



# Comparación de presión arterial clínica, automedida domiciliaria de presión arterial y monitorización ambulatoria de presión arterial en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética

L. M. Lou<sup>a</sup>, J. A. Gimeno<sup>b</sup>, R. Gómez Sánchez<sup>a</sup>, T. Labrador<sup>c</sup>, P. Beguer<sup>d</sup>, M. T. Lou<sup>d</sup>, B. Boned<sup>e</sup> y E. Aguilar<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Servicios de Nefrología. <sup>b</sup>Endocrinología. <sup>c</sup>Cardiología. <sup>d</sup>Medicina Familiar y Comunitaria. <sup>e</sup>Bioquímica y <sup>f</sup>Medicina Interna. Hospital de Alcañiz, Teruel.

## RESUMEN

**Objetivo:** Se estudian las características de la hipertensión arterial en el paciente con diabetes mellitus (DM) tipo 2 y nefropatía diabética con el objetivo de analizar la concordancia entre la presión arterial en consulta (PAC), la automedida domiciliaria de PA (AMPA) y la monitorización ambulatoria de PA (MAPA) y el grado de asociación de las tres técnicas con la afectación cardiovascular y renal.

**Material y método:** Los criterios de inclusión en el estudio fueron la existencia de DM tipo 2, hipertensión arterial y nefropatía diabética. Se recogen las determinaciones bioquímicas, la afectación macrovascular y se realiza ecocardiograma. Sin modificar el tratamiento antihipertensivo se determinan las cifras de PA mediante tres técnicas: PAC, AMPA y MAPA.

**Resultados:** Se estudian 60 pacientes con una edad media de  $66,7 \pm 9$  años y una duración de la diabetes de  $11,3 \pm 7$  años. La hemoglobina glicada fue de 7,8%, la creatinina plasmática de  $1,2 \pm 0,5$  mg/dl, el 70% presentaban microalbuminuria y el 30% proteinuria. La media de fármacos antihipertensivos administrados fue de  $2,2 \pm 1$ . Las cifras de PA fueron: PAC:  $158,2 \pm 24 / 85,3 \pm 9$  mmHg, con presión del pulso (PP)  $72,9 \pm 21$  mmHg; AMPA: media diurna  $145,4 \pm 18 / 77,5 \pm 7$  mmHg, PP  $67,9 \pm 18$  mmHg y toma matutina  $150,2 \pm 20 / 79,9 \pm 9$  mmHg; MAPA: media diurna  $138,9 \pm 15 / 74,1 \pm 6$  mmHg, PP  $64,8 \pm 15$  mmHg y media en las 2 primeras horas de la mañana  $146,5 \pm 16 / 78,5 \pm 7$  mmHg. Las tres técnicas mostraron buena correlación entre sí y el fenómeno de bata blanca (FBB) se detectó en un 46,7% según AMPA y en un 56,7% según MAPA. No se encuentra correlación entre las cifras de PA y la macroangiopatía, y sí mayor elevación de PAS en AMPA y MAPA en los pacientes con proteinuria

Recibido: 19-IV-2001.

En versión definitiva: 22-XI-2001.

Aceptado: 26-XI-2001.

**Correspondencia:** Dr. Luis Miguel Lou Arnal  
Centro de Diálisis AMEX SA  
Avda. Maestrazgo, 4  
44600 Alcañiz - Teruel  
E-mail: llon@halc.insalud.es

y correlación significativa del índice de masa ventricular izquierda (IMVI) con la PP en consulta y con la PA sistólica y la PP en AMPA y MAPA. El 70% fue non dipper, con un mayor IMVI.

**Conclusiones:** La hipertensión arterial en la DM tipo 2 con nefropatía diabética es difícil de controlar a pesar de la combinación de distintos fármacos antihipertensivos, presenta un importante FBB y datos de mayor agresividad como la elevación a expensas principalmente de la PA sistólica, una presión del pulso aumentada, un pobre descenso nocturno y una cifras elevadas en las primeras horas de la mañana. Estas características suponen una dificultad añadida en su manejo y pueden ser detectadas combinando las tomas en consulta con la AMPA y la MAPA. En su control, se debe considerar la modificación del estilo de vida, una adecuada combinación de fármacos y un inicio precoz del tratamiento con umbrales de PA más bajos de los habitualmente utilizados, orientación que han tomado las guías de tratamiento antihipertensivo en los últimos años. a pesar de ello, en un número importante de pacientes no se consigue controlar de forma adecuada la PA durante las 24 horas.

**Palabras clave:** **Diabetes mellitus tipo 2. Hipertensión arterial. Automedida domiciliaria de presión arterial. Monitorización ambulatoria de presión arterial. Nefropatía diabética.**

#### COMPARISON OF OFFICE BLOOD PRESSURE, SELF-MONITORED BLOOD PRESSURE AND AMBULATORY BLOOD PRESSURE IN TYPE 2 DIABETES WITH DIABETIC NEPHROPATHY

##### SUMMARY

**Background:** Hypertension is common in type 2 diabetes with diabetic nephropathy, and increases the risk of cardiovascular complications and renal chronic insufficiency. The aim of our evaluation in these patients was: a) to study the correlation between office blood pressure (BP), self-monitored (SMBP) and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). b) To study the correlation between these methods and cardiovascular and renal complications.

**Methods:** We studied 60 patients (mean age  $66.7 \pm 9$  years, mean duration of diabetes  $11.3 \pm 7$  years) with arterial hypertension, type 2 diabetes and diabetic nephropathy. Macroangiopathy and echocardiography were recorded. We measured, SMBP and ABPM without modifying the antihypertensive treatment. The white coat phenomenon (WCP) was determined and patients were classified as dippers or non dippers according to their blood pressure diurnal rhythm.

