

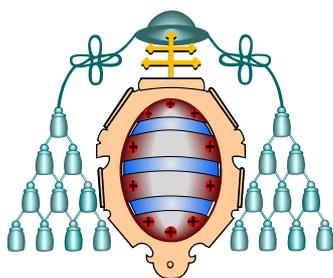
UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Diseño e implementación de nuevas
herramientas para el análisis de la prevalencia e
incidencia de Diabetes Mellitus

José Miguel Vegas Valle

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Tesis Doctoral, 2018



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Diseño e implementación de nuevas
herramientas para el análisis de la prevalencia e
incidencia de Diabetes Mellitus

José Miguel Vegas Valle

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Tesis Doctoral, 2018



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Diseño e implementación de nuevas herramientas para el análisis de la prevalencia e incidencia de Diabetes Mellitus	Inglés: Design and implementation of new tools for the analysis of prevalence and incidence of Diabetes

2.- Autor	
Nombre: JOSE MIGUEL VEGAS VALLE	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: DEPARTAMENTO DE MEDICINA	

RESUMEN (en español)

<p>Introducción y objetivos:</p> <p>La diabetes (DM) es una patología cada vez más frecuente. En pacientes con enfermedad cardiovascular se asocia a un peor pronóstico y a una mayor comorbilidad. Su diagnóstico precoz posibilita el inicio de medidas de prevención secundaria que han demostrado reducir el riesgo de eventos isquémicos.</p> <p>Aunque es conocido que la sobrecarga oral de glucosa (SOG) es el mejor método de despistaje, ésta no es muy usada en la práctica clínica.</p> <p>El objetivo de esta tesis es descubrir herramientas que permitan optimizar el diagnóstico de diabetes en pacientes con enfermedad coronaria.</p> <p>Material y métodos:</p> <p>Realizamos SOG a los pacientes no diabéticos sometidos a intervencionismo coronario durante el periodo de reclutamiento de 7 meses. Los pacientes fueron seguidos durante tres años. Mediante estadística clásica y técnicas de inteligencia artificial establecimos modelos/scores de riesgo para la prevalencia e incidencia de DM. Comprobamos su precisión diagnóstica y su calibración. Posteriormente realizamos una comparación y validación interna de estos modelos.</p>

Resultados:

Poblacion total n=580 .La distribución del estado glucometabólico fue (IC 95%): DM conocida 28.8% (25.2-32.6), nueva DM 16.2% (13.1-19.8), prediabetes 25.5% (21.8-29.5) y regulación normal de glucosa 29.5% (25.5 -33.7). Un total de 51 pacientes fueron diagnosticados con DM oculta (solo por SOG). Después de 3 años de seguimiento, la incidencia fue de 43,6 casos / 1000 pacientes por año (IC del 95%: 26,8 a 60,4).En los modelos predictores de riesgo las variables relacionadas con el metabolismo glucídico como la hemoglobina glicosilada o la glucemia basal fueron las de mayor peso estadístico. El score de prevalencia por regresión logística presenta un área bajo la curva (AUC) fue de 0,801 (IC 95% 0,738-0,864), $p < 0,001$ frente a AUC 0,840 (IC 95% 0,789-0,91), $p < 0,001$ conseguido con Random Forest. Ambos modelos presentan una sensibilidad superior al 85% y un valor predictivo negativo del 95%. Basado en estos modelos construimos un algoritmo diagnostico con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 58%, VPN 96% y VPP 39% . El AUC es de 0,854 (IC 95% 0,804-0,904), $p < 0,001$. Al estudiar la incidencia de DM el algoritmo Xtreme Gradient Boost [AUC de 0,922 (IC 95% 0,843-0,999 $p < 0,001$)] ofrece mayor capacidad diagnóstica que otros métodos aplicados. En los modelos de incidencia, un score (por regresión logística) ≥ 4 puntos (sensibilidad 65%, especificidad 89%) y el algoritmo XGBoost (sensibilidad 97,7%, especificidad 55,5%), localizan un grupo de pacientes con una probabilidad alta (mayor del 40%) de desarrollar DM.

Conclusiones:

La prevalencia de DM no conocida y la incidencia de DM son elevadas en pacientes sometidos a intervencionismo coronario. El mejor método para el diagnostico de DM en pacientes coronarios es el screening con glucemia basal y hemoglobina glicosilada seguido de una SOG universal a todos los pacientes. Nuestros modelos de riesgo permiten optimizar y realizar un menor numero de pruebas de SOG con una elevada capacidad diagnóstica. Un algoritmo diagnóstico, como aplicación práctica de estos modelos, permite un diagnostico preciso de la existencia de nueva DM. Mediante el análisis de los modelos de incidencia se identifica un grupo de pacientes de alto riesgo que se pueden beneficiar de un programa de intervención multidisciplinar. Los modelos establecidos por machine learning (Extreme Gradient Boost o Random Forest) son más precisos que los que desarrollados por estadística clásica.

RESUMEN (en Inglés)

Introduction and objectives:

Diabetes (DM) is an increasingly frequent pathology. Diabetic patients with cardiovascular disease have worse prognosis and greater comorbidity. DM early diagnosis enables the initiation of secondary prevention treatments that have been shown to reduce the risk of ischemic events. Glucose 2-hour overload test (OGTT) is the best screening method, but is not widely used in clinical practice. The objective of this thesis is to discover tools that can optimize the diagnosis of diabetes in patients with coronary artery disease.

Material and methods:

We performed OGTT to non-diabetic patients undergoing coronary intervention during a seven months recruitment period. Patients were followed for three years. Classical statistics and artificial intelligence techniques were performed to establish risk models /scores for the prevalence and incidence of DM. We check their diagnostic accuracy and calibration. Subsequently, we performed an internal comparison and validation of these tools.

Results:

Total population n= 580. Distribution of the glycometabolic state was (95% CI): known diabetes 28.8% (25.2–32.6), newly detected diabetes 16.2% (13.1–19.8), prediabetes 25.5% (21.8–29.5) and normal glucose regulation 29.5% (25.5–33.7). A total of 51 patients were diagnosed with unknown diabetes (only by OGTT). After 3 years follow-up the incidence was 43.6 cases /1000 patients-year (95% CI 26.8 to 60.4). In the predictive risk models, variables related to the glucose metabolism, ie. glycosylated hemoglobin or fasting glycemia, were the most statistically significant. A logistic regression score of DM prevalence had an area under the curve (AUC) 0.801 (95% CI 0.738-0.864), $p < 0.001$ versus AUC 0.840 (95% CI 0.789-0.91), $p < 0.001$ achieved with Random Forest. For both methods, sensitivity was higher than 85% and negative predictive value was 95%. After that, we performed a new diagnostic algorithm for new diagnosis of diabetes. Accuracy was: sensitivity 91% and specificity 58%, NPV 96% and PPV 39%. The AUC was 0.854 (95% CI 0.804-0.904), $p < 0.001$. When studying the incidence of diabetes, the Extreme Gradient Boost algorithm [AUC of 0.922 (95% CI -, $p < 0.001$)] has greater diagnostic capacity than other methods. A score (by multivariate logistic regression) ≥ 4 points (sensitivity 65%, specificity 89%) and the algorithm XGBoost (sensitivity of 97.7%,

specificity 55.5%), identified a group of patients with a high probability (greater than 40%) of developing DM in the follow-up

Conclusions:

Prevalence of unknown DM and DM incidence are high in patients undergoing coronary intervention. The best method for diagnosis of DM in coronary patients is screening with fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin followed by a universal OGTT to all patients. Our risk models allow to optimize and perform a lower number of OGTT with a high diagnostic capacity. A diagnostic algorithm, as a practical application of these models, may provide a precise diagnosis of new DM. Analysis of incidence shown a high-risk patients group that can be enrolled in a multidisciplinary intervention program. Machine learning models (Xtreme Gradient Boost or Random Forest) are more accurate than those developed by classical statistics.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Ante el reto de conseguir, el título de doctor, la más alta distinción universitaria posible; y que es entendida personalmente como la búsqueda de la erudición, del crecimiento profesional en la autocrítica, el aprendizaje de los errores y el desafío al conocimiento establecido; unos minutos de reflexión te obligan a echar la vista atrás y sentirte agradecido.

Gracias, en primer lugar al profesor Elías Delgado y al doctor Txetxu de la Hera. Son los verdaderos engranajes de un grupo cardiólogos y endocrinos preocupados en mejorar la salud cardiovascular de sus pacientes. Ellos, mis directores de tesis, han sido capaces de contribuir al conocimiento científico en el campo de la diabetes y la enfermedad cardiovascular desde esta “pequeña aldea gala” del norte del España. Han sabido enganchar a nuevos investigadores que, distribuidos por toda la geografía española, constituyen un grupo establecido y respetado.

Mi gratitud al doctor Felipe Jiménez, que desde que yo era pequeño me ha inculcado la emoción de ser médico, la responsabilidad asociada, el amor por la profesión y la ilusión por tener una vocación a veces muy dura. Gracias a mis dos maestros: el doctor Iñigo lozano y el doctor Federico Gimeno. Han sido ejemplo de tenacidad, de dedicación al trabajo, de comprensión en los errores, de respeto al compañero y de conocimiento.

No debo olvidar a quienes me han ayudado en mi crecimiento personal y profesional. Mi prima Teresa y mis amigos de Ledesma, especialmente Silvia, Pablo, Felipe y Pepelu, me han acompañado y apoyado desde siempre. Gracias a Sergio, Agustín, Carlos, Babi, Herráiz y Román. Con ellos aprendí Medicina luchando por un objetivo apasionante.

Gracias a David, Gari, Lee y Jose, compañeros de residencia y grandes amigos. No quiero olvidar a Juan Rondan que, aunque cercano a mi en edad, es un referente y espejo como cardiólogo intervencionista.

Por último, la más profunda gratitud a mis padres sin cuyo esfuerzo, desvelo y apoyo no hubiera llegado hasta aquí.

Y mis últimas palabras para Vanessa, Celia y Ángela. Ellas son mi amor, mi día a día y mi anhelo de un futuro mejor.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADA	American Diabetes Association
AGNE	Ácidos Grasos no Esterificados
AHA	American Heart Association
ARA-II	Antagonistas del Receptor de Angiotensina-II
ATP-III	Adult Treatment Panel-III
AUC	Área Bajo la Curva
CE	Células Endoteliales
EAC	Enfermedad Arterial Coronaria
EAP	Enfermedad Arterial Periférica
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EOR	Especies Reactivas de Oxígeno
DA	Dislipemia Aterogénica
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes Gestacional
FE/FEVI	Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo
GAM	Generalized Additive Model
GBA	Glucemia Basal Alterada
HOMA	Homesostatic Model Assessment
IC 95%	Intervalo de Confianza del 95%
ICP	Intervencionismo Coronario Percutáneo
IDF	International Diabetes Federation
IECA	Inhibidor del Enzima Convertidor de Angiotensina
IG	Intolerancia Oral a la Glucosa
IL	Inteleukina
IM	Infarto de Miocardio
IMC	Índice de Masa Corporal
LOOCV	Leave One-Out Crossing Validation
MACE	Eventos Cardiovasculares Adversos
MARSplines	Modelos Multivariantes de Splines Adaptativos Regresivos
OMS	Organización Mundial de la Salud
ON	Óxido Nítrico
OR	Odds Ratio
PCR	Proteína C reactiva

QUALY	Quality-Adjusted Life Year
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RI	Rango Intercuántilico
ROC	Receiver Operating Characteristic,
REFS	Reverse Engineering and Forward Simulation
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SCACEST	Síndrome Coronario Agudo con Elevación del ST
SCASEST	Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del ST
SD	Desviación Standard
SEEP	Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
SM	Síndrome Metabólico
SOG	Sobrecarga Oral de Glucosa
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
SVM	Support Vector Machine
TCI	Tronco Común Izquierdo
TG	Triglicéridos
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
XGBoost	Extreme Gradient Boosting

FIGURAS

Figura 1: Ranking de países con mayor número de afectados por DM.

