

UNIVERSIDAD DE GRANADA



Tesis Doctoral

**Análisis de la Complejidad del Perfil Glucémico como
Predictor de la Evolución a Diabetes Mellitus tipo 2**

María del Carmen Rodríguez de Castro

Octubre de 2015

Gf kqt<Wpkxgtukf cf "f g'I tpcfc0Vguku'F qevqtcrnu
Cwqtc<O ct'f'f gri'Ecto gp'Tqf t'f| 'Ecwtq
KUDP < 9: /: 6/; 347/82: /5
WTK'j wr <lj f rj) cpf rg0gvB26: 3165238

Análisis de la Complejidad del Perfil Glucémico como Predictor de la Evolución a Diabetes Mellitus tipo 2



Tesis Doctoral

Programa de Doctorado de Medicina Interna
Departamento de Medicina
Universidad de Granada

Trabajo realizado en el Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Móstoles (Madrid)

AUTORA:

María del Carmen Rodríguez de Castro

DIRECTORES:

Dr. Manuel Varela Entrecanales

Dr. Javier Gómez Jiménez



Universidad de Granada



Como Director de la Tesis y hasta donde mi conocimiento alcanza el trabajo ha sido realizado por el/la doctorando/a bajo mi dirección y se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones. Así mismo, el trabajo reúne todos los requisitos de contenido, teóricos y metodológicos para ser admitido a trámite, a su lectura y defensa pública, con el fin de obtener el referido Título de Doctor, y por lo tanto AUTORIZO la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 99/2011, de 28 de enero,

As Thesis Supervisor, to the best of my knowledge the work has been undertaken by the doctoral candidate, under my directorship, and authors' citation rights have been duly respected when referring to others' results or publications. The work fulfils all of the requirements necessary, in terms of theoretical and methodological content, for its submission and public defense, with a view to obtaining the Title of Doctor. I therefore AUTHORIZE the presentation of the aforementioned Thesis, to be defended and upheld in accordance with the Royal Decree 99/2011 of 28th January,

Granada, Noviembre,2015

Director/es de la Tesis (s)

Fdo./: Dr: Varela Entrecañales, Manuel

Fdo: Dr: Francisco Javier Gómez Jiménez

SR. COORDINADOR DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA

Manuel Varela Entrecanales, Jefe de Sección del Hospital Universitario de Móstoles

CERTIFICO:

Que Dña. María del Carmen Rodríguez de Castro ha realizado el trabajo "Análisis de la Complejidad del Perfil Glucémico como Predictor de Evolución a Diabetes Mellitus tipo 2" bajo mi dirección, durante los años 2011 a 2015, en el ámbito del Proyecto FIS 11/0811: "La complejidad del perfil glucémico como predictor de la evolución a diabetes mellitus tipo 2".

La tesis representa un trabajo original y aporta información novedosa y potencialmente relevante desde el punto de vista clínico.

Considero que tiene solidez, rigor y originalidad como para ser presentada como Tesis en un Tribunal de Doctorado.

Móstoles, a 19 de octubre de 2015



Manuel Varela Entrecanales
Servicio de Medicina Interna

A mis padres, mis grandes maestros.

A mi esposo, siempre a mi lado.

*A mis hijos, símbolo de renovación, y estímulo
constante en mi vida.*

A mis pacientes.

Y a todos aquellos que me han ayudado.

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Manuel Varela el enseñarme a mirar lo de siempre de una forma diferente.

A los Dres. Castillo Garzón y Gómez Jiménez, sin cuyo acicate no habría podido desarrollar esta tesis doctoral.

A la Dra. Blanca San José Montano (Bibliotecaria/Documentalista del Hospital Universitario de Móstoles), sin cuya orientación en los temas de documentación me hubiera visto perdida, y Miriam (auxiliar de la Biblioteca del Hospital Universitario de Móstoles) por su inestimable ayuda en la recuperación de archivos y documentos fundamentales.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Móstoles (Dr. Ruiz Galiana como Jefe de Servicio, y al resto de médicos), por el apoyo a toda la investigación que se desarrolla en el Servicio.

A los miembros de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del Hospital Universitario de Móstoles, los Dres. Vigil Medina y Lopez Jiménez, por el apoyo incondicional a este proyecto.

A las Enfermeras de la Unidad de Diabetes, Fátima y María José, sin cuya ayuda este trabajo no habría podido realizarse.

A la Dra. Condés por su ayuda inestimable, en el tratamiento estadístico de los datos.

Mi agradecimiento también va dirigido a todos los componentes del Servicio de Análisis Clínicos, esenciales para el desarrollo de estudios de investigación en el hospital, en especial a Santiago y a Diana.

Tampoco puedo olvidar a las Secretarias de Medicina Interna, Pilar, Rocío, María José, ni a la Auxiliar de la consulta, Toñi, por el trabajo ímprobo realizado, para conseguir la documentación de cada paciente a la hora de realizar este estudio.

Finalmente, quiero agradecer a mis compañeros del proyecto FIS en el que se ha desarrollado este estudio, y a las personas con cuya ayuda desinteresada y trabajo silencioso han podido dar forma a la maquetación, edición y presentación final de este proyecto, sin cuya aportación, todo él tendría un aspecto muy diferente.

María del Carmen Rodríguez de Castro

Índice general

Agradecimientos	xiii
Lista de figuras	xviii
Lista de tablas	xxi
Lista de acrónimos	xxiii
Resumen	xxv
1 Introducción	1
1.1 Fisiología de la glucorregulación	1
1.1.1 Dinámica de la glucosa	3
1.2 Disglucemia	3
1.2.1 Fisiopatología de la disglucemia: el camino a la DM tipo 2	5
1.2.2 Mecanismos de daño de la disglucemia	7
1.3 Métodos de estudio de la disfunción del sistema glucorregulador	9
1.3.1 Medidas estáticas: medidas de <i>exposición glucémica</i>	9
1.3.2 Medidas de la dinámica de la glucosa	11
1.3.3 Nuevos sistemas de medida: <i>análisis de la complejidad</i>	15
1.4 Introducción a dinámicas no lineales	17
1.5 Análisis de complejidad de series temporales	22
1.6 Necesidad de nuevos desarrollos	24
2 Hipótesis y objetivos	27
2.1 Hipótesis de estudio	27
2.2 Objetivos	27
2.2.1 Objetivo principal	27
2.2.2 Objetivos secundarios	27
3 Material y métodos	29
3.1 Financiación	29
3.2 Diseño	29

3.3	Sujetos de estudio	29
3.4	Criterios de inclusión	29
3.5	Criterios de exclusión	30
3.6	Protocolo de estudio	30
3.7	Glucometría continua	31
3.7.1	Obtención de los datos de la glucometría	31
3.8	Variables analizadas	32
3.9	Análisis de la Complejidad	32
3.10	Análisis estadístico	36
3.11	Evento diagnóstico	37
3.12	Seguimiento	37
3.13	Comité de ética y consentimiento informado	37
3.14	Revisión bibliográfica realizada	38
4	Resultados	39
4.1	Análisis de la muestra	39
4.1.1	Pacientes incluidos	39
4.1.2	Pacientes excluidos	41
4.2	Análisis de correlaciones de DFA a la entrada del estudio	41
4.3	Análisis de supervivencia	43
4.3.1	Análisis Univariante	44
4.3.2	Análisis Multivariante	44
4.3.3	Análisis de componentes principales	45
5	Discusión	47
5.1	Puntos débiles del estudio	51
5.2	Líneas de futuro	52
6	Conclusiones	55
	Anexos	56
A	Consentimiento informado	59
B	Hoja de inclusión	63
C	Hoja de revisión clínica	65
D	Comisión de Investigación	67
E	Comisión de Ética de Investigación Clínica	69

F Curriculum vitae	71
G Artículos ligados a la tesis	79
H Algoritmo de DFA	85
I Complexity at the bedside	95
Bibliografía	97

Índice de figuras

1.1	Octeto ominoso	6
1.2	Pérdida de función de la célula β	7
1.3	Sensor subcutáneo de glucosa insertado en el abdomen	11
1.4	Glucometría de 24 horas en paciente sano	12
1.5	Glucometría de 24 horas en paciente diabético	12
1.6	Variabilidad glucémica	13
1.7	Representaciones de series reales de glucosa	16
1.8	Escala fractal y autosimilitud	20
1.9	Autosimilitud en el espacio y en el tiempo	21
1.10	Pérdida de complejidad en el paciente diabético	25
3.1	Serie con una ventana temporal	33
3.2	Serie con dos ventanas temporales	34
3.3	Serie con cuatro ventanas temporales	34
3.4	Serie con ocho ventanas temporales	35
3.5	Escala logarítmica que muestra el DFA de una serie	35
3.6	Escala logarítmica del DFA de dos series	36
4.1	Curva de <i>Kaplan Meier</i>	43
4.2	Diferencias en supervivencia entre cuartiles	43
4.3	Biplot del análisis de componentes principales	46
B.1	Primera página de la hoja de inclusión de pacientes.	63
B.2	Segunda página de la hoja de inclusión de pacientes.	64
C.1	Primera página de la hoja de revisión de pacientes.	65
C.2	Segunda página de la hoja de revisión de pacientes.	66
D.1	Informe de la Comisión de Investigación.	67
E.1	Informe del Comité Ético de Investigación Clínica.	69
H.1	Representación de ventanas temporales	88

H.2 Representación gráfica de DFA	92
I.1 Captura de pantalla de la página web	95

Índice de tablas

1.1	Criterios diagnósticos de la disglucemia	4
1.2	Criterios diagnósticos del sd. metabólico	5
1.3	Principales referencias para el uso de Hb glicada	10
1.4	Referencias de comportamiento fractal	22
4.1	Características de los pacientes	40
4.2	Pacientes incluidos y excluidos	41
4.3	Análisis de correlaciones de DFA	42
4.4	Correlaciones entre las distintas variables	42
4.5	Variables dependientes para el desarrollo de DM2	44
4.6	Análisis de supervivencia de Cox	45
4.7	Peso de cada variable	46
4.8	Riesgo proporcional de Cox de aparición de DM2	46

Lista de Acrónimos

DM	Diabetes mellitus
DM 2	Diabetes mellitus tipo 2
SM	Síndrome metabólico
ITG	Intolerancia a la glucosa
GBA	Glucemia basal alterada
TOG	Tolerancia oral a la glucosa
TTOG	Test de tolerancia oral a la glucosa
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HOMA	Índice de resistencia insulínica o evaluación del modelo homeostático - <i>homeostasis model assessment</i>
ADA	Asociación Americana de Diabetes
OMS	Organización Mundial de la Salud
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
VG	Variabilidad glucémica
MAGE	Media de la amplitud de las excursiones glucémicas <i>mean amplitude of glucose excursion</i>
DS	Desviación estándar
CV	Coficiente de variabilidad
CGMS	Monitorización continua de glucose - <i>continuous glucose monitoring system</i>
MCG	Monitorización continua de glucosa
DFA	Análisis de fluctuación de tendencias - <i>detrended fluctuation analysis</i>
EPI-GFR	Tasa de filtrado glomerular - <i>Glomerular filtration rate</i>

c-HDL Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

ECV Enfermedad cardiovascular

PGA Productos de glicosilación avanzada

DPP Estudio de prevención de la diabetes - *diabetes prevention program*

CONGA Acción glucémica general continua neta

MDD Media de las diferencias diarias de glucemia

El desarrollo de hiperglucemia en la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) es un *continuum*, desde la más estricta normalidad hasta la patología manifiesta. Cuando se alcanzan los criterios diagnósticos, la función beta-insular está ya gravemente deprimida y el riesgo vascular instaurado. Se necesitan, pues, herramientas sensibles que se adelanten a la capacidad de detección que nos ofrecen los métodos diagnósticos actuales. La dinámica de la glucosa, entendida como el cambio de los valores de glucemia a lo largo del tiempo, aporta información muy precoz sobre la disfunción del sistema glucorregulador. Las medidas de variabilidad glucémica también lo hacen pero no tienen en cuenta la secuencialidad o memoria de la serie, que es un dato clave en los sistemas homeostáticos. Las nuevas métricas de análisis de complejidad, derivadas del análisis de dinámica no lineal, constituyen un instrumento muy potente para explorar sistemas complejos en equilibrio dinámico. Además nos permiten desentrañar la información codificada que contienen las series de glucosa sobre el funcionamiento del sistema glucorregulador, así como analizar la pérdida de complejidad que se produce en dicho sistema biológico cuando va sufriendo un deterioro progresivo. En la presente Tesis Doctoral hemos utilizado el Análisis de Fluctuaciones con Corrección de Tendencias, en inglés *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA), como herramienta de estudio y diagnóstico del sistema glucorregulador.

Objetivo Analizar el proceso fisio-patológico que conduce a la DM 2, desde las fases más iniciales, utilizando las nuevas herramientas derivadas de la dinámica no lineal, y estudiar el valor pronóstico de la complejidad del perfil glucémico, como predictor de la evolución a DM 2, en pacientes con riesgo aumentado de desarrollarla.

Método Se ha realizado un estudio prospectivo observacional, durante 3 años donde se han estudiado 206 pacientes adultos con riesgo de desarrollar DM2. Los criterios de inclusión fueron una hemoglobina glicosilada $> 5\%$ y al menos uno de los siguientes criterios: *a)* hipertensión arterial esencial, *b)* índice de masa corporal $\geq 30 \text{ Kg} / \text{m}^2$, o *c)* tener un pariente de primer grado con un diagnóstico de DM 2.

A la entrada del estudio se les realizó una glucometría continua de 24 horas, implantando un dispositivo de monitorización continua de la glucosa intersticial, a partir de la cual se calculó la complejidad del perfil glucémico (estimada con DFA). Los pacientes

fueron seguidos con visitas clínicas cada 6 meses y realización de las pruebas complementarias habitualmente usadas en clínica. Se consideró evento diagnóstico a la aparición de un criterio diagnóstico de DM 2 según los criterios vigentes de la ADA. Se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados El seguimiento medio fue de 18 meses y se registraron 18 eventos. La DFA se comportó como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de DM 2, con diez eventos en el cuartil superior versus uno en el inferior (*log rank test* Chi cuadrado 9, $df = 1$, $p = 0,003$). En un modelo de Cox, el riesgo de DM 2 aumentó 3.14 veces por cada aumento de 0.1 unidades de DFA. DFA mostró una correlación positiva, estadísticamente significativa, con las variables implicadas en el riesgo de desarrollar DM 2 habitualmente usadas en clínica, tanto las dependientes de hiperglucemia (glucemia basal y HbA1c), como las dependientes de dinámica (estimada con MAGE), aunque frente a ésta, DFA mostró una mayor potencia predictiva.

Conclusiones

1. La complejidad del perfil glucémico (estimada con DFA) predice la evolución a diabetes.
2. DFA se correlaciona con todas las variables de medida de disfunción del sistema glucorregulador más habituales en el uso clínico diario.
3. DFA (complejidad) es superior a MAGE (variabilidad glucémica) para estudiar las fases iniciales de disfunción del sistema glucorregulador.

El análisis de complejidad del perfil glucémico puede ser de gran ayuda para caracterizar precozmente pacientes en riesgo de desarrollar DM2.

Abstract

The development of hyperglycemia in diabetes mellitus type 2 (DM 2) is progressive, from normal conditions to obvious pathology. By the time the criteria for diagnosis are present the beta cells have been drastically reduced and a risk of vascular damage is present. Sensitive tools are needed that improve on the detection capacity of current diagnosis methods. The dynamics of glucose fluctuations, understood as changes in glycemia levels over time, provides very early information about the disfunctioning of the glucose regulation system. This is also true of measurements showing changes in glyce-mic levels but they do not take into account the sequentiality or pattern of the series, which is key in homeostatic systems. The new complexity analysis metrics, based on the analysis of non-linear behaviour, are a very powerful instrument with which to explore complex systems whose balance is changing. They also enable us to unravel coded information contained in the glucose about how the glucose regulation system is working and to analyse the loss of complexity in this biological system as it gradually deteriorates. In this doctoral thesis we considered *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA) as a study and diagnosis tool with regard to the glucose regulation system.

Aim Analyse the physio-pathological process that leads to DM 2 from the initial phases, using new tools developed from non-linear changes, and study the predictive value of the complexity of the glyce-mic profile in anticipating the progression towards DM 2 in patients with a high risk of developing it.

Method A prospective observational study was carried out over three years, looking at 206 adult patients at risk of developing DM2. The inclusion criteria were glycosylated haemoglobin $> 5\%$ and at least one of the following conditions: *a*) essential hypertension, *b*) body mass index $\geq 30 \text{ Kg} / \text{m}^2$, or *c*) a first-degree relative diagnoses as having DM 2.

At the start of the study their glucose level was recorded over 24 hours through the implantation of a device that continually monitored interstitial glucose, from which the complexity of the glyce-mic profile was calculated (estimated using DFA). The patients were monitored through clinical visits every six months and standard complementary clinical tests were conducted. The appearance of a DM 2 diagnosis criterion, in line with

current ADA criteria, was considered a diagnostic event. A Cox proportional hazard analysis was performed.

Results Average monitoring lasted 18 months and 18 events were recorded. DFA was demonstrated to be a significant risk factor in the development of DM 2, with 10 events in the upper quartile, compared to one in the lower quartile (log rank test *Chi square* 9, $df = 1$, $p = 0.003$). In a Cox model, the risk of DM 2 was 3.14 time greater for each 0.1 rise in DFA units. DFA showed a statistically significant positive correlation, with the normal clinically-used variables associated with the risk of developing DM 2, both those relating to hyperglycemia (basal glycemia and HbA1c) and those relating to changes (estimated using MAGE), although in this case DFA showed a greater predictive capacity.

Conclusions

1. The complexity of the glycemic profile (estimated using DFA) can predict the progression towards diabetes.
2. DFA shows a correlation between all the most common daily clinically-used variables measuring a malfunctioning of the glucose regulation system.
3. DFA (complexity) is more valuable than MAGE (change in glycemic levels) when studying the initial stages of a malfunctioning of the glucose regulation system.

The complexity analysis can be of great help in early identification of patients at risk of developing DM 2.

CAPÍTULO 1

Introducción

En la presente Tesis Doctoral se realiza un estudio de la dinámica de la regulación de la glucemia que ocurre en el proceso fisiopatológico que conduce al desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2), para intentar detectar su alteración en las fases iniciales.

Con este análisis se intenta detectar alteraciones en las fases iniciales cuando todavía no existen evidencias clínicas ni prácticamente biopatológicas pasando pues esas fases iniciales inadvertidas. Este diagnóstico precoz permitiría establecer estrategias que retrasen, enlentezcan o limiten el desarrollo de la enfermedad.

Para realizar dicho análisis se han utilizado herramientas desarrolladas para el estudio de las dinámicas no lineales. En concreto se han analizado, en pacientes con factores de riesgo de padecer DM 2, mediciones de glucosa intersticial (glucometrías) de manera continua durante periodos de 24 horas y los resultados se han comparado con los obtenidos con las técnicas de estudio de disfunción del sistema glucorregulador actualmente utilizadas en clínica.

1.1 Fisiología de la glucorregulación

El control de la glucosa, principal suministrador de energía para el organismo, es complejo, y en él se ven envueltos múltiples sistemas internos que implican células, tejidos, órganos y hormonas, hábitos alimenticios, estilo de vida y determinismo genético¹. El mal funcionamiento de este complejo sistema de control lleva al desarrollo de hiperglucemia, con las manifestaciones clínicas que ello determina y que se conocen desde hace siglos como Diabetes Mellitus (DM). El control de la concentración plasmática de glucosa se logra mediante la regulación precisa de una serie de procesos fisiológicos que consiguen mantenerla², en condiciones de normalidad, dentro de unos márgenes relativamente estrechos o normales. Estos procesos van a depender de la situación metabólica en la que se encuentre la persona y que en condiciones fisiológicas y de manera simplificada pueden ser las siguientes:

1. Situación absorptiva o post-prandial. Es la situación que se tiene después de comer

en donde se están ingiriendo y absorbiendo los nutrientes, y entre ellos la glucosa. Por tanto se produce una entrada de glucosa al sistema circulatorio que hace aumentar la glucemia. También hay salida de glucosa del sistema por su incorporación a diversos tejidos lo que limita el aumento de la glucemia.

2. Situación post-absortiva. Es la situación que se tiene una vez que se han absorbido todos los nutrientes, no hay, pues, entrada de glucosa procedente del intestino. Se trata de una situación de equilibrio que también es la que se produce en lo que llamamos condiciones basales. En estas circunstancias la glucemia se mantiene en un equilibrio entre la salida del sistema por captación y utilización por parte de los diversos tejidos de la glucosa que le llega desde la circulación, la llegada o entrada de glucosa al sistema por parte del único órgano que en situación post-absortiva puede proveerla que es el hígado. En definitiva en situación post-absortiva la glucemia se mantiene por el balance entre la producción hepática de glucosa y la captación periférica.
3. Situación de ayuno. Sería una situación post-absortiva que se prolonga en el tiempo. En estas circunstancias la captación de glucosa por tejidos periféricos continúa y si las reservas de glucógeno hepático y consiguiente producción hepática de glucosa van disminuyendo la glucemia va disminuyendo progresivamente. Cuando este ayuno es muy prolongado la producción hepática de glucosa no sólo es atribuible a la glucogenolisis sino también al proceso de gluconeogénesis.
4. Situación de ejercicio En esta situación se produce un aumento de utilización de glucosa por parte de las células musculares que si estamos en situación post-absortiva o ayuno implica la necesidad de aumentar la producción hepática de glucosa, y si estamos en situación post-prandial ayuda a limitar el aumento de la glucemia. Se entiende que la situación de ejercicio se puede sumar a cualquiera de las otras tres situaciones: absortiva, post-absortiva y de ayuno.

En definitiva, el nivel de glucemia en cualquier momento es el resultado del balance entre la salida del sistema (captación por los tejidos) y la entrada al sistema (producción hepática y renal o absorción intestinal).

La compleja regulación de estos procesos se consigue mediante la interacción entre una serie de hormonas implicadas y los tejidos diana, en un sistema de control preciso, con un mecanismo de retroalimentación regulado en parte por la propia concentración de glucosa³. A lo que se suma el efecto de diversas hormonas y las características propias del tejido. Las hormonas insulares, insulina y glucagón, son las principales señales que controlan la captación tisular y la producción hepática de glucosa, junto a otros efectores humorales (glucocorticoides, hormona de crecimiento, catecolaminas). Recientemente se ha descrito el papel del sistema nervioso central como regulador del metabolismo de la

glucosa⁴. También se sabe que la captación de glucosa por parte de los tejidos ocurre por dos mecanismos: uno depende de la presencia de la hormona insulina, otro ocurre de manera independiente de la propia insulina.

1.1.1 Dinámica de la glucosa

Los niveles de glucosa circulante en personas no diabéticas, no son totalmente estables sino que sufren diminutas fluctuaciones de frecuencia rápida, que tradicionalmente se han atribuido al ruido aleatorio asociado a los límites de detección de los aparatos utilizados para medir la glucemia. Hoy día sabemos que esto no es así sino que realmente se producen oscilaciones continuas de glucemia que no ocurren al azar⁵. Costa y Goldberger⁶ han demostrado que existe información codificada en estas fluctuaciones, que son reflejo de la forma de funcionamiento del sistema glucorregulador y su adecuación. Al estudio de estas fluctuaciones de glucemia a lo largo del tiempo, se le ha llamado *dinámica de la glucosa* (del inglés *glucose dynamics*). Este concepto se da en multitud de procesos fisiológicos y ha irrumpido como un nuevo concepto en la fisiología y fisiopatología de la regulación de la glucemia. En el momento actual la dinámica de la glucosa es objeto de estudio, y se utiliza para mejorar el conocimiento sobre el sistema glucorregulador y la disfunción del mismo.

1.2 Disglucemia

La disglucemia se refiere a aquellos estados de alteración del metabolismo hidrocarbonado que se manifiestan por la elevación de las cifras de glucemia por encima de los considerados valores normales. La disglucemia sería así una entidad nosológica inclusiva que hace referencia al proceso fisiológico alterado (la regulación de la glucemia) y que como tal incluye a la propia Diabetes Mellitus, y dentro de ella la más prevalente que es la Diabetes Mellitus tipo 2. La DM 2 es una enfermedad de una gran prevalencia⁷, con un aumento progresivo del número de afectados, y que se asocia, entre otros factores, al aumento creciente de la obesidad^{8;9}. Esta alta prevalencia, el tratamiento y las consecuencias y complicaciones que determina la enfermedad conlleva grandes costes para los sistemas sanitarios¹⁰. Por estos motivos, se necesitan estrategias de prevención, centradas en grupos de alto riesgo de desarrollo de DM 2, para intentar disminuir el incremento de prevalencia esperable para el futuro¹¹. Se ha comprobado que las estrategias de detección y tratamiento precoces, para prevenir la aparición de DM2, que incluyan cambios en el estilo de vida, son intervenciones coste-efectivas^{12;13}.

La disglucemia, en el seno de la alteración metabólica que conduce a la DM 2, es un *continuum*, categorizado en 2 grandes estadios enlazados a lo largo de la progresión de la enfermedad: **Prediabetes** y **Diabetes Mellitus tipo 2**, cuyos criterios diagnósticos se indican en la tabla 1.1.

Estos criterios diagnósticos se basan en puntos de corte en las cifras de *glucemia basal*, glucemia tras 2 horas en el test de sobrecarga oral de glucosa (TTOG), y Hemoglobina glicosilada (HbA1c), asociados dichos puntos de corte al riesgo de desarrollar retinopatía diabética. Cada uno de estos criterios diagnósticos, como método diagnóstico, valga la redundancia, tiene sus ventajas y sus desventajas en términos de conveniencia, coste y reproductibilidad¹⁴.

Tabla 1.1: Criterios diagnósticos de disglucemia: Prediabetes y Diabetes Mellitus

	Prediabetes	Diabetes Mellitus
Glucemia Basal (mg/dl)	≥ 100 ADA ≥ 110 OMS ≥ 110 NICE	≥ 126
Test TOG – 2 h (mg/dl)	≥ 140 y < 200	≥ 200
HbA1c (en %)	≥ 5.7 ADA ≥ 6 NICE	≥ 6.5
Glucemia aleatoria (mg/dl)		≥ 200

TOG = tolerancia oral a la glucosa; HbA1c = hemoglobina glicosilada; ADA= Asociación Americana de Diabetes; OMS = Organización Mundial de la Salud; NICE = *National Institute for Health and Care Excellence*. Los valores de glucosa deben repetirse en 2 días diferentes. La glucosa será venosa.

Estos umbrales, en lo que se refiere a las cifras de glucosa, se basaron en análisis de estudios transversales de diferentes poblaciones, y han ido modificándose hasta la actualidad debido a la incapacidad de estos valores de corte para detectar tanto la patología relacionada con la diabetes, como la probabilidad de desarrollarla en el futuro^{14;15}. Posteriormente ha sido incluida la hemoglobina glicosilada como tercer criterio diagnóstico¹⁶.

Si bien hay un claro acuerdo para el diagnóstico de la diabetes, válido para cualquiera de los tipos de ésta, las distintas sociedades científicas no se han puesto de acuerdo todavía, en lo referente a la prediabetes, como se pone de manifiesto en la tabla 1.1. Todas ellas están de acuerdo, sin embargo, en que hacen falta más estudios y más a largo plazo.

Prediabetes

La **Prediabetes** es el estadio inicial de la disglucemia. Se considera un estado intermedio de hiperglucemia, con cifras de glucemia por encima del valor normal, pero por debajo del considerado umbral de la diabetes¹⁷. El paciente está asintomático, pero presenta riesgo vascular y de desarrollo de DM2. Se considera diagnóstico de prediabetes, a la presencia de una glucemia basal alterada (GBA), y/o una intolerancia a la glucosa (ITG), y/o una elevación de la Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), si bien los valores considerados umbral diagnóstico, no son uniformes según las diferentes sociedades científicas, ni todas ellas reconocen a la HbA1c como criterio diagnóstico¹⁴.