**Results:** Mean glycated haemoglobin was 7,8% and mean serum creatinine  $1.2 \pm 0.5$  mg/dl, 30% of patients had proteinuria and 70% microalbuminuria. The mean number of antihypertensive drugs was  $2.2 \pm 1$ . The mean BP was: Office BP:  $158.2 \pm 24 / 85.3 \pm 9$  mmHg, pulse pressure (PP)  $72.9 \pm 21$  mmHg; SMBP:  $145.4 \pm 18 / 77.5 \pm 7$  mmHg, PP  $67.9 \pm 18$  mmHg and BP in the early morning  $150.2 \pm 20 / 79.9 \pm 9$  mmHg; ABPM: diurnal mean  $138.9 \pm 15 / 74.1 \pm 6$  mmHg, PP  $64.8 \pm 15$  mmHg and BP in the early morning  $146.5 \pm 16 / 78.5 \pm 7$  mmHg. The three techniques showed a good correlation and WCP was detected in 46.7% of patients with SMBP and in 56.7% with ABPM. We found no correlation between BP and macroangiopathy, but an increase of systolic BP in SMBP and ABPM in proteinuric patients were found and correlation between mass left ventricular index (MLVI) and PP in office and systolic BP and PP in SMBP and ABPM was significant. 70% of patients were non dippers, with a higher MLVI.

**Conclusions:** *Decreases in BP in type 2 diabetes with diabetic nephropathy are difficult to maintain despite combinations of different antihypertensive drugs. These patients present an important WCP and worse prognosis data, such as elevation of systolic BP, increased PP, poor night BP fall and a BP rise in the early morning. Also, we can't reduced the BP during 24 hours in an important number of patients. These characteristics can be detected by combining the office BP measurement, SMBP and ABPM. The alternative possibility would be lifestyle modification, appropriate drug combinations and to start treatment at lower levels than those currently used as thresholds (the guidelines for antihypertensive treatment have been drastically shifted in this direction over the past years).*

**Key words:** *Type 2 diabetes. Diabetic nephropathy. Arterial hypertension. Office blood pressure. Blood pressure self-monitoring. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.*

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 supone un importante problema sociosanitario por su elevada incidencia y por su asociación con complicaciones cardiovasculares y renales<sup>1,2</sup>. El número exacto de diabéticos en España es desconocido, pero a través de estudios parciales se calcula que éste puede ser aproximadamente de 2,2 millones, incluyendo un gran número de ellos que desconoce que es diabético<sup>3</sup>. La DM tipo 2 supone el 90% de todos los casos y su incidencia está registrando un incremento importante hasta el punto de que pueda predecirse que su número se duplique en los próximos 10 años<sup>4</sup>.

La hipertensión arterial se asocia de forma habitual con la DM tipo 2, oscilando su prevalencia entre un 71% y un 91% en pacientes mayores de 60 años según presenten normoalbuminuria o proteinuria<sup>5</sup>. La presión arterial (PA) elevada y la hiperglucemia son *malos compañeros* en la diabetes, puesto que aceleran la afectación cardiovascular y el desarrollo de insuficiencia renal<sup>1,6</sup>. Se considera que en sus etapas iniciales un pobre control glucémico es el principal factor de progresión de la enfermedad<sup>7,8</sup> mientras que en fases más avanzadas la hipertensión arterial adquiere una mayor relevancia<sup>9</sup>. Epstein y cols. describen que un 35-75% de las complicaciones cardiovasculares y renales en la DM pueden atribuirse a la hipertensión arterial<sup>6</sup>, y según el estudio MRFIT la hipertensión arterial multiplica el riesgo cardiovascular en 3-4 veces<sup>1</sup>. El desarrollo de nefropatía diabética incipiente o manifiesta, con microalbuminuria o proteinuria, añade un nuevo factor de riesgo que incrementa la aparición de patología cardiovascular y de deterioro de función renal<sup>10,11</sup>. En su evolución constituye la primera causa de entrada en diálisis en distintos países y un 23,1% del total en España<sup>12</sup>.

Para prevenir o retrasar la progresión de estas complicaciones se ha propuesto no solo un control adecuado de la glucemia<sup>7,8</sup> y la dislipemia<sup>13</sup>, sino también un control riguroso de la PA<sup>14-16</sup>, capaz de disminuir la mortalidad cardiovascular<sup>9,17,18</sup>, la progresión de la retinopatía diabética<sup>19</sup>, y de la insuficiencia renal<sup>20,21</sup>. Sin embargo, la hipertensión arterial en la diabetes tipo 2 presenta unas especiales características que complican su manejo: su control es más difícil que en los hipertensos no diabéticos<sup>22,23</sup>, se detecta con frecuencia efecto de bata blanca<sup>24</sup> y se aprecia en un porcentaje elevado de casos un pobre descenso nocturno<sup>25</sup>. Por lo tanto, nos enfrentamos ante la necesidad de un estricto control de la PA en un grupo de pacientes de elevado riesgo con especiales dificultades para conseguir los resultados deseados.

Ante la conveniencia de conocer mejor tanto el grado de control de la PA como sus características en los pacientes con DM tipo 2 y nefropatía diabética, se plantean dos objetivos en nuestro trabajo: en primer lugar, evaluar la concordancia entre la determinación de PA en consulta, la automedida domiciliar de presión arterial (AMPA) y la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas (MAPA); y en segundo lugar, analizar el grado de asociación de cada una de las técnicas con la afectación cardiovascular y renal.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza un estudio analítico cuya población de referencia es el paciente diabético tipo 2, hipertenso y con nefropatía diabética. Los criterios de inclusión son:

—DM tipo 2 definida como intolerancia hidrocarbonada en mayores de 30 años, sin cetosis en el

momento del diagnóstico y no dependiente de insulina al menos en los 6 primeros meses.

—Hipertensión arterial con cifras superiores a 130/85 o en tratamiento antihipertensivo actual.

—Nefropatía diabética definida por la presencia de microalbuminuria o proteinuria acompañada de retinopatía diabética (simple o proliferativa) y ausencia de evidencias clínicas o de laboratorio de otras enfermedades renales o del tracto urinario<sup>16,26</sup>, excluyendo los pacientes con creatinina sérica superior a 3 mg/dl.

Se toma como valor de excreción urinaria de albúmina en cada paciente la media de los valores obtenidos en dos muestras de orina de 24 horas por el método inmunoturbidimétrico. Si la diferencia de los valores entre ambas muestras es mayor del 25% del valor superior o la excreción de creatinina es más baja de lo esperado para su sexo y masa corporal, se recoge una tercera muestra. Esto ha llevado a una muestra adicional en 4 pacientes. Se define microalbuminuria como una excreción urinaria de albúmina entre 30-300 mg/24 horas. Se define proteinuria como una excreción urinaria de albúmina superior a 300 mg/24 h<sup>16,27</sup>.