Figura 2: Variación en la prevalencia de DM en Europa.

Figura 3: Metabolismo de la glucosa según criterio diagnóstico y presencia de eventos agudos.

Figura 4: Prevalencia de diabetes de nuevo diagnóstico en población coronaria

Figura 5: Supervivencia según glucemia basal.

Figura 6: Actuaciones en el tratamiento de pacientes diabéticos con EAC.

Figura 7: Prevalencia de retinopatía según la distribución de GB, glucemia 2-H-post-SOG y HbA1c en Pima India (A), egipcios (B) y NHANES III (C).

Figura 8: Ventajas e inconvenientes de la GB y la SOG para el diagnóstico de DM.

Figura 9: Características de la HbA1c en el diagnóstico de DM.

Figura 10: Curva ROC para la identificación de DM. Se utilizó HbA1c para el diagnóstico y una SOG como criterio.

Figura 11: Efecto de la etnia sobre los niveles de HbA1c (%) en personas no diabéticas.

Figura 12: Frecuencia de predictores de riesgo identificados en los modelos de predicción final.

Figura 13: Curvas ROC que muestra el rendimiento modelo de riesgo FINDRISK para DM en las cohortes de 1987 y 1992¹⁶¹.

Figura 14: Fases para la creación de un modelo de estimación de riesgo.

Figura 15: Publicaciones en PubMed con los términos 'cardiology' y 'machine learning'.

Figura 16: Aplicación de la IA en medicina cardiovascular.

Figura 17: Curvas ROC para la predicción de la mortalidad por cualquier causa a 5 años.

Figura 18: Publicaciones y su relación con los diferentes aspectos del diagnóstico, tratamiento, pronóstico de la DM.

Figura 19: Factores de los que depende la glucosa en sangre.

Figura 20: Distribución de la población sometida a ICP para el estudio del estado

glucometabólico en situación basal.

Figura 21: Flow-chart de pacientes susceptibles de seguimiento a 3 años.

Figura 22: Definiciones más aceptadas de SM.

Figura 23: Creación de un score de riesgo mediante inteligencia artificial.

Figura 24: Gráfica de resultados de Boruta (ejemplo para variables relacionadas con el contenido de ozono en la atmósfera).

Figura 25: Ejemplo de XGBoost.

Figura 26: Arquitectura básica de un Random Forest.

Figura 27: Representación gráfica del método 5-Fold-crossing validation.

Figura 28: Características analíticas más relevantes de la población.

Figura 29: Distribución de la población según el estado glucometabólico.

Figura 30: Método diagnóstico de nueva DM.

Figura 31: Diferencias en parámetros analíticos según la presencia de DM.

Figura 32: Incidencia de DM según estado glucometabólico basal.

Figura 33: Características basales de los pacientes según la incidencia de DM.

Figura 34: Prevalencia de SM según el criterio diagnóstico utilizado.

Figura 35: Comparación de la prevalencia de SM durante el seguimiento entre pacientes sometidos a un control estricto (área IV) o no.

Figura 36: Curva ROC, AUC (IC 95%) y significación estadística de la predicción de DM oculta según la presencia de SM.

Figura 37: DM oculta según el número de componentes de SM (Criterios ATP-III).

Figura 38: Relación del síndrome metabólico con la incidencia de DM a los tres años.

Figura 39: Relación entre la glucemia y la HbA1c basales, la glucosa tras SOG y la HbA1c en e seguimiento a tres años con el HOMA.

Figura 40: Relación entre insulinemia con índice de QUICKI y HOMA.

Figura 41: Curvas ROC para la predicción de DM oculta e incidencia de DM a tres años en relación con la insulinemia medida por HOMA y QUICKI.

Figura 42: Análisis univariante de los factores asociados a DM oculta.

Figura 43: Curva ROC del modelo de predicción de DM oculta.

Figura 44: Creación del score de riesgo para prevalencia de DM oculta.

Figura 45: Representación gráfica de la probabilidad de DM según los puntos del score de riesgo.

Figura 46: Gráfica de calibración para score de riesgo de presencia de DM oculta.

Figura 47: Fiabilidad diagnóstica de los diferentes puntos del score de riesgo para prevalencia de DM.

Figura 48: Representación de variables importantes obtenidas por el algoritmo Boruta.

Figura 49: Curva ROC correspondiente al modelo obtenido mediante RandomForest.

Figura 50: Porcentaje de AUC de cada uno de los modelos de DM oculta.

Figura 51: Detalle del análisis univariante de los factores asociados a la incidencia de DM.

Figura 52: Curva ROC para el modelo predictor de incidencia de DM.

Figura 53: Predictores del modelo de riesgo de incidencia de DM, índice beta, odds ratio e IC 95%.

Figura 54: Probabilidad de incidencia de DM según puntuación de riesgo.

Figura 55: Probabilidad de incidencia de DM según el grupo de riesgo.

Figura 56: Estudio de la calibración del modelo de predicción de incidencia de DM.

Figura 57: Variables seleccionadas por su relación teórica o clínica con el desarrollo de DM.

Figura 58: Representación gráfica de las variables testadas por Boruta para el modelo de predicción de incidencia de DM.

Figura 59: Curva ROC obtenida mediante XGBoost para predicción de incidencia de DM.

Figura 60: Porcentaje de AUC como medida del rendimiento de cada uno de los modelos de machine learning.

Figura 61: Proporción y superposición en el diagnóstico de DM según los diferentes métodos de cribado en el estudio EUROASPIRE IV.

Figura 62: Comparación del estado glucometabólico según los criterios diagnósticos.

Figura 63: Costes de los diferentes escenarios de detección para el programa de prevención de la DM mediante análisis de sangre.

Figura 64: Factores predictores en los modelos de regresión logística y machine learning para la prevalencia de DM oculta.

Figura 65: Características de los scores de riesgo de DM en población general.

Figura 66: Curva ROC del modelo Random Forest señalando punto de corte de bajo y alto riesgo.

Figura 67: Relación entre la precisión y el tamaño muestral.

Figura 68: Algoritmo diagnóstico de DM en pacientes con enfermedad coronaria basado en nuestros modelos de riesgo.

Figura 69: Curva COR del algoritmo para prevalencia de DM.

Figura 70: Comparación de la precisión diagnóstica de los diferentes algoritmos.

Figura 71: AUC de los modelos de incidencia de DM.

Figura 72: Posible programa de seguimiento en pacientes de alto riesgo.

Figura 73: Eventos cardiovasculares en relación con la insulinoresistencia.

Figura 74: Publicaciones con el término inteligencia artificial y DM en los últimos años.

Figura 75: AUC (%) de los modelos de incidencia de DM.

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1.- Diabetes Mellitus y enfermedad cardiovascular.

1.1.- Epidemiología de la diabetes.

1.2.- Aterosclerosis y diabetes.

1.2.1.- Estrés oxidativo, disfunción endotelial e inflamación.

1.2.2.- Dislipemia aterogénica.

1.2.3.- Insulinorresistencia.

1.2.4.- Síndrome metabólico.

1.3.- La enfermedad coronaria en pacientes diabéticos.

1.3.1.- Prevalencia e incidencia de Diabetes Mellitus en pacientes con enfermedad coronaria.

1.3.2.- Características de la enfermedad coronaria en diabéticos.

1.3.3.- Pronóstico de la enfermedad coronaria en pacientes con diabetes.

1.3.4.- Tratamiento de pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica.

2.- Diagnóstico de Diabetes

2.1.- Evolución historia y criterios diagnósticos actuales de diabetes.

2.2.- Controversias en el diagnóstico de diabetes. Comparación de los tres métodos.

2.3.- Modelos y scores de riesgo para el diagnóstico de Diabetes Mellitus.

3.- Modelización pronóstica, Modelos y scores de riesgo.

3.1.- Los modelos de riesgo como herramienta aplicada a la biomedicina.

3.2.- Machine learning en ciencias de la salud.

3.3.- Aplicación de las técnicas de inteligencia artificial en cardiología y diabetes mellitus

II. OBJETIVOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1.- Diseño del estudio.

2.- Definición del estado glucometabólico.

3.- Definiciones de Insulinorresistencia y Síndrome Metabólico.

4.- Análisis estadístico.

4.1.- Estadística descriptiva e inferencial clásica.

4.2.- Inteligencia artificial y machine learning.

IV. RESULTADOS

1.- Características basales, clínicas y angiográficas.

2.-Metabolismo hidrocarbonado en pacientes sometidos a intervencionismo coronario. Prevalencia e incidencia de diabetes

3.- Prevalencia de Síndrome Metabólico e Insulinorresistencia en pacientes sometidos a intervencionismo coronario. Relación con el estado glucometabólico.

4.- Predicción de diabetes oculta. Establecimiento de scores de riesgo.

5.- Estudio de la incidencia de diabetes. Modelos predictores en la población de seguimiento.

V. DISCUSIÓN

5.1- Abordaje diagnóstico de la diabetes en la enfermedad coronaria. ¿Debemos volver a las guías de 2007?

5.2.- ¿Qué aportan nuestros modelos de riesgo?

5.3.- Insulinorresistencia y síndrome metabólico: marcadores de riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular.

5.4.- Discusión sobre metodología: Regresión logística vs Machine Learning.

VI. CONCLUSIONES

VIII. ANEXOS

ANEXO 1:Publicaciones científicas y comunicaciones a congreso asociadas.

ANEXO 2: Paquetes estadísticos empleados para la realización de los modelos o algoritmos de inteligencia artificial.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

1.- Diabetes Mellitus y enfermedad cardiovascular.

1.1.- Epidemiología de la Diabetes Mellitus

La diabetes (DM) es una enfermedad crónica y grave que ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina (la hormona que regula la glucosa en la sangre) o cuando el cuerpo no puede usar de manera efectiva la insulina que produce^{1,2}. La glucosa en sangre elevada, efecto característico de la DM no controlada, puede, con el tiempo, provocar daños graves en el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios.