Diabetes Mellitus tipo 2

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se considera el estadio final de la disglucemia. Es la forma de diabetes predominante en todo el mundo, englobando en conjunto al 90 % de todos los casos¹⁸, y actualmente sigue siendo un reto, tanto desde el punto de vista del tratamiento y control, como de la prevención.

Síndrome Metabólico

Otra forma de expresión de la alteración metabólica que conduce a la DM2, aunque no siempre acompañada de elevación de las cifras de glucemia, es el Síndrome Metabólico (SM). El SM ha sido considerado un equivalente prediabético, ya que puede predecir la evolución a diabetes mejor que la *Glucemia Basal Alterada* (GBA)¹⁹.

Este consiste en la suma de varios factores que conllevan un aumento de riesgo cardiovascular y de desarrollo de DM tipo 2²⁰. Se considera el diagnóstico de SM a la presencia de al menos tres de los cinco criterios diagnósticos²⁰ reflejados en la tabla 1.2.

Tabla 1.2: Criterios para el Diagnóstico Clínico del Síndrome Metabólico

Factor de riesgo	Definición
Circunferencia de cintura aumentada ^a	≥ 102 cm en hombres ≥ 88 cm en mujeres
Triglicéridos elevados o estar recibiendo tratamiento ^b	≥ 150 mg/dl
Bajos niveles de HDL-colesterol o tratamiento que pueda influir	< 40 mg/dl en hombres < 50 mg/dl en mujeres
Presión arterial elevada o recibir tratamiento antihipertensivo	≥ 130 mmHg y/o ≥ 85 mg/dl
Glucemia basal elevada o tratamiento antidiabético	≥ 100 mg/dl

^aEn población caucásica. Tiene definiciones específicas por etnias. ^bAcido nicotínico o fibratos

1.2.1 Fisiopatología de la disglucemia: el camino a la DM tipo 2

La resistencia a la insulina en el músculo y el hígado, así como el fallo de las células β pancreáticas, representan los defectos fisiopatológicos clásicos (el tradicional *triumvirato*) que llevan a la aparición de DM 2. En 2008 Ralph DeFronzo puso de manifiesto la importancia de conocer otros nuevos órganos implicados en la etiopatogenia, fisiopatología, clínica y tratamiento de la enfermedad. Todo ello queda gráficamente expuesto en el denominado *Octeto Ominoso*²¹, reflejado en la Figura 1.1.

Posteriormente se han ido describiendo el papel de otros actores como el tejido óseo a través de la hormona Osteocalcina, el Glutathion, la hormona Trofina, la Microbiota intestinal, y algunas vitaminas liposolubles como la K y la D²². Aunque la descripción

detallada del papel de cada uno de los órganos en la fisiopatología de la disglucemia, excede el objeto de estudio de este trabajo, sí consideramos relevante hacer una pequeña alusión al papel de la célula β en todo el proceso.

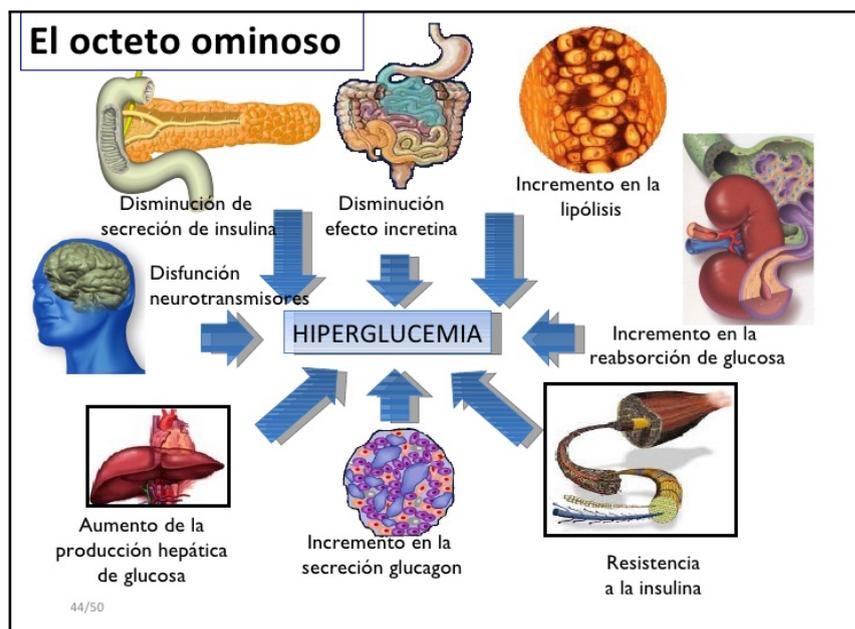


Figura 1.1: Octeto ominoso: mapa fisiopatológico de la Diabetes tipo 2. Imagen obtenida de <http://www.ifc.unam.mx/>

Célula β

Las células beta pancreática son las responsables de la secreción de insulina siendo las únicas capaces de producir esta hormona en nuestro organismo. La regulación de la secreción de insulina se produce por factores metabólicos (glucosa, amino-ácidos, ácidos grasos...), hormonales (la propia insulina, glucagón, catecolaminas...) y nerviosos. Entre todos ellos destaca el nivel de glucemia. El nivel de glucemia regula directamente (o sea, estimula o inhibe) la secreción de insulina y la insulina a su vez regula los niveles de glucemia, actuando tanto sobre su producción hepática como sobre su captación periférica, de nuevo tanto aumentando una u otra como disminuyéndola. En otras palabras, la insulina hace una acción cuando aumentan su secreción y sus niveles circulantes, y hace la acción contraria cuando disminuye su secreción o sus niveles circulantes. La secreción y los niveles circulantes de insulina no sólo dependen del nivel de factores que regulan su secreción (por ejemplo del nivel de glucemia) si no que también depende de la masa de células beta capaz de segregar insulina

Hoy día se sabe que se produce una reducción global de la masa de célula β , que ocurre de manera más precoz y más intensa de lo que hasta ahora se creía (Figura 1.2), con una pérdida de hasta el 80% en el tercil superior de los pacientes con situación de intolerancia a la glucosa²¹.

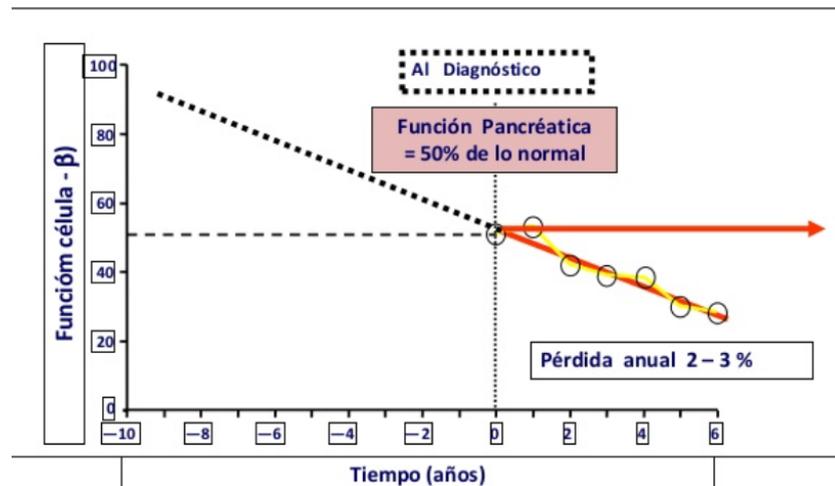


Figura 1.2: Representación de la pérdida de función progresiva de la célula β . Adaptado de Holman RR, *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40 (suppl 1) 521-5.²³

Además Rahier y col. en 2008 describieron una alteración de su función, anterior a la disminución de la masa²⁴, que se expresa inicialmente como una pérdida de la pulsatilidad de la secreción insulínica, tanto del pico rápido (5 minutos), como los picos ultradiano y circadiano²⁵, que posteriormente muestran un incremento progresivo de la pérdida de la función secretora de la célula²⁶.

En esta línea, un mecanismo fisiopatológico clave, tanto en la aparición de diabetes, como en el desarrollo previo de resistencia insulínica, es la pérdida de pulsatilidad en la secreción de la misma. Existe una relación entre la secreción celular anormal de insulina y la alteración en la función regulatoria de la misma.

Así se ha comprobado que la insulina liberada en forma de bolos, en contraposición a la insulina liberada de manera continua, mejora la eficiencia en las células diana, especialmente hepáticas. En el caso de exposición continua, los receptores de insulina se regulan a la baja o se internalizan, disminuyendo así la acción de la misma, fenómenos conocido como *down-regulation*, y que se mitiga con la continua variación de sus niveles o pulsatilidad²⁷. Por otra parte, en la acción de la insulina interviene también la señalización a nivel post-receptor²⁷, sobre la que también puede influir esa pulsatilidad.

Se ha demostrado que la célula β experimenta un declinar progresivo con la edad^{28;29;30}, y también que el fallo de la misma tiene un origen genético y la incidencia se agrupa por familias³¹.

1.2.2 Mecanismos de daño ocasionados por la disglucemia

Son varios los mecanismos por los cuales la disglucemia puede tener un efecto tóxico o lesivo. Esos mecanismos pueden actuar de forma aislada o de forma conjunta asociando su efecto deletéreo dos o más de ellos. A continuación se explican los más importantes mecanismos lesivos.

Estrés oxidativo

Se produce por el incremento de la producción de superóxido en la cadena mitocondrial de transporte de electrones³². La generación de productos de glicosilación avanzada (PGA), la activación de la vía de los polioles y de las hexosaminas, así como la activación de las proteínas quinasas C, están en estrecha relación con la generación de especies reactivas de oxígeno, que conducen a un estrés oxidativo crónico en los pacientes diabéticos³³. La evidencia experimental sugiere que tanto el estrés oxidativo, como la glicosilación, se pueden vincular a la vía del Sorbitol, potenciándose y contribuyendo así al desarrollo de las temidas complicaciones crónicas de la diabetes: retinopatía, nefropatía, neuropatía, etc., que ya comienzan a desarrollarse en la prediabetes³³.

Otro desencadenante de estrés oxidativo, recientemente descrito, está en relación con la **variabilidad glucémica** (VG), definido como las oscilaciones de los niveles de glucosa en sangre, por debajo y por encima del rango normal, a corto plazo, en determinaciones seriadas de glucosa, a lo que se aludirá más adelante cuando se describan las métricas de dinámica de la glucosa. El incremento del índice de la misma, se ha vinculado a lesión en órgano diana³⁴.

Glicosilación

La hiperglucemia mantenida se considera el fenómeno causal de la mayor parte de los daños tisulares en la diabetes mellitus. Los mecanismos moleculares propuestos para explicar los mismos, son varios. Uno de los principales es la acumulación de Productos de Glicosilación Avanzada (PGA, denominado AGE en inglés, *Advanced Glycation End Products*)³⁵, que se derivan de un proceso lento, mantenido en el tiempo e irreversible³⁶, correspondiente, como su propio nombre indica a la fijación de radicales glucosídicos en otras moléculas orgánicas como son las proteínas.

La aparición de estos compuestos está determinada tanto por la concentración de glucosa (azúcar reductor), como por el tiempo de exposición de las proteínas a la misma, que varía en función de la vida media de la proteína. El proceso de glicosilación ocurre en varias etapas: Inicialmente se produce la asociación de la glucosa con la proteína, formándose una *Base de Schiff*, que posteriormente se reordena hacia una forma más estable, denominada *Producto de Amadori*. Ambas reacciones son consecutivas y reversibles. La interrupción del contacto de la glucosa con la proteína en cualquiera de estas etapas produce la reversión completa del efecto. Tras varios meses o años de contacto con concentraciones elevadas de glucosa, las proteínas de vida media larga, como el colágeno, originan los productos de glicosilación avanzada (PGA), irreversibles, con actividades biológicas ausentes o anómalas.

Las proteínas modificadas por los PGA se encuentran distribuidas en todo el organismo: en el plasma, en el compartimiento intracelular y en la matriz extracelular³⁷. Estos

PGA aumentan la formación de especies reactivas al oxígeno, y disminuyen la actividad de los sistemas antioxidantes. Además la formación de PGA se induce, per se, bajo condiciones oxidativas. De esta forma los PGA contribuyen, al menos de forma parcial, a la situación de estrés crónico en la diabetes. Los PGA no solo se producen a partir de fuentes endógenas sino que también proceden de otras, por ejemplo de la ingesta. De todas formas el papel de PGA en la patogénesis de la DM está solo parcialmente aclarado³⁸.

Consecuencias de la disglucemia

Las consecuencias son negativas desde los primeros estadios de la enfermedad. Así, la prediabetes se asocia con enfermedad macrovascular y microvascular³⁹: coronaria⁴⁰, cardiovascular⁴¹, renal⁴² y neuropatía⁴³, disfunción autonómica⁴⁴ y polineuropatía axonal⁴⁵. También se la relaciona con retinopatía⁴⁶, así hasta un 8 % de los 3.234 pacientes prediabéticos incluidos en el estudio de prevención de la diabetes (DPP, de sus siglas en inglés *Diabetes Prevention Program*)⁴⁶ presentaban retinopatía diabética en el momento de diagnóstico de prediabetes. Otros estudios han confirmado este hallazgo⁴⁷.

Una de las consecuencias de la disglucemia en sus inicios, es el riesgo de desarrollar DM tipo 2, que aumenta desde un 0.7 % por año en las personas con niveles normales de glucosa, hasta un (5-10) % por año, en aquellos sujetos que tienen GBA o ITG, y al doble si tienen ambas simultáneamente⁴⁸. Pero la progresión es evitable, incluso es posible revertir del estado prediabético a la normalidad, como se ha demostrado en varios estudios (DPS, DPP, STOP-NIDDM, XENDOS y TRIPOD, etc.⁴⁹, con estrategias basadas en la promoción de cambios en el estilo de vida, o farmacológicas. La reducción del riesgo relativo de desarrollar DM2 llegaría a ser del 40 al 70 % en adultos con prediabetes⁵⁰.

1.3 Métodos de estudio de la disfunción del sistema glucorregulador

Hasta ahora se han venido utilizando como métodos de estudio de disfunción del sistema regulador, aquellos capaces de medir alteraciones en el principal marcador de la misma, es decir, la hiperglucemia.

1.3.1 Medidas estáticas: medidas de *exposición glucémica*

Son aquellos métodos de medida que detectan la existencia de hiperglucemia. Han venido siendo las métricas tradicionales, y siguen siendo el método de referencia en la valoración de la alteración del sistema glucorregulador. Un resumen de las más utilizadas en el entorno clínico⁵¹, quedan reflejadas en la tabla 1.3. Se utilizan en la práctica

clínica diaria, tanto para el diagnóstico de disglucemia, como para el seguimiento y control del paciente diabético. Las denominadas *medidas de exposición glucémica* informan de la situación de hiperglucemia, ya sea de forma puntual, o el nivel promedio en un determinado intervalo de tiempo. Esto último se realiza mediante la determinación del porcentaje de proteínas glicosiladas, de las cuales la más utilizada es la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Tabla 1.3: Principales referencias para el uso de Hb glicada

Marcador	Periodo de tiempo valorado	Referencia
HbA1c	(1-3) meses	Cohen, 2007
Proteínas séricas glicosiladas	(2-3) semanas	Takahashi y cols. 2007
Media de glucosa plasmática	(24-72) horas	Bergental y col, 2013
Glucosa plasmática en ayunas	(8-10) horas	Monami y cols, 2013
Glucosa postprandial	(2-4) horas	Standl y col, 2011

Tomado de Kohnert y col. World J Diabetes. 2015 Feb 15.⁵¹

Son *medidas estáticas*, es decir, una *foto fija en el tiempo* del nivel de glucosa en sangre en un momento específico. Únicamente detectan situaciones en las que los valores de glucemia se encuentran por encima de lo normal, y no informan de la situación de cambio, o la velocidad con que se están produciendo estos cambios. Aun siendo útiles, no ofrecen una visión global de lo que realmente ocurre.

En los últimos años se ha introducido en el entorno clínico la medida de *glucosa intersticial*, lo que ha permitido un cambio sustancial en la valoración de las alteraciones del metabolismo hidrogenado. En pacientes diabéticos ambulatorios se ha demostrado que la diferencia entre la glucosa plasmática e intersticial está dentro de los límites de la varianza entre la glucosa en sangre venosa y sangre arterial^{52;53}, si bien hay un cierto desfase entre el nivel de glucosa intersticial y el nivel de glucosa plasmática. Actualmente estas medidas se utilizan ampliamente en el cuidado habitual de los pacientes ya diagnosticados de diabetes. Desde el punto de vista técnico, se basa en las reacciones enzimáticas que inducen la formación de electrones o radicales libres, como peróxido de hidrógeno, a partir de la glucosa. Estos se miden mediante un método electroquímico o colorimétrico. Los monitores actuales trabajan con sensores que requieren alrededor de 0.3 microlitros para realizar la determinación⁵⁴. La incorporación de los sistemas de monitorización continua de glucosa permiten monitorizar estrechamente los valores de glucosa. Mediante la utilización de un sensor subcutáneo mínimamente invasivo (representado en la Figura 1.3) , se consigue registrar la glucosa intersticial de forma automática, cada 1 ó 5 minutos de 3 a 5 días, dependiendo del sistema de medida.



Figura 1.3: Sensor subcutáneo de glucosa intersticial insertado en la pared lateral del abdomen y conectado a un monitor.

En el control de los pacientes diabéticos, se usan para controlar los tratamientos y detectar los valores que superan ciertos umbrales, tanto por hiper, como por hipoglucemia. Esto es especialmente útil en ciertos grupos de pacientes que presentan una particular labilidad en el control de la glucemia.

1.3.2 Medidas de la dinámica de la glucosa

La monitorización continua de glucosa y la obtención de *series temporales de glucosa* han permitido explorar su comportamiento dinámico, esto es, los cambios en los valores de la misma, a lo largo del tiempo. Este tipo de estudios permite valorar el comportamiento de la glucosa, más allá de las tradicionales medidas estáticas de la misma, y constituyen un mejor reflejo de funcionamiento del sistema glucorregulador^{55;56}. Las métricas de dinámica de la glucosa, miden el *cambio* en los valores de la misma a lo largo del tiempo, y no sólo sus valores absolutos. De esta forma se ha comprobado que la molécula de glucosa en sangre, se comporta como una variable continua, regulada por un sistema preciso, que permite mantenerla, en condiciones que denominaríamos de normalidad, dentro de unos márgenes estrechos, a expensas de fluctuaciones mínimas y constantes, que muestran correlaciones de largo alcance, esto es, dependencia de cada punto respecto de lo que ocurría en el momento previo, efecto que también se llama *memoria*⁵.

La dinámica de una serie temporal de glucosa de un individuo sano, presenta continuos pequeños picos y valles, con valores de glucosa en rango normal, revelando un sistema regulador dotado de una gran rapidez y adaptabilidad (reflejado en la Figura 1.4).

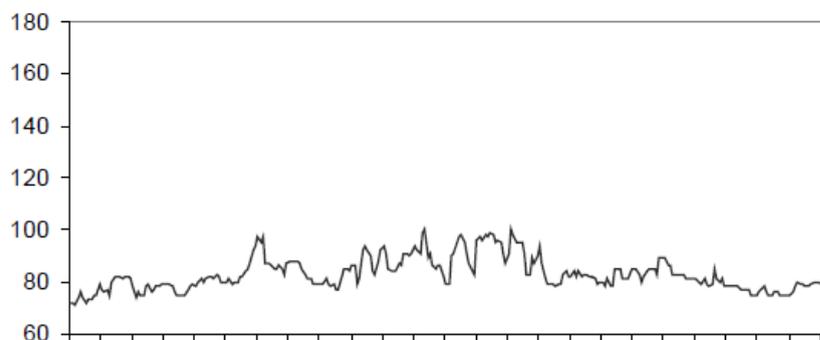


Figura 1.4: Glucometría de 24 horas en un sujeto con tolerancia normal a la glucosa. En eje de ordenadas, los valores de glucosa en mg/dl; en abscisas, el tiempo.

De acuerdo con este concepto de ajuste rápido, los sistemas alterados o enfermos presentan grandes oscilaciones, lo que indica la incapacidad del sistema glucorregulador para corregir de manera rápida y eficaz las excursiones o variaciones glucémicas tal y como se refleja en la figura 1.5.

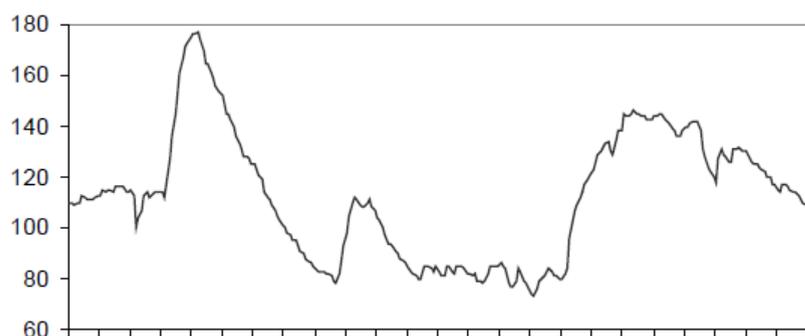


Figura 1.5: Glucometría de 24 horas de un paciente diabético. En eje de ordenadas, los valores de glucosa en mg/dl; en abscisas, el tiempo.

Concepto de Variabilidad Glucémica

El concepto de variabilidad glucémica (VG) puede definirse como las oscilaciones de los niveles de glucosa en sangre, por debajo y por encima del rango normal, a corto plazo, en determinaciones seriadas de glucosa. No debe confundirse con los índices de control glucémico tradicionales que cuantifican la hiperglucemia y la hipoglucemia³⁴.

En los últimos años se ha introducido el concepto de VG como una nueva medida de disfunción del sistema glucorregulador. Monnier y cols. consideran al aumento de la VG como *el tercer componente de la disglucemia*³⁴, que complementa a los dos conocidos y valorados hasta ahora como son la magnitud de la hiperglucemia y la duración de la misma^{51;57}.

Un trazado con alta VG, tendrá grandes variaciones en los valores de glucosa, que reflejan la incapacidad de un sistema, probablemente enfermo, para mantener el ajuste fino de la respuesta reguladora.

Estudios in vitro aportan la evidencia de cómo las fluctuaciones glucémicas, que exceden el rango fisiológico, son más nocivas en diferentes estirpes celulares, que las concentraciones elevadas estables de glucosa^{58;59}.

La VG se ha relacionado con disfunción endotelial⁵⁸ y con estrés oxidativo, mediante la determinación en orina del metabolito 8-iso-PGF2alfa⁶⁰.

La VG sido más estudiada en pacientes con Diabetes Mellitus que en pacientes con prediabetes, y se ha demostrado que la alta variabilidad de las cifras de glucosa es un factor de mal pronóstico, independientemente de los valores de hemoglobina glicosilada³⁴. De hecho, cada vez más autores señalan que la HbA1c no explica completamente la aparición de complicaciones crónicas de la DM2. Así a igualdad de HbA1c, el tener mayor VG implica mayor deterioro⁵⁹. En la imagen 1.6 se muestran los trazados de dos glucometrías correspondientes a dos pacientes diabéticos con misma HbA1c y misma glucemia media, pero distinta VG, lo que supone distinto riesgo cardiovascular.

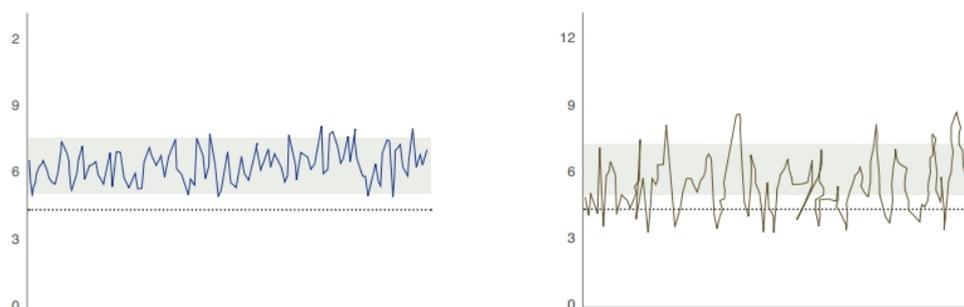


Figura 1.6: Muestra de dos trazados de correspondientes a dos pacientes diabéticos con misma hemoglobina glicosilada (6.8%) y glucemia media (162 mg/dl), pero con diferente variabilidad glucémica: el paciente de la derecha presenta alta variabilidad.

Actualmente diferentes autores asumen que la variabilidad glucémica en combinación con la HbA1c, puede ser un indicador más completo y fiable del control metabólico en la DM, y del riesgo de complicaciones a largo plazo, que la HbA1c por sí misma⁵⁹, aunque esto no está completamente aceptado^{61;62}.

Indices de Variabilidad Glucémica

Cual es la mejor forma de valorar la VG, está aún en debate. Se utilizan diferentes métodos, según diferentes autores y publicaciones para valorarla⁶¹. Recientemente algunos autores han establecido los rangos normales de VG en adultos japoneses no diabéticos (Desviación estándar y MAGE)⁶³.

Los índices más utilizados, tanto en investigación, como en clínica, son los siguientes⁶¹:

MAGE *Media de la amplitud de las excursiones glucémicas* (MAGE, de su nomenclatura inglesa *Mean Amplitude of Glucose Excursions*). Fue publicado en 1970

por Serce et al.⁶⁴. Se calcula como la media aritmética de las excursiones glucémicas (diferencias entre picos y valles consecutivos) detectados en una monitorización continua de glucosa intersticial; se define la *excursión glucémica* como aquella cuya magnitud presenta al menos el tamaño de una desviación estándar.

Desviación Estándar La DS se define como la raíz cuadrada de la varianza de la variable. Es una medida del grado de dispersión de los datos con respecto al valor promedio.

Coefficiente de Variabilidad La CV (en %) es una fórmula que expresa la desviación estándar como porcentaje de la media aritmética, mostrando una mejor interpretación porcentual del grado de variabilidad que la desviación estándar. A mayor valor del coeficiente de variación mayor heterogeneidad de los valores de glucosa, y a menor CV, mayor homogeneidad en los valores de glucosa. Se calcula con la siguiente fórmula: $CV = DEx100/Media$.

Rango intercuartil El IQR (de las siglas en inglés) es la diferencia entre el tercer y el primer cuartil de la serie.

Existen otras métricas de VG, pero no aportan nada⁶⁵ a las previamente mencionadas y son menos utilizadas. Algunas de ellas son las siguientes: CONGA (de sus siglas en inglés, Acción glucémica general continua neta), Media de las diferencias diarias (MDD), valor M, índice de labilidad, etc.

Diferentes estudios con medidas de VG, han demostrado que la dinámica de la glucosa medida con cualquiera de los parámetros citados refleja mejor el funcionamiento del sistema glucorregulador. Fysekidis y cols.⁶⁶, observan que según aumenta la hemoglobina glicosilada, aumenta la variabilidad glucémica (valorado con CV), reflejo de deterioro del sistema glucorregulador. Hanefeld y cols demuestran que medidas de dinámica de la glucosa (MAGE y DE), detectan anomalías de la homeostasis de la glucosa, que preceden a la capacidad de detección de la hemoglobina glicosilada y los niveles de glucemia, tanto basal como con test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)⁶⁷. Chun Wang ha puesto de manifiesto que la VG va aumentando progresivamente desde sujetos normales, a intolerancia a la glucosa, y a DM2⁵⁵.