La población a estudio se obtuvo por un muestreo consecutivo de pacientes visitados de forma simultánea en nuestras Consultas Externas de Nefrología y Endocrinología.

Las variables recogidas fueron:

—Parámetros antropométricos: Índice de masa corporal (IMC) definido como peso seco (en kg) / talla<sup>2</sup> (en metros).

—Determinación de medidas de presión arterial: Sin realizar modificaciones en el tratamiento antihipertensivo se determinaron en cada paciente las cifras de presión arterial según tres métodos: Medida de PA en la Unidad de HTA: la toma de presión arterial se realizó por personal de enfermería mediante esfigmomanómetro de mercurio, en dos visitas separadas por una semana, en el mismo brazo, con el paciente sentado con los brazos descubiertos y situados al mismo nivel del corazón, sin haber fumado, tomado café o alimentos en los 30 minutos previos a la medición, tras 10 minutos de reposo, de acuerdo con las técnicas habituales, anotando la media de tres determinaciones separadas por un intervalo de 5 minutos<sup>28</sup>. Estas determinaciones se realizaron entre las 9 y 11 horas de la mañana.

Monitorización ambulatoria de PA de 24 horas en una jornada de actividad habitual. Se utilizó el método oscilométrico, con un monitor modelo Space-labs 90207 (Space Labs Inc., EE.UU.), programado para realizar lecturas cada 20 minutos durante el período diurno y cada 30 durante el nocturno. Estos períodos se establecieron de forma individualizada

según los horarios de cada paciente. Se rechazaron los registros si se habían perdido más de un tercio de las lecturas. Además de las medias de PA de 24 horas, diurna, nocturna, variabilidad de PA y frecuencia cardíaca, calculamos las medias de PA en tres períodos de 2 horas, antes de desayuno (media matutina), comida (media al medio día) y cena (media vespertina) y por lo tanto antes de las tomas de medicación correspondientes a estos momentos del día.

—Automedida domiciliaria de PA. Se llevó a cabo mediante un tensiómetro digital automático, oscilométrico, modelo OMRON 750 CP. Cada paciente anotó durante una semana seis tomas diarias de PA en domicilio en momentos establecidos y diurnos, dos antes del desayuno, dos antes de la comida y dos antes de la cena, antes de las tomas de medicación correspondientes, separando las tomas en 5 minutos. Descartamos las tomas del primer día y utilizamos la media del resto de tomas como valor de la PA diurna<sup>29</sup> y recogemos las medias de los tres momentos del día en que se realiza la toma, antes del desayuno (media matutina), comida (media al medio día) y cena (media vespertina).

En los tres dispositivos se utilizó un manguito de 12 x 23 cm en los pacientes con una circunferencia del brazo entre 22-32 cm y un manguito de 15 x 30 cm en aquellos con una circunferencia del brazo entre 32-42 cm. Excluimos del estudio los pacientes con una circunferencia del brazo superior a 42 cm y aquellos que presentaban arritmias cardíacas, por la dificultad de los aparatos automáticos para medir correctamente la PA.

—Determinaciones bioquímicas: Se realizaron analíticas rutinarias en sangre y orina. Incluimos hemoglobina glicada y estudio lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL calculado por la fórmula de Friedewald, triglicéridos y apolipoproteína B).

—Constatación del tratamiento hipoglucemiante, antihipertensivo e hipolipemiante.

—Presencia de macroangiopatía incluyendo cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica<sup>30</sup>, según los criterios de la OMS considerados por el «Diabetes Drafting Group»<sup>31</sup>.

Se define la presencia de enfermedad coronaria por:

Historia típica de angina confirmada mediante alteraciones en el ECG, prueba de esfuerzo, coronariografía o gammagrafía miocárdica.

Infarto agudo de miocardio con cambios en el ECG y elevación de enzimas cardíacos o aparición de nueva onda Q patológica.

Revascularización coronaria, incluyendo bypass de arterias coronarias o angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Se define la presencia de enfermedad cerebrovascular por:

Accidente cerebrovascular: historia de enfermedad vascular cerebral y síntomas o signos al menos durante 1 mes.

Accidente isquémico transitorio: historia de isquemia cerebral transitoria con una duración inferior a 24 horas.

Se define la presencia de enfermedad vascular periférica por:

Clínica de claudicación intermitente confirmada por Doppler o arteriografía.

Reparación de aneurisma abdominal.

Revascularización de extremidades inferiores mediante bypass, angioplastia o endarterectomía.

Gangrena o amputación de al menos un dedo por obstrucción arterial.

Determinación de la masa ventricular izquierda mediante ecocardiografía bidimensional en modo M según la fórmula de Devereux y Reichek<sup>32</sup>, calculando el índice de masa ventricular izquierda mediante el cociente masa ventricular izquierda en g dividido por la superficie corporal en m<sup>2</sup>. Definimos hipertrofia de ventrículo izquierdo como un IMVI superior a 120 g/m<sup>2</sup> en varones y superior a 100 g/m<sup>2</sup> en mujeres, y al analizar sus resultados se excluyeron 13 pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica capaz de alterar este parámetro independientemente de los niveles de PA<sup>33</sup>.

—Variables generadas:

Se define como fenómeno de bata blanca (FBB) el hallazgo de diferencias entre PA en consulta y media diurna en AMPA o MAPA mayores o iguales a 20 mmHg de PAS y/o 10 mmHg de PAD<sup>34</sup>. Con las cifras de la MAPA, se definen como *non dipper* a los pacientes con un promedio de reducción de presión arterial sistólica y diastólica entre el día y la noche igual o inferior al 10%<sup>35</sup>.

Análisis estadístico:

La descripción de variables cuantitativas se realiza mediante medias y desviación estándar y de variables cualitativas mediante proporciones con cálculo del intervalo de confianza (IC) del 95%. Se comparan los métodos de determinación de PA analizando las diferencias entre sus medias con la prueba t de Student para datos pareados, según el método propuesto por Bland y Altman<sup>36</sup>, siendo cada paciente testigo de sí mismo. Se realiza la comparación de proporciones mediante la prueba del Chi cuadrado y estudiamos el grado de asociación lineal entre variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se considera significativa una  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó a través del programa SPSS para Windows versión 8.0<sup>®</sup>.