La DM tipo 1 (anteriormente conocida como diabetes insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia) se caracteriza por la producción deficiente de insulina en el cuerpo por destrucción autoinmune de las células Beta pancreáticas¹. Las personas con DM tipo 1 requieren la administración diaria de insulina para regular la cantidad de glucosa en la sangre². La falta de acceso a la insulina produce la muerte. La causa de la DM tipo 1 es desconocida y actualmente no es prevenible. Los síntomas cardinales han sido bien descritos e incluyen la poliuria, la polidipsia, la polifagia así como la pérdida de peso, cambios en la visión y disnea².

La DM tipo 2 (antes llamada DM no insulino dependiente o diabetes adulta) es el resultado del uso ineficaz del cuerpo de la insulina^{1,3}. Este tipo de DM es responsable de la gran mayoría de las personas con diabetes en todo el mundo. Los síntomas pueden ser similares a los de la diabetes tipo 1, aunque a menudo son menos marcados o ausentes. Como resultado, la enfermedad puede no diagnosticarse durante varios años, hasta que las complicaciones ya hayan surgido³.

Durante muchos años, la diabetes tipo 2 se observó solo en adultos, pero ha comenzado a ocurrir en niños⁴⁻⁶.

La intolerancia oral a la glucosa (IG) y la glucemia basal alterada (GBA) son condiciones intermedias en la transición entre los niveles normales de glucosa en sangre y la DM (especialmente el tipo 2), aunque esta transición no es inevitable. Las personas con IG o GBA tienen un mayor riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares⁷.

La diabetes gestacional (DMG) es una condición temporal que ocurre durante el embarazo y conlleva riesgo a largo plazo de diabetes tipo 2⁸. Esta afección se caracteriza por valores de glucosa en sangre que están por encima de lo normal, sin claro diagnóstico de diabetes^{8,9}. Las mujeres con DMG tienen un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo y el parto, al igual que sus hijos.

Según datos del IDF Diabetes Atlas la prevalencia mundial de DM se ha duplicado para los hombres (de 4.3 a 9.0%) y aumentó en 60% para las mujeres (de 5.0 a 7.9%) desde 1980 hasta 2014. Anteriormente se había calculado que la patología afectaría a más de 415 millones de personas en 2015, pero los datos obtenidos han superado tales estimaciones¹⁰.

Un total de 425 millones de personas (8.8%) entre los adultos de 20 a 79 años padecen DM. Al expandir el rango de edad a 18-99 años, este número se eleva a 451 millones (un 8.4%) de casos de DM. Para 2045, se espera que estas cifras aumenten hasta 629 millones de personas entre 20-79 años, que equivalen al 9.9% de la población. Este número se eleva a 693 millones de personas al ampliar el rango de edad a entre 18-99 años¹¹.

Existen claras diferencias en la prevalencia de DM por grupo de edad, sexo, grupo de ingresos y región geográfica. En los países de altos ingresos, la prevalencia alcanzó su punto máximo (22%) en el grupo de edad de 75 a 79 años y en los países de ingresos medios entre los grupos de edad de 60 a 74 años (19%)¹¹. En los países de bajos ingresos, la prevalencia es mayor entre sujetos más jóvenes (entre 55-64 años). La prevalencia de DM entre los ancianos es 3 veces mayor en los países de ingresos altos ¹¹.

Entre las mujeres (18-99 años) en 2017 se estimó una prevalencia en 8.3%, que es menor que en los hombres (8.9%). Hubo alrededor de 12.3 millones de hombres más (231.7 millones) que mujeres (219.3 millones) que vivían con DM¹¹.

Además, casi dos tercios de las personas con DM (18-99 años) viven en entornos urbanos (298 millones) en comparación con un tercio en las zonas rurales (153 millones). La prevalencia de DM ajustada por edad más alta en adultos (18-99 años) se encuentra en la Región de América del Norte y el Caribe (NAC) en 10.8%, mientras que la más baja esta situada en la Región de África (AFR) con un 4.2%. A nivel mundial, alrededor del 79% de las personas que viven con DM viven en países de ingresos bajos y medios¹¹.

Los países con más personas afectadas con DM son China, India y Estados Unidos (ver figura 1)¹¹.

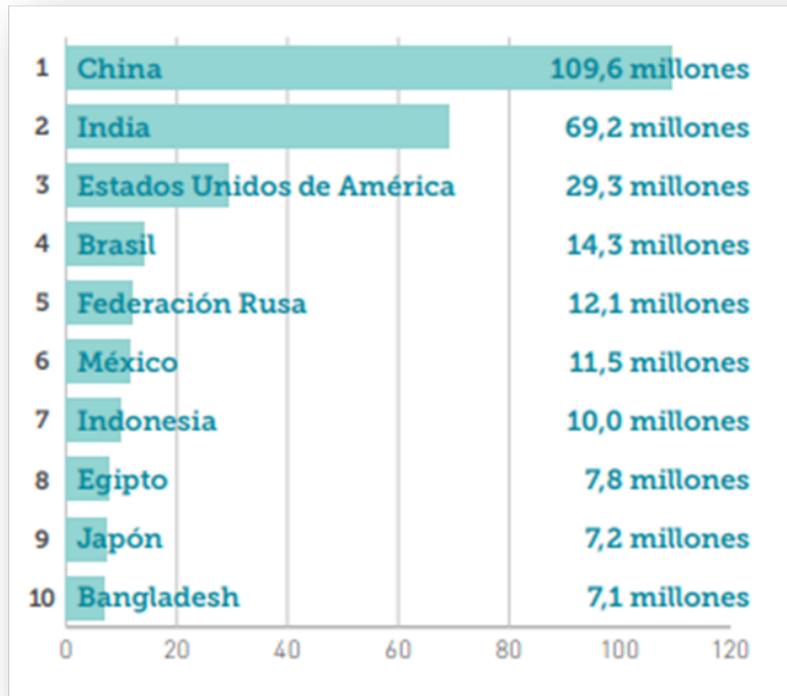


Figura 1: Ranking de países con mayor número de afectados por diabetes¹²

En el caso de Europa, de acuerdo con la IDF, en 2015 había 660 millones de personas entre 20-79 años con DM , y se ha estimado que en 2040 se llegue 663 millones. Según los datos trasladados, los países que mayor contribuyen a la prevalencia son La Federación Rusa, Turquía Portugal y Grecia¹² (ver figura 2).

El estudio DI@BET.es puso de manifiesto una mayor afectación de la población por DM en España que la estimada por la IDF. Una vez ajustada por edad y sexo la prevalencia reportada fue del 13.8% (IC 95% 12.8-14.7%), de los cuales aproximadamente la mitad tenía diabetes no conocida: 6.0% (IC 95% 5.4-6.7%). Datos que muestran la epidemia de DM en nuestro medio se corroboran con la alta incidencia de diabetes [9,45/100.000 habitantes/año (IC95%: 8,58-10,38] en la población asturiana¹³.

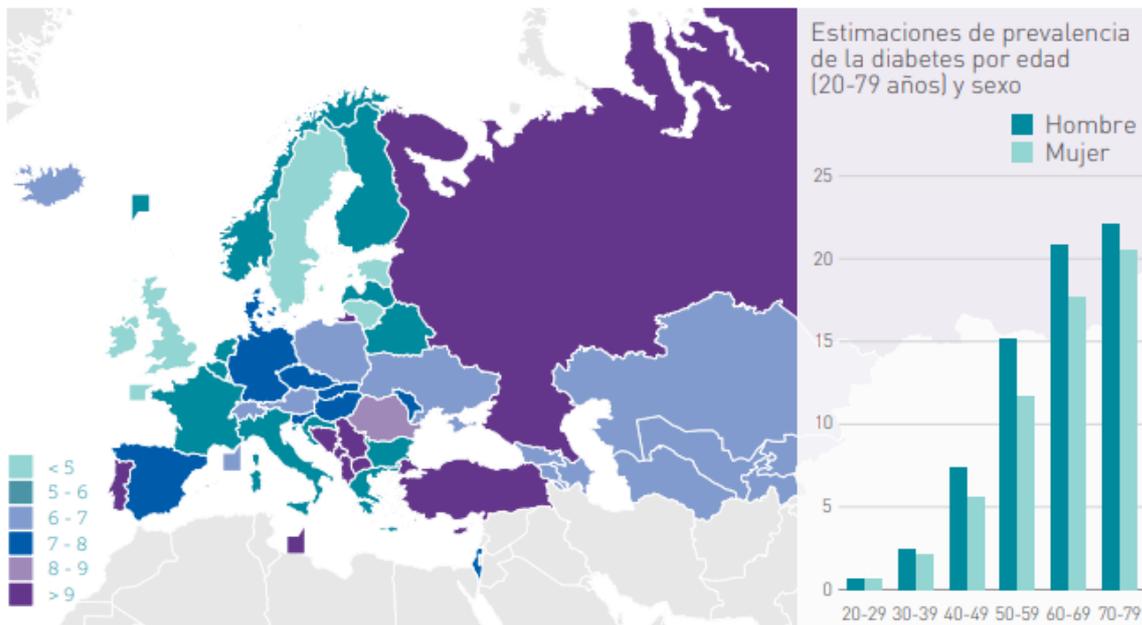


Figura 2: Variación en la prevalencia de diabetes en Europa, IDF 2015¹²

Un dato relevante de los datos en el continente Europeo son los relacionados con la diabetes infantil. Europa tiene un total de 140.000 niños afectados con DM tipo I. Llama la atención el caso de Finlandia, con el mayor número de caso a nivel mundial, que identifica 62, 3 nuevos casos por 100.000 niños al año¹².

A pesar de la variación de incidencia notable entre áreas de diferentes latitudes y entre diferentes países se ha comprobado la influencia de muchos otros factores independientes a la situación geográfica de los individuos. Aunque las etiologías específicas de la diabetes aún son inciertas, se cree que la condición se desarrolla a partir de una interacción entre el estilo de vida y los factores genéticos. Se ha demostrado que la activación de los genes que predisponen a un individuo a la diabetes requiere la presencia de factores conductuales y ambientales. Es interesante observar que los aumentos más significativos en la DM tipo 2 por ejemplo, se han producido precisamente entre

las poblaciones que han experimentado cambios rápidos y importantes en el estilo de vida. Según la IDF, los factores de riesgo para DM tipo 2 pueden clasificarse como no modificables y modificables como se establece a continuación¹⁴:

- Factores de riesgo no modificables:

- Factores genéticos: la genética de la diabetes tipo 2 es compleja y no está claramente definida¹. Los estudios han encontrado que algunos grupos étnicos presentan una prevalencia significativamente mayor de DM tipo 2 en comparación con otros, cuando se exponen a entornos similares (por ejemplo, poblaciones indígenas en América del Norte, isleños del Pacífico, aborígenes australianos, etc.)¹⁴. Además, se ha demostrado que las personas con antecedentes familiares tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, aunque la identificación de variantes genéticas que puedan explicar dicho exceso de riesgo sigue siendo un desafío¹⁵.

- Edad: aunque la prevalencia de la diabetes aumenta notablemente con la edad avanzada, su incidencia ha aumentado en niños y adolescentes en los últimos años¹³.

