. El grupo de Lurbe et al. demostró que la elevación nocturna de los niveles de PAS incrementa significativamente el riesgo de desarrollar microalbuminuria, independientemente del control metabólico de la diabetes⁷. Además, tanto la frecuencia de retinopatía diabética como su gravedad son mayores entre los pacientes con un patrón circadiano alterado⁴⁹. Por último, parece que la presencia de un fenómeno no *dipper* también incrementa el riesgo cardiovascular, pero el único estudio que hemos encontrado en este sentido es retrospectivo e incluye tanto a pacientes con DM1 como con DM2⁵¹, por lo que sería necesario llevar a cabo estudios prospectivos y realizados exclusivamente con pacientes con DM1 para aclarar esta cuestión. En cualquier caso, datos recientemente publicados sugieren una disfunción ventricular izquierda precoz entre los pacientes con DM1 con patrón no *dipper*⁵².

Ante la frecuencia del fenómeno no *dipper* en los pacientes con DM1 normotensos y normoalbuminúricos, y el incremento del riesgo de complicaciones que representa, ¿es conveniente tratar farmacológicamente a estos pacientes? El grupo de Czupryniak et al. demostró una corrección precoz del ritmo circadiano de PA al tratar con IECA a un grupo de pacientes de estas característi-

Consideraciones prácticas

- Entre los pacientes con DM1 clínicamente normotensos y sin nefropatía, la prevalencia de un patrón no *dipper* de presión arterial (PA) es superior a la de la población general. Esta alteración pasa desapercibida con la medición aislada de PA, por lo que es preciso definir qué pacientes con DM1 catalogados como normotensos se beneficiarían de la realización de una MAPA, así como la periodicidad de la misma.
- La presencia de alteraciones subclínicas de PA, como el patrón no *dipper*, incrementa significativamente el riesgo de aparición y progresión de las complicaciones crónicas (fundamentalmente microangiopáticas) en pacientes con DM1.
- Es necesario diseñar estudios de intervención a largo plazo para aclarar si el tratamiento antihipertensivo de estas alteraciones subclínicas de PA es eficaz en la prevención/progresión de complicaciones crónicas en sujetos con DM1 clínicamente normotensos y normoalbuminúricos.

cas⁵³. Sin embargo, no disponemos de estudios a largo plazo que demuestren el potencial beneficio del tratamiento hipotensor en estos pacientes, en cuanto al riesgo de complicaciones crónicas, por lo que es preciso llevar a cabo estudios de intervención para demostrar la eficacia de esta medida.

Por último, el empleo de la MAPA podría identificar pacientes susceptibles en los que intensificar el seguimiento e iniciar tratamiento precozmente si progresan a HTA, pero hasta el momento no se sabe ni qué pacientes se beneficiarían ni la periodicidad con la que debe realizarse la MAPA. Los estudios clínicos revisados incluyen muestras heterogéneas en cuanto a la edad, el tiempo de evolución de la diabetes, el control metabólico, etc., sin que el patrón no *dipper* se haya relacionado claramente con ninguna de estas variables^{36,37,39,41,42}. Probablemente, estas cuestiones se irán aclarando en el futuro, conforme la MAPA se vaya incorporando de forma más generalizada a la atención clínica de los pacientes con DM1.

Conclusiones

En la actualidad, la mayoría de protocolos de evaluación y seguimiento de pacientes con DM1 incorporan la medida aislada de PA. Sin embargo, esta técnica ofrece una

información parcial, presenta una elevada variabilidad, clasifica erróneamente el estatus tensional de algunos pacientes y no refleja la presencia de alteraciones clínicas tan importantes como la existencia de un patrón no *dipper* de PA. Éste puede hallarse alterado en un elevado porcentaje de pacientes con DM1 clínicamente «normotensos», y constituye un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de complicaciones crónicas, fundamentalmente microvasculares. Es preciso llevar a cabo estudios de seguimiento a largo plazo para comprobar si el tratamiento antihipertensivo precoz en los pacientes con alteraciones subclínicas de PA se traduce en una disminución de la aparición y progresión de complicaciones crónicas en esta población y, en ese caso, diseñar protocolos de selección de los pacientes subsidiarios de esta medida. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

F.J. Vélchez López, C. Coserria Sánchez, F. Carral Sanlaureano y M. Aguilar Diosdado declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