**Tabla I.** Características generales de los pacientes

Parámetro	Valor
Edad (años)	66,7 ± 9
Sexo (Varón/mujer)	53,3 / 47,7%
Años diabetes	11,3 ± 7
Años hipertensión	10,5 ± 7
IMC	31,3 ± 6
Tratamiento diabetes	
- Insulina	51,7%
- Antidiabéticos orales	48,3%
Glucemia (mg/dl)	159 ± 53
Hemoglobina glicada	7,8%
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,5
Microalbuminuria %	70%
Proteinuria %	30%
Colesterol (mg/dl)	196 ± 31
Triglicéridos (mg/dl)	143 ± 63
Colesterol HDL (mg/dl)	48 ± 10
Colesterol LDL (mg/dl)	120 ± 29
APO B (mg/dl)	98,6 ± 35
Hematocrito (%)	41,3 ± 5
Hemoglobina (g/l)	13,8 ± 1,4
Macroangiopatía	34%
- Cardiopatía isquémica	21%
- Enfermedad vascular cerebral	8%
- Arteriopatía periférica	16%

IMC: índice de masa corporal. HDL: high density lipoprotein. LDL: low density lipoprotein. APO B: Apolipoproteína B.

## RESULTADOS

### Características generales de los pacientes

Se completa el estudio en un total de 60 pacientes cuyas características generales se reflejan en la tabla I.

El IMC medio fue elevado, mayor en mujeres (29,5 ± 4 en varones por 32,2 ± 5 en mujeres). Un 73,3% de los pacientes presentaba sobrepeso (IMC > 27), con un 60% de obesidad franca (IMC > 30).

El 78,3% de los individuos mantenía tratamiento hipolipemiente fundamentalmente con estatinas y fibratos, obteniéndose una corrección razonable de la dislipemia a pesar de la obesidad.

La creatinina plasmática fue superior a 1,5 mg/dl en 13 pacientes (22%) y la proteinuria fue superior a 1 g/24 horas en 12 pacientes (20%).

El IMVI medio fue de 117,3 ± 34 g/m<sup>2</sup> en varones (el 40% superior a 120 g/m<sup>2</sup>) y de 102 ± 24 g/m<sup>2</sup> en mujeres (el 55% superior a 100 g/m<sup>2</sup>).

El 34% de los pacientes presentaba datos de macroangiopatía a su inclusión en el estudio.



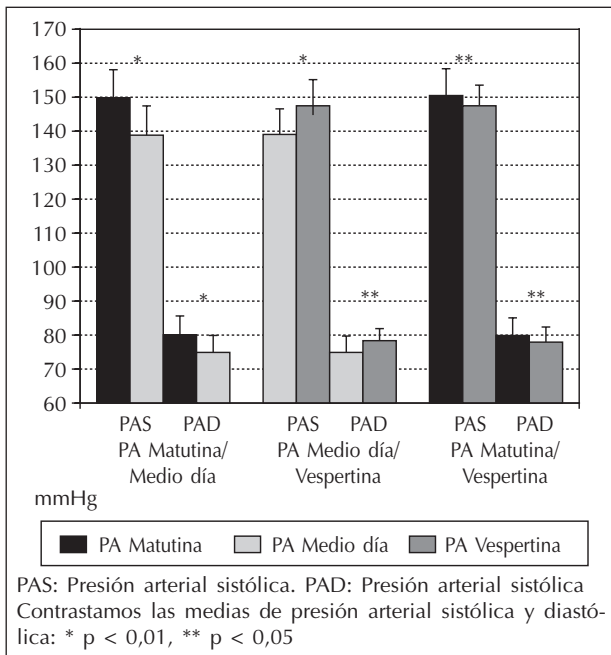


Fig. 1.—Comparación de cifras de presión arterial matutina (media de tomas de PA antes de desayuno), en medio día (media de tomas de PA antes de comida) y vespertina (media de tomas de PA antes de cena) según automedida domiciliaria de presión arterial.

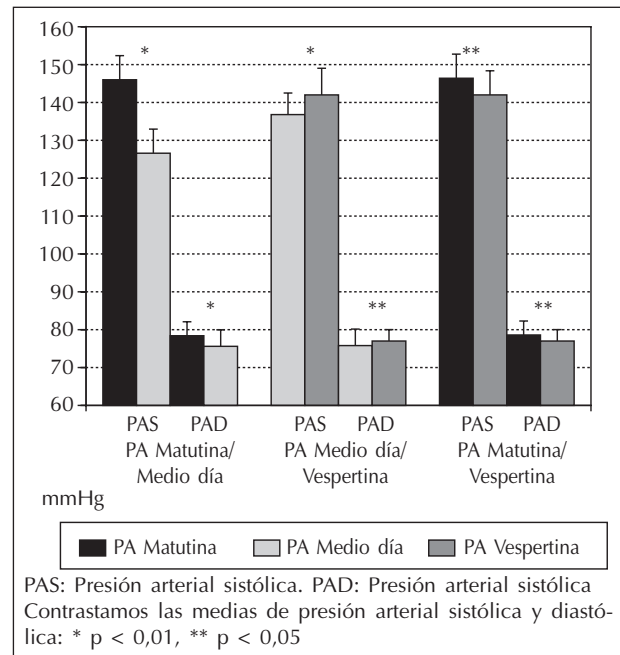


Fig. 2.—Comparación de cifras de presión arterial matutina (media de tomas de PA dos horas antes de desayuno), en medio día (media de tomas de PA dos horas antes de comida) y vespertina (media de tomas de PA dos horas antes de cena) según monitorización ambulatoria de presión arterial.

### Determinación de las cifras de PA según los distintos métodos

Todos los pacientes recibían tratamiento antihipertensivo, con una media de 2,2 ± 1 fármacos y con un 36,7% en los que se combinaban 3 o más fármacos. Se utilizaban IECA o ARA-II en el 90%, calcioantagonistas en el 47%, diuréticos en el 52%, beta bloqueantes en el 15% y otros fármacos en el 15%. En el 65% se distribuían en dos o más tomas al día.