- Historial de DMG: a pesar de que la tolerancia a la glucosa generalmente vuelve a la normalidad después del parto, las mujeres que han tenido DMG corren un mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2 más adelante en la vida y de desarrollar DMG en embarazos posteriores. Sus bebés también presentan un mayor riesgo de por vida de obesidad y de desarrollar DM¹³.

- Síndrome de ovario poliquístico (SOP): se ha detectado que las mujeres con SOP son resistentes a la insulina, tienen defectos en la secreción de insulina y tienen un mayor riesgo de IG y DM tipo 2¹⁵.

- Factores de riesgo modificables:

- Sobrepeso y obesidad: varios estudios han demostrado que la obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de DM tipo 2. Además as intervenciones dirigidas a disminuir la obesidad también han reducido su incidencia.

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad aumentan de forma espectacular en todo el mundo, no solo entre los adultos sino también entre niños y adolescentes. Según las estimaciones de la OMS en 2016, más de 1.900 millones de adultos, mayores de 18 años, tenían sobrepeso¹⁶. De estos, más de 650 millones eran obesos. Y las cifras con respecto a la población infantil tampoco son alentadoras, 41 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso u obesidad en 2016. Más de 340 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años tenían sobrepeso u obesidad en 2016¹⁶.

- Inactividad física: los estudios transversales y longitudinales han demostrado que el sedentarismo es un predictor independiente de DM tipo 2. Teniendo en cuenta los mismos niveles de obesidad, las personas más físicamente activas tienen una menor incidencia de DM tipo 2¹⁴. Aunque las tasas de actividad física insuficiente son más altas en las naciones de altos ingresos, también se han observado niveles considerables en algunos países de ingresos medianos¹⁷.

- Factores nutricionales: se ha sugerido que una ingesta alta de calorías totales y poca fibra dietética, una carga glucémica alta y una baja relación de grasas poliinsaturadas a grasas saturadas pueden contribuir al desarrollo de la diabetes¹⁴.

- Intolerancia a la glucosa previamente identificada o glucemia basal alterada: las personas con IG y / o GBA tienen un alto riesgo de desarrollar DM tipo 2. De forma paralela se ha documentado que la dieta saludable y el ejercicio físico son efectivos para prevenir la progresión a la diabetes¹³.

- Síndrome Metabólico (SM): en las últimas décadas, se ha producido un aumento dramático en el número de personas con SM a nivel mundial. Aunque se han publicado varias definiciones para identificar a las personas con SM, las más utilizadas comparten algunas características centrales como intolerancia a la glucosa, obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemia (disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad - HDL-c -, aumento de triglicéridos - TG) e hipertensión arterial. Todos ellos son factores de riesgo bien documentados para ECV. El riesgo de desarrollar DM tipo 2 entre sujetos con SM es alto, oscilando entre tres y 20 veces¹⁸ más que en sanos.

- Entorno intrauterino: la exposición intrauterina a la diabetes en sí misma conlleva un alto riesgo de diabetes y obesidad en la descendencia que está por encima de cualquier susceptibilidad transmitida genéticamente¹⁹. También se ha formulado la hipótesis de que la nutrición fetal y postnatal precoz puede ser perjudicial para el desarrollo y la función del páncreas endocrino, lo que predispone al individuo a la aparición de DM tipo 2 más adelante²⁰. Aunque algunos autores han sugerido que existe una relación lineal inversa entre el peso al nacer y el riesgo de DM tipo 2, un metanálisis reciente ha demostrado que dicha relación tiene forma de U y no es linealmente inversa. Esto significa que no solo el bajo peso al nacer sino también el elevado se asocian con un mayor riesgo de diabetes en la vida adulta^{21,22}.

- Inflamación: en los últimos años, se ha descubierto que la inflamación crónica de bajo grado (niveles elevados de citocinas, como la proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral α -TNF- α , etc. desempeña un papel importante en el desarrollo de DM tipo 2²³.

Otro de los problemas asociados a la epidemiología de la DM es la falta de diagnóstico. En base a informes de la IDF¹³, entre los países europeos en 2015, hasta 23.5 millones de personas con diabetes (39.3%) no conocían su condición, la mayoría de ellos padecían DM tipo 2³. La diabetes no tratada o mal controlada puede contribuir a una morbilidad significativa, reducción de la calidad de vida y muerte prematura, incluidas complicaciones micro vasculares como la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía y complicaciones macrovasculares como la enfermedad cardiovascular, que es la principal causa de mortalidad¹⁰.

Las mujeres con diabetes gestacional tienen un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, como la preeclampsia y la eclampsia, pero los impactos transgeneracionales son más devastadores para los niños. Los estudios han demostrado que los hijos de mujeres con diabetes gestacional tienen un mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2 debido a genéticas compartidas y a lo que se ha denominado "programación fetal", secundaria a la transferencia placentaria excesiva de glucosa²⁴.

Cada año, la diabetes y sus complicaciones producen más de 2 millones de muertes, a nivel mundial²⁵. Además de este impacto debilitante sobre la función y el bienestar humanos, la diabetes también representa una carga económica inmensa. Bommer et al estimaron, en una revisión sistemática reciente, que el coste económico global de la diabetes en 2015 fue de 13.1 billones de dólares americanos. Este dato refleja los costes directos (por ejemplo, hospitalización y

medicamentos) e indirectos (por ejemplo, pérdida de productividad debido a la morbilidad y la mortalidad prematura) asociados a la patología²⁶.

1.2.- Aterosclerosis y Diabetes Mellitus

La enfermedad cardiovascular secundaria a aterosclerosis es un problema clínico creciente en todo el mundo. Se estima que se relaciona con la muerte de alrededor de 18 millones de personas por año²⁷ y cantidad de eventos cardiovasculares no fatales es al menos 2-3 veces más alta. La enfermedad aterosclerótica es causada por un amplio abanico de factores de riesgo entre los que se incluyen la hiperlipidemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la edad o la diabetes²⁸. Estos factores de riesgo dan como resultado el desarrollo de disfunción endotelial que se cree que precede a la formación de la placa aterosclerótica.

La fisiopatología comienza con la formación de estrías grasas en la capa subendotelial, un proceso dominado por una afluencia de macrófagos que intenta eliminar las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas en la capa íntima, lo que da como resultado la formación de un núcleo lipídico²⁹. Los representantes del sistema inmune innato como los macrófagos, las células dendríticas y los monocitos, así como el sistema inmune adaptativo, como las células T, están presentes en el núcleo aterosclerótico. La proliferación y migración de las células del músculo liso vascular conduce a la formación de una capa fibrosa sobre el núcleo. Además, los tipos celulares pro y antiinflamatorios se encuentran dentro de la placa, lo que lleva a una inflamación crónica que es la condición previa para que la placa se desarrolle²⁹.

Las etapas posteriores incluyen la calcificación de la capa fibrosa y la necrosis celular en el núcleo aterosclerótico. Esto conduce a una luz progresivamente decreciente de la arteria con el desarrollo de síntomas como angina de pecho y claudicación intermitente de las extremidades, dependiendo de la ubicación anatómica de la placa. En algunos casos, la placa es "vulnerable" con una capa fibrosa delgada y propensa a la rotura con un mayor riesgo de trombosis repentina y oclusión aguda de la arteria que conduce a infarto de miocardio, la isquemia aguda en miembros inferiores o el accidente cerebrovascular³⁰.

La causa exacta de la vulnerabilidad no está del todo clara, aunque se cree que la inflamación es predominante, tal vez dirigiendo los procesos celulares hacia la ruptura del tejido cicatricial y el debilitamiento de la capa fibrosa³⁰. Se cree que el proceso de desarrollo de la aterosclerosis lleva años o décadas. Así se ha evidenciado la formación temprana de placa en adultos jóvenes, e incluso estrías grasas presentes en los niños.

Los pacientes con DM tienen un riesgo de enfermedad cardiovascular de más de diez veces durante su vida³¹. En los Estados Unidos, el 77% de los ingresos hospitalarios relacionados con diabetes son por complicaciones cardiovasculares. Una característica clave de la diabetes que contribuye a esto es el desarrollo de una aterosclerosis acelerada³². La enfermedad cardiovascular es una de las complicaciones más mórbidas de la DM, y los hombres y las mujeres corren el mismo riesgo, eliminando esencialmente la protección contra la enfermedad cardiovascular característica de las mujeres premenopáusicas. La DM predispone a tasas más altas de enfermedad arterial coronaria (EAC), enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial periférica (EAP). Se ha

demostrado que el control glucémico intensivo para los diabéticos tipo II no ha demostrado ser beneficioso e incluso puede ser perjudicial^{31,32}.

La EAC es la complicación cardiovascular más frecuente de la DM con un aumento del riesgo de dos a cuatro veces³³. En comparación con las enfermedades cardiovasculares en pacientes no diabéticos, los pacientes diabéticos tienen una mayor carga general de placa coronaria y una mayor tasa de enfermedad multivaso. La proporción de segmentos estenóticos es directamente proporcional a la duración de la enfermedad³⁴.

En combinación, estos factores colocan a los pacientes diabéticos en mayor riesgo de infarto de miocardio (IM). De hecho, los diabéticos sin un IM previo, tienen el mismo riesgo de IM que los no diabéticos con un IM previo. Después del IM, las complicaciones y la muerte son más altas en DM. El aumento del riesgo también se extiende a quienes se someten a procedimientos cardíacos. Después de la intervención coronaria percutánea (ICP), los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de muerte o de necesidad de una nueva intervención³⁵.

Los pacientes diabéticos que se someten a un injerto de revascularización coronaria corren un mayor riesgo de complicaciones y muerte, especialmente en aquellos con DM tipo 2 insulín dependiente, sin que se haya observado beneficio alguno en aquellos que han tenido un control glucémico postoperatorio estrecho^{36,37}.

De forma similar a la EAC, la DM también conlleva un aumento del riesgo de EAP de dos a cuatro veces mayor. La distribución de las lesiones de las extremidades inferiores en la DM muestra una mayor propensión a la enfermedad aterosclerótica en la arteria femoral profunda, así como en todos los vasos distales a la arteria poplítea. De esta manera no es sorprendente que la DM sea el

principal factor de riesgo para las amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores y que los pacientes diabéticos tengan una mayor frecuencia de intervenciones arteriales infrageniculares^{33,38}.

En presencia de DM, las oclusiones totales son más comunes que las estenosis simples³⁹. La DM también aumenta el riesgo de enfermedad vascular cerebral extracraneal con un riesgo tres veces mayor de accidente cerebrovascular y una mayor tasa de complicaciones después del accidente cerebrovascular, incluidos los accidentes cerebrovasculares recurrentes y la muerte³¹.

Los efectos de la diabetes sobre la vasculatura son bastante amplios ya que la diabetes afecta no solo al endotelio y las células del músculo liso, sino también a las plaquetas, lipoproteínas, producción y función de sustancias vasoactivas locales, factores de coagulación, triglicéridos y respuesta arterial local a la hipoxia. formación de vasos colaterales³³.