Limitaciones de las medidas de Variabilidad Glucémica

Las técnicas de análisis de *dinámica de la glucosa* mediante medida de VG, actualmente usadas en clínica, adolecen de varias limitaciones. La principal limitación es que utilizan la estadística convencional, que considera a cada valor de glucosa independiente. De hecho es uno de sus axiomas. Si consideramos los índices de VG más utilizados en clínica, encontramos las siguientes limitaciones:

- La Desviación Estándar (DE) asume que cada medida es independiente de todas las demás, y que la muestra se distribuye normalmente, mientras ninguna de estas condiciones se cumple por la mayoría de series temporales de la glucosa.
- El Coeficiente de variabilidad (CV), se basa en la DE, con lo que parte de las limitaciones ya referidas.

Tanto DE como CV, tratan a todos los valores de glucosa de la misma forma, como independientes entre sí, por lo que se pierde un dato clave en los sistemas homeostáticos, que es la dependencia de cada punto del previo, o secuencialidad de la serie, lo que se conoce como memoria de la serie. Al no considerar la secuencialidad, la misma serie de valores de glucosa, analizados de manera ordenada, o en un orden aleatorio, tendrán la misma Desviación Estándar (DE) y el mismo Coeficiente de Variabilidad (CV), aunque lógicamente tienen diferente significado, tal y como se refleja en la Figura 1.7.

- MAGE (Media de la amplitud de las excursiones glucémicas): intenta solventar este problema considerando la secuencialidad de la serie, pero tiene otras limitaciones: no valora todas las fluctuaciones de glucosa, sino solo aquellas que exceden a una desviación estándar (DE) de la serie, por lo que traza una línea roja entre las excursiones **significativas** y las *no significativas*, realizando un abordaje dicotómico de la evolución de las cifras de glucosa, que fisiológicamente es un *continuum*.

Además el hecho de utilizar la DE introduce, de entrada, las limitaciones mencionadas anteriormente.

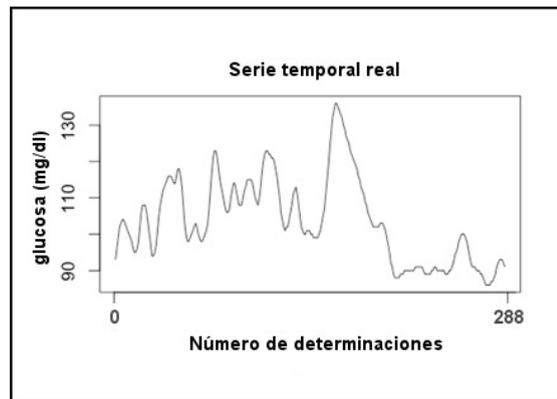
1.3.3 Nuevos sistemas de medida: *análisis de la complejidad*

De lo visto hasta ahora, se deduce que los métodos actuales de medida de variabilidad no aportan la suficiente información para valorar adecuadamente la evolución temporal de las series de glucosa, lo que conlleva pérdida de información. Para ello se han desarrollado nuevos sistemas de medida.

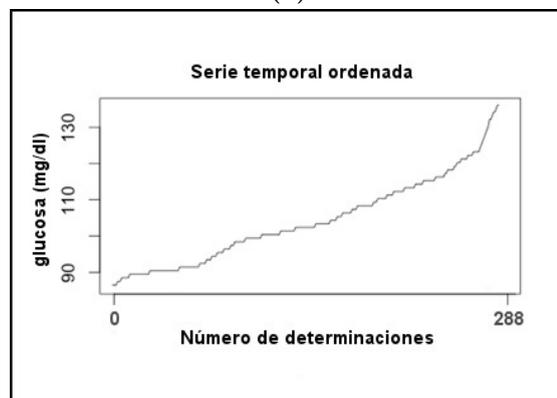
Así, existen varios instrumentos estadísticos, diferentes a la estadística convencional, que pueden utilizarse para abordar estos problemas.

Estos instrumentos utilizan técnicas derivadas de la dinámica no lineal y de la geometría fractal⁶⁸, e intentan, justamente, analizar la dependencia de los puntos, esto es, la memoria de la serie.

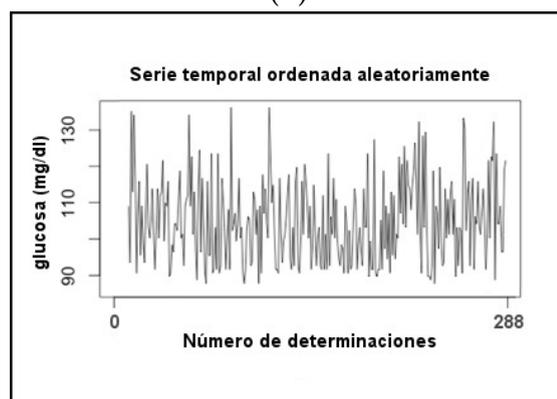
Estas técnicas de análisis de la complejidad han sido ampliamente utilizadas en el estudio de varios sistemas fisiológicos: variabilidad del ritmo cardiaco^{68;69}, estudios postinfarto agudo de miocardio⁷⁰, neurología^{71;72}, patología respiratoria⁷³, fiebre en paciente ingresado⁷⁴, termorregulación en paciente crítico⁷⁵, glucorregulación en paciente crítico⁷⁶, envejecimiento⁶⁹, estudio de la marcha humana⁷⁷, entre otros.



(a)



(b)



(c)

Figura 1.7: Representación de una serie real de glucosa (a). La misma serie, ordenada por valores de glucosa en orden creciente (b). La misma serie, con valores de glucosa dispuestos aleatoriamente (c).

1.4 Introducción a dinámicas no lineales

Para evaluar la relevancia biomédica de los resultados de estos instrumentos, el médico se debe familiarizar con distintos términos y conceptos en principio confusos, tales como la no-linealidad, fractal, complejidad y caos, por lo que parece adecuado hacer una breve introducción a estos conceptos⁶⁸.

Teoría del Caos

Es una de las nuevas corrientes de pensamiento surgidas en el siglo XX, especialmente relevante para las ciencias biomédicas, y con repercusiones directas en terrenos tan diversos como las matemáticas, la meteorología, la economía y la medicina. Uno de sus ejes fundamentales es el estudio de los sistemas dinámicos no lineales.

Previamente es necesario definir el concepto alternativo o sea lo que son los sistemas y la dinámicas lineales. Los **sistemas lineales** se comportan de forma regular, son predecibles. De un estímulo se sigue una respuesta y la magnitud de sus respuestas es proporcional a la intensidad del estímulo. Es posible, pues, comprender completamente y predecir el comportamiento de un sistema lineal, disecando sus componentes. Las subunidades o subcomponentes del sistema también siguen una dinámica lineal y se suman, no existen sorpresas ni comportamiento anómalo.

En los **sistemas no-lineales**, por el contrario, el comportamiento no es fácilmente predecible, la proporcionalidad entre estímulo y respuesta no se mantiene: así, pequeños cambios pueden generar efectos llamativos y no esperados. Y viceversa: grandes estímulos pueden originar una mínima o no dar respuesta. No pueden ser entendidos analizando sus componentes de forma individual, porque los componentes del sistema no-lineal interactúan, y la mayoría de ellos también tienen un comportamiento no lineal. Ejemplos de esto incluyen la interacción de las células que marcan el ritmo cardíaco o las neuronas en el cerebro. Su acoplamiento no-lineal genera comportamientos que eluden las explicaciones tradicionales de modelos lineales, como ondas periódicas autosostenidas (por ejemplo, las de la taquicardia ventricular) o cambios abruptos (por ejemplo, el inicio de una convulsión).

Dos características esenciales de los sistemas no-lineales son las siguientes:

La sensibilidad a las condiciones iniciales

La no-linealidad del modelo hace que las diferencias iniciales entre dos puntos arbitrariamente próximos se amplifique exponencialmente a medida que el sistema evoluciona. A diferencia de los sistemas lineales, en que el *error* permanece acotado, en estos sistemas una imprecisión tan pequeña como se quiera en las medidas iniciales lleva al sistema a situaciones radicalmente diferentes. Dado que es imposible hacer una descripción infinitamente precisa de las condiciones iniciales, hay

que aceptar que la evolución del sistema, aun siendo estrictamente determinista, es intrínsecamente impredecible fuera de un entorno muy acotado. Este fenómeno se ha denominado *efecto mariposa*. El término procede de la frase de E. Lorentz *¿Puede el batir de las alas de una mariposa en Brasil desencadenar un tornado en Texas?*⁷⁸.

La aparición de propiedades emergentes

Un sistema dinámico de conducta aparentemente errática en determinadas circunstancias es capaz de *colapsar el caos* y desarrollar espontáneamente una conducta extremadamente ordenada *surgida de la nada*, impredecible *a priori*.

El término caos hace aquí precisamente referencia a que el comportamiento es impredecible caótico, lo cual no quiere en absoluto decir que se produzca sin orden ni concierto, ni que ocurra de manera aleatoria o sin sentido. Es un comportamiento, podemos considerar, ordenado, que responde a una lógica interna y no al azar, dotado así mismo de una finalidad que explica el buen funcionamiento del sistema. La anomalía, la alteración, transforma esa dinámica caótica en lineal y esa transformación es precisamente lo que explica o es la consecuencia de la alteración o la patología. Con un ejemplo sencillo se puede entender fácilmente este fenómeno complejo: Si se analiza, por ejemplo la forma en que los viandantes (o los automóviles) se mueven en el centro de una gran ciudad se diría que se mueven de una forma absolutamente caótica, unos van en una dirección, otros en otra, unos más deprisa otros más lentamente, unos entran en edificios, otros salen. No es posible predecir ni establecer un patrón de comportamiento. Mejor dicho, el patrón es caótico. Si de manera súbita se produce una alteración, una explosión, una tormenta con un gran aguacero, entonces esa dinámica caótica desaparece, todos corren en la misma dirección buscando huir o buscando refugio, el comportamiento se vuelve pues predecible lineal, y además la respuesta de los viandantes será proporcional a la intensidad de la alteración originada

Existen multitud de ejemplos de caos determinista en sistemas muy sencillos, que se caracterizan por un comportamiento muy irregular, impredecible y aparentemente aleatorio. Sin embargo, las ecuaciones que generan esta dinámica son estrictamente deterministas y no tienen ningún término aleatorio⁶⁸.

El uso coloquial del término caos para describir confusión y desorden, aludiendo en esencia a un estado desorganizado, cuya principal característica es ser no fructífera, es completamente diferente a este uso específico y estrictamente fisiológico.

La **Teoría del Caos determinista** estudia cualitativamente el comportamiento dinámico aperiódico que muestran sistemas deterministas no lineales^{79;80}. Su objeto de estudio son los Sistemas Complejos, cuya característica más reseñable es lo que llamamos emergencia, entendiendo por ésta, a la capacidad de algunos sistemas de mostrar propiedades o procesos no deducibles de sus partes constituyentes. Un ejemplo clásico

es el agua, cuyas propiedades no se explican a partir de las propiedades del hidrógeno y oxígeno. Esta es una de las características cardinales de la complejidad: *el todo es más que la suma de las partes*. Se considera autor de la primera formulación de la Teoría del Caos a Edward Lorenz, aunque son precursores notables Henri Poincaré y Aleksander Lyapunov⁸¹.

Sistemas Complejos

Se consideran Sistemas Complejos a aquellos compuestos por varios subsistemas que interactúan entre sí mediante unos vínculos que generan información adicional, consecuencia de la interrelación, y por lo tanto no visible en cuanto subsistema aislado. Esto conduce a conductas nuevas, impredecibles a partir del análisis de sus subcomponentes (emergencia). Más formalmente⁸², se supone que un sistema complejo reúne las siguientes características:

- Almacena información codificada.
- No está estrictamente ordenado (como un cristal) ni completamente desordenado (como un gas). Sería lo más parecido, pues, a un estado líquido.
- Está termodinámicamente abierto.
- Exhibe propiedades emergentes.
- *Tiene una memoria*, en el sentido de que su comportamiento actual está al menos en parte condicionado por su comportamiento previo.

Objetos fractales

Una disciplina íntimamente ligada con la Teoría del Caos es la Geometría Fractal. Los fractales son unos elementos matemáticos originalmente descritos por B. Mandelbrot⁸². Se generan por mecanismos recursivos y presentan algunas características poco convencionales:

- Pueden tener una superficie finita pero un perímetro infinito, y no se ajustan a las dimensiones clásicas (dimensión 1 para una recta, 2 para una superficie, 3 para un volumen). Por ello, se definió una dimensión fractal que a diferencia de las dimensiones clásicas, no es un número entero. El propio Mandelbrot comprendió muy pronto que esta geometría, aparentemente esotérica, era sin embargo la que mejor describía a la Naturaleza⁸².
- Existen vínculos importantes entre los sistemas complejos y las estructuras fractales. Una de las características de los sistemas complejos es la presencia de atractores extraños que característicamente tienen una estructura fractal. Paralelamente, las

estructuras fractales que aparecen en la naturaleza son frecuentemente el resultado de sistemas caóticos (copos de nieve, costas marinas, hojas y ramas en un árbol, orografía, etc.).

De una forma algo esquemática, se puede plantear que las dinámicas caóticas y las estructuras fractales serían la manifestación de un sistema complejo. Las series caóticas son en el tiempo lo que las estructuras fractales en el espacio⁶⁸, como se ve en el ejemplo de la Figura 1.8).

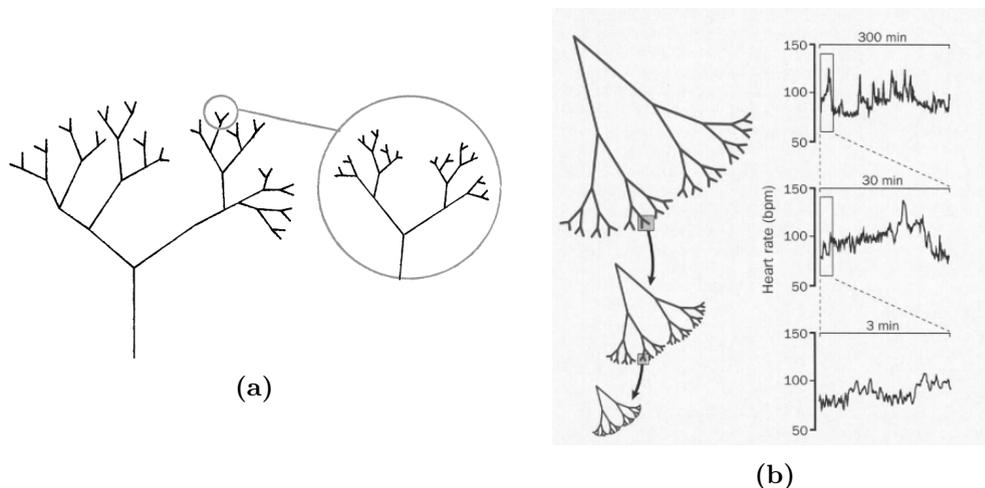


Figura 1.8: (a) En la **estructura fractal** no existe una *escala típica*: el aspecto es similar a cualquier aumento⁸³. (b) Representación esquemática de autosimilitud en estructura (izquierda), comparada con una dinámica (derecha, que corresponde a frecuencia cardíaca) con fluctuaciones en diferentes escalas de tiempo que son estadísticamente autosimilares.

Cada vez hay más autores que propugnan la constitución de la disciplina unificadora de todos estos campos la **Complexología**, que estudiara tanto sus aspectos teóricos (Dinámica no lineal, Geometría Fractal) como sus aplicaciones prácticas (en Biología, Economía, Meteorología, Teoría de Redes...).

Su relación con la Medicina es clara⁸⁴. Existen múltiples estructuras fractales en el organismo. En general, allí donde es necesario un cambio rápido de dimensión (p. ej para pasar de *tubo conductor* (dimensión 3) a *superficie de intercambio* (dimensión 2) puede identificarse una estructura fractal (pulmones, árbol vascular, sistema de conducción cardíaco, etc), y la geometría fractal ofrece mecanismos de modelización superiores a la geometría convencional (Figura 1.9).

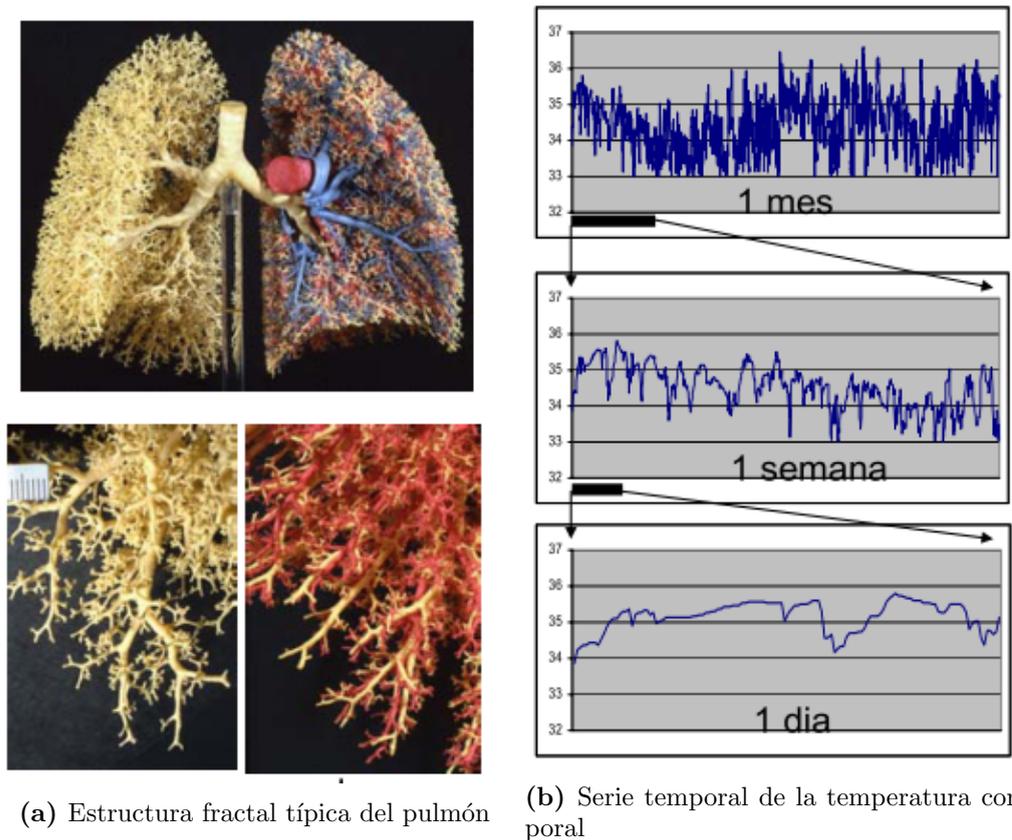


Figura 1.9: Ejemplos de autosimilitud en el espacio: estructura fractal (a), y en el tiempo: serie temporal (b)⁸³. En (a) se observa el molde de un pulmón humano, tanto el detalle del árbol bronquial, como el detalle de los árboles bronquial y arterial) (cortesía del Prof. Ewald R. Weiber, del Instituto de Anatomía de la Universidad de Berna). En (b) se observa la serie temporal de temperatura axilar, tomada cada 10 minutos en un paciente ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos.

Igualmente, muchos sistemas fisiológicos se caracterizan por estar compuestos por varios subsistemas con bucles de realimentación positiva (*feed-forward*) y/o negativa (*feed-back*) que constituyen modelos paradigmáticos de Sistemas Complejos, y por lo tanto son un área idónea para la aplicación de estos instrumentos. En múltiples sistemas fisiológicos se ha descrito un comportamiento con propiedades de distribución compleja o fractal, algunos ejemplos quedan reflejados en la Tabla 1.4.

Complejidad y salud vs enfermedad

Un concepto profundamente arraigado en el inconsciente médico colectivo es la idea de que un sistema sano es un sistema ordenado y previsible, en tanto que la enfermedad sería la pérdida de ese orden. De hecho en la mayoría de las lenguas, *desorden* es un término utilizado como sinónimo de enfermedad. La realidad es totalmente la contraria.

Un sistema fisiológico *sano* es un sistema irregular, altamente (pseudo)aleatorio. De hecho, la aparición de regularidades (ritmos) ha constituido un síntoma clásico de muchas enfermedades (temblor en la enfermedad de Parkinson, ciclos de humor en la

Tabla 1.4: Sistemas fisiológicos en los que se ha descrito un comportamiento con propiedades de distribución fractal. Tomado de Fariñas, *Rev Española Física* 2009⁸⁴.

Sistema fisiológico	Autores
Postura corporal	Riley y col. 1997 Peterka 2000 (139)
Marcha	Hausdorf y col, 1995 (140)
Ritmo de la respiración	Szeto y col 1992 (141) Dirksen y col 1998 (142) Frey y col 1998 (143)
Variabilidad del ritmo cardíaco	Goldberger y col 1990 (144)
Tensión arterial sistémica	Marsh y col 1990 (145)
Recuento de neutrófilos	Goldberger y col 1986 (146)
Secuencias de DNA	Peng y col 1992 (147)
Temperatura	Varela y col 2003 (148)

ciclotimia, respiración periódica en ciertas enfermedades cardiacas o neurológicas, etc). Esto además sería lo esperable. Un sistema fisiológico *rico* tendería a mostrar una conducta compleja, y al enfermar, por pérdida de aferencias/eferencias o de capacidad de computación, lo previsible sería que su conducta se *descomplexificara*. Lo mismo cabe atribuir al propio comportamiento, a la motilidad o a la alimentación. Una persona sana se comporta, se mueve y se alimenta de una forma absolutamente caótica. Por el contrario, esa misma persona cuando cae enferma, cambia su comportamiento, no se mueve y deja de comer o lo hace de una forma predecible. Hay sobrada evidencia fisiológica y patológica que apoya el hecho de que uno de los primeros signos de la disfunción de un sistema complejo es la disminución en la complejidad de su respuesta (*de-complejización* de su *output*)⁸³. Si contáramos con un instrumento para medir precozmente y de forma fiable esta pérdida de complejidad, podríamos tener una ventana importante para el estudio de numerosos sistemas fisiológicos, y entre ellos los más susceptibles a padecer alteración o enfermedad⁸⁴.

1.5 Análisis de complejidad de series temporales

La Complejidad de una serie temporal, es decir de múltiples medidas a lo largo de un periodo de tiempo ofrece una idea de la cantidad de información necesaria para describir esa serie. A mayor estructuración interna de la serie, menos información es necesaria para describirla, esto es, menor complejidad. El extremo opuesto es la serie aleatoria (ruido blanco), compuesta de puntos completamente independientes que se distribuyen al azar: para describir esta serie es necesario conocer todos los puntos, pues no es posible extraer ninguna información de su evolución temporal conociendo sólo algunos de ellos⁷⁵. Un instrumento útil para el manejo conceptual de la complejidad es la metáfora del *Mapa*

y el Territorio: el mapa no es el territorio. Cualquier intento de describir una serie temporal (*hacer el mapa de un territorio*) conlleva un cierto grado de simplificación y de pérdida de detalles. Una serie compleja dependerá más de los pequeños detalles, y por lo tanto la separación entre *el mapa* y *el territorio* aumentará rápidamente en cuanto disminuya la escala del mapa (la información se degrada rápidamente en cuanto aumenta el tamaño de ventana). Por el contrario, una serie comparativamente menos compleja tolerará un aumento de escala y mantendrá proporcionalmente más información hasta ventanas mayores. Este *divorcio entre el mapa y el territorio* (degradación diferencial del contenido informacional) es lo que subyace en muchas medidas de complejidad, y muy especialmente en el llamado *Detrended Fluctuation Analysis* o DFA, que es la métrica que se utilizará en este Tesis y en la que se hará especial hincapié.

Métricas de la complejidad

Una cuestión relevante a la hora de analizar la complejidad de una serie temporal, teniendo en cuenta la dificultad de la propia definición del concepto, es cómo medirla de forma adecuada. Existen varias aproximaciones a esta cuestión⁸⁵, pero en la práctica clínica está bien establecido el empleo de varias de ellas. Las más utilizadas en Medicina se podrían agrupar en tres familias:

1. Medidas relacionadas con la dimensión fractal.
2. Medidas relacionadas con la entropía. Es una medida de la estructura interna de la serie temporal obtenida analizando su predicibilidad.
3. Medidas de correlaciones de largo alcance (*memorias*). Es una medida de la influencia de cada valor de la serie a lo largo de la misma, esto es, de la memoria de la serie.

DFA: Análisis de fluctuaciones con corrección de tendencias

Llamada DFA por sus siglas en inglés *DetrendedFluctuation análisis*, es una medida de memoria. Se trata de una métrica sin unidades. Se utiliza para el análisis estadístico de series temporales que presentan correlaciones de largo alcance, por ser procesos con memoria, o dicho de otro modo, cada punto e la serie está influido por el anterior. A diferencia de la estadística convencional, DFA tiene en cuenta la influencia de cada valor de glucemia de la serie, a lo largo de la misma. DFA valora la cantidad de información (el contenido entrópico) de una serie temporal. Para ello analiza la velocidad a la que se pierde información al ir aumentando el marco de observación (*ampliando el tamaño de la ventana*)⁸⁵. Una **serie compleja** tiene una cantidad proporcionalmente mayor de información en las ventanas pequeñas (marco de observación pequeño), y por lo tanto su representación (esto es, la idea fidedigna de lo que representa) se degradará

rápidamente al ir aumentando el tamaño de la ventana desde el que se observa. Por el contrario, una serie menos compleja mantendrá una representación más fiel, menos deteriorada hasta ventanas más grandes. Un ejemplo gráfico para entender el concepto puede ser el símil, del hecho de mirar la ciudad de Venecia y el desierto del Sahara desde un helicóptero, como si de dos series temporales se tratara. Al ir alejándose en el helicóptero (ampliar tamaño de la ventana), perderíamos información rápidamente sobre los detalles de Venecia, mientras la información seguiría siendo válida para mirar y entender el desierto del Sahara, hasta estar muy alejados, por ser este menos complejo (y que permite hacerse una buena idea de lo que se trata incluso en ventanas grandes).

Aplicación de la dinámica no lineal (complejidad) al estudio del sistema glucorregulador

Varios grupos de investigadores han analizado la dinámica de la glucosa utilizando el *análisis de la complejidad de series temporales de glucosa*.

Wissman y col. en 2014⁸⁶ han publicado que el sistema glucorregulador funciona como un sistema no lineal complejo, demostrando la existencia de auto-similitud en las fluctuaciones de glucosa, a diferentes escalas de tiempo, que van desde minutos a horas, e incluso varios días, siendo esta una de las señas de identidad de los fractales.

Costa y Goldberger han demostrado que las fluctuaciones de glucosa, analizadas en series temporales, no son aleatorias⁶, pudiéndose cuantificar *la complejidad* de la serie temporal.

Se ha observado una pérdida progresiva de la complejidad del perfil glucémico a medida que va enfermando el sistema glucorregulador. Nuestro grupo demostró cómo se pierde complejidad desde el individuo sano al síndrome metabólico, y a la DM2 declarada⁸⁷, mostrado en la Figura 1.10.

Yamamoto demostró la pérdida progresiva de complejidad desde individuos con intolerancia a la glucosa, a DM manifiesta⁸⁸. Costa M.⁶ y Chen⁸⁹ han demostrado que la dinámica de las fluctuaciones de glucosa es más compleja en los sujetos sanos, que en los diabéticos. Khonert demostró como la pérdida progresiva de complejidad se asocia a disfunción progresiva de la célula beta⁹⁰. Nuestro grupo ha demostrado pérdida de complejidad entre individuos sanos y aquellos con síndrome metabólico⁹¹ (considerado equivalente prediabético).

1.6 Necesidad de nuevos desarrollos

La hiperglucemia de la diabetes es un *continuum* categorizado en diferentes estadios. Cuando se alcanzan los criterios diagnósticos de DM 2, la función beta-insular está ya gravemente deprimida²¹, y el riesgo vascular ya se ha instaurado⁹²; podemos afirmar que hemos llegado tarde.