Tabla II. Cifras de presión arterial según los distintos métodos

	PA sistólica	PA diastólica	Presión de pulso mmHg
PA consulta	158,2 ± 24	85,3 ± 9	72,9 ± 21
AMPA			
- Media diurna	145,4 ± 18	77,5 ± 7	67,9 ± 18
MAPA			
- Media 24 horas	137,6 ± 15	72,8 ± 6	64,8 ± 15
- Media diurna	138,9 ± 15	74,1 ± 6	64,8 ± 15
- Media nocturna	131,4 ± 18	66,6 ± 8	64,8 ± 15

AMPA: Automedida domiciliaria de presión arterial. MAPA: Monitorización ambulatoria de presión arterial.

Las cifras de PA y de PP en consulta, AMPA y MAPA se recogen en la tabla II. Considerado el límite de 150/85, el 33,3% presentaba cifras de PA en consulta por debajo de estos valores.

Las cifras de PA obtenidas mediante AMPA y MAPA son más elevadas al levantarse con un descenso significativo al medio día (comparación de medias, datos pareados, entre tomas matutinas y al medio día, p < 0,01 para la PA sistólica y diastólica) y un nuevo incremento significativo al final de la tarde (comparación de medias, datos pareados,

Tabla III. Correlaciones entre las cifras de presión arterial obtenidas por los distintos métodos

	AMPA	MAPA
PAC	PAS: r = 0,73, p < 0,001 PAD: r = 0,52, p < 0,001	PAS: r = 0,69, p < 0,001 PAD: r = 0,42, p < 0,01
AMPA		PAS: r = 0,80, p < 0,001 PAD: r = 0,64, p < 0,001

PAC: Presión arterial clínica. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. AMPA: Automedida domiciliaria de presión arterial. MAPA: Monitorización ambulatoria de presión arterial.

**Tabla IV.** Comparación de medias de presión arterial (datos pareados) obtenidas con los distintos métodos. Consideramos la PA media en consulta, la PA según AMPA y la PA media diurna obtenida según MAPA

	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
PA consulta	158,2 ± 24	85,3 ± 9	158,2 ± 24	85,3 ± 9	—	—
AMPA	145,4 ± 18	77,5 ± 7	—	—	145,4 ± 18	77,5 ± 7
MAPA día	—	—	138,9 ± 15	74,1 ± 6	138,9 ± 15	74,1 ± 6
t-student	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01
Diferencia	12,8 ± 18	7,8 ± 8	19,3 ± 20	11,2 ± 9	6,5 ± 10	3,4 ± 6
IC	(10 ; 16)	(5 ; 9)	(15 ; 22)	(9 ; 13)	(4 ; 8)	(0,5 ; 4)

AMPA: Automedida domiciliaria de presión arterial. MAPA día: Media diurna de presión arterial según monitorización ambulatoria de presión arterial. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. IC: Intervalo de confianza.

entre tomas al medio día y tomas vespertinas, p < 0,01 para la PA sistólica y diastólica). También fue significativo la mayor elevación de PA sistólica y diastólica en las tomas matutinas con respecto a las vespertinas tanto en AMPA (p < 0,05) como en MAPA (p < 0,05). (figs. 1 y 2).

Las cifras de PA según los tres métodos muestran correlación estadística y diferencias significativas, incluyendo diferencia significativa entre la media diurna de AMPA y MAPA (tablas III y IV).

El FBB se produce en 28 pacientes (46,7%, IC 28-60%) según AMPA y en 34 (56,7%, IC 43-72%) según MAPA.

No se registran diferencias significativas en las cifras de PA en los pacientes con y sin datos macroangiopatía. Los pacientes con proteinuria presentan cifras similares de PA en consulta respecto a aquellos con microalbuminuria, y mayor PA sistólica en AMPA y MAPA (fig. 3).

La correlación entre las distintas técnicas de medida de PA y el índice de masa ventricular izquier-

**Tabla V.** Principales correlaciones entre ecocardiograma y tomas de presión arterial.

	PA Consulta			PA AMPA			PA MAPA 24 horas		
	PAS	PAD	PP	PAS	PAD	PP	PAS	PAD	PP
IMVI g/m <sup>2</sup>	NS	NS	r = 0,38	r = 0,37	NS	r = 0,38	r = 0,40	NS	r = 0,46

IMVI: Índice de masa ventricular izquierda determinado por ecocardiografía. AMPA: Automedida domiciliaria de presión arterial. MAPA. Monitorización ambulatoria de presión arterial. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. PP: Presión del pulso. Indicamos NS cuando no registramos correlación significativa; y el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) cuando existe correlación con una p < 0,05.

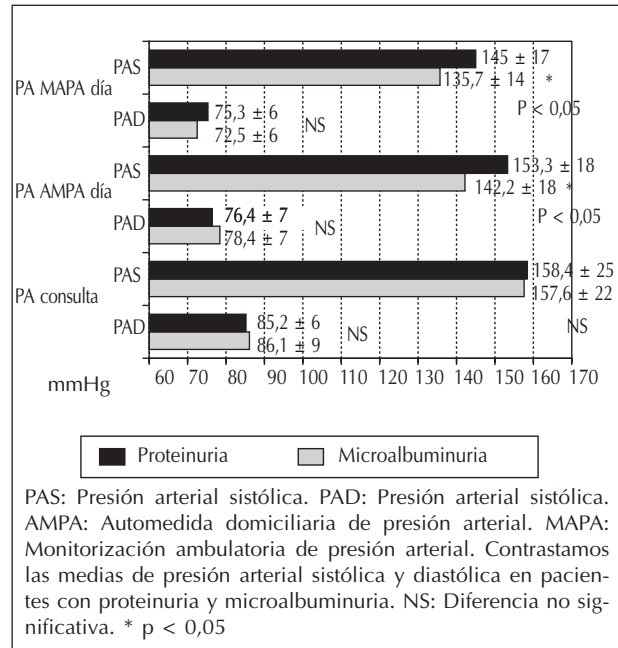


Fig. 3.—Comparación entre las distintas cifras de PA en pacientes con microalbuminuria y con proteinuria.

da por ecocardiografía fue significativa para la PP en consulta y para la PP y la PAS en AMPA Y MAPA, no siendo significativa para la PA sistólica en consulta ni para la PA diastólica en ninguna de las determinadas (tabla V).