La patogénesis de la aterosclerosis diabética implica no solo los efectos directos de la hiperglucemia crónica, sino también la resistencia a la insulina, la producción de ácidos grasos libres no esterificados (AGNE), la dislipidemia, la hipercoagulabilidad y la respuesta alterada a la lesión^{33,40,41}. Es esta disfunción extendida lo que hace que los efectos secundarios sean tan dañinos y el tratamiento tan difícil.

1.2.1.- Estrés oxidativo, disfunción endotelial e inflamación.

La pérdida de la función del endotelio en la modulación vasomotora es uno de las características principales de la diabetes. Con la fisiología normal del endotelio interrumpida, se favorece la remodelación vascular patológica y el desarrollo de la placa aterosclerótica. La aterosclerosis, que se desarrolla entre

estos pacientes, es la principal causa de morbimortalidad cardiovascular y origina un estado de inflamación crónica no controlada, acelera la disfunción endotelial^{42, 43}.

La hiperglucemia, al ser un estímulo directo del estrés oxidativo, causa la inactivación del Óxido Nítrico (ON) a través de un exceso de producción de radicales libres, glicación avanzada y una disminución en la eliminación de radicales libres. El exceso de radicales libres contribuye a los efectos nocivos sobre el endotelio provocados por altas concentraciones de glucosa⁴².

La alteración de la vía metabólica de L-arginina-NO, una vía esencial para la homeostasis de la vasomotricidad, parece ser esencial en el desarrollo de la aterosclerosis, y conduce a una disminución de las actividades vasodilatadoras, de la antiagregación plaquetaria y a un descenso en la producción de sustancias antitrombóticas, así como a alteraciones estructurales perjudiciales^{44, 45}.

El término "disfunción endotelial" acuñado por primera vez en la década de 1980, después del descubrimiento de que la acetilcolina requería Células Endoteliales (CE) para relajar las células musculares lisas vasculares subyacentes⁴⁶, incluye cualquier anomalía estructural y funcional del endotelio en condiciones patológicas.

En respuesta a una amplia variedad de estímulos, el endotelio adquiere un "estado no adaptativo" que se caracteriza por la desregulación de todos los mecanismos que normalmente funcionan en células sanas⁴⁷ y que conduce a una vasodilatación del endotelio alterada, aumento de la vascularización, activación plaquetaria, formación de trombos, aumento de la permeabilidad, adhesión de leucocitos y migración de monocitos a la pared vascular⁴⁸.

Estos eventos subyacen al deterioro endotelial, que por definición es una alteración funcional y reversible de la función de las CE. Es importante subrayar que las CE pueden activarse sin ser disfuncionales, donde el término "activación" refleja la capacidad de las CE para realizar nuevas funciones sin evidencia de lesión o disfunción celular⁴⁹.

Los mecanismos moleculares que contribuyen a esto incluyen aumento de la expresión de moléculas de adhesión, aumento de la síntesis de factores proinflamatorios y ateroscleróticos, activación del sistema renina-angiotensina local y aumento de la secreción de ET-1⁴⁸. La disfunción endotelial se observa en la etapa temprana de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares⁵⁰ y se asocia con diversas patologías que incluyen hipertensión, diabetes, hipertensión pulmonar aterosclerosis, cardiopatías isquémicas y enfermedad renal crónica⁴⁸.

Se ha demostrado que la gravedad de la disfunción endotelial tiene un valor pronóstico para los eventos patológicos cardiovasculares y su detección clínica temprana puede convertirse en un punto crítico en la prevención de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. Aunque los mecanismos que subyacen a la disfunción endotelial son complejos y multifactoriales, un creciente cuerpo de evidencia sugiere que el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (EOR) puede tener un papel fundamental en este fenómeno⁵¹. Dado que el equilibrio entre los vasodilatadores derivados del endotelio, especialmente el ON y EOR modula la función endotelial, un desequilibrio de estas condiciones debido a una mayor biodisponibilidad de EOR y desregulación de la señalización redox (estrés oxidativo) junto con una disminución de la producción del ON por EOR, puede contribuir a muchos de los eventos moleculares subyacentes a la lesión endotelial⁴⁸.

Las EOR se generan en sitios de inflamación y lesión, y en bajas concentraciones tienen una función de señalización, participando en la regulación de actividades celulares importantes tales como el crecimiento celular y las respuestas de adaptación celular. Sin embargo, a concentraciones más altas, las EOR puede causar daño celular. El endotelio vascular es un objetivo principal del estrés oxidativo, desempeñando un papel crítico en la fisiopatología de varias enfermedades vasculares. El estrés oxidativo es responsable de un aumento de la permeabilidad endotelial vascular y de promover la adhesión de leucocitos, que se combina con alteraciones en la transducción de señal endotelial y factores de transcripción regulados redox^{52, 53}.

La susceptibilidad de las células vasculares al estrés oxidativo es una función del equilibrio general entre el grado de estrés oxidativo y la capacidad de defensa antioxidante⁵⁴.

Una vez definido como un desequilibrio entre los prooxidantes y antioxidantes, el estrés oxidativo se considera ahora como una señalización y equilibrio redox alterado que en última instancia conduce al daño celular⁴⁸. Esta condición se ha asociado a diversos mecanismos patogénicos en la base de diferentes enfermedades crónicas, incluidas la ECV, la diabetes y la inflamación crónica⁴⁸.

La inflamación es otro mecanismo subyacente común de la disfunción endotelial y está estrechamente relacionada con el estrés oxidativo⁵⁵. La inflamación representa una respuesta protectora a una lesión o infección; un proceso complejo que involucra células inflamatorias identificando primero el tejido afectado, el reclutamiento de leucocitos en el tejido, la eliminación del agente ofensor y la reparación del sitio de la lesión⁵⁶. La inflamación requiere

interacciones entre las superficies celulares, la matriz extracelular y los mediadores proinflamatorios⁵⁷.

El estado de inflamación excesiva puede tener efectos negativos y contribuir a la progresión de enfermedades crónicas como la aterosclerosis⁵⁸, la artritis reumatoide⁵⁹ y el lupus eritematoso sistémico⁵⁶. Existe una estrecha relación entre la inflamación y la disfunción endotelial⁶⁰. La inflamación, debido a muchos factores de riesgo tales como la diabetes, la hipertensión y la obesidad, puede pasar de ser un sistema de defensa biológico en una condición crónica grave, en la que tiene lugar una alteración de la función normal de las células endoteliales.

Varias citoquinas inflamatorias están involucradas en este proceso y, entre ellas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-1 son las más relevantes. Las citoquinas generalmente son producidas por linfocitos y macrófagos después de la estimulación por lesiones, toxinas o mediadores inflamatorios. Las propiedades generales de las citoquinas son: vida media corta, modulación por respuesta inmune, interacción con otras citoquinas y reconocimiento por receptores específicos⁶¹.

El TNF- α , principalmente secretado por los macrófagos, se produce primero como una proteína de membrana trans tipo II que, después de cierta escisión fotolítica realizada por la enzima convertidora de TNF- α (TACE), se convierte en la forma activa y soluble⁶².

Esta citocina está implicada, junto con la actividad proinflamatoria, en un amplio espectro de procesos biológicos que incluyen la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis⁶². El TNF- α puede considerarse una de las principales citocinas involucradas en la inflamación y la disfunción endotelial⁶⁰.

Por otro lado, la relación entre la inflamación mediada por TNF- α y el estrés oxidativo y la sobreproducción de EOR está jugando un papel fundamental en la patogénesis de la disfunción endotelial⁶².

1.2.2.- Dislipemia aterogénica.

El término "dislipidemia" es cada vez más popular para describir cambios anormales en el perfil lipídico, reemplazando el antiguo término "hiperlipidemia". La dislipidemia abarca cambios en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), el tamaño y la densidad del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) y niveles de triglicéridos^{63, 64}.

El término dislipidemia diabética comprende una tríada de triglicéridos elevados, HDLC reducido y exceso de partículas de LDL pequeñas y densas. Las anomalías lipídicas son prevalentes en la diabetes mellitus debido a que la resistencia o deficiencia de la insulina afecta enzimas clave y vías en el metabolismo de los lípidos⁶⁵. En particular, los siguientes procesos se ven afectados: la producción de apoproteína, la regulación de la lipoproteína lipasa, la acción del éster de colesterol, las proteínas de transferencia y las acciones hepáticas y periféricas de la insulina⁶³. Aún más, se ha propuesto que la composición de las partículas de lípidos en la dislipidemia diabética es más aterogénica que otros tipos de dislipidemia⁶⁶.

Esto significa que incluso las concentraciones normales de lípidos podrían ser más aterogénicas en personas diabéticas que en personas no diabéticas. La asociación causal entre la aterosclerosis y la dislipidemia está bien establecida.

En la diabetes, la hiperglucemia asociada, la obesidad y los cambios en la insulina aceleran enormemente la progresión a la aterosclerosis⁶⁷.

La dislipidemia aterogénica (DA) se eleva a niveles elevados de triglicéridos (TG) y lipoproteínas de densidad baja y niveles bajos de colesterol de alta densidad (HDL-C). Además, los niveles elevados de lipoproteínas ricas en lipoproteínas de baja densidad con gran cantidad de TG, la apolipoproteína B y la lipoproteína de baja densidad oxidada (LDL) y los niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad pequeñas desempeñan un papel crítico en la arteroesclerosis⁶⁸.

Los tres elementos de DA han sido reconocidos como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. La relación LDL-C / HDL-C ha mostrado una excelente predicción de riesgo de enfermedad coronaria que cualquiera de los dos marcadores de riesgo. Los indios asiáticos tienen una prevalencia de AD más alta que la población occidental debido a una mayor inactividad física, poco ejercicio y una dieta deficiente en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)⁶⁹.

1.2.3.- Insulinorresistencia

La resistencia a la insulina se define comúnmente como la oposición del cuerpo a la disminución de glucosa en sangre estimulada por la insulina⁷⁰ o la incapacidad de los tejidos diana para responder a las concentraciones circulantes normales de insulina⁷¹. La resistencia a la insulina es la característica principal del síndrome metabólico y la diabetes tipo 2⁷⁰⁻⁷². Existen algunas condiciones, como el embarazo y la pubertad, en las que la resistencia a la insulina puede considerarse fisiológica⁷³.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, la resistencia a la insulina es una condición patológica con numerosos efectos nocivos en el cuerpo⁷⁰. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia típicamente preceden al inicio de la diabetes tipo 2 durante años o incluso décadas⁷⁰⁻⁷². En esta etapa prediabética, los niveles de glucosa en sangre se mantienen normales o solo ligeramente elevados por la mayor secreción de insulina de las células beta pancreáticas. Aunque la glucosa en plasma en ayunas e incluso los niveles de prueba oral de tolerancia a la glucosa pueden ser normales, se ha demostrado que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se asocian con factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión, hipertrigliceridemia y valores bajos de colesterol HDL.