Bibliografía

- Bild D, Teutsch SM. The control of hypertension in persons with diabetes: a public health approach. *Public Health Rep.* 1987;102:522-29.
- 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;329:977-86.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
- Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:134-47.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care.* 2008;31(Suppl 1):12-54.
- The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J.* 2007;28:88-136.
- Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Álvarez V et al. Increase in nocturnal blood pressure and progresión to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2002;347:797-805.
- Da Costa Rodrigues T, Pecis M, Jobim de Azevedo M, Freitas Esteves J, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and progression of retinopathy in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients: A 6-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;74:135-40.
- Pickering TG, Phil D, Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *N Engl J Med.* 2006;354:2368-74.
- López C, Coserria C, Ortego J, Escobar L, Torres I, Vélchez FJ, et al. Mejoría de los indicadores de calidad de atención a pacientes con diabetes tipo 1 entre los años 2004-2006. Presentado en el 31 Congreso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición; 2006 noviembre; Cádiz, España.
- Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA.* 1988;259:225-28.
- Julius S, Mejía A, Jones K, Krause L, Schork N, van de Ven C, et al. "White coat" versus "sustained" borderline I. White-coat versus sustained borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension.* 1990;16:617-23.
- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens.* 1998;16:971-97.
- Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of «masked hypertension» detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA.* 2004;291:1342-49.
- Guía Española De Hipertensión Arterial 2005. *Hipertensión.* 2005; 22(Suppl.2):16-26.
- The Task Force For The Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1105-187.
- Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Sala C, Fusi V, Masaidi M et al. Reproducibility of dipping/non dipping pattern in untreated essential hypertensive patients: impact of sex and age. *Blood Press Monit.* 2007;12:101-6.
- Cuspidi C, Macca G, Michev I, Salerno M, Fusi V, Sverginini B, et al. Short term reproducibility and clinical value of nocturnal non-dipper pattern in recently diagnosed essential hipertensives. *Blood Press.* 2002;11;79-83.
- Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *J Hypertens.* 1998;16:733-38.
- Zgibor JC, Orchard TJ. Has control of hyperlipidemia and hypertension in patients with type 1 diabetes improved over time? *Diabetes.* 2001;50: A255:1049-P (resumen).
- Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon Jk, Dabelea D, Hokanson J, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. *Diabetes Care.* 2005;28:301-6.
- Joint National Committee: The Sixth report on the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-46.
- Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, Boavida J, Ferriss JB, Karamanos B, et al. Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med.* 1999;16:41-48.
- Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Abrahamian H, Chan NN, Mangili R, Reboli GP, the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Trends in hypertension management in Type I diabetes across Europe, 1989/1990-1997/1999. *Diabetologia.* 2002;45:1362-71.
- Estudio DIAMANTE. Renal involvement in type 1 (IDDM) diabetes in Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;38:129-37.
- De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín F, Aguilar JA. Prevalence of hipertensión in IDDM patients in the Northern Grand Canary Island, according to the WHO/ISH and JNC-V/ADA criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;38:191-97.
- De Boer IH, Kestenbaum B, Rue TC, Steffes MW, Cleary PA, Molitch ME, et al; for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Insulin Therapy, Hyperglycemia, And Hypertension In Type 1 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2008;168:1867-873.
- Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH. Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise: comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA.* 1982;247:992-96.
- Profant J, Dimsdale JE. Race and diurnal blood pressure patterns: a review and meta-analysis. *Hypertension.* 1999;33:1099-104.
- Poulsen PL, Ebbelohj E, Hansen KW, Morgensen CE. 24-h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. *Diabetologia.* 1997;40:718-25.

31. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Pannone A, Barini A, Gambardella S, et al. Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and 2 diabetes. *J Hum Hypertens*. 2001;15:239-46.
32. Hansen KW, Pedersen M, Christiansen JS, Morgensen CE. Night blood pressure and cigarette smoking; disparate association in healthy subjects and diabetic patients. *Blood Press*. 1994;3:381-88.
33. Sinha RN, Patrick AW, Richardson L, MacFarlane IA. Diurnal variation in blood pressure in insulin-dependent diabetic smokers and non-smokers with and without microalbuminuria. *Diabet Med*. 1997;14:291-95.
34. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes RS, Ferlin EL, Gross JL. Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23:989-93.
35. Dost A, Klinkert C, Kapellen T, Lemmer A, Naeke A, Grabert M, et al. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles. Contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2015 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:720-25.
36. Lurbe E, Redon J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V. The spectrum of circadian blood pressure changes in type 1 diabetic patients. *J Hypertens*. 2001;19:1421-28.
37. Gilbert R, Phillips P, Clarke C, Jerums G. Day-night blood pressure variation in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic subjects. Dippers and non-dippers. *Diabetes Care*. 1994;17:824-27.
38. Sivieri R, Deandrea M, Gai V, Cavallo-Perin P. Circadian blood pressure levels in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1994;11:357-61.
39. Khan N, Couper JJ. Diurnal variation of blood pressure in adolescent with type 1 diabetes: dippers and non dippers. *Diabet Med*. 1996;13:531-535.
40. Holi RW, Pavlovic M, Heinz E, Thon A. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes: Analysis of 1011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescent and young adults. *Diabetes Care*. 1999;22:1151-57.
41. Cohen CN, Albanesi FM, Gonzalves MF, Gomes MB. Early alterations of blood pressure in normotensive and normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;53:85-90.
42. Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroglu E, Buyukinan M, Coker M, et al. Alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescent. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:672-76.
43. Hansen KW, Pedersen M, Marshall SM, Christiansen JS, Morgensen CE. Circadian variation of blood pressure in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1992;35:1074-79.
44. Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Jensen BR, Parving HH. Circadian rhythm of arterial blood pressure and albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1996;50:579-85.
45. Poulsen PL, Hansen KW, Morgensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria: a longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes*. 1994;43:1248-53.
46. Voros P, Lengyel Z, Nagy V, Nemeth C, Rosivall L, Kammerer L. Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:2257-60.
47. Lengyel Z, Rosivall L, Németh C, Tóth LK, Nagy V, Mihály M, et al. Diurnal blood pressure pattern may predict the increase of urinary albumin excretion in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;62:159-67.
48. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:a918.
49. Klein R, Moss SE, Sinaiko AR, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, et al. The relation of ambulatory blood pressure and pulse rate to retinopathy in type 1 diabetes mellitus: the renin-angiotensin system study. *Ophthalmology*. 2006;113:2231-36.
50. Poulsen PL, Bek T, Ebbelohj E, Hansen KW, Morgensen CE. 24-h ambulatory blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetologia*. 1998;41:105-10.
51. Sturrock ND, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2000;17:360-64.
52. Karavanaki K, Kazianis G, Konstantopoulos I, Tsovalas E, Karayianni C. Early signs of left ventricular dysfunction in adolescents with type 1 diabetes mellitus: the importance of impaired circadian modulation of blood pressure and heart rate. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:289-96.
53. Czupryniak L, Wisniewska-Jarosinska M, Drzewoski J. Trandolapril restores circadian blood pressure variation in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2001;15:75-79.
54. Flores L, Recasens M, Gomis R, Esmatjes E. White coat hypertension in type 1 diabetic patients without nephropathy. *Am J Hypertens*. 2000;13:560-63.
55. Page SR, Manning G, Ingle AR, Hill P, Millar-Craig MW, Peacock I. Raised ambulatory blood pressure in type 1 diabetes with incipient microalbuminuria. *Diabet Med*. 1994;11:877-82.
56. Garg SK, Chase HP, Icaza G, Rothman RL, Osberg I, Carmain JA. 24-hour ambulatory blood pressure and renal disease in young subjects with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 1997;11:263-67.
57. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24-hour blood pressure profile and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care*. 1994;17:578-84.
58. Sochett EB, Poon I, Balfe W, Daneman D. Ambulatory blood pressure monitoring in insulin-dependent diabetes mellitus adolescents with and without microalbuminuria. *J Diabetes Complications*. 1998;18:18-23.
59. Lafferty AR, Werther GA, Clarke CF. Ambulatory blood pressure, microalbuminuria and autonomic neuropathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:533-38.
60. Baena G, Carral F, Coserria C, Roca MM, Cayón M, Ortego J, et al. ¿Es posible alcanzar en la práctica clínica los objetivos de control metabólicos establecidos para pacientes con diabetes tipo 1? *Endocrinol y Nutr*. 2008;55:442-47.