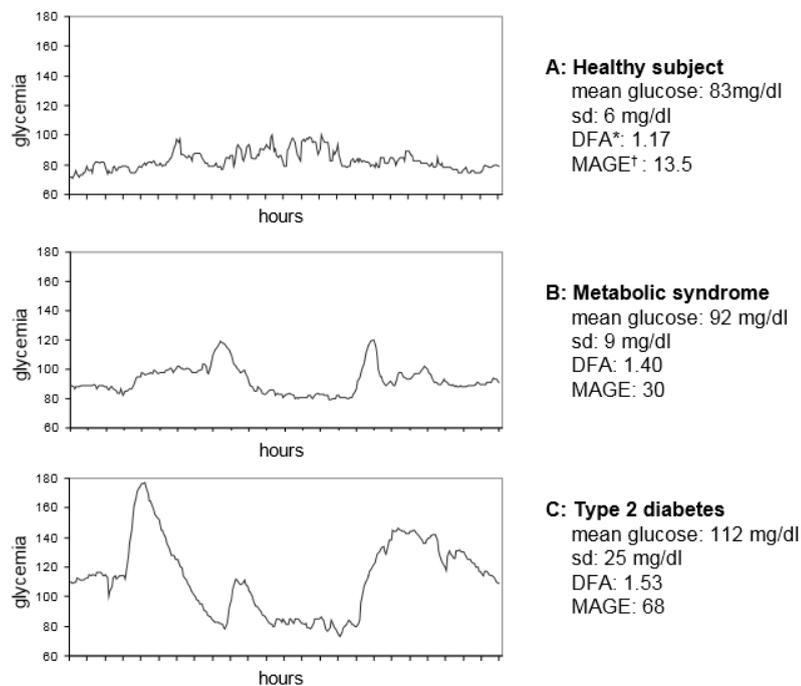


Figura 1.10: Se observa la pérdida progresiva de complejidad desde el individuo sano hasta la diabetes, pasando por el síndrome metabólico como estado intermedio. Imagen tomada de Churruca en *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2008⁸⁷.

Los análisis de complejidad se comportan como un marcador fisiopatológico temprano, que puede ayudar a identificar alteraciones precoces del sistema glucorregulador, incluso mucho antes de la alteración de los marcadores bioquímicos utilizados actualmente y por supuesto también antes de la aparición de manifestaciones clínicas. Es precisamente con este enfoque con el que se desarrolla el presente trabajo de investigación de Tesis Doctoral.

CAPÍTULO 2

Hipótesis y objetivos

2.1 Hipótesis de estudio

La pérdida de *complejidad del perfil glucémico* se correlaciona con la situación de disfunción del sistema glucorregulador.

Debe existir una correlación directa y progresiva entre la pérdida de complejidad del perfil glucémico y la aparición o progresión de disglucemia.

La *complejidad del perfil glucémico* puede ser un instrumento útil para el estudio de la disglucemia en sus fases iniciales y prever su evolución a fases avanzadas.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo principal

- Estudiar el valor pronóstico de la *complejidad del perfil glucémico* como predictor de la evolución a diabetes mellitus tipo 2, en pacientes con riesgo aumentado de desarrollarla.

2.2.2 Objetivos secundarios

- Estudiar la relación de la *complejidad del perfil glucémico* con los distintos criterios de síndrome metabólico, como expresión clínica de situación de prediabetes.
- Comparar el valor pronóstico del análisis de la *complejidad del perfil glucémico* con las diferentes formas actuales de medida de disglucemia utilizadas en el entorno clínico.

CAPÍTULO 3

Material y métodos

3.1 Financiación

Este trabajo ha sido en parte financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria correspondiente al proyecto FIS 81/00811 y del que es Investigador Principal el Dr. Manuel Varela Entrecanales. En el equipo de investigación del citado proyecto se encuentra la doctoranda autora de la presente Tesis Doctoral que ha sido la responsable del desarrollo del citado proyecto.

3.2 Diseño

Estudio prospectivo, observacional. Seguimiento de pacientes desde enero 2012 a diciembre 2014. El estudio evolutivo se diseñó para analizar la evolución del trastorno glucídico en pacientes con factores de riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), hasta el diagnóstico de la misma.

3.3 Sujetos de estudio

Pacientes entre 18 y 80 años de edad, no diabéticos en el momento de inclusión, pero con riesgo de desarrollar diabetes, que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión que se relacionan más adelante. Todos los pacientes proceden de las consultas externas de Hipertensión y de Medicina Interna del Hospital Universitario de Móstoles (Comunidad de Madrid).

3.4 Criterios de inclusión

Tener unos niveles de Hemoglobina Glicosilada $> 5\%$ y $< 6,5\%$, y al menos alguno de los siguientes 3 criterios, o varios de ellos:

- Diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) esencial

- Índice de Masa Corporal (IMC) mayor o igual 30
- Antecedentes familiares de DM tipo 2 en un familiar de primer grado

El diagnóstico de HTA esencial se basó en los criterios de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología (2007)⁹³.

3.5 Criterios de exclusión

- Diagnóstico de Diabetes en el momento de la inclusión o estar recibiendo tratamiento antidiabético.
- Embarazo al inicio o durante el estudio.
- Pacientes que no puedan cumplir con los requisitos establecidos en el protocolo de inclusión, con alteraciones psíquicas y/o cognitivas, pacientes no colaboradores, limitaciones educacionales y/o de comprensión del lenguaje escrito.
- Pacientes que estén participando o vayan a participar en un ensayo clínico durante el estudio
- Pacientes con co-morbilidad grave que pusiera en peligro su vida en los siguientes 12 meses
- Pacientes con el diagnóstico de hipertensión arterial secundaria
- Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) estadio IV/V (filtrado glomerular estimado menor de 30 $ml/min/1,73m^2$).
- Pacientes que reciban fármacos que afecten al sistema glucorregulador.

El diagnóstico de DM tipo 2 como criterio (en la exclusión, o su desarrollo en la evolución) se basó en los criterios vigentes de la ADA 2012⁹⁴. El Síndrome Metabólico (SM) no se consideró entre los criterios de exclusión, ni de inclusión, pero hemos utilizado todas las variables que lo definen para el presente estudio. La consideración de criterios diagnósticos se basó en la definición de la ATP III armonizada (2009).

3.6 Protocolo de estudio (Anexo A)

A cada paciente se le realizó una historia clínica completa, con inclusión en la exploración de datos que incluían: talla, peso, perímetro de cintura abdominal, toma de tensión arterial en sedestación (media de 3) y exploración física general.

Como pruebas complementarias se les realizó: Hemograma, Coagulación, Bioquímica que incluyó glucemia, urea, creatinina, ácido úrico, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina,

bilirrubina, albúmina, calcio, fósforo, perfil lipídico con colesterol total, LDL y HDL-colesterol, Triglicéridos, LDH, todo medido con Autonalizador Roche, modelo COBAS 711 (Tokio, Japón), HbA1c (método estandarizado HPLC cromatografía líquida de alta presión, ADAMS A1c HA-8160 de Menarini, Tokio, Japón), Insulinemia (con modelo ROCHE E-170, método de análisis electroquimioluminiscencia, Tokio, Japón), HOMA (mediante la fórmula: Glucosa x Insulina/405), analítica de orina con microalbuminuria (MAU con COBAS 711 método turbidimetría). Además se realizó electrocardiograma convencional de 12 derivaciones.

3.7 Glucometría continua

Una vez realizados los estudios previos, y comprobado que los pacientes cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, a cada paciente se les realizó una glucometría continua de 72 horas en régimen ambulatorio. En todos los casos se usó el glucómetro *iProTM 2* de *Medtronic* mediante la colocación de un catéter subcutáneo marca *iProTM 2* de *Medtronic*. Este sistema mide la glucosa en el líquido intersticial, insertado en la región abdominal. Un transmisor conectado al sensor envía la información de éste de manera inalámbrica al monitor, midiéndose el nivel de glucosa intersticial cada 5 min (mediante tecnología *Wired Enzyme*).

Además de lo anterior, se entrenó al paciente para que se realizara cuatro determinaciones de glucemia capilar digital diariamente, durante las 72 horas en que el paciente llevó el catéter. Los valores obtenidos debían ser anotados y entregados a la enfermera en el momento de la retirada del catéter. Para ello se usó un glucómetro *Contour XT* de *BAYER* con tiras reactivas *Contour[®] Next*, de *BAYER*. Se le explicó al paciente que durante las 72 horas, no debía modificar su estilo de vida ni su dieta. A las 72 horas el glucómetro fue retirado.

3.7.1 Obtención de los datos de la glucometría

Los datos de la glucometría de 72 horas fueron descargados a soporte informático mediante conexión USB con el software *CareLink iPro[®]* de *Medtronic*. En cada descarga se introdujeron los valores de glucemia aportados por el paciente, lo cual permite al sistema realizar la calibración adecuada, obteniéndose series de glucosa con al menos 864 valores (3 días consecutivos, con un valor de glucosa cada 5 minutos).

De las series se seleccionaron períodos de 24 horas consecutivas (288 valores de glucosa), comenzando a las 08:00 horas el 2º día, si ello era posible, para evitar la influencia del estrés hospitalario. En cualquier caso, el análisis de complejidad exige una serie temporal continua sin interrupciones, lo que, en alguna ocasión no era posible. Si existían desconexiones como máximo de 3 puntos sucesivos, se calcularon los valores por interpolación. Si las desconexiones eran de más de 3 lecturas, se buscaba otro segmento de

24 horas. En caso de no encontrar los datos adecuados, la serie se consideró inadecuada y no se utilizaron los datos del paciente para el estudio.

3.8 Variables analizadas

- Variables de identificación, socio-demográficas, evaluación clínica, exploración física, evaluación del tratamiento, determinaciones analíticas (en Anexo 1).
- Variables obtenidas de la glucometría:
 - **MAGE**, la medida de variabilidad, definida como la *Media de las excursiones glucémicas*, por sus siglas en inglés *Mean Amplitude of Glycemic Excursion*.
 - **DFA**, la medida de complejidad del perfil glucémico, que es el *Análisis de fluctuaciones con corrección de tendencias*, por sus siglas en inglés *Detrended Fluctuation Analysis*.

3.9 Análisis de la Complejidad

Se calculó la **complejidad** de las series de glucemia mediante el **análisis de fluctuaciones con corrección de tendencias** (*Detrended Fluctuation Analysis*, **DFA**)⁸⁵. Esquemáticamente, DFA valora el contenido entrópico (cantidad de información) de una serie temporal, analizando la velocidad a la que se *pierde información* al ir aumentando el marco de observación (ampliando el tamaño de la ventana). La idea central es que una *serie compleja* tiene una cantidad proporcionalmente mayor de información en las ventanas pequeñas (marco de observación pequeño), y por lo tanto su representación se degradará rápidamente al ir aumentando el tamaño de la ventana desde el que se observa. Por el contrario, una serie menos compleja mantendrá una representación menos deteriorada hasta ventanas más grandes. Concretamente, el algoritmo de análisis sigue los siguientes pasos (representados en imágenes gráficas, más adelante):

1. La serie de 24 horas, con **N** puntos (valores de glucosa), se divide en segmentos temporales llamados *ventanas* (**W**). Progresivamente se va dividiendo en segmentos más pequeños. Cada ventana, según sea su tamaño temporal, tiene un número determinado de valores de glucosa (**n**).
2. Se genera una recta de regresión, de la curva de valores de glucosa de cada ventana.
3. Se calcula la *diferencia* (el área entre la curva y la recta de regresión) en cada segmento, al que se denomina **Fn**.
4. Se repite la misma operación con distintos tamaños de ventana.

La fórmula queda de esta manera:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^n [y(k) - y_n(k)]^2}$$

F_n mide el área entre la curva real y la recta de regresión para cada ventana.

N es el número total de puntos de la serie (288 valores de glucosa).

$y(k)$ es cada punto de la curva (valor de glucosa).

$y_n(k)$ es el punto correspondiente en la recta de regresión.

A continuación representamos, a modo de ejemplo, el análisis de una de nuestras series de glucosa, con 4 tamaños de ventana diferentes (Figuras 3.1, 3.2, 3.3 y 3.4).

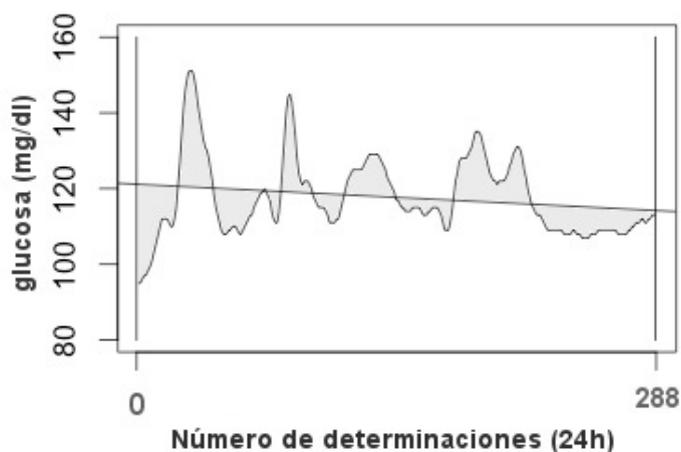


Figura 3.1: Serie con un único segmento temporal (ventana) de 24 horas con 288 valores de glucosa ($W=288$)

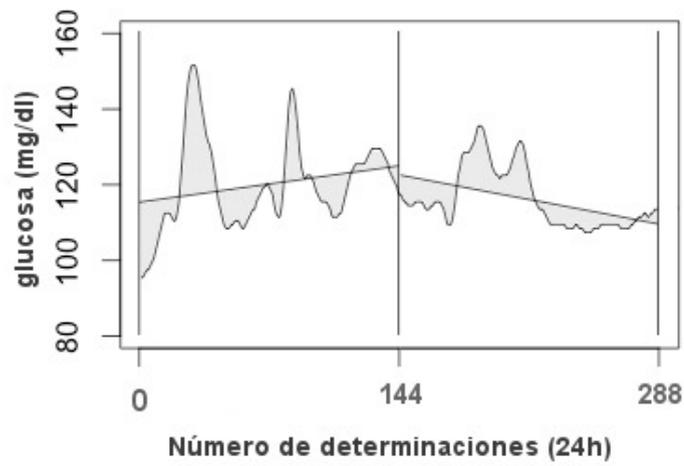


Figura 3.2: Serie con 2 segmentos temporales (ventanas), de 12 horas con 144 valores de glucosa en cada segmento ($W=144$)

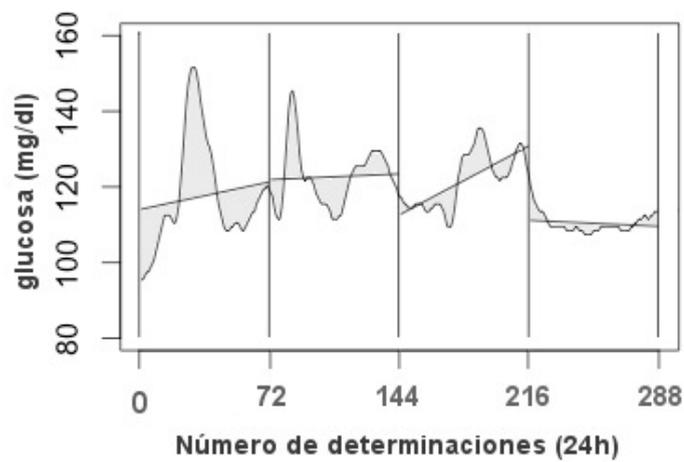


Figura 3.3: Serie con 4 segmentos (ventanas), de 6 horas de duración con 72 valores de glucosa cada segmento ($W=72$)

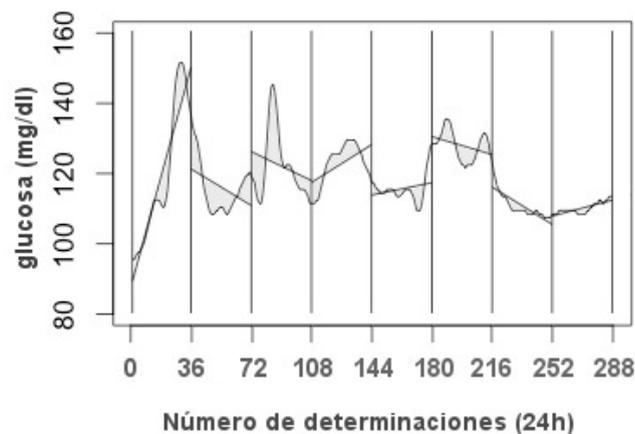


Figura 3.4: Serie con 8 segmentos (ventanas) de 3 horas de duración con 36 valores de glucosa en cada segmento ($W=36$)

Y así sucesivamente, se va dividiendo la serie en segmentos progresivamente más pequeños, hasta llegar a dividirla en 96 segmentos de 15 minutos de duración, con 3 valores de glucosa en cada segmento.

Finalmente, cada serie ha sido analizada con 16 tamaños de ventana.

Una característica de los sistemas complejos con características fractales, es que típicamente muestran una relación exponencial entre F_n y el tamaño de ventana (F_n en relación a n). Por lo tanto, existirá una relación lineal entre $\log(F_n)$ y $\log(n)$. **DFA** es justamente la pendiente de esta recta α . Las series más complejas tendrán valores de F_n más altos en las ventanas pequeñas y consecuentemente una menor pendiente en DFA, como se ve en las Figuras 3.5 y 3.6.

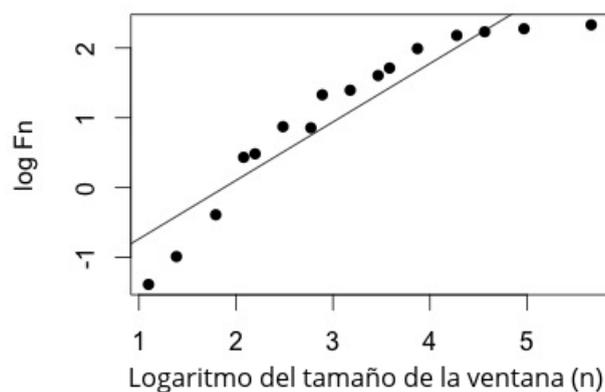


Figura 3.5: Representación de una serie, en escala logarítmica: los 16 puntos corresponden al logaritmo de cada una de las 16 análisis realizados con diferentes tamaño de ventana enfrentada con el logaritmo de F_n . La pendiente de la recta de regresión resultante, α , es el valor de DFA

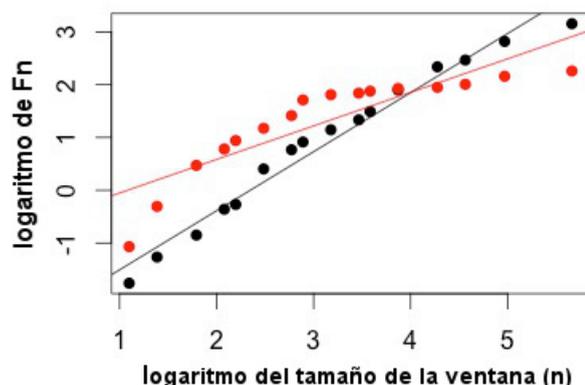


Figura 3.6: Representación, en escala logarítmica de 2 series de glucosa con distinta complejidad: en rojo la más compleja, con menos pendiente; en negro la menos compleja, con más pendiente

Hay que reseñar que la mayoría de los autores integran las series temporales antes de calcular DFA. Esto tiene sentido en series largas, *ruidosas* y poco estacionarias. En cambio, nuestras series son muy cortas, pero estacionarias y muy limpias. Consideramos que, al suavizarlas mediante integración, perdíamos información valiosa. Omitir la integración nos saca del modelo de *random-walk*, hace menos intuitivos los resultados y nos obliga a utilizarlo como una técnica de comparación (a igualdad de N y de ventaneo) entre series temporales. Sin embargo, consideramos que sigue siendo una buena medida de cómo *se separa el mapa (la ventana desde la que miramos) del territorio (la serie)* al aumentar el tamaño de las ventanas, y por lo tanto da una buena idea del contenido entrópico de la serie.

3.10 Análisis estadístico

La distribución normal de las variables se analizó mediante el test de Shapiro-Wilk. Las variables con distribución normal fueron expresadas mediante media y desviación estándar, y las variables que no cumplían la normalidad mediante mediana y rango intercuartil.

Se analizó la supervivencia, entendiendo un evento como la aparición de criterios definitorios de DM, mediante un modelo de riesgo proporcional de Cox. La correlación entre variables cuantitativas se analizó mediante la *r de Pearson* cuando las variables eran normales, o con la *rho de Spearman* cuando no se ajustaban a la normalidad. La comparación entre variables cualitativas se hizo mediante Chi cuadrado. Se realizó *Análisis de Componentes Principales* dado que las variables utilizadas en nuestro análisis mostraban gran multicolinealidad, con mucha interacción en el análisis de Cox. Para ello

se ha utilizado el programa *principal*, del paquete `psych`⁹⁵ de R, utilizando la siguiente metodología:

- se seleccionaron todos los factores que explicaran al menos tanta varianza como una de las variables, utilizando el criterio *Kaiser-Meyer-Olkin*;
- se utilizó una rotación *Varimax* de los vectores para optimizar la proyección en las variables.

En todos los casos se asume significación estadística si p de doble cola es $p < 0,05$. Los resultados se exponen en intervalos de confianza del 95 %. El análisis de complejidad y el análisis estadístico de los datos se realizó en R⁹⁶.

3.11 Evento diagnóstico

Se consideró un evento diagnóstico el desarrollo de criterios diagnósticos de DM tipo 2, mediante cualquiera de los siguientes (ADA 2012):

- Glucemia basal ≥ 126 mg/dl, repetida en 2 ocasiones si no asociaba un valor de HbA1c $\geq 6,5$
- HbA1c $\geq 6,5$, repetida en una ocasión si no asociaba un valor de glucemia basal ≥ 126 mg/dl
- Una determinación aislada de glucemia mayor de 200 mg/dl, repetido en 2 ocasiones.
- Haber comenzado tratamiento con fármacos antidiabéticos.

3.12 Seguimiento (Anexo B)

Los pacientes se han seguido semestralmente en la consulta de origen, realizándoseles en cada visita el mismo protocolo de anamnesis con los datos básicos de situación clínica, patología que pudiera haber surgido y tratamiento en curso. Además la exploración física y pruebas complementarias similares a las realizadas en la primera visita (de inclusión), con exclusión de la glucometría que ya no volvió a realizarse. En caso de faltar a todas las visitas, se descartó al paciente para el estudio.

3.13 Comité de ética y consentimiento informado (Anexo C)

Este protocolo fue presentado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Móstoles, y se solicitó la firma de un consentimiento informado a cada

sujeto de estudio, como dato imprescindible para la entrada en él. El informe del Comité de Ética y la hoja de consentimiento informado se presentan en Anexo.

3.14 Revisión bibliográfica realizada

Se han utilizado las siguientes bases de datos, con revisión hasta 18/08/2015:

- PubMed
- Web of Science
- Google Scholar
- Scopus
- Bases de datos españolas (*bases de datos de ciencias de la salud*)

CAPÍTULO 4

Resultados

4.1 Análisis de la muestra

4.1.1 Pacientes incluidos

En total se reclutaron 262 pacientes, de los que se descartaron 40 porque no se obtuvieron glucometrías válidas analizables. Otros 15 no fueron incluidos en el estudio, ya que no acudieron a ninguna visita de seguimiento, si bien sus datos sí fueron utilizados para el corte transversal al ingreso, y un paciente más fue descartado del estudio, ya que inició tratamiento con corticoides por una complicación médica. El total de los pacientes incluidos en el presente estudio es de 206. Las características generales quedan reflejadas en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1: Características basales de los pacientes

Variables	Valores recogidos	Valores normales
Edad (años)	61	
(media, RIQ)	(13)	
Género (F/M)	101/105	
Antecedentes familiares de DM 2	55 (27 %)	
TAS (mmHg)	133.5	≥ 140
(mediana, RIQ)	(19.25)	
TAD (mmHg)	78.2	≥ 90
(media DE)	(9.0)	
IMC (Kg/m ²)	30	18.5 - 24.99
(mediana, RIQ)	(6)	
Perímetro Abd(cm)(media, DS)		
Hombre	104.5(10.1)	< 102 H
Mujer	99.2(12.1)	< 88 M
Glucemia Basal (mg/dl)	100.2	70 - 99
(media, DE)	(11.2)	
Intolerancia a la glucosa (%)	105 (51 %)	
HbA1c ≥ 5.7 %	129 (66 %)	
HbA1c (%)	5.8	4.9 - 5.6
(mediana, RIQ)	(0.29)	
HDL-colesterol (mg/dl)		
(media, RIQ)	52.5(13.9)	H 35-85
Hombre	58.1(12.5)	M 40-85
Mujer		
Triglicéridos (mg/dl)	110	50 - 150
(media, RIQ)	(62)	
EPI-GFR (ml/min/1.73 m ²)	93.0	> 90
(media, DE)	(9.5)	
Insulinemia (mcU/mL)	11.7 (9.5)	2.6 - 34.9
(mediana, RIQ)		
HOMA (mediana, RIQ)	3.06 (2.27)	< 4
Albuminuria (mg/gr creat)	2.78	0 - 20
(mediana, RIQ)	(6.15)	
Núm. de criterios de SM (ATP-III) (mediana, RIQ)	2 1	
SM (definición ATP-III, ≥ 3 criterios)	100 (49 %)	
Fumadores (%)	23 (11 %)	
MAGE (mg/dl) (mediana, RIQ)	36.5 (22.9)	
DFA (media, DE)	0.90 (0.09)	

Realizado t de Student, excepto para género (Test de Chi-cuadrado).

IMC = índice de masa corporal; EPI- GFR = tasa de filtrado glomerular; HOMA = índice de resistencia insulínica, según las siglas del inglés *homeostatic model assessment*; DFA = análisis de fluctuación de tendencias, de las siglas del inglés *detrended fluctuation analysis*; MAGE = media de la amplitud de las excursiones glucémicas, de las siglas en inglés ; CV = coeficiente de variabilidad.

Se incluyen valores normales de referencia de laboratorio y los admitidos en las normas de la ADA para glucosa basal, de HbA1c estandarizado; de TA según los criterios de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología (2007); de IMC (talla/estatura al cuadrado) según la OMS.

4.1.2 Pacientes excluidos

Al inicio se realizó un análisis para ver que los pacientes excluidos no presentaban diferencias significativas respecto a los incluidos, cuyas características aparecen reflejadas en la Tabla 4.2.

Tabla 4.2: Tabla comparativa de los pacientes incluidos y excluidos

Variable	Incluidos	Excluidos	p
M/F	105/101	25/30	0.5 ^a (NS)
Edad ^b	61	61	0.5 ^c
IMC ^b	30	29	0.5 ^c
Perímetro abdominal ^d	101.9	101.8	0.9 ^e
TAS ^b	133	133.5	0.18 ^c
TAD ^d	78.2	73.9	0.01 ^e
Glucemia ^d	100.2	99.2	0.5 ^e
HbA1c ^b	5.8	8.8	0.5 ^c
HDL-colesterol ^b	54	50	0.8 ^c
Triglicéridos ^b	110	123	0.09 ^c
Creatinina ^b	0.8	0.9	0.4 ^c
Insulinemia ^b	12.0	11.7	0.5 ^c
Albuminuria ^b	2.78	1.64	0.4 ^c
Nº criterios SM ^b	2	3	0.2 ^c

SM = síndrome metabólico; IMC = índice de masa corporal; TAS = tensión arterial sistólica; TAD = tensión arterial diastólica; HbA1c = hemoglobina glicosilada.

^a Test Chi cuadrado

^b Mediana

^c Test de Wilcoxon

^d Media

^e t Student

No existen diferencias significativas entre los pacientes incluidos y excluidos en cuanto a sexo, edad, IMC, perímetro abdominal, TA sistólica, glucemia, HbA1c, HDL-colesterol, creatinina/EPI-GRF, insulina, albuminuria y número de criterios de SM. Existe una ligera diferencia en cuanto a la TA diastólica. Podemos asumir que no existen sesgos importantes en cuanto a los pacientes excluidos.