El porcentaje de pacientes *non dipper* fue elevado, del 70%. La media de descenso nocturno fue de 8 ± 13 mmHg para la PA sistólica y de 7,6 ± 7 mmHg para la PA diastólica. No se aprecian diferencias significativas según el sexo: en varones el descenso medio fue de 8,1 ± 11 / 8,0 ± 13 mmHg para la PA sistólica y diastólica y en mujeres fue de 7,1 ± 7 / 8,2 ± 7 mmHg. Contrastando las distintas variables entre el grupo de hipertensos *dipper* y *non dipper*, se aprecian diferencias significativas en el índice de masa ventricular izquierda según ecocardiograma (tabla VI).

## DISCUSIÓN

El paciente con DM tipo 2 y nefropatía diabética presenta un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares y de deterioro de la función renal. Para prevenir o retrasar la aparición de estas complicaciones es fundamental el control de la hipertensión arterial, que se asocia de una forma prácticamente constante<sup>21,37</sup>. Su manejo es difícil, y para conocer

**Tabla VI.** Diferencias entre pacientes *dipper* y *non dipper*.

	<i>Non dipper</i>	<i>Dipper</i>	P
Edad	67,8 ± 10	64,3 ± 9	NS
Sexo	56,6% / 43,4%	51% / 49%	NS
IMC	31,2 ± 6	31,4 ± 5	NS
PA consulta	159,1 ± 24 / 86,2 ± 8	158 ± 26 / 84±12	NS
PA media AMPA	145,2 ± 17 / 76,6 ± 6	145,6 ± 22 / 79,4 ± 8	NS
- PA matutina	150,1 ± 20 / 79,1 ± 6	151,2 ± 26 / 80,1 ± 6	NS
PA MAPA			
- PA media 24 horas	139,2 ± 16 / 73,2 ± 6	135,5 ± 14 / 72,2 ± 6	NS
- PA media diurna	139,8 ± 16 / 73,7 ± 6	138,1 ± 16 / 75,4 ± 6	NS
- PA matutina	146,7 ± 16 / 79,1 ± 9	146,2 ± 18 / 78,2 ± 8	NS
- PA media nocturna	137,7 ± 17 / 68,5 ± 7	118,0 ± 11 / 62,1 ± 7	P < 0,001 / P < 0,05
- Variabilidad PA media 24 horas	11,4 ± 2	12,7 ± 4	NS
- Frecuencia cardíaca media 24 horas	71 ± 10	74 ± 10	NS
Cardiopatía isquémica	22%	21%	NS
Macroangiopatía	35%	33%	NS
Índice MVI g/m <sup>2</sup>	122 ± 26	105 ± 22	P < 0,05

IMC: Índice de masa corporal. AMPA: Automedida domiciliar de presión arterial. MAPA. Monitorización ambulatoria de presión arterial. MVI: Masa ventricular izquierda determinada por ecocardiografía.

con más detalle sus características consideramos importante complementar la toma de PA en consulta con dos técnicas ampliamente reconocidas y estandarizadas: la AMPA y la MAPA.

Los objetivos estrictos de control de PA, más bajos que en los pacientes no diabéticos, son difíciles de alcanzar. La importante afectación de la pared vascular, la alteración neurohumoral y la alteración renal reducen la eficacia del tratamiento antihipertensivo, menor que en los pacientes no diabéticos<sup>22,23</sup>. En nuestro trabajo, la media de PA en consulta es de 158,2 / 85,3 mmHg, con un 33% menor de 150/85, a pesar de que en el 36,7% de los casos se combinaban 3 o más fármacos. En un amplio estudio como el UKPDS, con menor afectación vascular y renal, se consiguen unas medias de Pa de 144/82 mmHg en el grupo de estricto control, con un 56% por debajo de 150/85, administrándose en un 29% tres o más fármacos<sup>38</sup>. Debido a esta dificultad, se plantea el dilema de hasta dónde llegar en nuestra actuación terapéutica en pacientes con DM tipo 2 e hipertensión sistólica acusada. Aunque en algunos consensos se proponen objetivos intermedios de PA sistólica en estos casos<sup>16</sup>, no existe un valor umbral por debajo del cual se prevenga de forma plena la incidencia de complicaciones. Cualquier reducción de los niveles de PA elevados presumiblemente ofrecerá beneficios, no apreciándose curva J ni U en los estudios UKPDS<sup>9</sup> ni en el HOT<sup>39</sup>. Así una reflexión válida puede ser buscar el descenso de la PA sistólica mientras sea buena la tolerancia del paciente. Sa-

bemos que es difícil mantener reducciones de las concentraciones de glucosa y de PA incluso utilizando múltiples agentes farmacológicos que en estudios a corto plazo dan buenos resultados. El grado en que podemos alcanzar estos objetivos depende fundamentalmente de tres factores: la capacidad de modificar el estilo de vida, la intensidad del tratamiento (con múltiples fármacos y probables efectos secundarios) y el nivel de estas variables al inicio del tratamiento. Así, Toumelin y cols.<sup>40</sup> describen que el control de la PA depende de su valor inicial, de la edad, del IMC y de la hemoglobina glicada. Por lo tanto, una posible alternativa sería iniciar el tratamiento precozmente, a niveles menores que los habitualmente empleados como umbral, dirección que han tomado en los últimos años las guías para el control de la glucemia y de la PA, tratando de prevenir o retrasar al máximo la aparición de arteriosclerosis y afectación de órganos diana<sup>41</sup>. A pesar de estas evidencias es preocupante la forma en que estos pacientes son manejados hasta alcanzar etapas avanzadas de insuficiencia renal, siendo habitual el mal control glucémico y de PA<sup>42</sup>.