Una combinación de estos factores de riesgo se denominó primero "Síndrome X"⁷⁰ y más tarde se le cambió el nombre por el "síndrome de resistencia a la insulina"⁷⁴ o síndrome metabólico⁷². Además de los factores de riesgo antes mencionados, la resistencia a la insulina aumenta la probabilidad de muchas anormalidades diferentes, como disfunción endotelial, factores procoagulantes, cambios hemodinámicos, aumento de los marcadores inflamatorios y metabolismo anormal del ácido úrico, asociándose con un mayor riesgo no solo diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, pero también hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad de hígado graso no alcohólico, apnea del sueño y ciertas formas de cáncer⁷⁴. Tradicionalmente se pensaba que la resistencia a la insulina se producía principalmente en los músculos, el hígado y las células adiposas^{70,71}. La insulina tiene acciones pleiotrópicas que incluyen la facilitación del transporte de nutrientes a las células, la modificación de la actividad enzimática y la regulación del homeostasis

energética. La sensibilidad a la insulina se refiere a la capacidad de la insulina para respaldar la homeostasis de la glucosa, al indicar a los tejidos u órganos sensibles a la insulina que absorban la glucosa. Estas señales incluyen la estimulación de la utilización de glucosa tanto en el músculo como en el tejido adiposo y la supresión de la producción por el hígado. Ambas respuestas actúan para disminuir la concentración de la glucosa en plasma.

1.3.- La enfermedad coronaria en pacientes diabéticos.

1.3.1.- Prevalencia e incidencia de diabetes en pacientes con enfermedad coronaria.

Como previamente hemos descrito la DM es un factor de riesgo importante para la morbilidad y mortalidad cardiovascular. La DM establecida se asocia con un mal pronóstico después del IM. Las alteraciones del metabolismo de la glucosa detectados durante el ingreso son uno de los factores pronósticos más fuertes después de SCA^{75,76}. En el estudio GAMI (tolerancia a la Glucosa en pacientes con IM agudo) hasta un 31%, (IC 9% 24-38) de los pacientes con IM tenían DM en el momento del alta hospitalaria que previamente no estaba diagnosticada⁷⁷.

En el Euro Heart Survey on Diabetes se determinó la prevalencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa en pacientes con enfermedad arterial coronaria. En 110 centros de 25 países se reclutaron 4196 pacientes con EAC, de los cuales aproximadamente la mitad presentaban un SCA. Se realizó SOG a los 1920 pacientes que previamente no eran diabéticos. Se evidenció una alta prevalencia de DM, sobre todo en los que fueron admitidos por un evento agudo (22%) frente a los estables (14%). La realización de una SOG lograba

diagnosticar a más pacientes que la GB, y además establecer la presencia de prediabetes. Este trabajo publicado en 2004 no recoge el criterio diagnóstico de DM por HbA1c que fue aceptado posteriormente⁷⁷. Similares resultados se evidenciaron del estudio de una cohorte de 224 pacientes con SCACEST. Las alteraciones del metabolismo de la glucosa (DM y Prediabetes) estaban presentes en un 46.9% (IC95% 40.2-53.6) durante el ingreso y en un 24.9% (IC95% 19.1-31.4%) a los tres meses del alta⁷⁸. En ambos estudios la HbA1c fue predictor independiente del estado glucometabólico^{77,78}.

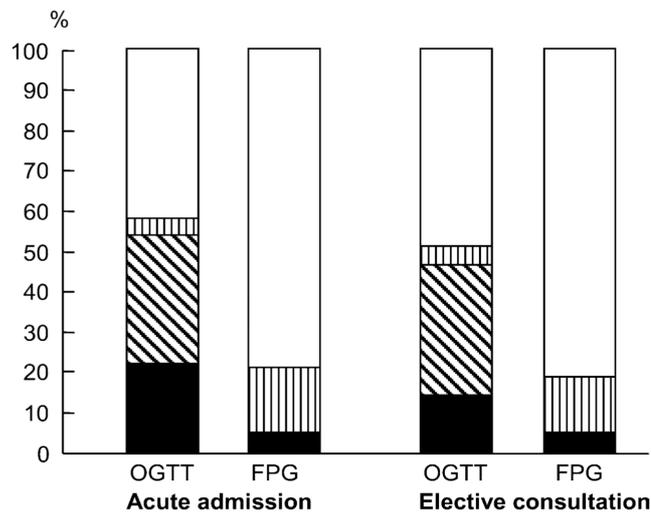


Figura 3: Metabolismo de la glucosa según criterio diagnóstico y presencia de eventos agudo. OGGT: sobrecarga oral de glucosa. FPG: glucemia basal.

En la figura 4 se muestran otros trabajos publicados sobre la presencia de nueva DM en pacientes con enfermedad coronaria.

	De la Hera, J	Muhlestein JB	Da-Yi, H
n	338	1612	2360
SOG (%)	100	0	100
DM (%)	22,8	18	26,9
Normoglucemia(%)	41,4	39	35,8

Figura 4: Prevalencia de diabetes de nuevo diagnóstico en población coronaria^{80,81}.

En un estudio prospectivo, Mozzafarian et als estudiaron la incidencia de DM en 8291 pacientes italianos con un IM en los tres meses previos. Con una mediana de seguimiento de 3,2 años, un total de 998 individuos (12%) desarrollaron diabetes. La incidencia fue de 37 casos/1000 personas/año⁸².

1.3.2.- Características de la enfermedad coronaria en diabéticos.

La resistencia a la insulina es la primera anormalidad detectable entre los pacientes que desarrollan DM. Es el punto clave en la patogénesis de una serie de trastornos que tienen en común el mismo efecto final. Son hiperinsulinemia, inflamación de bajo grado e hiperglucemia. Estas alteraciones junto con la presencia de disfunción endotelial o un estado procoagulante determinan las características de la enfermedad coronaria en pacientes diabéticos, y se relacionan íntimamente con su mal pronóstico⁸³.

Los pacientes diabéticos que se presentan con SCA son más propensos a tener una lesión culpable con más ulceración de placa asociada y trombo

intracoronario más severo. En un estudio postmortem de pacientes con muerte súbita cardíaca se evidenció que los corazones de pacientes con DM presentaban placas ateroscleróticas con core necrótico mayor, más cantidad de placa blanda y mayor carga de placa distal y total. El contenido de macrófagos, células T y otros marcadores de inflamación también fue significativamente mayor en DM⁸⁴. Similares resultados se han obtenido en recientes estudios con tomografía de coherencia óptica. El realizado por Sugiyama et alts compara las características de la placas culpables de un SCACEST en 95 diabéticos y 227 pacientes normogluceémicos. Los pacientes con DM tenían una mayor prevalencia de placa rica en lípidos (58.9% versus 44.9%, $p=0,030$), una capa fibrosa más delgada ($103,3 \pm 56,2 \mu\text{m}$ versus $140,7 \pm 70,0 \mu\text{m}$, $p=0,013$), mayor prevalencia placas vulnerables (17,2% frente a 6,3%, $p=0,031$) y mayor acumulación de macrófagos⁸⁵.

La afectación difusa del todo el árbol coronario también es una de las características típicas de los pacientes con DM. Existe mucha evidencia científica sobre que los pacientes diabéticos tienen una mayor incidencia de enfermedad multivascular⁸⁶⁻⁸⁸. La calcificación extensa y la presencia de vasos con pequeño calibre se asocian a la presencia de DM en pacientes sometidos a angiografía. Las placas calcificadas (48.8%) fueron el tipo más común ($p < 0.001$) en un estudio con coronariografía no invasiva mediante angio-TAC coronario realizado en 113 pacientes diabéticos⁸⁹.

Todas estas características determinan una evolución peor de los pacientes diabéticos sometidos a ICP. En el Intermountain Heart Collaborative (IHCS) Study demostraron como los niveles basales de glucosa previos al intervencionismo se asociaban con un mal pronóstico durante el seguimiento a

largo plazo. La mortalidad fue mayor en los pacientes con DM clínicamente establecida (11.2%), en aquellos que tenían glucemia >126 mg/dL (9.5%) y los prediabéticos (8,2%) comparado con los euglucémicos (1.9%)⁹⁰.

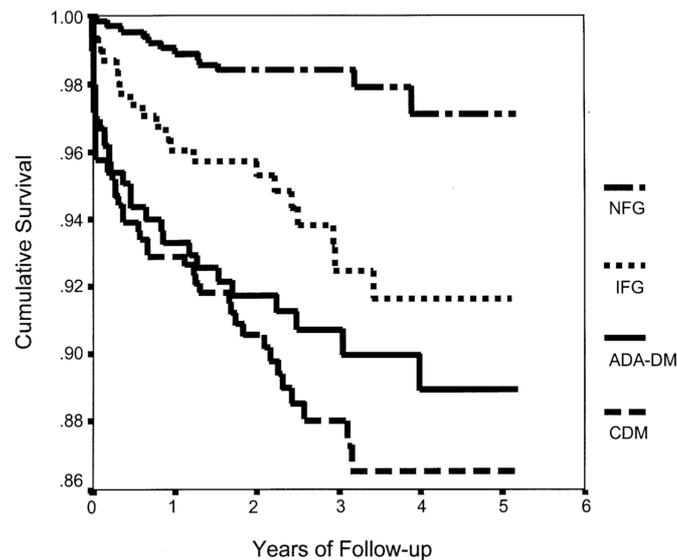


Figura 5: Supervivencia según glucemia basal. CDM: diabetes clínicamente expresiva. ADA-DM: glucemia >126 mg/dL. IFG: Prediabetes. NFG: Normoglucesmia.

Desde el inicio del intervencionismo coronario y a pesar de la evolución de la técnica, con la introducción primero de los stents metálicos y posteriormente los stents farmacoactivos de primera y segunda generación, la presencia de DM se ha relacionado con una necesidad de nueva revascularización mayor, de re-infarto y de muerte cardiovascular⁹¹⁻⁹⁶. El ensayo SYNTAX comparó el ICP con stents liberadores de fármacos frente a la cirugía de revascularización en enfermedad arterial coronaria compleja (enfermedad de TCI y/o enfermedad de tres vasos). 452 pacientes presentaban diabetes. A los cinco años de seguimiento, la tasa de nueva revascularización fue mayor en los pacientes con diabetes (29% versus 19%). La mortalidad también fue significativamente mayor en aquellos con alteraciones de la glucemia (20% versus 12%)⁹⁷.

La restenosis intrastent también es más común en pacientes con DM. En un metanálisis de seis estudios se incluyeron 6.236 individuos (1.166 con diabetes y 5.070 normoglucémicos). Los pacientes con DM presentaron una tasa de restenosis del 37% frente al 26% de aquellos sin DM. La presencia de DM fue predictor independiente de restenosis intrastent una vez controlada la edad y otros factores de confusión⁹⁸. En el seguimiento a 3 años de los 10.778 pacientes del j-Cypher registry (4.400 con DM), la diabetes también se asoció a mayor tasa de restenosis y de necesidad de nueva revascularización⁹⁹. Sin embargo cuando un paciente necesita el implante de otro nuevo stent intrastent por una restenosis previa, los pacientes con DM tienen una evolución clínica a 2 años que aquellos no diabéticos si se implanta un stent liberador de fármaco de 2ª generación. La incidencia de MACE (30,9 vs. 26,0%; p=0,453) y revascularización de la lesión diana (24.7 vs. 19.7%; p=0,411) fue similar entre grupos¹⁰⁰.