4.2 Análisis de correlaciones de DFA a la entrada del estudio

Se establecen las correlaciones entre DFA y distintas variables: las clínica y analíticamente relacionadas, tanto con síndrome metabólico, como con prediabetes. Entre ellas se incluye TAS y TAD, Perímetro Abdominal, HDL-colesterol, Triglicéridos, Glucosa,

HbA1c, y las relacionadas con dinámica de la glucosa como MAGE. En la tabla 4.3 se muestran únicamente las que resultaron significativas.

Tabla 4.3: Análisis de correlaciones de DFA

Variable	r	p
Perímetro abdominal (cm)	144	0.04
Glucemia basal (mgr/dl)	153	0.03
HbA1c (%)	0.290 (rho)	<0.001
Número de Criterios de SM	0.161 (rho)	0.02
MAGE (mg/dl)	0.746 (rho)	<0.001
TA diastólica (mmHg)	0.165	0.02

r de Pearson (medias)

rho de Spearman (medianas)

MAGE = media de la amplitud de las excursiones glucémicas

HbA1c = hemoglobina glicosilada

DFA mostró una correlación positiva (menor complejidad), estadísticamente significativa, con las siguientes variables implicadas en el riesgo para DM 2: Perímetro Abdominal, Glucemia basal, Hemoglobina glicosilada (HbA1c), Número de criterios de síndrome metabólico y MAGE. Según aumenta del valor de estas variables, aumenta el valor de DFA, o sea, se pierde complejidad (reflejo de empeoramiento del sistema glucorregulador). La correlación es fuertemente positiva con MAGE, medida de *dinámica glucémica* al igual que DFA. Se observó una correlación negativa entre DFA y TA diastólica, que desaparece cuando se corrige con el número de fármacos antihipertensivos.

Las correlaciones entre las diferentes variables entre sí se presentan en la Tabla 4.4.

Tabla 4.4: Análisis de correlaciones entre las distintas variables a la entrada del estudio

	Gl. Basal	HbA1c	n° crit. de SM	MAGE	DFA
Glucosa inicio	-	0.335 (<0.0001)	0.329 (<0.0001)	0.183 (0.008)	0.146 (0.04)
HbA1c inicio		-	0.243 (0.0007)	0.215 (0.003)	0.290 (<0.0001)
n° crit. de SM			-	0.159 (0.03)	0.161 (0.02)
MAGE				-	0.746 (<0.0001)
DFA					-

Se ha calculado el valor *rho* de Spearman, y entre paréntesis la *p*

Durante la media de seguimiento de 17,5 meses (rango intercuartil 14,75), se registraron 18 eventos, que representan una incidencia de 58.25 casos/1000 pacientes-año. La distribución de eventos por criterio diagnóstico fue la siguiente:

- 10/18 eventos (56 %) por criterios glucemia basal y HbA1c
- 4/18 eventos (22 %) solo por criterios glucemia basal (≥ 126 mg/dl)

- 4/18 eventos (22 %) solo por criterios de HbA1c ($\geq 6.5\%$)

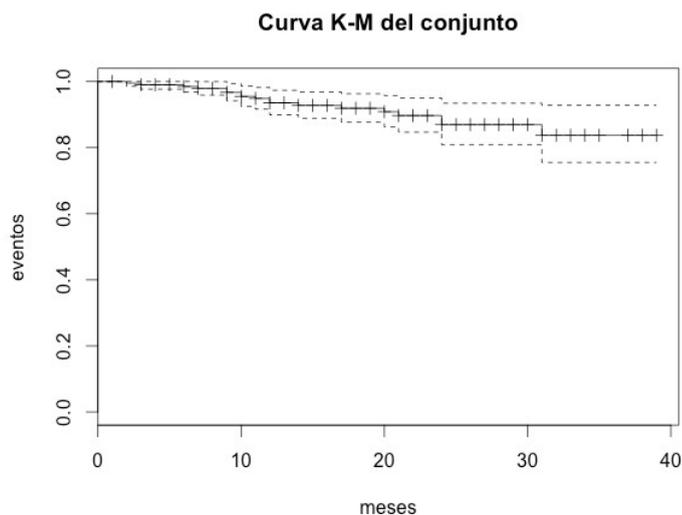


Figura 4.1: Modelo general. Curva de *Kaplan-Meier*. Representada con intervalo de confianza del 95 %

4.3 Análisis de supervivencia

Al dividir la población en cuartiles, por DFA, se analizan las curvas de supervivencia para el primer y cuarto cuartiles, como quedan reflejadas en la figura 4.2. Se observa en el **log rank test** que hubo 1 evento en el cuartil inferior, respecto a 10 eventos en el cuartil superior (Chi cuadrado 9 (df = 1), $p = 0.003$).

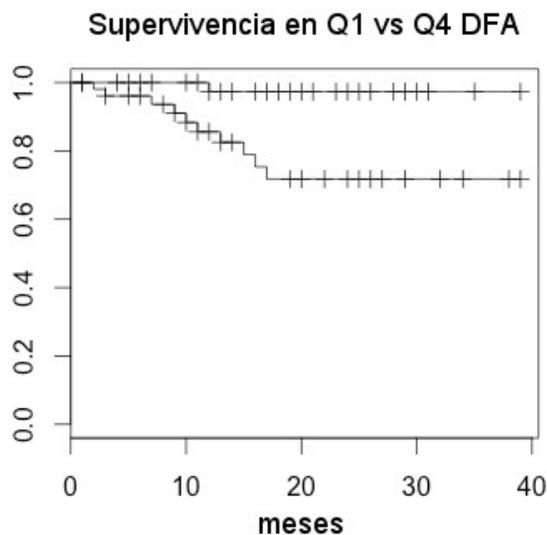


Figura 4.2: Diferencias en supervivencia entre primer y último cuartil de DFA

4.3.1 Análisis Univariante

Se realizó un modelo univariante de riesgo proporcional de Cox, de aparición de DM2, para todas las variables clínicas y las relacionadas con dinámica de la glucosa. Quedan reflejadas en la Tabla 4.5 las que son significativas.

Tabla 4.5: Variables dependientes para el desarrollo de DM2

Variable	coeficiente	efecto	p
TA diastólica	0.057	1.051	0.04
Glucosa Basal (GB)	0.160	1.174	< 0.001
Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	5.755	316	< 0.001
HbA1c 10	0.575	1.78	< 0.001
Síndrome Metabólico (SM)	2.300	9.965	0.002
Glucemia como criterio de SM	2.436	11.433	0.001
HDL como criterio de SM	1.518	4.564	0.002
Triglicéridos como criterio de SM	2.101	8.172	< 0.001
Nº de criterios de SM	1.091	2.977	< 0.001
GBA	2.174	8.796	0.004
MAGE	0.0194	1.0196	< 0.001
DFA	11.343	92375	< 0.001
DFA10	1.143	3.14	< 0.001

HbA1c 10 = representa el cambio para 0.1 de HbA1c; GAB = Criterio de glucosa basal ≥ 100 mg/dl; MAGE = media de la amplitud de las excursiones glucémicas; DFA = análisis de fluctuación de tendencias; DFA 10 = cambio para 0.1 punto de DFA.

^aHTA tiene un coeficiente negativo, pero desaparece la significación cuando se corrige para el número de hipotensores que está tomando el paciente.

DFA tiene una gran influencia en el riesgo de desarrollo de DM2 con un coeficiente beta de 11.343 y un efecto de 92375. Dado que las variaciones reales de DFA se mueven de 0.1 en 0.1, por esto hemos calculado el cambio para 0.1 puntos (DFA10). En consecuencia, el riesgo de desarrollar DM2 aumenta 3.14 veces, por cada aumento de 0.1 unidades de DFA (intervalo de confianza: 1.81 a 5.45, $p < 0.001$).

Con HbA1c ocurre igual, por lo que hemos calculado el cambio para 0.1 puntos de HbA1c, con un aumento del riesgo de desarrollar DM2 de 1.78 veces (intervalo de confianza: 1.4 a 2.26).

4.3.2 Análisis Multivariante

Se han explorado distintos modelos de análisis multivariante de Cox para analizar el riesgo de desarrollo de DM 2, incluyendo como variables independientes a MAGE, DFA y todas las variables clínicas relevantes (glucemia basal, HbA1c, edad, género, antecedentes familiares de DM 2, IMC, hábito tabáquico, perímetro abdominal, TAS,

HDL-colesterol y TG). En este modelo, sólo la glucemia basal, HbA1c y DFA resultaron significativos (Tabla 4.6).

Tabla 4.6: Análisis de supervivencia de Cox para las variables relevantes

	Beta	Efecto	p
Glucemia basal	0.0958	1.101	0.005
HbA1c	4.342	7.683	0.005
DFA	8.607	5.472	0.008

Análisis de supervivencia de Cox, incluyendo DFA y las variables clínicamente relevantes. El resto de las variables (edad, género, familiares diagnosticados de DM2, tabaquismo, IMC, perímetro abdominal, TAS, HDL colesterol y triglicéridos) fueron excluidas en el modelo final.

4.3.3 Análisis de componentes principales

Nos interesaba estudiar cómo las variables dependientes de los niveles de glucosa (Glucosa Basal y HbA1c) y las dependientes de la dinámica de la glucemia (MAGE y DFA), interactúan en la evolución a DM 2. Para hacerlo, intentamos construir un modelo de riesgo proporcional de Cox para aparición de DM2, incluyendo todas estas variables como factores independientes. Sin embargo, debido al alto grado de multicolinealidad de todas las variables, existía múltiples interacciones que conducían a un modelo ininterpretable fisiológicamente.

Para evitar este problema realizamos un estudio de análisis de componentes principales, aplicando la *rotación varimax*. Los factores fueron seleccionados si su valor era > 1 , de acuerdo con el criterio *Kaiser-Meyer-Olkin*. Con este criterio, se seleccionaron 2 principales componentes, CP 1 y CP 2, capturando 0.75 de la varianza total: CP 1 representa las variables relacionadas con la *dinámica de la glucosa*, (DFA y MAGE), y CP 2 representa las variables relacionadas con los *niveles de glucosa* (Glucosa Basal y HbA1c). Se aplicó una *rotación de Varimax*, llamándose a los componentes rotados RC1 (al componente CP 1) y RC 2 (al componente CP 2), ambos representados en la figura 4.3.

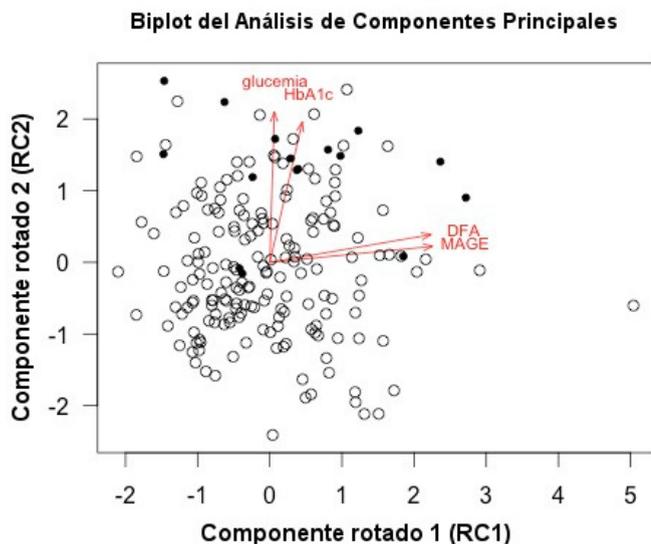


Figura 4.3: Biplot del análisis de componentes principales. Se representan dos ejes rotados. Cada eje representa uno de los factores aislados: RC1 representa las variables *dinámicas* (MAGE y DFA) y RC2, las variables *glucémicas* (glucemia basal y HbA1c). Los vectores en rojo representan cómo se proyectan sobre cada factor las variables utilizadas. Se han seleccionado los dos únicos factores que cumplan criterios de Kaiser-Meyer-Olkin, y se ha aplicado una *rotación varimax*.

El peso de cada variable queda representado en la Tabla 4.7.

Tabla 4.7: Peso de cada variable

	RC1	RC2
DFA	0.90	0.15
MAGE	0.90	0.09
Glucemia Basal	0.03	0.84
HbA1c	0.18	0.78

Puede verse cómo RC 2 (el factor rotado 2) representa fundamentalmente a las variables *glucémicas*, en tanto que el RC 1 (factor rotado 1) representa a las variables *dinámicas*.

En el análisis de riesgo proporcional de Cox, de aparición de diabetes, ambos factores fueron significativos (Tabla 4.8).

Tabla 4.8: Riesgo proporcional de Cox de aparición de DM2

	Coef	Efecto	p
RC1 (<i>variables dinámicas</i>)	0.972	2.643	<0.001
RC2 (<i>variables glucémicas</i>)	2.023	7.565	<0.001

Tanto RC1 (representante de DFA y MAGE) como RC2 (representante de HbA1c y GB) muestran influencia significativa en el desarrollo de DM2.

CAPÍTULO 5

Discusión

La DM tipo 2, considerada la epidemia del siglo XXI⁸, es una enfermedad deletérea, con grandes costes personales, familiares, sociales y económicos¹⁰. El control de la glucemia es complejo², y en él se ven envueltos múltiples sistemas internos, estilo de vida y determinismo genético. La homeostasis de la glucosa se comporta como un sistema complejo⁸⁶, siendo este entendido como un sistema compuesto por diversos elementos interrelacionados, y con comportamiento no evidente a partir de la suma de sus partes⁶⁸. Una de las características de disfunción precoz de un sistema complejo, es la disminución de su complejidad⁹⁷. Por consiguiente, sería de esperar que lo mismo ocurriera en el sistema glucorregulador, como síntoma precoz de su disfunción.

Actualmente se habla de *disglucemia*, en referencia aquellos estados de alteración de la homeostasis de la glucosa que se acompañan de elevación de las cifras de glucemia sobre valores normales, en un *continuum* categorizado en 2 grandes estadios: *Prediabetes* y *Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)*⁹⁸ enlazados a lo largo de la progresión de la enfermedad.

Está claro que las alteraciones fisiopatológicas, como la alteración de la pulsatilidad de la insulina²⁶ y la alteración de los receptores que conllevan aparición de resistencia insulínica, comienzan mucho antes de que se alcance el umbral diagnóstico que las herramientas actuales nos ofrecen⁹⁹. Dichas herramientas basadas en la detección de hiperglucemia no detectan el deterioro metabólico que antecede a la elevación de los valores de glucosa¹⁰⁰, y cuando diagnosticamos la enfermedad ya se ha perdido el 50 % de la función de la célula β ²¹. El inicio del camino de la disglucemia es insidioso, y hoy sabemos que en los primeros estadios se puede detener e incluso revertir la enfermedad⁵⁰, por ello es prioritario realizar un diagnóstico precoz de la situación para poder implementar, a tiempo, medidas eficaces con el objetivo de prevenir tanto la aparición de DM como la aparición de lesión cardiovascular¹⁰¹.

Las técnicas diagnósticas actuales, nos aportan solo una imagen limitada de la situación real del problema. Por estos motivos, es necesario buscar nuevas herramientas que valoren esta patología desde otro punto de vista, y nos permitan identificar precozmente, quien está empezando a recorrer el camino, e incluso antes, quien está más cerca de

iniciarlo.

Recientemente se ha introducido el concepto de *dinámica de la glucosa*, como una forma de estudio del sistema glucorregulador⁵⁶, que valora el cambio de los valores de glucosa a lo largo del tiempo, más allá de la foto fija que supone la cuantificación de la glucemia. Los niveles de glucosa en no diabéticos, sufren diminutas fluctuaciones de frecuencia rápida, que no ocurren al azar⁵. Costa y Goldberger⁶ han demostrado claramente que existe información codificada en estas fluctuaciones. Varios autores han destacado la importancia del aspecto dinámico de la glucosa, para el estudio del sistema glucorregulador^{102;67}. El uso cada vez más extendido en Diabetes de los nuevos sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial (MCG), con la posibilidad de realizar determinaciones de glucosa de manera continuada a lo largo del tiempo (habitualmente cada 5 minutos, durante varios días) ha supuesto un impulso en el estudio y conocimiento de la *dinámica de la glucosa*.

Recientemente se ha introducido en el entorno clínico, el concepto de *Variabilidad Glucémica* (VG) como expresión de disfunción del sistema glucorregulador^{102;67}. La VG valora la *dimensión de las fluctuaciones de glucosa* (picos y valles), obtenidos del análisis de series temporales de glucosa³⁴.

Esta herramienta está siendo utilizada para mejorar el control metabólico de los pacientes con Diabetes, sobre todo en determinadas situaciones especiales (embarazo, diabetes lábil, hipoglucemias inadvertidas, etc.), más allá de las clásicas medidas de exposición glucémica (HbA1c)⁵⁹.

Diferentes autores han relacionado el aumento de variabilidad glucémica con el deterioro del sistema glucorregulador, desde sus fases iniciales hasta la DM2^{67;55;57}. La VG se ha relacionado con el estrés oxidativo⁶⁰, como uno de los mecanismos fundamentales de las consecuencias deletéreas de la diabetes, aunque esta cuestión continúa aún en debate^{61;62}. Aunque no hay consenso sobre cuál es el mejor método para analizarla VG, varios son los índices más usados, tanto en clínica, como en investigación: Media de desviaciones glucémicas (MAGE), Cociente de Variabilidad (CV), y Desviación Estándar (DE).

Pero las técnicas de análisis de medida de la Variabilidad Glucémica, habitualmente usadas en clínica, adolecen de algunas limitaciones. La DE y el CV consideran a cada valor de glucosa independiente, tratándolos de igual forma, por lo que se pierde un dato clave en los sistemas homeostáticos, que es la dependencia de cada punto con el previo. MAGE intenta hacer frente a este problema, considerando la secuencialidad de la serie, pero *no valora todas las fluctuaciones de glucosa*, sino solo aquellas cuya magnitud excede una desviación estándar, de la serie, por lo que realiza un abordaje dicotómico de la evolución de las cifras de glucosa, que fisiológicamente es un *continuum*. Además el hecho de utilizar la DE introduce, de entrada, las limitaciones mencionadas anteriormente.

Las nuevas métricas de *análisis de complejidad* derivadas de la *dinámica no lineal*, se ofrecen como un instrumento muy potente para explorar sistemas complejos en equilibrio dinámico, salvando las limitaciones descritas para las técnicas de medida de Variabilidad, y nos permiten analizar la pérdida de complejidad que se produce en un sistema biológico cuando este se deteriora¹⁰³.

Estas técnicas son cada día más usadas en diferentes ámbitos de la medicina^{62;73;70;72}, y desde hace años también en el campo de la diabetes⁵⁶. Estas métricas no utilizan la estadística convencional, y desde una perspectiva totalmente diferente, analizan todas y cada una de las fluctuaciones de los valores de glucosa, y la dependencia de cada valor con el anterior, teniendo en cuenta, de este modo, la secuencialidad y por lo tanto la memoria de la serie. Las técnicas de análisis de la complejidad, aplicadas al estudio de series temporales de glucosa, permiten desentrañar la *información codificada*, no visible a ojos de la simple observación, que contienen dichas series, sobre la dinámica de la glucosa⁶. Una de las técnicas de análisis de complejidad utilizada para el estudio de las series de glucosa es el *Análisis de Fluctuaciones con Corrección de Tendencias* o *Detrended Fluctuation Analysis*, DFA¹⁰⁴.

DFA valora la cantidad de información (el contenido entrópico) de una serie temporal y es capaz de *cuantificar* la complejidad de la misma^{103;85}.

Para ello analiza la velocidad a la que se *pierde información* al ir aumentando el marco de observación (ampliando el tamaño de la ventana). Una serie *compleja* tiene una cantidad proporcionalmente mayor de información en las ventanas pequeñas (marco de observación pequeño), y por lo tanto su representación se degradará rápidamente al ir aumentando el tamaño de la ventana desde el que se observa. Por el contrario, una serie menos compleja mantendrá una representación menos deteriorada hasta ventanas más grandes.

Las técnicas de complejidad del perfil glucémico, han demostrado su relación con la disfunción del sistema glucorregulador, mediante asociación entre la pérdida de complejidad del perfil glucémico, y la progresión en el estado de disglucemia^{87;89;88}, así como con la pérdida de función de la célula beta⁹⁰.

Ogata en 2012 encontró correlación entre la pérdida de complejidad del perfil glucémico y aumento en los índices de exposición glucémica (HbA1c y albúmina glicosilada), en pacientes diabéticos¹⁰⁵.

Pero las fases iniciales de la disglucemia siguen siendo un terreno poco explorado, en el que son necesarias herramientas más sensibles, que detecten cambios sutiles de la dinámica de la glucosa, y se adelanten a la capacidad de detección que nos ofrecen las herramientas actuales. Y es aquí donde nuestro grupo ha demostrado también la utilidad de las técnicas de *análisis de la complejidad*. En 2008, Churruca y col⁸⁷, demostraron como se produce una pérdida de complejidad desde el estado de salud, al síndrome metabólico y a la DM 2. Posteriormente en un análisis preliminar de nuestra población

de estudio actual, con 106 pacientes⁹¹, vimos como *la complejidad del perfil glucémico* analizada con DFA, se correlacionó con las variables consideradas criterio de síndrome metabólico⁹¹.

Con el presente estudio, exploramos si el análisis de la complejidad de series temporales de glucosa, en sujetos con riesgo de desarrollar DM2, puede aportar información, frente a las variables convencionales usadas en clínica, sobre el deterioro del sistema glucorregulador, y si puede valorar el riesgo de evolución a DM2.

Presentamos el análisis de supervivencia prospectivo de la incidencia de diabetes tipo 2 en una población con riesgo de desarrollar la enfermedad.

En el **análisis de los resultados**, hemos observado que la *complejidad del perfil glucémico*, medido con **DFA**, se comportó como un **predictor independiente de evolución a DM2**: una menor complejidad del perfil glucémico (expresada como aumento de DFA), se asoció con un riesgo aumentado de desarrollar DM2. En el análisis univariante, el riesgo de desarrollar DM2 aumentó 3,14 veces por cada aumento en 0,1 unidad del valor de DFA, apreciándose 1 evento en el cuartil inferior, frente a 10 eventos en el cuartil superior.

Esto está en concordancia con los hallazgos obtenidos por Kohnert en 2014, donde comprobó como la pérdida de complejidad (aumento de DFA) se asoció con la disminución de la función de las células beta, y empeoramiento del control glucémico¹⁰², que a su vez está en concordancia con los datos de DeFronzo²¹, que encontró pérdida de hasta el 80 % en la función de las células beta, en el cuartil superior de los sujetos con intolerancia a la glucosa²¹.

DFA (complejidad) fue mejor predictor de evolución a DM2 frente a otras técnicas de medida de dinámica: DFA tiene mayor peso predictivo que MAGE en el análisis univariante. Esto no es de extrañar, puesto que MAGE puede infravalorar el riesgo al no incluir todas las excursiones glucémicas en el análisis, y considerar únicamente a las que exceden del valor de una Desviación Estándar (DE) de la serie¹⁰⁶, mientras que DFA, realiza un análisis secuenciado de todas y cada una de las excursiones glicémicas, hecho fundamental desde el punto de vista biológico, dado que cualquier respuesta fisiológica depende del punto de partida^{5:6}. Estos resultados confirman la correlación entre DFA y MAGE observada en el análisis preliminar de nuestra muestra, realizado con 106 pacientes⁹¹.

Se observa que la **correlación entre complejidad y variabilidad es inversa: cuando la complejidad de la serie disminuye** (expresado por aumento de DFA), **la variabilidad aumenta** (expresado por aumento de MAGE). Esto es lógico, siendo ello el reflejo de una pérdida de la capacidad de regulación glucémica según el sistema va enfermando: a menor complejidad, mayor variabilidad, con excursiones glucémicas mayores, reflejo de la incapacidad del sistema para mantener un ajuste fino.

El Síndrome Metabólico (SM) es considerado un equivalente prediabético¹⁹. En nues-

tra población, DFA se correlaciona con el número de criterios de SM.

En el análisis univariante, por cada aumento en un criterio de SM, se aumenta el riesgo de padecer DM2 en *2,977 veces*. De este modo, se confirma la correlación observada en el análisis preliminar realizado en un primer corte de esta muestra, con 106 pacientes⁹¹ entre el número de criterios de SM y el aumento del riesgo de progresión a diabetes.

Cuando correlacionamos DFA con las **distinta variables clínicas** implicadas en el estudio clásicamente consideradas factor de riesgo de desarrollo de DM2, las consideradas criterios diagnósticos de SM, las dependientes de glucosa (HbA1c y GB), y las dependientes de dinámica (MAGE), encontramos significación sólo con perímetro abdominal, glucosa basal, hemoglobina glicosilada, número de criterios de síndrome metabólico, MAGE y TA diastólica, esta última con una *r* negativa que le conferiría un cierto patrón protector frente al desarrollo de DM2, si no fuera porque desaparece dicha significación cuando se corrige con el número de antihipertensivos utilizados por el paciente.

Incluyendo las **variables clínicas asociadas con riesgo de DM2**, en análisis multivariante, DFA continúa siendo el único predictor de riesgo de evolución a DM2, junto a las variables que nos dan el diagnóstico de diabetes, HbA1c y Glucosa basal.

Dada la gran colinealidad de las variables utilizadas en nuestro estudio, no ha sido posible construir un análisis de supervivencia multivariante, fisiológico, fácilmente interpretable. Por este motivo se realizó un **Análisis de Componentes Principales**, incluyendo las variables dependientes de glucosa (GB y HbA1c), y las dependientes de la dinámica (MAGE y DFA). Los resultados obtenidos muestran como las cuatro variables se han agrupado obteniéndose dos factores principales, que representan los dos componentes de la disglucemia³⁴: la *hiperglucemia* en el que se alinean glucosa basal (GB) y hemoglobina glicosilada (HbA1c), y la *dinámica* en el que se alinean MAGE y DFA, diferenciando perfectamente los dos modos de valorar aspectos diferentes de la disfunción del sistema glucorregulador. Ambos factores muestran una influencia significativa en el desarrollo de DM2. En el análisis de Cox de ambos factores, las variables dependientes de glucemia tenían más peso en el riesgo de evolución a DM2, como no podía ser de otro modo, por un comportamiento sesgado, debido a que son las variables definitorias del evento que estamos estudiando.

La incidencia de DM2 en nuestra serie, de 58,25 eventos/1000 pacientes/año, fue la esperada en comparación a otros grupos^{17;107}, lo que hace extensible nuestros hallazgos, y nuestra metodología, a poblaciones similares.

5.1 Puntos débiles del estudio

No hemos podido analizar **el valor de DFA como posible predictor de enfermedad cardiovascular (ECV) y/o lesión de órgano diana**, frente a las variables

estudiadas, debido al corto tiempo de seguimiento (media de 17 meses) con pocos eventos cardiovasculares, de una enfermedad con muy largo tiempo de evolución.

No hemos realizado el TTOG porque nos planteamos el estudio FIS, del que procede este trabajo, como un estudio para valorar la capacidad de predicción de DM 2, de DFA frente a la HbA1c, como una variable considerada sólida para esta predicción, según resultados del estudio ARIC en el momento de tomar la decisión¹⁰⁸, en el que tampoco se utilizaba dicho test. En reconsideraciones posteriores, pensamos que dicho test hubiera aportado un análisis más detallado de la situación de disglucemia de nuestros pacientes a la entrada del estudio. Pero con los resultados obtenidos de las glucometrías, no hemos visto ningún caso de hiperglucemia postprandial inadvertida, que aún no siendo estrictamente un equivalente del test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), hubiera replanteado el diagnóstico del paciente, antes de entrar en el estudio.