Los valores de PA obtenidos por estos tres métodos muestran buena correlación entre sí (tabla III), valores más elevados en la determinación en consulta respecto a las tomas ambulatorias y en la AMPA respecto a la MAPA (tabla IV) y un porcentaje importante de FBB. La PA según AMPA y MAPA se correlaciona mejor con la repercusión clínica y la evolución de los pacientes que la PA en consulta<sup>43,44</sup> y



recientemente se ha descrito que la PA domiciliar predice la progresión de la nefropatía diabética mejor que las mediciones en consulta<sup>45</sup>. En nuestro grupo de pacientes previamente seleccionados no se encuentran diferencias en la afectación clínica dependiente de la macroangiopatía según las distintas cifras de PA, aunque sí una mejor correlación de las tomas ambulatorias con el índice de masa ventricular izquierda y una PA ambulatoria más elevada en los pacientes con proteinuria respecto a los pacientes con microalbuminuria. Estos datos sugieren que la PA obtenida por AMPA y MAPA refleja con mayor exactitud la PA real, aspecto a considerar en este grupo de pacientes tratados con múltiples fármacos, pudiendo considerar objetivos de PA en consulta intermedios en aquellos que presenten un buen control ambulatorio.

Es importante destacar la detección de una serie de características de la hipertensión arterial que añaden un peor pronóstico. La principal dificultad, más frecuente en el paciente diabético respecto al no diabético<sup>22</sup>, se aprecia en el control de la PA sistólica, con elevación de la PP. Aunque no existe un valor límite consensuado para la PP, valores superiores a 62-65 mmHg pueden considerarse elevados<sup>46</sup>, encontrándose una PP > 65 mmHg en el 63,3% de los casos. La elevación predominante de la PA sistólica y de la PP es un reflejo de la afectación de la pared arterial con arteriosclerosis y se correlaciona con una mayor afectación cardiovascular<sup>47</sup>. En este sentido, cabe remarcar que se detecta una correlación entre la PP con consulta y la PA sistólica y la PP en AMPA y MAPA con el índice de masa ventricular izquierda (tabla V).

Por otra parte, el 70% de los pacientes presentan un pobre descenso nocturno, etiquetándose como *non dipper*. Los factores fisiopatológicos responsables del pobre descenso nocturno de presión arterial en la nefropatía diabética son probablemente multifactoriales. La afectación de la pared vascular, la retención latente de líquidos<sup>48,49</sup> y la disfunción automática cardíaca y neurohumoral<sup>50,51</sup> pueden jugar un papel importante en este fenómeno. El paciente *non dipper* presenta mayor repercusión orgánica y tendencia a una más rápida progresión de su nefropatía diabética<sup>25,52-54</sup>, y aunque en nuestros pacientes, con nefropatía, afectación vascular importante y en tratamiento con distintos fármacos, no apreciamos una mayor afectación cardiovascular, la existencia de un índice de masa ventricular izquierda significativamente más elevado en los *non dipper* sugiere una mayor repercusión orgánica en ellos. Estos mismos factores pueden ser determinantes de que no encontremos diferencias en la frecuencia cardíaca ni en el descenso nocturno en dependencia

del sexo (está descrito un menor descenso nocturno en las mujeres)<sup>55</sup>.

Finalmente, las cifras de PA obtenidas por AMPA y MAPA antes de la toma de medicación antihipertensiva en las primeras horas del día están marcadamente elevadas, tanto en pacientes *dipper* como *non dipper*. Posteriormente presentan un buen descenso con la toma de fármacos y se detecta nuevamente un incremento significativo de la PA al final de la tarde. Este dato, junto con la elevada frecuencia de pacientes *non dipper*, sugiere que los fármacos administrados no cubren de forma adecuada las 24 horas a pesar de distribuirlos en varias tomas, y por otra parte añadiría un nuevo factor de peor pronóstico a la hipertensión arterial, ya que es en las primeras horas de la mañana cuando es mayor el riesgo de eventos cardiovasculares.

Podemos concluir que el control de la hipertensión arterial en el paciente con DM tipo 2 y nefropatía diabética es difícil de conseguir a pesar de la combinación de distintos fármacos antihipertensivos. Las determinaciones ambulatorias se correlacionan mejor con la afectación sistémica que las tomas ocasionales en consulta, y detectan un importante porcentaje de FBB. La hipertensión arterial presenta datos de mayor agresividad como sería una elevación a expensas principalmente de la PA sistólica, una presión del pulso elevada, un pobre descenso nocturno y unas cifras elevadas en las primeras horas de la mañana. Estas características suponen una dificultad añadida en su manejo y pueden ser detectadas combinando las tomas en consulta con la AMPA y la MAPA. En su control, debemos considerar la modificación del estilo de vida, una adecuada combinación de fármacos distribuidos en varias tomas y un inicio precoz del tratamiento con umbrales de PA más bajos de los habitualmente utilizados, orientación que han tomado con rigor las guías de tratamiento antihipertensivo en los últimos años. A pesar de ello, debemos ser conscientes de que en un número importante de pacientes no conseguimos controlar de forma adecuada la PA durante las 24 horas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, others risk factors, and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 434-44, 1993.
2. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C: Similar risk of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 4: 859-63, 1989.
3. Goday A y Serrano Ríos M: Epidemiología de la Diabetes Mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 102: 306-15, 1994.

4. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P: The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med* 14 (Supl. 5): S1-S5, 1997.
5. Epstein M, Sowers R: Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 19: 403-18, 1992.
6. Epstein M: Diabetes and hypertension: the bad companions. *J Hypertens* 15 (Supl. 2): S55-S62, 1997.
7. UK Prospective Diabetes Study Group: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405-12, 2000.
8. Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Onuma T, Tohjima T, Kawamori R: Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 21: 116-20, 1998.
9. UK Prospective Diabetes Study Group: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321: 412-9, 2000.
10. Dinneen S, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 157: 1413-8, 1997.
11. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-60, 1984.
12. Amenábar JJ, García-López F, Robles NR, Saracho R: Comité de Registro de la SEN. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología correspondiente al año 1998. *Nefrología* 20 (Supl. 6): 34-42, 2000.
13. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 23 (Supl. 1): S32-S42, 2000.
14. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157: 2413-46, 1997.
15. The Guidelines Subcommittee of the World Health Organization-International Society of Hypertension: Guidelines for the management of Hypertension. *J Hypertension* 17: 151-83, 1999.
16. Sociedades Españolas de Diabetes, Endocrinología, Medicina Familiar y Comunitaria y Nefrología: Guía de actuación clínica. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología* 17: 467-74, 1997.
17. Estacio RO, Schrier RW: Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Trial. *Am J Cardiol* 82 (Supl. 9): S9-S14, 1998.
18. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigator: Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253-9, 2000.
19. Poulsen PL, Bek T, Ebbelohj E, Hansen KW, Mogensen CE: 24-h ambulatory blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetologia* 41: 105-10, 1998.
20. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 353: 617-22, 1999.
21. Breyer J, Bain R, Evans J, Nahman N, Lewis E, Cooper M, McGill J, Berl T, The Collaborative Study Group: Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 50: 1651-8, 1996.
22. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 276: 1886-92, 1996.
23. Brown MJ, Castaigne A, Leeuw PW, Mancia G, Palmer CR, Rosenthal T, Ruilope LM: Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension* 35: 1038-42, 2000.
24. Flores L, Recasens M, Gomis R, Esmatjes E: White coat hypertension in type 1 diabetic patients without nephropathy. *Am J Hypertens* 13: 560-3, 2000.
25. Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O, Palou M, Czerniak E, Bredin C, Belmejdoub G: The impact of dipper and non-dipper characteristics in the fluctuation of arterial blood pressure. A study of a population of 484 diabetic patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 93: 969-73, 2000.
26. Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F, Nielsen B, Larsen S: Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 41: 758-62, 1992.
27. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM: Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int* 49 (Supl. 55): S81-S84, 1996.
28. MacMahon S, Peto R, Cutler JR, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbot R, Godwin J, Pyer A, Stamler J: Blood pressure, stroke and coronary heart disease: Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-74, 1990.
29. Pascual O, Bezos A, Martín C, Nadal MJ, Gil L, Magro R: Automeida de la presión arterial en el diagnóstico y control de la hipertensión arterial. *Hipertensión* 13: 120-8, 1996.
30. Rius F, Pizarro E, Castells I, Salinas I, Sanmartí A, Romero R: Renal function changes in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 49 (Supl. 55): S88-S90, 1996.
31. Diabetes Drafting Group (1985): Prevalence of small vessel disease in diabetic patients from 14 centres: The World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 28: 615-40, 1985.
32. Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 55: 613-8, 1977.
33. Gosse P, Guez D, Guéret P, Dubourg O, Beauchet A, De Cordoue A, Barrandon S: Control de calidad del ecocardiograma centralizado en un estudio multicéntrico de regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión. *Ibero-american J Hypertens* 3: 338-42, 1998.
34. Myers MG, Reeves RA: White coat phenomenon in patients receiving antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 4: 844-9, 1991.
35. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C: Dipper versus non dipper. *J Hypertens* 9 (Supl. 8): S42-S44, 1991.
36. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1: 307-10, 1986.
37. Parving H, Jacobsen P, Rossing K, Smidt U, Hommel E, Rossing P: Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 49: 1778-82, 1996.
38. UK Prospective Diabetes Study Group: Thigh blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 317: 703-12, 1998.
39. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351: 1755-62, 1998.

40. Le Toumelin P, Nguyen C, Laurent S, Franc S, Modigliani E, Krivitzky A, Huet B, Cohen R: Evaluation de la prise en charge de l'HTA dans une population de patients diabétiques (de type 2) suivis en hospitalisation. *Arch Mal Coeur Vaiss* 93: 959-62, 2000.
41. Toumilehto J: Controlling glucose and blood pressure in type 2 diabetes. Starting treatment earlier may reduce complications. *BMJ* 321: 394-5, 2000.
42. Lorenzo V, Martín-Urcuyo B: Análisis epidemiológico del incremento de insuficiencia renal terminal asociada a diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología* 20 (Supl. 5): 77-81, 2000.
43. Bauduceau B, Genes N, Chamontin B, Vaur L, Renault M, Etienne S, Marre M: Ambulatory blood pressure and urinary albumin excretion in diabetic (non-insulin-dependent and insulin-dependent) hypertensive patients: relationships at baseline and after treatment by the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril. *Am J Hypertens* 11: 1065-73, 1998.
44. Asmar R, Zanchetti A: Directrices para el uso de la auto-monitorización de la tensión arterial: informe de la primera conferencia internacional de consenso. *J Hypertens*, edición española 4:137-52, 2000.
45. Rave K, Bender R, Heise T, Sawicki PT: Value of blood pressure self-monitoring as a predictor of progression of diabetic nephropathy. *J Hypertens* 17: 597-601, 1999.
46. Black HR, Zanchetti A, editores: Reports of the Systolic and Pulse Pressure (SYPP) Working Group. *J Hypertens* 17 (Supl. 5): 1-63, 1999.
47. Benetos A: La presión del pulso como factor predictivo del riesgo cardiovascular. *Med Clin Bar* 1: 24-6, 2000.
48. Mulec H, Blohmé G, Kulleberg G, Nyberg G, Björk S: Latent overhydratacion and nocturnal hypertension in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 38: 216-20, 1995.
49. Cusaro C, Zamboni G, Chiarinotti D, Cadario F, Allochis G, Fortina A, Verzetti G: 24 hour arterial pressure in insulin-dependent diabetic and non-insulin-dependent diabetics with preserved renal function. *Minerva Urol Nefrol* 51: 143-8, 1999.
50. Hansen H, Rossing P, Tarnow L, Nielsen f, Jensen B, Parving H: Circadian rhythm of arterial blood pressure and albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 50: 579-85, 1996.
51. Van Ittersum FJ, Spek JJ, Praet IJ, Lambert J, Ijzerman RG, Fischer HR, Nikkels RE, Van Bortel LM, Donker AJ, Stehouwer CD: Ambulatory blood pressure and autonomic nervous function in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 326-32, 1998.
52. Sturrock ND, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H: Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associates with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabetec Med* 17: 360-4, 2000.
53. Farmer CK, Goldsmith DJ, Quin JD, Dallyn P, Cox J, Kingswood JC, Sharpstone P: Progression of diabetic nephropathy. Is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level? *Nephrol Dial Transplant* 13: 635-9, 1998.
54. Sturrock NDC, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H: La pérdida del ritmo circadiano de la presión arterial y la alteración renal se asocian a un incremento de la mortalidad en la diabetes mellitus. *Diab Med*, edición española 1: 31-6, 2000.
55. Mallion JM, Baguet JP, Siché JP, Tremel F, De Gaudemaris R: Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 17: 585-95, 1999.