1.3.3.- Pronóstico de la enfermedad coronaria en pacientes con DM.

Los diabéticos son un grupo de elevado riesgo para desarrollar EAC. Se ha calculado que por cada factor de riesgo y por cada grado de anormalidad, los diabéticos tienen entre 2-4 veces más riesgo de EAC que los no diabéticos⁷⁹. Este aumento de riesgo es aún más pronunciado con las mujeres y, de hecho, en la población diabética se elimina la protección que tiene el sexo femenino sobre la EAC. La gran mayoría de diabéticos con EC serán de tipo 2, no porque los tipos 1 estén protegidos, sino porque los tipos 2 representan el 90% de la población diabética y además tienen una edad media más avanzada¹⁰¹.

Los diabéticos sin ECV tienen la misma morbimortalidad que los no diabéticos con EAC, definida en estos últimos por un ingreso por angina inestable

o por un infarto sin onda Q. Por tanto se considera que los pacientes con DM2 tienen un índice de riesgo de ECV semejante al de aquellos con CI, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular. Por esta razón estos enfermos deben ser manejados según las guías de prevención secundaria aunque no exista cardiopatía isquémica sintomática. Igualmente, los estados prediabéticos, como la IG, caracterizados por la IR, aumentan el riesgo de enfermedad arteriosclerótica.

El aumento de riesgo se debe fundamentalmente al aumento de episodios graves (IM y muerte súbita). También es conocido que la mortalidad post-IM en los diabéticos es mayor que en los no diabéticos. El peor pronóstico del IAM en los diabéticos queda patente en un reciente estudio que demuestra que casi la mitad de los diabéticos se mueren en el primer año después del primer IM y, lo que es más grave, casi un 30% lo hacen antes de llegar al hospital (especialmente a expensas de los hombres)¹⁰¹.

Los estudios GUSTO-I and GISSI-2, que establecieron el papel de la fibrinólisis en el IM, han demostrado un aumento de la mortalidad en pacientes diabéticos después de un IM. La DM fue un factor predictor independiente de mortalidad al año (14.5 versus 8.9 por ciento en pacientes no diabéticos) en el GUSTO-I¹⁰². El riesgo de muerte en el GISSI-2 fue mayor entre las mujeres diabéticas que requerían insulina. La mortalidad (14%) fue tres veces mayor que la de las mujeres no diabéticas y más de 4,5 veces la de los hombres no diabéticos¹⁰³. Más recientemente se han publicado otros estudios empleando la angioplastia primaria, terapia de elección para la reperfusión en el IM. En uno de ellos, 877 (14%) pacientes que tenían diabetes de un total de 6336 presentaban más mortalidad a los 30 días (9,4% frente a 5,9%; p <0,001). La mortalidad fue

menor después de la ICP primaria en comparación con la fibrinólisis en estos pacientes (OR 0,49; IC 95%, 0,31-0,79; p = 0,004)¹⁰⁴.

También se ha demostrado peor evolución entre los diabéticos que presentan angina inestable o IM sin elevación del ST. El 21% de los 8013 pacientes del registro OASIS tenía diabetes. En el seguimiento de dos años, la diabetes fue un predictor de mortalidad (18% versus 10%, OR 1.57, IC 95% 1.38-1.81), así como de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y nueva insuficiencia cardiaca. El impacto de la diabetes nuevamente fue mayor en las mujeres (OR 1.98, IC 95% 1.60-2.44) que en los hombres (OR 1.28, IC 95% 1.06-1.56)¹⁰⁵.

1.3.4.- Tratamiento de pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica.

El manejo de los pacientes con diabetes y enfermedad coronaria debe realizarse de manera multidisciplinar teniendo en cuenta todas las posibles actuaciones que mejoran su pronóstico. La alta prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular asociados a la DM, comporta una situación de muy alto riesgo y elevada mortalidad. Por eso deben ser tratados de forma global.

Tratamiento de los paciente con DM y enfermedad coronaria
Manejo de factores de riesgo y estilo de vida
Control de los niveles de glucemia
Tratamiento médico (disminución de la morbi-mortalidad)
Revascularización coronaria adecuada

Figura 6: Actuaciones en el tratamiento de pacientes diabéticos con EAC.

El cambio de los hábitos de vida (dieta, actividad física y abandono del tabaco) hacia conductas más saludables debe ser la primera medida de prevención y manejo. Con el objetivo de perder peso y reducir el riesgo cardiovascular en diabéticos asintomáticos, e intentar evitar la aparición de nuevos eventos en pacientes que ya tienen EAC establecida.

En el ensayo Look-AHEAD, 5145 individuos con sobrepeso/obesidad y diabetes mellitus tipo 2 fueron randomizados a la inclusión o no en un programa de intervención intensiva de estilo de vida y educación sobre la diabetes. Tras un seguimiento de 4 años, los pacientes del grupo intervención presentaron una pérdida sostenida de peso, mejoría en la condición física, el control glucémico y los factores de riesgo de ECV. Sin embargo, la intervención no redujo significativamente la morbilidad/mortalidad relacionada con ECV (muerte por ECV, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, hospitalización por angina) después de casi 10 años de seguimiento¹⁰⁶.

La actividad física aeróbica regular presenta los siguientes beneficios desde el punto de vista cardiovascular¹⁰⁷:

- control del peso
- reduce la demanda miocárdica de oxígeno mejorando la sintomatología y el pronóstico de la EAC.
- aumenta el acondicionamiento isquémico del miocardio que reduce el riesgo de arritmias ventriculares malignas.
- mejoría de otros factores de riesgo como el aumento de HDL-colesterol y la bajada de la presión arterial.

- posee efectos antitrombóticos como la reducción de la agregación plaquetaria y una mayor capacidad trombolítica.

En un metanálisis, de 33 estudios con 883.372 participantes, el aumento de la actividad física se asoció con una reducción del riesgo relativo de muerte cardiovascular del 35% (IC 95%, 30-40%)¹⁰⁷

Según la estimación del sistema SCORE, el riesgo de eventos CV mortales a 10 años se multiplica por 2 en los fumadores. Datos de la población general avalan la estrategia de dejar de fumar para reducir los eventos cardiovasculares.

Critchley et al estudiaron los resultados de 20 registros de pacientes con enfermedad coronaria en los que se recogió el hábito tabáquico antes y después del diagnóstico. Hubo una reducción del 36% en el riesgo relativo de mortalidad entre los que dejaron de fumar en comparación con los que continuaron con el hábito (OR 0,64, IC 95%: 0,58 a 0,71)¹⁰⁸.

Las guías europeas de manejo del SCASEST y las recientemente publicadas sobre revascularización recomiendan la misma terapia antiplaquetaria en pacientes diabético que en aquellos que no lo son^{109,110}.

La terapia dual con Aspirina y Clopidogrel después de un SCA se asocia a un mejor pronóstico clínico. Sin embargo, los pacientes diabéticos tratados con agentes antiplaquetarios siguen teniendo un mayor riesgo de eventos isquémicos recurrentes. El efecto antiplaquetario de estos fármacos no es uniforme en todos los pacientes y la inhibición de la agregación plaquetaria está sujeta a variabilidad. Cuando la actividad plaquetaria continúa siendo elevada a pesar del tratamiento antitrombótico hablamos de resistencia¹¹¹.

Desde el punto de vista fisiopatológico los pacientes con DM tienen un aumento en la activación basal de las plaquetas, una mayor reactividad y agregación plaquetaria e hipercoagulabilidad¹¹².

El aumento del riesgo cardiovascular en los diabéticos ha sido atribuido en parte a esta alteración de la actividad plaquetaria que puede ser la responsable de la resistencia al tratamiento antiplaquetario en DM¹¹¹. De esta manera los pacientes diabéticos se han analizado como subgrupo pre-especificado de los ensayos pivotaes de los nuevos antiagregantes¹¹³⁻¹¹⁵.

En un subanálisis del estudio PLATO se evidencia que el beneficio del tratamiento con Ticagrelor asociado a Aspirina tras un SCA en pacientes diabéticos se mantiene independientemente del metabolismo de la glucosa o de los niveles de HbA1c al ingreso. No se produjo un aumento del riesgo de sangrado¹¹³. Los diabéticos del estudio TRITON-TIMI 38 tratados con Prasugrel más Aspirina mostraban una reducción del riesgo más importante que los pacientes sin DM. El end-point primario (un combinado de eventos cardiovasculares) se redujo significativamente con prasugrel entre los sujetos sin DM (9,2% frente a 10,6%, OR 0,86, P = 0,02) y con DM (12,2% frente a 17,0%; OR, 0,70; P <0,001). El número necesario a tratar fue inferior en pacientes con DM¹¹⁴.

Datos recientes del sub-estudio en diabéticos del ensayo PEGASSUS determinan como el tratamiento prolongado durante 3 años con Ticagrelor frente a placebo disminuye el riesgo relativo de muerte cardiovascular en un 22%, y de muerte por enfermedad coronaria en un 34%. La tasa de sangrado en diabéticos tratados con Ticagrelor (2.56%) fue similar al de los no diabéticos tratados con el mismo fármaco (2.39%)¹¹⁵.

Los bloqueadores beta-adrenérgicos se recomiendan para todo el espectro de la EAC. Alivian los síntomas de isquemia miocárdica y pueden proporcionar beneficios pronósticos, especialmente en pacientes diabéticos tras un IM al reducir la probabilidad de reinfarto, muerte súbita y arritmias ventriculares. Aunque se han asociado a un aumento de la incidencia de DM^{109,116}.

Los IECA o ARA-II han demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con DM y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%, HTA o enfermedad renal crónica que han sufrido un SCA. También se recomiendan en pacientes con DM y CI estable^{109,116}.

El uso de estatinas de alta potencia a las dosis más altas toleradas para conseguir una reducción de LDL-colesterol hasta niveles inferiores a 70 mg/dL es fundamental en pacientes con DM. Los diabéticos son un grupo diana para el uso de la combinación con Ezetimibe o el inicio de nuevos fármacos. El objetivo es conseguir niveles aun más bajos de LDL-colesterol que reduzcan el riesgo tan aumentado de estos pacientes¹¹⁷.

El mal control glucémico en diabéticos y la hiperglucemia de estrés durante un SCA se han asociado a un peor pronóstico. En las guías actuales se recomienda lograr y mantener la glucemia inferior a 180 mg/dL en la fase de hospitalización. Es muy importante evitar la hipoglucemia¹¹⁸.

En cuánto a si el control muy estricto de la glucemia disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares a largo plazo, el estudio ACCORD intento contestar a esta pregunta. Un total de 10.251 pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular se asignaron de manera aleatoria a un grupo intervención con terapia intensiva (objetivo HbA1c<6%) o a otro con tratamiento convencional

(HbA1c entre 7- 7,9%). Un exceso de mortalidad en el grupo de intervención (OR 1,22; IC 95%, 1,01-1,46; p=0,04) obligó a interrumpir el estudio de forma prematura. En el seguimiento a 5 años se mantienen estas diferencias de mortalidad. Se ha barajado la hipótesis de que la hipoglucemia severa es la responsable de esta mayor tasa de mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo^{119,120}.