Gran parte de los pacientes son hipertensos (el 95 %), ya que proceden de la consulta de Hipertensión de nuestro centro, si bien esto no supone un sesgo importante para la muestra, debido a las características de los pacientes de dicha unidad, que en su mayoría son pacientes obesos, con SM, como ya ha sido publicado^{109;110} anteriormente. Además el criterio de inclusión exigía tener diagnóstico de *HTA esencial*, por lo que quedan excluidos aquellos pacientes (HTA secundaria, etc.) que pudieran alejarse del trastorno metabólico que confiere riesgo de desarrollo de DM tipo 2.

5.2 Líneas de futuro

Cambio de paradigma en el tratamiento de la DM y Complejidad

En los últimos años estamos viviendo un cambio de paradigma en el enfoque terapéutico de la diabetes mellitus, a raíz de los nuevos conocimientos fisiopatológicos, y la aparición de nuevos grupos de fármacos, planteándose tratamientos precoces destinados a disminuir o evitar la pérdida de masa y función de la célula beta (49) con el objetivo de *modificar el curso de la enfermedad*. Para ello es preciso un diagnóstico lo más precoz posible.

Los nuevos fármacos basados en el sistema incretina, en concreto los análogos de la GLP-1, parecen tener una actividad *reinsulinizadora*, capaz de evitar la apoptosis de la célula β , e incluso aumentar su masa¹¹¹, con lo que se podría invertir o detener el deterioro del sistema glucorregulador.

Sería muy útil poder medir objetivamente en clínica este fenómeno, sin tener que esperar años a la aparición de *eventos duros* (lesión de órgano diana, eventos vasculares, necesidad de insulinización, etc) y sin tener que recurrir a técnicas complejas utilizadas en sistemas experimentales (*clamp euglucémico*, etc), pero limitadas al laboratorio y alejadas de la situación de la vida real.

Pensamos que la utilización de este tipo de técnicas podría detectar los cambios en el funcionamiento del sistema glucorregulador, inducidos por dichos fármacos, de forma precoz, *in vivo*, sin tener que esperar a eventos clínicos, y por lo tanto podrían ser un instrumento útil para el estudio y desarrollo de este tipo de tratamientos.

Prediabetes y técnicas de complejidad

El objetivo de la detección de la prediabetes es el de identificar a pacientes que están en riesgo de desarrollar DM2 y enfermedad CV que permita implementar medidas terapéuticas encaminadas a revertir o detener esta situación^{17;13}.

En nuestra opinión, la aplicación de estos nuevos sistemas de medida al caso de la prediabetes, pueden ayudarnos a conocer en el entorno clínico diario y de manera rápida y eficaz si nuestra actuación con el paciente prediabético está siendo eficaz, en el intento de retrasar la evolución a DM2.

En resumen, este trabajo de investigación me parece importante, porque estudia las primeras fases de la disfunción del sistema glucorregulador, desde un punto de vista diferente al tradicional, con una herramienta que salva las limitaciones de las que disponemos actualmente.

Además esta herramienta está hoy ya disponible para su uso en clínica, realizando un estudio de glucometría de 24 horas. Consideramos que el dato más relevante obtenido del presente trabajo de investigación es la capacidad de predicción de aparición de DM2, mediante el *análisis de la complejidad del perfil glucémico, con DFA como herramienta*.

Nos parece de suma importancia confirmar la correlación de esta nueva técnica, con las actuales, lo cual apoya, en nuestra opinión, el hecho de estar valorando el mismo fenómeno, aunque desde distinta perspectiva.

En cualquier caso, el presente trabajo aunque cerrado y concluyente, puede considerarse un paso más, aunque importante, de un estudio a más largo plazo, de carácter prospectivo, que incluye una gran cohorte de pacientes con riesgo para desarrollar DM2, que tienen un *largo camino por delante*, por lo que queda abierto para más análisis en el futuro que confirmen y complementen los importantes hallazgos que constituyen la presente Tesis Doctoral de la cual pueden inequívocamente extraerse las conclusiones que se exponen a continuación.

CAPÍTULO 6

Conclusiones

1. La complejidad del perfil glucémico, estimada con DFA, predice la evolución a diabetes. El riesgo de desarrollar DM2 aumenta en 3 veces, por cada 0,1 unidad de aumento del valor de DFA (pérdida de complejidad).
2. Existe una significativa correlación de DFA (complejidad) con todas las variables de medida de disfunción del sistema glucorregulador más habituales en el uso clínico diario.
3. DFA (complejidad del perfil glucémico) se muestra superior a MAGE (variabilidad glucémica) para estudiar las fases iniciales de disfunción del sistema glucorregulador.
4. Se ha podido aislar, por análisis de componentes principales, un factor relacionado con la dinámica de la glucemia, independientemente de los valores de glucosa, y que tiene un peso significativo en la evolución a DM2.

Anexos

ANEXO A

Consentimiento informado

Documento informativo y de consentimiento

Estamos realizando un estudio sobre nuevas formas de analizar el perfil de glucemia (azúcar en sangre) para predecir la evolución a Diabetes. Le solicitamos que participe en este estudio, pero antes de que usted lo decida, es importante que la siguiente información relacionada con el progreso del mismo.

Objetivo del estudio

Intentamos desarrollar un método más sensible para detectar a las personas que tienen riesgo de desarrollar Diabetes.

Descripción del estudio

Para ser incluido en el estudio tiene usted que tener entre 18 y 85 años, no estar diagnosticado de diabetes, pero presentar las dos siguientes características:

1. Cumplir al menos una de las siguientes condiciones:
 - Haber sido diagnosticado de hipertensión arterial
 - Tener un índice de masa corporal > 30
 - Tener un familiar de primer grado diagnosticado de diabetes tipo 2
2. Presentar una hemoglobina glicosilada superior a 5% e inferior a 6,5%

En la primera visita se realizará una glucometría con CGMS (ver más abajo). Posteriormente, si está usted de acuerdo, será controlado en nuestras consultas cada 6 meses hasta la conclusión del estudio (enero de 2016).

Glucometría

Esta no es una técnica experimental. Se trata de un procedimiento que se utiliza rutinariamente en el control de pacientes diabéticos. La técnica consiste en la introducción de un micro-cánula de plástico en la grasa subcutánea abdominal (debajo de la piel) durante 48-72 horas. La cánula mide automáticamente los niveles de glucosa en líquido intersticial cada 5 minutos. Tras la inclusión, usted podrá seguir con su actividad habitual. 48-72 horas después se retirará el sensor. El análisis posterior del registro arroja una imagen muy precisa de la evolución de la glucemia durante su actividad diaria. Durante las 48-72 horas de la prueba se le solicitará que se realice al menos tres determinaciones de glucemia capilar y que las introduzca en el monitor. Esta es una técnica sencillísima, que se le explicará en el momento de la inclusión.

Riesgos y molestias

Los riesgos derivados de la glucometría son insignificantes. El más frecuente es la reacción alérgica al apósito.

Protección de la confidencialidad

La información que se obtenga durante este estudio se procesará de forma anónima y confidencial. Sus datos serán tratados de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999 y RD 994/99.

Documento de consentimiento informado

El abajo firmante, D. _____ con DNI _____, certifico que el Dr. _____ me ha invitado a participar voluntariamente en el estudio de investigación *La complejidad del perfil glucémico como predictor de la evolución a Diabetes Mellitus tipo 2*.

Se me ha informado de los objetivos, procedimientos y posibles riesgos del estudio.

He tenido la oportunidad de solicitar más detalles de este estudio. Estas preguntas se han respondido a mi entera satisfacción.

Otorgo libremente mi consentimiento a participar en este estudio y sé que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento

En Móstoles, a _____ de _____ de _____

Firma del participante

Firma del investigador

ANEXO B

Hoja de inclusión



Hospital Universitario
de Móstoles
(Pegatina)

HOJA DE INCLUSION

A cumplimentar por el médico que remite al paciente potencialmente incluible

NOMBRE: **APELLIDOS:** **Nº de H.C.:**

EDAD: años. **TALLA:** cm **PESO:** kg **IMC:** **P. Abdominal:** cm
RAZA:

ESTUDIOS: Primarios No/Si Secundarios: No/Si. Universitarios: No/Si
SITUACIÓN LABORAL: Trabajo: No/Si

HTA: No/Si (año diagnóstico)
DM. Tipo 2 en familiares de 1er grado: No/Si (año de diagnóstico)

FRCV:
- Fumador/a: No/Si (nº cig/día): **Alcohol:** No/Si (gr/día:) **Actividad física:**
No/Si (minutos/día):
- Dislipemia: No/Si (año diagnóstico)

Enfermedad CV previa: (No/Si)
- Cardiopatía isquémica: No/Si (año de diagnóstico)
 o **Tipo:** IAM (No/Si) Angor (No/Si) Revascularización, No/Si
- ACVA: No/Si (año de diagnóstico) TIA: No/Si (año diagnóstico)
- Enfermedad vascular periférica. No/Si (año de diagnóstico).
- ICC: No/Si (año diagnóstico)
- F. Auricular: No/Si (año diagnóstico)

AF de enfermedad CV precoz: (familiares de 1er grado, hombres < 55 a. y mujeres < 65 a.): No/Si

LOD (presentes en el momento de la inclusión):
- Microalbuminuria (> 20 mg/mg): No/Si
- IRC (FGe por MDRD < 60 ml/min) No/Si
- HVI-ECG (R en AVL + S V3 > 20 mm-mujeres- > 28 mm-varones-): No/Si
- HVI-ecocardiograma: No/Si
- ITB < 0.9: No/Si

MEDICACIONES:
- Tratamiento antihipertensivo: Si/No
- Inhibidores del sistema. R-A: Si/No
- Ca-antagonistas: Si/No.
- Diuréticos: Si/No.

Figura B.1: Primera página de la hoja de inclusión de pacientes.

- Anti-aldosterónicos: Si/No
 - Betabloqueantes: Si/No.
 - Alfa-bloqueantes: Si/No

. Otros tratamientos presentes y que puedan influir sobre la PA: Si/No
 - AINES: Si/No
 - Corticoides sistémicos: Si/No
 - Anticonceptivos orales: Si/No
 - Vasoconstrictores: Si/No

. Otros tratamientos Si/No
 - Estatinas: Si/No
 - Fibratos: Si/no
 - Antiagregantes: Si/No
 - Anticoagulantes orales: Si/No
 - Otros: Si/No

. Variables referidas a la medida de la presión arterial
 . Medida de la Presión arterial en consulta

. Hora de la toma
 - Media de PAS (tres medidas): mm Hg
 - Media de PAD (tres medidas): mm Hg
 - Media de FC (tres medidas): mm Hg

. EKG:
A- Ritmo:
 Ritmo sinusal Si No
 FA Si No
 Otros

B- Voltajes:
 R en aVL: mm
 S en V3: mm

C- Alteraciones de la repolarización (T, ST en cara lateral) Si No

D- Bloqueos:
 BRDHH Si No
 BRIHH Si No

Figura B.2: Segunda página de la hoja de inclusión de pacientes.

ANEXO C

Hoja de revisión clínica

Fecha
Nombre
Apellidos
N Historia

 Hospital Universitario de Móstoles
SaludMadrid

 Comunidad de Madrid

HOJA DE REVISIÓN CLÍNICA

A cumplimentar por los médicos que hagan las revisiones sucesivas

TA FC Talla Peso IMC

Novedades de eventos cardiovasculares respecto a la visita anterior: Si/No (solo en las visitas de seguimiento)

- Eventos coronarios: infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria: Si/No
- Accidente vascular cerebral: ictus isquémico, hemorragia intracranal, isquemia cerebral transitoria: Si/No
- Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca: Si/No
- Arteriopatía periférica sintomática: claudicación a una distancia inferior a 100m, dolor en reposo, amputación: Si/No
- Insuficiencia cardíaca: Si/No
- Fibrilación auricular: Si/No

- Inicio de tratº hipotensor

Novedades en cuanto a DM

Diagnostico de DM:

- **Criterios analíticos:**
a) HbA1c > 6.5%. No/Si b) glucemia basal >126 mg (2 determinaciones consecutivas No/Si. c) SOG > 200 mg/dl a las 2 h. No/Si
- Inicio de tratº con antidiabéticos orales
- Inicio de tratº con insulina

MEDICACIONES:

- **Tratamiento antihipertensivo:** Si/No
- Inhibidores del sistema. R-A: Si/No
- Ca-antagonistas: Si/No.
- Diuréticos: Si/No.
- Anti-aldosterónicos: Si/No
- Betabloqueantes: Si/No.
- Alfa-bloqueantes: Si/No

- **Otros tratamientos presentes y que puedan influir sobre la PA:** Si/No

Figura C.1: Primera página de la hoja de revisión de pacientes.

- AINES: Si/No
 - Corticoides sistémicos: Si/No
 - Anticonceptivos orales: Si/No
 - Vasodilatadores: Si/No

. Otros tratamientos Si/No
 - Estatinas: Si/No
 - Fibratos: Si/no
 - Antiagregantes: Si/No
 - Anticoagulantes orales: Si/No
 - Otros: Si/No

Variables referidas a la medida de la presión arterial
 · Medida de la Presión arterial en consulta

 · Hora de la toma
 - Media de PAS (tres medidas): mm Hg
 - Media de PAD (tres medidas): mm Hg
 - Media de FC (tres medidas): mm Hg

(Pruebas complementarias)

Analítica de revisión:
 Exactamente la misma que al ingreso:
Hemograma, AA con perfil lipídico, PCR, Insulina/Homa, cistatina C, Orina elemental, microalbuminuria (2 muestras).

EKG solo una vez por año:

A- Ritmo:

<u>Ritmo sinusal</u>	Si	No
FA	Si	No

Otros

B- Voltajes:
 R en aVL: mm
 S en V3: Mm

C- Alteraciones de la repolarización:
 T, ST en cara lateral Si No

D- Bloqueos:

BRDHH	Si	No
BRIHH	Si	No

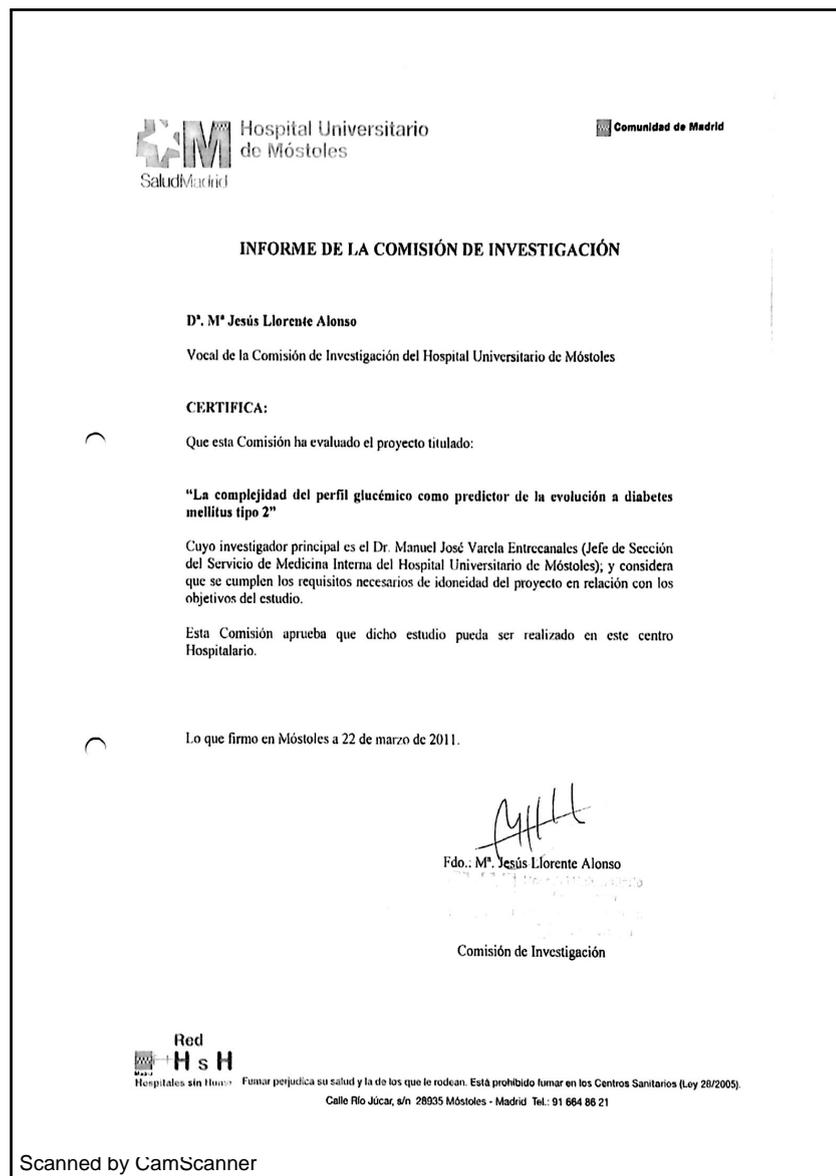
FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO

1- Pérdida de seguimiento	Si	No
2- Decisión paciente	Si	No
3- Decisión médico	Si	No
4- Fallecimiento	Si	No/Causa

Figura C.2: Segunda página de la hoja de revisión de pacientes.

ANEXO D

Comisión de Investigación



 Hospital Universitario de Móstoles
SaludMadrid

 Comunidad de Madrid

INFORME DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

D. M^o Jesús Llorente Alonso
Vocal de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario de Móstoles

CERTIFICA:

Que esta Comisión ha evaluado el proyecto titulado:

"La complejidad del perfil glucémico como predictor de la evolución a diabetes mellitus tipo 2"

Cuyo investigador principal es el Dr. Manuel José Varela Entrecanales (Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Móstoles), y considera que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.

Esta Comisión aprueba que dicho estudio pueda ser realizado en este centro Hospitalario.

Lo que firmo en Móstoles a 22 de marzo de 2011.


Fdo.: M^o Jesús Llorente Alonso
Comisión de Investigación

 Red H s H
Hospitales sin Humo

Fumar perjudica su salud y la de los que le rodean. Está prohibido fumar en los Centros Sanitarios (Ley 28/2005).
Calle Río Júcar, s/n 28035 Móstoles - Madrid Tel.: 91 684 86 21

Scanned by CamScanner

Figura D.1: Informe de la Comisión de Investigación.

ANEXO E

Comisión de Ética de Investigación Clínica



Hospital Universitario de Móstoles
SaludMadrid

Comunidad de Madrid

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a. Concepción Cepeda González
Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Móstoles

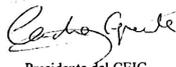
CERTIFICA:
Que este Comité ha evaluado el proyecto titulado:

"La complejidad del perfil glucémico como predictor de la evolución a diabetes mellitus tipo 2"

Cuyo investigador principal es el Dr. Manuel J. Varela Entrecanales (Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Móstoles); y considera que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.

Este Comité aprueba que dicho estudio pueda ser realizado en este centro Hospitalario.

Lo que firmo en Móstoles a 2 de marzo de 2011

Fdo.: Dra. Concepción Cepeda González

Presidente del CEIC

Red H s H
Hospitales sin Humo

Fumar perjudica su salud y la de los que le rodean. Está prohibido fumar en los Centros Sanitarios (Ley 28/2005).
Calle Río Júcar, s/n 28935 Móstoles - Madrid Tel.: 91 664 86 21

Scanned by CamScanner

Figura E.1: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica.

ANEXO F

Curriculum vitae

Datos personales

Nombre María del Carmen Rodríguez de Castro

Fecha de nacimiento 10 de junio de 1963

Lugar de nacimiento Villahermosa (Ciudad Real)

e-mail mcarmenrcastro@gmail.com

Situación actual

- Médico especialista en Medicina Interna, vía MIR.
- Facultativo Especialista de Área adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Móstoles (Madrid) desde Noviembre de 2006.

Actividad docente

- Docente del curso «Resolución de problemas clínicos mediante razonamiento clínico» que se realiza en Colegio de Médicos de Madrid. Este curso ganó el premio «Profesora Juliana Fariña a la innovación en formación médica por el Colegio de Médicos» y está actualmente solicitada su acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid (SNS).
- Participación como Co-Directora y ponente en Cursos de Formación acreditados por la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) sobre Manejo de Diabetes Mellitus para Residentes «Manejo del paciente diabético en consulta de Atención primaria» y «Manejo del paciente diabético ingresado» en los años 2010 a 2013.

- Participación como profesora en el curso de actualización: «Tratamiento del paciente anciano hospitalizado con DM tipo 2». Hospital Virgen de la Poveda. 14 de mayo de 2013. Acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-Sistema Nacional de Salud.
- Profesor tutor de Patología General del Grado de Medicina en Hospital universitario de Móstoles - Universidad Francisco de Vitoria de Madrid, desde el año 2011 hasta la actualidad.
- Profesor tutor de Habilidades y Competencias Interpersonales del Grado de Medicina en Hospital universitario de Móstoles - Universidad Francisco de Vitoria de Madrid, desde el año 2011 hasta la actualidad.
- Colaborador Docente de Patología General, Grado de Medicina, en Hospital universitario de Móstoles - Universidad Rey Juan Carlos de Madrid, desde el año 2014 hasta la actualidad.
- Colaborador Docente de Enfermería Médico-Quirúrgica en la Escuela de Enfermería de la Universidad Francisco de Vitoria de Madrid, desde 2005 hasta la Junio de 2008.
- Colaborador Docente en la formación de Residentes de Medicina Interna y de otras especialidades médicas en el Hospital Universitario de Móstoles desde noviembre 2006.
- Organización y participación en la formación técnica del personal asistencial (médicos y enfermeras) de la «Unidad de Telemedicina» del Hospital San Rafael de Madrid, en los años 1998 a 2006.
- Organización y participación en la formación teórico-práctica sobre Diabetes Mellitus del personal sanitario del Hospital San Rafael en los años 1998 a 2006.

Formación Postgrado

1991-1995 MIR por Concurso - Oposición Nacional, en el año 1990, realizado en la Especialidad de «Medicina Interna» adscrita al Area Sanitaria VIII de Madrid (Hospital General de Móstoles), realizando rotaciones por distintos servicios en los Hospitales 12 de Octubre y Puerta de Hierro, de Madrid.

1998 Máster en Cuidados Paliativos. Hospital La Paz - Universidad Autónoma de Madrid.

1999-2000 Realización de los cursos de Doctorado en la Universidad de Granada con calificación de Sobresaliente.

2001 Obtención del grado de Suficiencia Investigadora por la Universidad de Granada mediante el trabajo «Aplicación de la telemedicina al control de enfermedades crónicas», calificado con Sobresaliente.

Tesis Doctoral Actualmente pendiente de entrega sobre «Análisis de la Complejidad del perfil glucémico como predictor de evolución a Diabetes».

Formación Pregrado

1982-1988 Licenciada en Medicina y Cirugía por la universidad Complutense de Madrid.

1989 Obtención del grado de Licenciado con Sobresaliente, mediante trabajo de Tesina titulado «Histología del Sistema Cromafín».

Actividad científica

Publicaciones

- Varela M, Vigil L, **Rodríguez C**, Vargas B, García-Carretero R. Delay in the Detrended Fluctuation Analysis crossover point as a risk factor for type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Physiol* 2015 (en prensa, ya aprobado). Varela M, Rodríguez C, Vigil L, Cirugeda E, Colas A, Vargas B. Glucose series complexity at the threshold of diabetes. *J Diabetes*. 2015;7(2):287-93.
- Vigil L, Condés E, Varela M, **Rodríguez C**, Colas A, Vargas B, Lopez M, Cirugeda E. Glucose series complexity in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2014 ;8(9):630-6.
- **Rodríguez De Castro C** , Ordóñez AJ, Navarrete P, Gómez Jiménez FJ, Castillo MJ. Usefulness of telemedicine in chronic diseases: home tele-care of patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin (Barc)*. 2002 14;119(8):301-3.
- Ordóñez AJ, **Rodríguez-Castro C**, Zamora J, Rubio JL, Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Castillo M. Development and use of a telemedicine system for medical surveillance of diabetic patients. *J Annu Diabetol Hotel Dieu*. 2000: 179-194.
- **Rodríguez de Castro C**, López Jiménez M, Ruiz Galiana J. Mujer de 27 años con dolor abdominal, vómitos, orinas oscuras e hiponatremia. *Rev Clin esp*. 1995; 195 (10):72-82.

Comunicación Póster - publicados en revistas científicas

- Vigil, L.; Lopez, M.; **Castro, C. Rodriguez De**. Serum ferritin and metabolic syndrome in patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 2015. 33(Esp Congreso):e302. 20º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial 2015
- Vigil, L.; Lopez, M.; Carretero, R. García; **Castro, C. Rodriguez De**; Condés, E.; Varela, M.; Ruiz, Vitamin D levels and obesity inpatients with essential hypertension. *J. Journal of Hypertension* 2015; 33(Esp Congreso 2015):e301. 20º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial 2015.
- Vigil, L.; Lopez, M.; **De Castro, C. Rodriguez**. Association between albuminuria and both office and 24 hours ambulatory blood pressure. *Journal of Hypertension* 2015. 33(Esp Congreso 2015):e153. 20º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial 2015.
- Vigil Medina L, López Jiménez M, Condés M, **Rodríguez C**, Varela Entrecanales M, García Carretero R, Ruiz Galiana J. Vitamina D y el control glucémico en pacientes con HTA esencial. *Hipertens. riesgo vasc.* 2014; 31 (Esp. Congreso 2014): 75. 19º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial 2014.
- Vigil Medina L, López Jiménez M, García Carretero R., Condés E, **Rodríguez C**, Varela Entrecanales M, Ruiz Galiana J. Marcadores inflamatorios síndrome metabólico y lesión renal en pacientes de HTA. *Hipertens. riesgo vasc.* 2014; 31 (Esp. Congreso 2014): 83. 19º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial 2014.
- Vigil L, López Jiménez M, Condés E, García-Carretero R, **Rodríguez C**, Varela M, Fernández Mejías C, Ruiz Galiana J. Hemoglobina glicosilada y riesgo cardiovascular en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial. *Hipertens. riesgo vasc.* 2013; 30 (Esp. Congreso 2013): 90. 18º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial 2013.
- Vigil L, López Jiménez M, Condés E, García-Carretero R, **Rodríguez C**, Varela M, Fernández Mejías c, Ruiz Galiana J. Vitamina D y riesgo cardiovascular en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial. *Hipertens. riesgo vasc.* 2013; 30 (Esp. Congreso 2013): 30. 18º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial 2013.

- Vigil J, López M, Condés E, García-Carretero R, **Rodríguez C**, Varela M, Fernández Mejías C, Ruiz Galiana J. Déficit de vitamina D y síndrome metabólico en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial. *Hipertens. riesgo vasc.* 2012; 29 (Esp. Congreso 2012): 108. 17º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial 2012.
- Vigil Medina L, López Jiménez M, Condés E, García Carretero R, **Rodríguez C**, Varela Entrecañales M, Fernández Mejías C, Ruiz Galiana J. Cistatina C y Riesgo de Insuficiencia Renal en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial. *Hipertens riesgo vasc.* 2012; 29 (Esp. Congreso 2012): 93. 17º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial 2012.
- Vigil L, López M, García-Carretero R, Varela M, Ferrero D, **Rodríguez C**, Ruiz J. Vitamin D deficiency and insulin resistance in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2011; 20:e149. European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention 2011.
- Ruiz Galiana J, **Rodríguez de Castro C**, Gonzalo Pascua, Romero Zurdo M, González Ortiz L, Barros Aguado C, Bilbao Garay J, Gómez Molero L, Manzarbeitia Arambarri F. Panorama actual de las enfermedades granulomatosas como causa de fiebre de origen desconocido. *An Med Interna (Madr)*.1996; XIII (sup 1): 165. XII Reunión ordinaria de la SOGAMI, Santiago de Compostela, 17-20 de septiembre 1996.
- **Rodríguez de Castro C**, Gonzalo Pascua X, G^a Álvarez X, Gancedo Caravia X, G^a Delgado E, Varela Entrecañales M, Ruiz Galiana J. Enfermedad inflamatoria intestinal como causa de fiebre de origen desconocido. *An Med Interna (Madr)*.1996; XIII (sup 1): 165. XII Reunión ordinaria de la SOGAMI, Santiago de Compostela, 17-20 de septiembre 1996.
- García Alvarez J, **Rodríguez de Castro C**; Varela M, Romero M, Gancedo P, Picardo. El tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Crohn. Indicaciones y resultados. *An Med Interna (Madr)*.1996; XIII (sup 1): 165. XII Reunión ordinaria de la SOGAMI, Santiago de Compostela, 17-20 de septiembre 1996.
- **Rodríguez Castro C**, Gonzalo Pascua S, Carnicero Bujarrabal, García Delgado E, Barros Aguado C, Merino Morales F, Ruiz Galiana J. Uso de Reservorios subcutáneos con catéter intravenoso para tratamientos ambulatorios. *An Med Interna (Madr)*.1996; XIII (sup 1): 165. XII Reunión ordinaria de la SOGAMI, Santiago de Compostela, 17-20 de septiembre 1996.

Libros

Journées de diabétologie 2000 Capítulo de libro. *Développement et utilisation d'un système de télémédecine pour le suivi médical des patients diabétiques*. A.J. Ordóñez, C. Rodríguez Castro y cols.

Trabajos académicos

Tesina «Histología del Sistema Cromafín». 1998. Departamento de Histología. Universidad Complutense de Madrid. Calificada con Sobresaliente

Participación en congresos

- 1ª Jornada de telemedicina en Andalucía. Ponente. «Una nueva opción en el control y seguimiento del enfermo diabético». Málaga. 11 de Marzo de 2004.
- 27 World Congress of Internal Medicine. Speaker. «Telecare of diabetic patients. Theory and practice». 26-October-1-november. Granada. 2004.
- International 1st Congress on Telemedicine. Oral session. «The use of Telecommunications and information Technologies in the area of Healthcare». 15th Mars. Madrid. 2001

Comunicaciones

- 17º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. 219. Cistatina C y riesgo de insuficiencia renal crónica en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial. L Vigil, M López Jiménez, E Condés, R García-Carretero, C. Rodríguez, M Varela, C Fernández Mejías, J Ruiz Galiana.
- 18º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Vitamina D y riesgo cardiovascular en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial. L Vigil, M López Jiménez, E Condés, R García-Carretero, C. Rodríguez, M Varela, C Fernández Mejías, J Ruiz Galiana
- 18º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Hemoglobina glicosilada y riesgo cardiovascular en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial. L Vigil, M López Jiménez, E Condés, R García-Carretero, C. Rodríguez, M Varela, C Fernández Mejías, J Ruiz Galiana.

- 20º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Niveles de vitamina D y obesidad en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial. L Vigil, M López Jiménez, E Condés, R García-Carretero, C. Rodríguez, M Varela, C Fernández Mejías, J Ruiz Galiana.
- 20º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Marcadores férricos y Síndrome Metabólico en pacientes con Hipertensión Arterial Esencial. L Vigil, M López, C Rodríguez, R García, J García, M Varela, J Ruiz, E Condés.
- 20º Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. La asociación de la albuminuria con cifras de presión arterial en consulta y en la monitorización ambulatoria de 24 horas. L Vigil, M López, R García, C Rodríguez, M Varela, J García, J Ruiz, E Condés.
- «Contaminación de Circuitos Respiratorios». García Sánchez A, Rodríguez de Castro C., Sánchez Galindo M., Reina M. A., López García A. Hospital General de Móstoles. Madrid, días 17 y 18 de Noviembre de 1994.
- «Utilidad de la radiografía de tórax y EKG de pacientes A. S. A. 1, entre 16 y 40 años programados para cirugía». Sánchez Galindo M., Rodríguez de Castro C., G^a Sánchez A., López García A. Hospital General de Móstoles, Madrid. 17 y 18 de Noviembre. 1994.

Pósters

- «Complexity analysis: a better predictor than variability for glucose regulatory system dysfunction». Vargas B, Ruiz R, Rodríguez C. Federation of Internal Medicine (EFIM), XXXIII National Congress of Spanish Society of internal Medicine (SEMI). Madrid, 2012.
- «Análisis de la complejidad de series de glucemia en pacientes con HTA». L. Vigil Medina, C. Rodríguez, M.Varela Entrecanales, M López Jiménez, E. Condés, R. García Carretero y J Ruiz Galina. 19ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión arterial. Revista Hipertens riesgo vascu. 2014; 31 (Espec Congr): pág 75.
- «Hemoglobina glicosilada y riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial». L Vigil medina, M López Jiménez, R.García Carretero, C. Rodríguez, M Varela, E. Condés, J Ruiz Galiana. 18ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión arterial. Revista Hipertens riesgo vascu. 2013; 30 (Espec Congr): 1-152, Pag 90

- «Uso de Reservorios subcutáneos con catéter intravenoso para tratamientos ambulatorios». Rodríguez Castro, Gonzalo Pascua, Carnicero Bujarrabal, G^a Delgado, Barros Aguado, Merino Morales, Ruiz Galiana. XXII congreso de la SEMI. Santiago de Compostela, 17 a 19 de Septiembre de 1996.
- «Eficacia hipotensora de Ramipril estimada con registro ambulatorio de Presión arterial». Rguez de Castro, López Jiménez, Vigil Medina, Gómez Molero, Ruiz Galiana. XV Reunión de la LEHA. Santiago de Compostela, 18 al 20 de Mayo de 1995

Proyectos de investigación

- **Proyectos de investigación I. S. C. , FIS 11/0811.** Investigador asociado. «La complejidad del perfil glucémico como factor de riesgo vascular y pronóstico de evolución a diabetes (GLUCIDE)». Investigador principal: Manuel Varela Entrecañales. Duración: 3 años (2012-2015). Entidades envueltas en el proyecto: Instituto Salud Carlos III.

Idiomas

Inglés nivel medio

Francés nivel medio

ANEXO G

Artículos ligados a la tesis

A continuación se mencionan los artículos del grupo de investigación sobre complejidad que han tenido relevancia en la presente tesis doctoral y que se consideran ligadas a la misma.

- Varela M, Rodriguez C, Vigil L, Cirugeda E, Colas A, Vargas B. Glucose series complexity at the threshold of diabetes. *Journal of diabetes*. 2015;7(2):287–293
- Varela M, Vigil L, Rodriguez C, Vargas B, Garcia-Carretero R. Delay in the Detrended Fluctuation Analysis crossover point as a risk factor for type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2015 Article in Press;



ORIGINAL ARTICLE

Glucose series complexity at the threshold of diabetesManuel VARELA,¹ Carmen RODRIGUEZ,¹ Luis VIGIL,¹ Eva CIRUGEDA,² Ana COLAS¹ and Borja VARGAS¹¹Department of Internal Medicine, University Hospital of Mostoles, Madrid and ²Computer Science Department (DISCA), Polytechnic University of Valencia, Alcoi, Spain**Correspondence**

Manuel Varela, Department of Internal Medicine, University Hospital of Mostoles, c/ rio Jucar s/n, Mostoles, Madrid 28935, Spain.

Tel: +34 91 6648729

Fax: +34 91 6648087

Email: manuel.varela@salud.madrid.org

Received 3 March 2014; accepted 1 June 2014.

doi: 10.1111/1753-0407.12182

Abstract**Background:** One of the earliest signs of dysfunction in a complex system is the simplification of its output. A well-accepted method to measure this phenomenon is detrended fluctuation analysis (DFA). Herein, we evaluated the usefulness of DFA at the threshold of type 2 diabetes mellitus (T2DM).**Methods:** We report on the clinical and glucometric characteristics of a sample of 103 patients at increased risk of developing T2DM. All patients had HbA1c levels 5%–6.4% and met at least one of the following criteria: body mass index (BMI) > 30 kg/m², essential hypertension or a first-degree relative with T2DM. For each patient, a 24-h glucose time series was obtained, and the clinical and glucometric variables were compared.**Results:** There was a significant correlation between the number of National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel (ATP III) metabolic syndrome (MS)-defining criteria and DFA ($\rho = 0.231$, $P = 0.019$), and DFA differed significantly between patients meeting or not the ATP III definition of MS (1.443 vs 1.399, respectively; $P = 0.018$). The DFA was not correlated with HbA1c. Depending on how it was calculated, the area under the $\log(Fn) \sim \log(n)$ curve correlated with HbA1c levels or the number of MS criteria. Conventional variability metrics (mean amplitude of glycemic excursions) did not differ between patients complying or not with the definition of MS.**Conclusions:** Complexity analysis is capable of detecting differences in variables related to the risk of developing T2DM and could be a useful tool to study the initial phases of glucoregulatory dysfunction leading to T2DM.**Keywords:** blood glucose, metabolic syndrome X, type 2 diabetes mellitus.**Significant findings of the study:** Progression in the pathway to type 2 diabetes mellitus seems to be accompanied by a loss in complexity of the glycemic profile.**What this study adds:** Complexity analysis may be a useful tool to study the initial phases of glucoregulatory dysfunction.**Introduction**

In many complex systems, an early sign of dysfunction is the “de-complexification” (i.e. regularization) of its output. This has been widely described regarding cardiac arrhythmias,^{1,2} heart failure,^{3–5} dementia,^{6,7} aging,⁸ or neurodegenerative processes,^{9,10} among others.¹¹

Consequently, a loss of complexity in the glycemic profile may be an early and sensitive marker of glucoregulatory dysfunction.¹²

Our group is following a cohort of patients at high risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM), analyzing whether glucose complexity at the beginning of the study may forecast the evolution to diabetes, the devel-

Delay in the Detrended Fluctuation Analysis crossover point as a risk factor for type 2 Diabetes Mellitus

Manuel Varela^{1*}, Luis Vigil¹, Carmen Rodriguez¹, Borja Vargas², Rafael Garcia-Carretero¹

Abstract

Low complexity of glycaemic profile is a risk factor for diabetic complications, and a decrease in complexity is an early sign of glucoregulatory dysfunction. Detrended Fluctuation Analysis (DFA) is a sensitive and convenient instrument to measure glycaemic complexity in real life situation. Several authors have described a crossover phenomenon in DFA, located approx. in the 2-hours time-window. We search if the characteristics of the crossover point have any influence on the risk of developing T2DM. To this end, we performed a survival analysis for the development of T2DM in 206 patients at increased risk of acquiring this disease because of HbA1c >5% and any of the following conditions: essential hypertension, obesity or a first-degree relative with T2DM. In each patient, the DFA crossover was established on a 24-hour time series, and the angle between both branches of the crossover was computed. Patients were then followed every 6 months for a mean of 17.5 months. 18 patients eventually were diagnosed of T2DM, for a incidence of 58.2 cases/1000 patients-years. The mean crossover occurred at 114 min (IQR 65 min). The time to crossover was a significant risk factor for the development of T2DM (coef=0.015, $p < 0.001$, implying a 1.53 hazard rate for a 30 min delay in crossover). These results did not change significantly when adjusting for other relevant variables. The crossover angle had no significant influence on the development of T2DM when considered alone (coef -0.95, $p = 0.45$), but became significantly protective when the model considered also the crossover point (coef=-0.29, $\exp(\text{coef})0.55$, $p = 0.01$).

Keywords

Complexity, Detrended Fluctuation Analysis, Crossover point, Type 2 Diabetes Mellitus

¹ Department of Internal Medicine, University Hospital of Mostoles, Madrid, Spain

² European University of Madrid, Villaviciosa de Odón, Spain

*Corresponding author: manuel.varela@salud.madrid.org

Contents

Introduction	1
1 Methods	2
1.1 Patients	2
1.2 DFA and crossover	2
1.3 Statistics	2
2 Results	2
2.1 Survival analysis	2
3 Discussion	2
Acknowledgments	3
References	3

Introduction

Glycaemic variability is considered a risk factor for diabetic complications, over and above glycosylated haemoglobin (HbA1c) and raw glycaemic levels. However, there is still controversy on which metric should be used to assess these dynamic

aspects¹. Conventional statistics (standard deviation, coefficient of variability) have the pitfall of considering every measure as independent, and thus overlooking the sequentiality of the process. MAGE considers the sequentiality, but fixes an arbitrary threshold of *significant* excursions. Complexity analysis of glucose time series, measured by means of Detrended Fluctuation Analysis (DFA) has emerged as a useful alternative, and is increasingly being used as a standard to measure glucose dynamics, especially in diabetic patients^{3,5,9-13,15-17}. Ogata¹² has described a crossover point in DFA, located approx. in the 2-hours time window. Furthermore, diabetes is associated with a decrease in long-range negative correlations (i.e. decreased complexity in large time windows)¹³. Although DFA has been mainly used in diabetic patients, several articles suggest that there is a progressive fall in complexity (i.e. increase in DFA) as a patient walks his way from health, through the prediabetes states to full-blown diabetes mellitus^{4-6,11-13,15}. We intend to analyse the characteristics of the crossover point in a population with high risk of becoming diabetic, and to find out if these result may have any influence on the risk of developing T2DM.

1. Methods

1.1 Patients

A sample of 262 patients from the Internal Medicine outpatient clinic and the Hypertension Outpatient Unit of University Hospital of Mostoles were selected based on an assumed increased risk of developing T2DM. The main characteristics of this sample has been published elsewhere(15). The inclusion criteria were an HbA1c>5% and any of the following:

- Essential hypertension
- Body Mass Index ≥ 30 Kg/m²
- A first-degree relative with a diagnosis of T2DM.

Patients were excluded if they had a diagnosis of DM or were on drugs that could interfere with glucose regulation (e.g glucocorticoids). After an anamnesis, physical exam and routine biochemical tests, a 3-day glucometry was performed by means of an iPro device (Medtronic MiniMed, Northridge, CA, USA). The patient was thereafter followed every 6 months with a clinical visit and routine biochemical tests. The present study is an interim analysis on the project's third year. The main outcome was a diagnosis of T2DM (basal glycaemia ≥ 126 mg/dl, glycosylated haemoglobin (HbA1c) $\geq 6.5\%$ or starting on antidiabetic drugs).

1.2 DFA and crossover

A clean, 24-hours-long time series was selected for each patient. Whenever possible, the selected 24-hours strand started at 08.00 AM the day after the device insertion, to avoid the stressing hours in the hospital. If there were missing values, these were obtained by interpolation as long as the missing string was < 3 consecutive values. If there were 3 or more missing values, another 24-hours period was selected. If no adequate 24-hours period was found, the time series was considered unsuitable and was discarded. Each selected series was thus composed by 288 lectures of interstitial glucose, sampled every 5 min. The time series was submitted to Detrended Fluctuation Analysis, without previous integration, using time windows of 3, 4, 6, 8, 9, 12, 16, 18, 24, 32, 36, 48, 72, 96, 144 and 288 points. A $\log(F_n) \sim \log(\text{time-window})$ was drawn for each glucometry, with 16 lectures (the aforementioned time-windows). A set of pairs of linear regressions was built for several combination of points (1:4 and 5:16; 1:5 and 6:16; 1:7 and 8:16; ... 1:11 and 12:16). A combined weighted adjusted R-squared was obtained for each pair of regression lines, and the best-fitted pair was chosen as the representation of the time series (fig 1). The abscissa of the intersection of both lines, expressed as minutes, was considered the crossover point, and from the slope of both branches the angle between both lines was calculated. The slope of each line was assumed to be the DFA for the short and long time windows respectively.

1.3 Statistics

A Cox proportional hazard ratio survival analysis was performed for the event of T2DM diagnosis. All studies were per-

formed with R (<http://cran.r-project.org>). Significance was defined by a two-tailed $p > 0.05$.

2. Results

40 patients were excluded because we were not able to obtain a suitable glucometry. 15 patients had no follow-up, and one patient was excluded because she started on high-dose glucocorticoids (because of a facial palsy). Except for a slightly lower diastolic blood pressure, there were no significant differences in clinical or biochemical data between included and excluded patients. Table 1 displays the patient's characteristics at admission. There were finally 206 patients included in the study, with a median follow-up of 17.5 months (IQR 15). There were 18 events (T2DM new diagnosis), representing 58.2 cases/1000 patients-years.

2.1 Survival analysis

Crossover time increased the hazard rate of developing T2DM (coef 0.015, exp(coef) 1.015, $p < 0.004$) (Table 2). This implied a 1.53 hazard rate for a 30' delay in crossover. These results did not change significantly when adjusting for basal glycaemia, HbA1c, MAGE or global DFA in a bivariate Cox model. The crossover angle had no significant influence on the development of T2DM when considered alone (coef -0.95, $p = 0.45$), but became significantly protective when the model considered also the crossover point (coef = -4.172, exp(coef) 0.015, $p = 0.005$). Similarly, neither dfa1 nor dfa2 by themselves had significant influence on the T2DM development hazard rate (dfa1: coef -0.99, $p = 0.3$; dfa2: coef 0.14, $p = 0.9$), but they both became significant when adjusted with the crossover point (dfa1: coef 4.876, $p = 0.018$; dfa2: coef 4.050, $p < 0.001$).

3. Discussion

DFA reflects how the correlation between a set of consecutive points in a time series changes depending on the time window considered, and the crossover point around 120 min may arguably reflect the onset of insulin-dependent counterregulatory mechanisms. Our data suggest that a delay in this crossover point implies an increased risk of developing T2DM, even after adjusting for other risk factors. Patients with IGT are known to have delayed peak insulin secretion², and arguably this may underlie our observations. This delay in the crossover point is also congruent with Yamamoto et al.'s¹⁷ findings of a progressive loss of complexity in the glycaemic profile occurring from the short-term range and spreading to the long-range term with the evolution of diabetes. The crossover angle arguably reflects the strength of the beta-insular response, and thus it is reasonable to expect a blunting of this angle as the glucoregulatory response decays. Similarly, as the disease progresses, one would expect a progressive loss of counterregulatory capacity, displayed as diminished anticorrelation (and therefore higher DFA). It should be mentioned that, contrary to most studies with DFA in glycaemia, we have not

ANEXO H

Algoritmo de DFA

El algoritmo del DFA es un método analítico que se usa para estimar las relaciones temporales de largo alcance (*long-range temporal correlations*). En otras palabras, se intenta valorar si una secuencia de eventos tiene una estructura temporal aleatoria o no, y si está autocorrelacionada o no.

Atendiendo a una de las premisas iniciales de esta tesis, un proceso fisiológico como la frecuencia cardíaca, glucemia, ondas cerebrales, temperatura, etc., se mostraría «saludable» cuando presenta autocorrelación, y «enfermo» o patológico cuando la pierde.

Es decir, se estudia la serie temporal atendiendo a si está correlacionado o no. Ya se ha mencionado que este método analítico ha sido utilizado en muchas y variadas ocasiones por clínicos para establecer cuán libre de la medida (*scale-free*) es un proceso fisiológico con la intención de determinar si está alterado cuando se vuelve patológico.

Así, el DFA es útil para el análisis estadístico de series temporales (*time series*) que aparentan ser procesos con memoria o correlaciones de *largo alcance* o *long-range*. La elección del DFA como métrica (como método de medición) es importante porque se ocupa de los procesos estacionarios y no-estacionarios.

El algoritmo puede ser resumido de esta manera genérica:

1. Calcular la suma acumulada de la serie temporal para crear un perfil de señal que manejar (llamado habitualmente «integración»).
2. Definir un grupo de tamaños de ventanas, el mayor del tamaño de la longitud total de la serie, y el más pequeño no menor que cuatro puntos temporales (que incluya al menos a cuatro valores).
3. Calcular la Función de fluctuación $F(n)$ para cada tamaño de ventana:
 - a) Calcular los puntos de la serie temporal sólo para un tamaño de ventana.
 - b) Calcular los puntos de la recta resultante de los puntos previos (sea mediante recta de regresión o mediante mínimos cuadrados).
 - c) Restar a la serie temporal la recta de tendencia, y elevarlo al cuadrado.

- d) Hacer el sumatorio de las ventanas para cada tamaño de ventana.
 - e) $F(n)$ será una lista de tantos tamaños de ventana como hayamos definido.
4. Dibujar en un diagrama de puntos la función de fluctuación para todos los tamaños de ventana, ambos parámetros en logaritmo.
 5. El exponente DFA, llamado α , será la pendiente de la línea de regresión de los puntos calculados en la gráfica previa.

El algoritmo se puede realizar en cualquier lenguaje de programación (C, Python, R, Matlab, etc.). Dadas las capacidades de cálculo estadístico, se ha elegido R como lenguaje más apropiado para realizar los *scripts* necesarios.

Sobre R

R es un lenguaje de programación que permite obtener un entorno de software para cálculo estadístico y generación de gráficos. **R** es un lenguaje muy utilizado entre matemáticos, estadísticos y en minería de datos para desarrollar software estadístico y análisis de datos. **R** es un proyecto GNU y está disponible bajo una licencia pública GNU. Aunque **R** utiliza una línea de comandos, puede ser usada en varios programas con interfaz gráfica para facilitar su uso.

R incluye una amplia variedad de técnicas gráficas y estadísticas, modelos lineales y no lineales, test estadísticos, análisis de series temporales, etc. Se integra muy bien con otros lenguajes y entornos de programación (C, C++, Java, Python, Latex).

Cálculo de DFA en R

El DFA se calcula mediante una fórmula matemática, atendiendo al algoritmo descrito previamente:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (X_i - X_{media})$$

y

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^n [y(k) - y_n(k)]^2}$$

Esta nomenclatura se puede explicar de una manera sencilla mediante **R**, siguiendo paso a paso el algoritmo previamente descrito.

Calcular la suma acumulada

Este paso se llama *integración*. Aunque es importante mencionar que forma parte del algoritmo de DFA y se aplica de manera genérica, las series manejadas para la

elaboración de la tesis, al ser relativamente cortas, permiten que este paso sea obviado. Se trata de calcular la siguiente ecuación:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (X_i - X_{media})$$

Para comenzar con el algoritmo, tomemos una serie temporal real, en nuestro caso, de frecuencia cardíaca, descargado de <http://www.physionet.org/physiotools/dfa/>. Una vez conseguida la serie temporal, X , asumiremos que X_i es cada uno de los valores en el tiempo de la serie. Por su parte, X_{media} es la media de los valores de esa serie temporal. A esta nueva serie se le aplica una suma acumulativa. Así obtendremos una serie temporal *integrada*, con la finalidad de convertir una señal en un perfil de señal (*signal profile*). En **R**, realizar el cálculo de la nueva serie integrada o *signal profile* es sencillo:

```
1 serie <- read.table("rr-intervals.txt")
2 serie <- serie$V1
3 serie <- serie[1:200]
4 serie <- serie - mean(serie)
5 serie <- cumsum(serie)
```

Listado H.1: Integración de la recta

La primera línea convierte los datos del archivo fuente en un *dataset*, la segunda selecciona sólo la primera columna y la tercera selecciona sólo los primeros 200 valores, ya que se pretende realizar un ejemplo con fines docentes. Finalmente, la cuarta línea realiza la sustracción de la media, y la quinta realiza la suma acumulada, tal y como se veía en la ecuación anterior.

Como ya se había mencionado antes, la serie temporal se ha convertido en un *signal profile*, cuyos valores están alrededor de cero, y que en gran medida nos elimina el sesgo de manejar una serie estacionaria o una no estacionaria.

La serie que obtenemos ahora continúa teniendo 200 valores, y es la variable $y(k)$ de la ecuación final.

Definir los tamaños de ventana

En este paso hay que definir cuáles serán los rangos temporales que vamos a utilizar. Si utilizamos un tamaño de ventana del 100%, usaremos los 200 valores de la serie. Si utilizamos ventanas de un 50% de tamaño, serán dos ventanas de 100 puntos cada una, y así sucesivamente.

Existen varias maneras de definir ventanas. Existen autores que las solapan, y existen autores que no lo hacen. De manera gráfica, la intención es realizar lo representado en la Figura H.1.

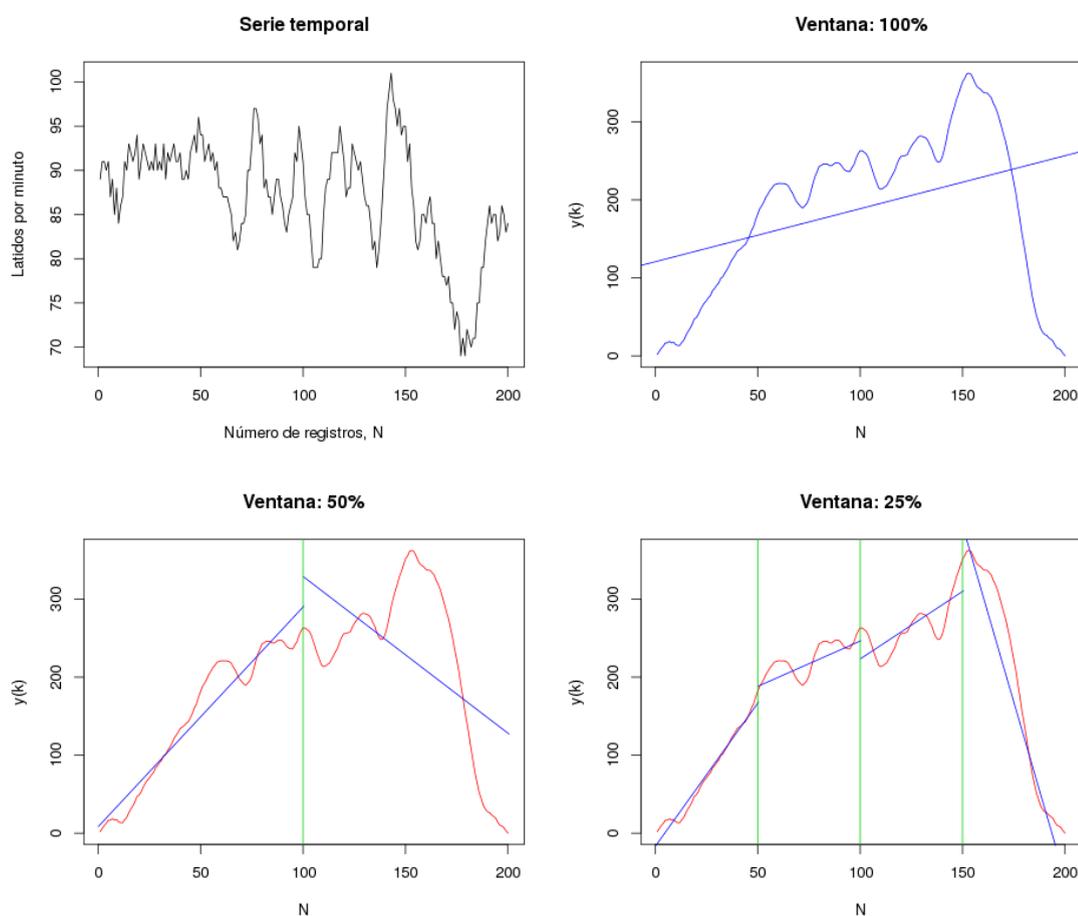


Figura H.1: La primera representación es la curva en crudo, con los 200 valores representados. Después, sobre la curva *integrada*, se establecen las ventanas. La primera es del 100 %, que incluye los 200 valores. Después se hacen dos ventanas de 100 puntos cada una. Después, 4 ventanas de 50 puntos cada una. La línea de regresión sobreimpuesta a cada porción de la curva, es la *tendencia* para ese tamaño de ventana. Cuanto más pequeña es la ventana, más se ajusta la curva a la recta de regresión.

El tamaño máximo de la ventana es el 100 %, esto es, 200 puntos. El tamaño más pequeño es de 4 puntos. El tamaño de las ventanas que hemos elegido es el siguiente se muestra en la línea 7 del código completo (Listado H.2).

La elección del tamaño de las ventanas corresponde a una serie de números por los cuales la N total es divisible, para hacer un número de ventanas que siempre *encaje* en la representación de los valores totales. Como se ve en el ejemplo, 200 es divisible por cada uno de los tamaños de ventana que hemos decidido definir.

```

1 serie <- read.table("rr-intervals.txt")
2 serie <- serie$V1
3 serie <- serie[1:200]
4 serie <- serie - mean(serie)
5 serie <- cumsum(serie)
6
7 size <- c(4, 5, 10, 20, 25, 40, 50, 100, 200)
8
9 fn.total <- NULL
10 j <- 1
11 for (i in size)
12   {
13     auc.cum <- 0
14     section = c(1,i) # calculo el tramo inicial
15     while(max(section) <= max(size))
16       {
17         line <- lm(serie[section[1]:section[2]] ~ seq(section[1]:
18           section[2]))
19         intercept <- coef(line)[[1]]
20         slope <- coef(line)[[2]]
21         line.local <- intercept + slope*(seq(section[1]:section[2]))
22         auc <- (serie[section[1]:section[2]] - line.local)^2
23         auc.cum <- auc.cum + sum(auc)
24         section <- section + i
25       }
26     fn.total[j] <- sqrt(auc.cum/max(size)) # se van acumulando los Fn
27     j <- j + 1
28   }
29 dfa.line <- lm(log(fn.total) ~ log(size))
30 dfa <- coef(dfa.line)[[2]]
31 dfa <- round(dfa,digits=3)
32 r.squared <- summary(line)$r.squared
33 r.squared <- round(r.squared, digits=3)
34 legend <- paste("DFA = ", dfa, ", R.squared = ", r.squared)
35 plot(log(fn.total) ~ log(size),
36       ylab='Log(Fn)',
37       xlab='Log(n)',
38       sub=legend)
39 abline(dfa.line)

```

Listado H.2: Código completo del DFA

Definir los intervalos, para cada tamaño

Tras definir el tamaño de las ventanas, las ponemos en un vector llamado `size`.

Para continuar con el cálculo de DFA y la aplicación de la ecuación, y una vez definidos los tamaños de ventana, hay que definir las ventanas o *intervalos* para cada tamaño de ventana. Es decir:

Tamaño 200

(1...200)

Tamaño 100

(1...100) (101...200)

...

Tamaño 4

(1...4) (5...8) (9...12) (...)

Para traducirlo a código, observamos que todos los intervalos comienzan en 1, para acabar en el intervalo final, en 200. También observamos que en el primer intervalo, el rango es desde 1 hasta el tamaño de la ventana: 1 a 200, 1 a 100 ó 1 a 4, para luego ir creciendo.

Así, la línea 14 muestra el primero de las secciones o *ventanas*. Después de haberse calculado la recta de regresión y la diferencia entre la ventana y la recta de regresión correspondiente a esa ventana, en la línea 23 se pasa a la siguiente ventana. En el caso de estar procesando la ventana (1...4), la línea 23 la convierte en la línea (5...8), y el bucle `while` vuelve a repetirse.

Este bucle `while` se detiene cuando detecta que ha llegado a 200 (línea 15)¹.

Cálculo de la recta de regresión

La línea 17 calcula la recta de regresión para la primera ventana, que en el código es denominada `section`. Si tuviésemos un tamaño de ventana de 4, y estuviésemos calculando los dos parámetros que se *enfrentan* para el cálculo de la recta de regresión:

- `serie[section[1]:section[2]]` Recoge únicamente los valores de la serie temporal en el eje *y* entre las posiciones 1 y 4, por ejemplo: 96, 100, 102, 94.
- `seq(section[1]:section[2])` Recoge los valores de la ventana, en el eje *x*, en este ejemplo, 1, 2, 3 y 4.

¹Realmente bastaba con poner `while size <= 200`, pero había que buscar una manera genérica y universal de crear el código

Dado que toda recta en un espacio bidimensional puede ser calculado mediante un punto y su pendiente, la función `lm` de **R** nos permite extraer los coeficientes de la función, en este caso, nuestro punto de la recta (`intercept`) y la pendiente (`slope`). De manera general, la fórmula punto-pendiente es:

$$(y - y_i) = m(x - x_i)$$

Donde m es la pendiente. Si despejamos y , y dado que tenemos el resto de los valores, hay que traducir la siguiente ecuación a código:

$$y = y_i + m(x - x_i)$$

De esta manera, y es la parte de la recta que tenemos que calcular, m es la pendiente de la recta de regresión, y_i es el punto donde la recta se interseca con el eje Y, es decir, el valor de y cuando $x = 0$, valor también es llamado ordenada en el origen, es decir, que $x_i = 0$. La fórmula que nos queda es:

$$y = y_i + m(x)$$

Lo cual, traducido a código es exactamente lo que aparece en la línea 20. Al tomar como x una ventana, el resultado que obtenemos en `line.local` es la sección de la recta de regresión correspondiente a esa ventana.

Cálculo de la diferencia entre serie temporal y recta de regresión

La línea 21 calcula la diferencia entre los valores de la serie temporal y la recta de regresión para la ventana que estemos calculando. Ese valor se acumula en el vector `auc.sum`, de modo que para cada tamaño de ventana, obtendré una suma acumulada de todas las diferencias. Esto es, que si tengo 9 tamaños de ventana (línea 7 del código), obtendré 9 valores en `auc.sum`. Cada uno de esos valores calcularán la función de fluctuación F_n de la línea 25. Dado que hay tantos valores de `auc.sum` como tamaños de ventana, habrá tantos valores de F_n como valores de ventana, en nuestro ejemplo, 9.

Cálculo de la función de fluctuación

El código está preparado para que cada valor de F_n ocupe su posición gracias al `indexado` de `[j]` de la línea 25, y de cómo el contador aumenta en la línea 26.

Si el bucle `while` sólo calcula los datos de un tamaño de ventana, el bucle `for` de la línea 11 recorre todos los tamaños de ventana para que se pueda calcular el DFA de la serie completa.

Cálculo del DFA

De las líneas 28 a 38 se representa en un `plot` los 9 tamaños de ventana contra los 9 F_n calculados, como logaritmos. Esto genera una recta de regresión, cuya pendiente α es el DFA. Para completar el ejemplo, la representación es la de la Figura H.2.

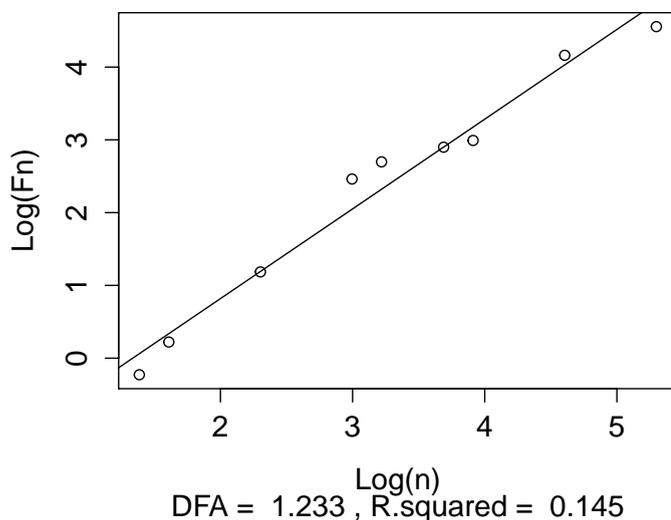


Figura H.2: Representación gráfica de la recta cuya pendiente, α , es el valor de DFA.

Modificaciones al código

El código representado aquí intenta ser universal, esto es, ser podría aplicar sin restricciones a cualquier serie temporal que quisiéramos analizar. ¿Cuáles son los cambios que habría que realizar?

En primer lugar, en el ejemplo se ha utilizado una única serie temporal (línea 2 del código), y se ha decidido elegir los 200 primeros valores (línea 3 del mismo código). Pero para adaptarlo a un *dataset* de varias columnas, habría que convertir la tabla en un *dataframe* para poder aplicar la función del DFA a cada columna (esto es, usar la función `apply` de **R**). Asimismo, habría que modificar el tamaño de las ventanas, adaptándolo a nuestra serie temporal. Un ejemplo lo tenemos en el Listado H.3.

```

1 serie <- read.table("gluc.txt")
2 serie <- data.frame(t(serie))
3
4 dfa.funct <- function(serie)
5 {
6   size <- c(3,4,6,8,9,12,16,18,24,32,36,48,72,96,144,288)
7   fn.total <- NULL
8   j <- 1
9   for (i in size)
10  {
11    auc.cum <- 0
12    section = c(1,i)
13    while(max(section) <= max(size))
14    {
15      line <- lm(serie[section[1]:section[2]] ~ seq(section[1]:
16 section[2]))
17      intercept <- coef(line)[[1]]
18      slope <- coef(line)[[2]]
19      line.local <- intercept + slope*(seq(section[1]:section[2]))
20      auc <- (serie[section[1]:section[2]] - line.local)^2
21      auc.cum <- auc.cum + sum(auc)
22      section <- section + i
23    }
24    fn.total[j] <- sqrt(auc.cum/max(size))
25    j <- j + 1
26  }
27  dfa.line <- lm(log(fn.total) ~ log(size))
28  dfa <- coef(dfa.line)[[2]]
29  dfa <- round(dfa,digits=3)
30 }
31 resultado.final <- apply(serie, 2, dfa.funct)

```

Listado H.3: Código completo del DFA, adaptado a muchas series temporales

En este ejemplo, se ha modificado tanto la base de datos de referencia desde la que se importan los datos, como el tamaño de las ventanas, dado que se dispone de 288 valores en cada serie. Y dado que existen más de 200 series, lo apropiado es utilizar la función `apply` a cada columna. Del mismo modo, se ha prescindido representar los `plot` (la representación gráfica de cada recta de regresión), para minimizar el tiempo de computación. Sólo se obtienen los DFA para cada serie temporal.

ANEXO I

Complexity at the bedside

La siguiente captura de pantalla (figura I.1) muestra la página web en la que el grupo de estudio de complejidad del Hospital Universitario de Móstoles mantiene el repositorio de las referencias bibliográficas de las publicaciones y trabajos que han realizado.

Se trata de un grupo de investigación interesado en la introducción del análisis de la complejidad como herramienta analítica en la evaluación de variables de uso clínico «a la cabecera del paciente».

El grupo se compone principalmente de parte del personal adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Móstoles (Madrid), pero también existe una colaboración estable por parte de la Facultad de Informática y el Departamento de Estadística de la Universidad Politécnica de Valencia.

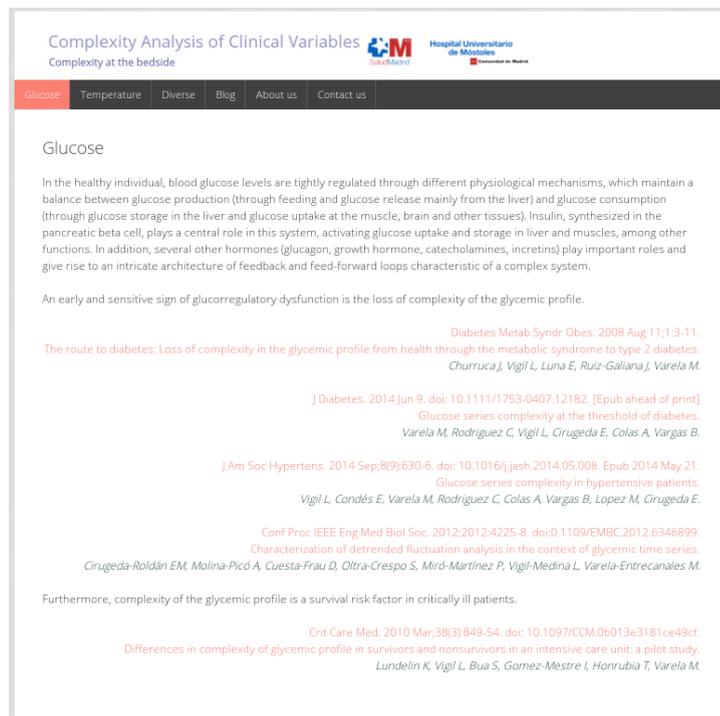


Figura I.1: Captura de pantalla de la página web del grupo de investigación, cuya URL es <http://www.complexity-at-the-bedside.org/>.

Bibliografía

- [1] Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectr.* 2004;17(3):183-190.
- [2] Castillo Garzón M J. Diabetes Mellitus: de la fisiología a la clínica. *Invest Clín (Granada)*. 1998;1(1-2):119-131.
- [3] Dvorkin C, Dvorkin MA, Cardinali DP, et al. Best & Taylor. *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. 14^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.
- [4] Lam CK, Chari M, Lam TK. CNS regulation of glucose homeostasis. *Physiology*. 2009;24(3):159-170.
- [5] Bremer GD. Is blood glucose predictable from previous values? *Diabetes*. 1999; 48(3):445-51.
- [6] Costa MD, Henriques T, Munshi MN, Segal AR, Goldberger AL. Dynamical glucometry: Use of multiscale entropy analysis in diabetes. *Chaos[internet]*. 2014; 24:033139 [acceso 19 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1068/1.4894537>.
- [7] Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care*. 2009;32(2):287-94.
- [8] Shaw JE, Sicree Ra, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87:4-14.
- [9] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-49.
- [10] Zhuo X, Zhang P, Barker L, Albright A, Thompson TJ, Gregg E. The lifetime cost of diabetes and its implications for diabetes prevention. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2557-2564.

-
- [11] Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Met.* 2010;8(1):29.
- [12] Chatterjee R, Narayan KMV, Lipscomb J, Phillips LS. Screening adults for prediabetes and diabetes may be cost-saving. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1484-1490.
- [13] Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-Year Cost-Effectiveness of Lifestyle Intervention or Metformin for Diabetes Prevention An intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care.* 2012;35(4):723-730.
- [14] Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos J, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Rev Clín Esp.* 2015;215(2):117-129.
- [15] Genuth S, Kahn R. A step backward-or is it forward? *Diabetes Care.* 2008;31(6):1093-1096.
- [16] Nathan DM, Balkau B, Bonora E, Borch-Johnsen K, Buse JB, Colagiuri S, et al. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1327-1334.
- [17] Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes.* 2015;6(2):296-303.
- [18] Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain:the Di@ bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55(1):88-93.
- [19] Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Iwase M, et al. Impact of Metabolic Syndrome Compared With Impaired Fasting Glucose on the Development of Type 2 Diabetes in a General Japanese Population The Hisayama study. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2288-2293.
- [20] Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645.
- [21] DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58 (4):773-795.

- [22] Ochoa C, Porbén SS. Actualidades en la fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2, ¿Qué elementos hemos descubierto están involucrados en la Fisiopatología de Diabetes Mellitus Tipo 2, en las últimas dos décadas? *Diabetes Hoy Med Prof Salud*. 2014;XV(2):12-25.
- [23] Holman RR. Assessing the potential for α -glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabetes Res Clin Pract*.1998;40:S21-S25.
- [24] Rahier J, Guiot Y, Goebbels R, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic β -cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*.2008;10(S4):32-42.
- [25] Polonsky K. Evolution of beta-cell dysfunction in impaired glucose tolerance and diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;107:S124-7.
- [26] Satin LS, Butler PC, Ha J, Sherman AS. Pulsatile insulin secretion, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Mol Aspects Med*. 2015;42:61-77.
- [27] Sharon S Hori , Irwin J Kurland JJD. Role of Endosomal Traffcking Dynamics on the Regulation of Hepatic Insulin Receptor Activity: Models for Fao Cells. *Ann Biomed Eng*. 2006;34(5):879-892.
- [28] Dela F, Holten M, Jensen CM. Insulin action, training, and aging. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001;11 Suppl(10):S78-S85.
- [29] Scheen A. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab*. 2005;31:5S27-5S34.
- [30] Muller DC, Elahi D, Tobin JD, Andres R. Insulin response during the oral glucose tolerance test: The role of age, sex, body fat and the pattern of fat distribution. *Aging Clin Exp Res*. 2014;8(1):13-21.
- [31] Gautier JF, Wilson C, Weyer C, Mott D, Knowler WC, Cavaghan M, et al. Low acute insulin secretory responses in adult offspring of people with early onset type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001;50(8):1828-33.
- [32] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-820.
- [33] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Cir Res*. 2010;107(9):1058-70.
- [34] Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(6):1094-1100.

- [35] Díaz-Flores M, Baiza-Gutman LA, Ibáñez Hernández MA, Pascoe-Lira D, Guzman-Greenfel AM, Kumate-Rodríguez J. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. *Gac Med Mex.* 2004;140(4):437-447.
- [36] Horvat S, Jakas A. Peptide and amino acid glycation: new insights into the Maillard reaction. *Journal of Pept Sci.* 2004;10(3):119-137.
- [37] Burns WC, Twigg SM, Forbes JM, Pete J, Tikellis C, Thallas-Bonke V, et al. Connective tissue growth factor plays an important role in advanced glycation and product-induced tubular epithelial-to-mesenchymal transition: implications for diabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9):2484-94.
- [38] Kerstin Nowotny, Tobias Jung, Annika Hohn DW, Grune T. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules.* 2015;5(6):194-222.
- [39] Orchard T, Temprosa M, Barrett-Connor E, Fowler SE, Goldberg R, Mather K, et al. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. *Diabet Med.* 2013;30(1):46-55.
- [40] Sarwar N, Gao P. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22.
- [41] Ciccone MM, Scicchitano P, Cameli M, Cecere A, Cortese F, Dentamaro I, et al. Endothelial function in pre-diabetes, diabetes and diabetic cardiomyopathy: a review. *J Diabetes Metab.* 2014;5(364).
- [42] Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(8):1113-8.
- [43] Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Bertelsmann FW, Kostense PJ, Stehouwer CDa, et al. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: The Hoorn Study. *Diabetologia.* 2000;43(5):561-570.
- [44] Wu JS, Yang YC, Lin TS, Huang YH, Chen JJ, Lu FH, et al. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3885-9.

- [45] Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006;63(8):1075-1079.
- [46] Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med*. 2007;24(2):137-44.
- [47] Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper CA, Zimmet PZ, Shaw JE. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) Study. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1349-1354.
- [48] Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(3):305-12.
- [49] Vidal J. Prevención de la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(2):75-81.
- [50] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker Ea, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
- [51] Kohnert KD, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. Utility of different glycemetic control metrics for optimizing management of diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(1):17-29.
- [52] Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL. Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors continuous glucose-error grid analysis illustrated by theasense freestyle navigator data. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1922-1928.
- [53] Rebrin K, Steil GM. Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technol Ther*. 2000;2(3):461-72.
- [54] Koschinsky T, Heinemann L. Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(2):113-23.
- [55] Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, Chen L, et al. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol*. 2012;76(6):810-815.

- [56] Ogata H, Tokuyama K, Nagasaka S, Ando A, Kusaka I, Sato N, et al. Long-range negative correlation of glucose dynamics in humans and its breakdown in diabetes mellitus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;291(6):R1638-R1643.
- [57] Chen T, Xu F, Su J, Wang X, Chen J, Wu G, et al. Glycemic variability in relation to oral disposition index in the subjects with different stages of glucose tolerance. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):38.
- [58] Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008;57(5):1349-54.
- [59] Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications.* 2005;19(3):178-81.
- [60] Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.*2006;295(14):1681-1687.
- [61] Bergenstal RM. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Simply Put, There Are Better Glycemic Markers! *Diabetes Care.* 2015;38(8):1615-1621.
- [62] Braithwaite SS. Glycemic variability in hospitalized patients: Choosing metrics while awaiting the evidence. *Curr Diab Rep.* 2013;13(1):138-154.
- [63] Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Sep;13(9):921-8.
- [64] Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes.* 1970;19(9):644-55.
- [65] Kohnert KD. Utility of different glycemic control metrics for optimizing management of diabetes. *World J Diabetes.* 2015;6(1):17-29.
- [66] Fysekidis M, Cosson E, Banu I, Duteil R, Cyrille C, Valensi P. Increased glycemic variability and decrease of the postprandial glucose contribution to HbA1c in obese subjects across the glycemic continuum from normal glycemia to first time diagnosed diabetes. *Metabolism.* 2014;63(12):1553-1561.

- [67] Hanefeld M, Sulk S, Helbig M, Thomas A, Kohler C. Differences in Glycemic Variability Between Normoglycemic and Prediabetic Subjects. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(2):286-290.
- [68] Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet.*1996;347(9011):1312-4.
- [69] Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdor JM, Ivanov PC, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(Supplement 1):2466-2472.
- [70] Mäkikallio, T H and Høiber, S and Køber, L and Torp-Pedersen, C and Peng, C K and Goldberger, A L et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Am J Card.* 1999;83(6):836-9.
- [71] Elger CE LK. Seizure prediction by non-linear time series analysis of brain electrical activity. *Eur J Neurosci.* 1998;10(2):786-9.
- [72] Bruhn J, Röpcke H, Rehberg B, Bouillon T HA. Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. *Anesthesiology.* 2000;93(4):981-5.
- [73] Engoren M. Approximate entropy of respiratory rate and tidal volume during weaning from mechanical ventilation. *Critical Care Med.* 1998;26(11):1817-23.
- [74] Varela M, Ruiz-Esteban R, Martinez-Nicolas A, Cuervo-Arango J, Barros C, Delgado E. Catching the spike and tracking the ow: Holter-temperature monitoring in patients admitted in a general internal medicine ward. *Int J Clin Pract.* 2011;65(12):1283-1288.
- [75] Varela M, Churruca J, Gonzalez A, Martin A, Ode J, Galdos P. Temperature curve complexity predicts survival in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):290-298.
- [76] Lundelin K, Vigil L, Bua S, Gomez-Mestre I, Honrubia T, Varela M. Differences in complexity of glycemic profile in survivors and nonsurvivors in an intensive care unit: A pilot study*. *Crit Care Med.* 2010;38(3):849-854.
- [77] Sánchez MD, de la Cruz Torres B, del Castillo JA, Orellana JN. Aportaciones del análisis no lineal al estudio de la marcha urbana. *Arch Med Deporte.* 2011;(146):463-470.

- [78] Achiron A, Miron S, Shoenfeld Y. Does the flap of a butterfly's wings in Brazil set off a tornado in Texas? The JC Virus Story in multiple sclerosis. *Isr Med Assoc J.* 2005; 7(5): 283-5.
- [79] Lorenz EN. *The essence of chaos.* Seattle: University of Washington Press, 1993.
- [80] Lorenz EN. Deterministic nonperiodic flow. *J Atmospher Sci.*1963;20:130-141.
- [81] Source Wikipedia. *Chaos Theorists: Stephen Wolfram, Henri Poincaré, Aleksander Lyapunov, Benoit Mandelbrot, Edward Norton Lorenz, Steven Strogatz, Vladimir Damgov, Boris.* General Books, 2013.
- [82] Mandelbrot BB. *The fractal geometry of nature.* New York: W.H. Freeman and Company; 1983.
- [83] Varela M. El concepto de salud y enfermedad: Una nueva perspectiva. *Encuentros Multidiscipl.* 2010;12(34):48-55.
- [84] Fariñas F, Lundelin K, Aguirreogicoa E, Varela M. En la salud y en la enfermedad: una perspectiva de la biología y la medicina desde la teoría del caos y la geometría fractal. *Rev Esp Fis.* 2009;23(1):57-65.
- [85] Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos.*1995;5(1):82-87.
- [86] Weissman A, Binah O. The fractal nature of blood glucose fluctuations. *J Diabetes Complications.* 2014;28(5):646-651.
- [87] Churruca J, Vigil L, Luna E, Ruiz-Galiana J, Varela M. The route to diabetes: Loss of complexity in the glycemic profile from health through the metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes: targets and therapy.*2008;1:3-11.
- [88] Yamamoto N, Kubo Y, Ishizawa K, Kim G, Moriya T, Yamanouchi T, et al. Detrended fluctuation analysis is considered to be useful as a new indicator for short-term glucose complexity. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(10):775-783.
- [89] Chen JL, Chen PF, Wang HM. Decreased complexity of glucose dynamics in diabetes: evidence from multiscale entropy analysis of continuous glucose monitoring system data. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology.* 2014;307(2):R179-83.
- [90] Kohnert KD, Heinke P, Vogt L, Augstein P, Salzsieder E. Declining β -cell function is associated with the lack of long-range negative correlation in glucose dynamics and increased glycemic variability: A retrospective analysis in patients with type 2 diabetes. *J Clin Trans Endocrinol.* 2014;1(4):192-199.

- [91] Varela M, Rodriguez C, Vigil L, Cirugeda E, Colas A, Vargas B. Glucose series complexity at the threshold of diabetes. *J Diabetes*. 2015;7(2):287-293.
- [92] Sprague RS, Ellsworth ML. Vascular Disease in Pre-Diabetes: New Insights Derived from Systems Biology. *Mo Med*. 2010;107(4):265-269.
- [93] Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(9):968-e1.
- [94] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379.
- [95] Revelle W. psych: Procedures for Psychological, Psychometric, and Personality Research. [Internet] Evanston, Illinois; 2015. R package version 1.5.8. [acceso 21 de septiembre de 2015] Disponible en: <http://CRAN.R-project.org/package=psych>.
- [96] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. [Internet] Vienna, Austria; 2014. [acceso 21 de septiembre del 2014] Disponible en: <http://www.R-project.org/>.
- [97] Varela M, Ruiz-Esteban R, De Juan MJM. Chaos, fractals, and our concept of disease. *Perspect Biol Med*. 2010;53(4):584-595.
- [98] Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman Da, Bloomgarden ZT, Fonseca V, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endoc Pract* : 2008;14(7):933-946.
- [99] Sun ZL. Quality assessment and improvement in diabetes care-an issue now and for the future. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(6):446-447.
- [100] Dankner R, Bergman M, Danoff A, Qureshi S, Whitford I, Kaviani N, et al. The metabolic deterioration that antedates diabetes: personal trajectories of HbA1c and fasting glucose as early indicators and possible triggers for intervention. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(1):1-7.
- [101] Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(3):133-173.

- [102] Kohnert KD, Freyse EJ, Salzsieder E. Glycaemic Variability and Pancreatic β -cell Dysfunction. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8(5):345-354.
- [103] Golinska AK. Detrended fluctuation analysis (DFA) in biomedical signal processing: selected examples. *Stud Logic Grammar Rhetoric.* 2012;29:107-115.
- [104] Cirugeda-Roldán E, Molina-Picó A, Cuesta-Frau D, Oltra-Crespo S, Miro-Martinez P, Vigil-Medina L, et al. Characterization of detrended fluctuation analysis in the context of glycemic time series. In: *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE. IEEE;* 2012. p. 4225-4228.
- [105] Ogata H, Tokuyama K, Nagasaka S, Tsuchita T, Kusaka I, Ishibashi S, et al. The lack of long-range negative correlations in glucose dynamics is associated with worse glucose control in patients with diabetes mellitus. *Metabolism.* 2012;61(7):1041-1050.
- [106] Zhou J, Jia W, Yu M, Yu H, Bao Y, Ma X, et al. [The reference values of glycemic parameters for continuous glucose monitoring and its clinical application]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2007;46(3):189-192.
- [107] Bloomgarden ZT. American college of endocrinology pre-diabetes consensus conference: Part three. *Diabetes Care.* 2008;31(12):2404-2409.
- [108] Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.* 2010;362(9):800-811.
- [109] Vigil L, Condés E, Varela M, Rodríguez C, Colas A, Vargas B, et al. Glucose series complexity in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(9):630-636.
- [110] López-Jiménez M, Vigil-Medina L, Condés-Moreno E, García-Carretero R, Fernández-Mejías C, Ruiz-Galiana J. Uricemia y síndrome metabólico en pacientes con hipertensión arterial. *Rev Clin Esp.* 2012;212(9):425-431.
- [111] Page KA, Reisman T. Interventions to preserve beta-cell function in the management and prevention of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2013;13(2):252-260.

Esta tesis se ha editado con herramientas libres, L^AT_EX y B_IB_TE_X, entre otras.



UGR

Universidad
de Granada