Resultados similares se muestran en el estudio ADVANCE. Pacientes diabéticos con enfermedad micro o macrovascular se randomizaron a terapia intensiva o pauta habitual. No se consiguió reducir los eventos cardiovasculares ni la mortalidad. Aunque sí hubo una disminución del objetivo combinado (eventos macro y microvasculares) en el grupo intensivo (18,1% vs 20,0%, p=0,01), a expensas de menor progresión de la nefropatía (4,1% vs 5,5%, p=0,006)¹²¹.

De esta manera las guías de práctica clínica sugieren como objetivo conseguir y mantener la HbA1c < 7%, en algunos casos de especial riesgo hasta HbA1c < 6,5%. Se resalta la importancia de evitar hipoglucemias^{109,116}.

Las características especiales de la enfermedad coronaria en diabéticos, previamente descritas, hacen que la revascularización completa en diabéticos sea difícil. Presentan enfermedad difusa, vasos de pequeño calibre, progresión rápida de enfermedad, calcificación extensa, etc. Las recomendaciones de revascularización son las mismas que para los pacientes no diabéticos. Uno de los puntos controvertidos es qué técnica de revascularización es mejor en DM.

Se han publicado dos metanálisis comparando el ICP con la cirugía de revascularización. El primero incluía 4 ensayos aleatorizados. Se analizaron las diferencias entre las dos estrategias en diabéticos con enfermedad multivaso. La incidencia de MACE fue de 22.5% para ICP y de 16.8% para cirugía (OR 1.34, IC

95% 1.16 a 1.54, $P < 0.0001$). Se obtuvieron resultados similares para la muerte (14% versus 9.7%, OR 1.51, IC 95% 1.09 a 2.10, $P = 0.01$) e IM (10.3% versus 5.9%, OR 1.44, IC 95% 0.79 a 2.6, $P = 0.23$) El riesgo de accidente cerebrovascular fue significativamente menor con ICP (2.3% versus 3.8%, OR 0.59, IC 95% 0.39 a 0.90, $P = 0.01$)¹²². Datos parecidos arroja el otro que incluye un total de 4868 diabéticos de 14 estudios. Se objetiva un descenso en la mortalidad en el grupo derivado a cirugía de revascularización¹²³.

En un análisis de subgrupos pre-especificado del estudio Syntax se examinó el efecto de la DM según la estrategia de revascularización realizada. El combinado de eventos cardiovasculares fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a ICP. Fue a expensas de una mayor tasa de revascularización en el grupo de tratamiento percutáneo (ICP: 35.3% vs cirugía: 14.6%; $P < 0.001$). No había diferencias en mortalidad, IM o isquemia cerebral¹²⁴.

El estudio FREEDOM también evaluó el mejor método de revascularización en diabéticos con enfermedad difusa. Se randomizó, a una de las dos estrategias, a 1900 pacientes que fueron seguidos durante cinco años. Los pacientes tratados con ICP presentan tasas más altas de IM (13,9% versus 6%, $p < 0,001$) y mortalidad (16.3% versus 10.9%, reducción de riesgo absoluto 5.4% (IC 95% 1.5 a 9.2)¹²⁵.

2.- Diagnóstico de Diabetes

2.1.- Evolución historia y criterios diagnósticos actuales de diabetes.

Desde la primera descripción de la enfermedad hace unos 3500 años, el diagnóstico de diabetes se basaba en la presencia de azúcar en la orina que presentaban los síntomas cardinales. Era frecuente que se produjera en DM tipo 1 sin embargo la DM tipo 2 con un aumento más gradual de la glucemia en sangre era difícil de diagnosticar. Es a mediados del siglo XIX, cuando aparecen los primeros análisis de glucemia¹²⁶.

En 1965 y posteriormente en 1979 la OMS y el National Diabetes Data Group (NDDG) propusieron el diagnóstico de diabetes basado en la distribución de los niveles de glucosa en sangre¹²⁷. En la población de alto riesgo del Pima India Study se demostró una distribución bimodal de la GB y de la glucemia después de realizar la SOG^{129,130}. Sin embargo, no existía un punto claro que diferenciara las dos distribuciones, sino un rango entre 120-160 mg/dL para la GB y 200-250 mg/dL a las 2 horas post-SOG.

En palabras de NDDG "No existe una clara división entre diabéticos y no diabéticos en la concentración de GB o su respuesta a una SOG y, en consecuencia, se ha realizado una decisión arbitraria sobre qué nivel justifica el diagnóstico de diabetes." El NDDG y la OMS establecieron el diagnóstico de DM en pacientes con $GB \geq 140$ mg/dL o glucemia 2h-post-SOG ≥ 200 mg/dL¹³¹.

En 1997 el Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus estima que el punto de corte para diagnosticar diabetes debe relacionar los niveles de glucosa con la presencia de complicaciones a largo plazo. Consideraron la retinopatía, una complicación microvascular, como la

idónea para establecer el punto de corte. La presencia de una GB \geq 126 mg/dL ya era diagnóstica de DM. El comité de expertos mantuvo los 200 mg/dL para la glucemia 2-h-post-SOG ya que este nivel identificaba una prevalencia similar de DM¹³¹.

Sus conclusiones se establecieron del estudio retrospectivo de los registros epidemiológicos NHANES, Pime India Study y otro registro egipcio. Con una población en torno a 4.000 individuos observaron como en los tres registros existía un nivel de GB y glucemia 2h-post-SOG por debajo del cual era rara la retinopatía. Por encima de estos puntos de corte el aumento de la patología retiniana era lineal y paralelo al aumento de los niveles de glucosa en sangre (Figura 7)^{127,131}.

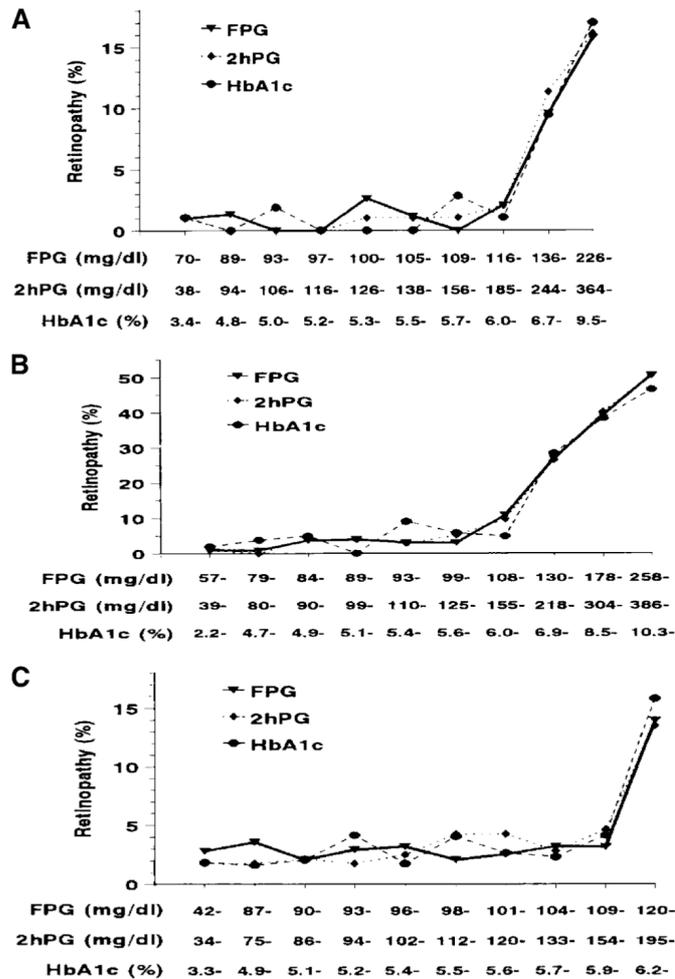


Figura 7: Prevalencia de retinopatía según la distribución de GB, glucemia 2-H- post-SOG y HbA1c en Pima India (A), egipcios (B) y NHANES III (C)¹³¹.

La HbA1c permite una evaluación a largo plazo de los niveles crónicos de la glucemia. Y la hiperglucemia crónica es la causa principal de las complicaciones específicas de la DM. Parece entonces claro que las medidas de laboratorio que capturan la exposición glucémica a largo plazo, como la HbA1c, deberían ser un mejor marcador diagnóstico de DM.

En 2009, un registro poblacional de 3.190 adultos de Malasia estudió la asociación de los niveles de HbA1c y GB con la retinopatía. El punto de corte óptimo de HbA1c fue 6,6% (87.0% de sensibilidad, 77.1% de especificidad y AUC: 0.899). No se encontró una relación tan fuerte con los niveles de GB¹³².

Esta fuerte correlación entre la HbA1c y las complicaciones microvasculares de la DM ha sido comprobada en los dos tipos de DM¹²⁷.

A pesar de que los datos apoyaban que los niveles de HbA1c deberían incorporarse como criterio diagnóstico de DM, ni la OMS ni el Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus incluían su determinación como criterio de diabetes en las recomendaciones de 2003¹³³.

El principal problema para no incluir en las recomendaciones los niveles de HbA1c era que su análisis no estaba estandarizado. Existían diferentes métodos como el japonés, el sueco, etc. El Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina (NGSP) consiguió estandarizar los niveles de HbA1c en base a los datos clínicos del ensayo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Posteriormente el desarrollo de un verdadero sistema de medición de referencia por la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) permitió por primera vez informar de resultados verdaderos de HbA1c, estandarizados a un valor absoluto, en todo el mundo¹³⁴.

En 2010 y 2011, la ADA y la OMS respectivamente incorporan los niveles de HbA1c $\geq 6,5$ % como diagnósticos de diabetes^{127,135,136}.

Los criterios actuales según los dos organismos son de DM son los siguientes¹³⁷:

- HbA1c $\geq 6.5\%$
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL
- Glucosa en la sangre ≥ 200 mg/dL en una muestra al azar en paciente con síntomas cardinales de diabetes o crisis de hiperglucemia.

- Glucosa en la sangre a las 2 horas de realizar sobrecarga oral con 75 gr de glucosa \geq 200 mg/dL.

Difieren la OMS/IDF y la ADA en el punto de corte de la glucemia basal alterada y por tanto en el diagnóstico de prediabetes o pacientes con alto riesgo de desarrollar DM.

Diagnóstico de prediabetes según la ADA¹:

- HbA1c de 5.6% – 6.4 %
- Glucosa en sangre en ayunas entre 100 – 125 mg/dL
- Glucemia a las 2 horas de la SOG entre 140 mg/dL –199 mg/dL

La OMS/IDF eleva el corte de glucemia basal a 110-125 mg/dL.

En nuestro medio se han publicado datos que apoyan el uso de una glucemia \geq 100 mg/dL para definir el alto riesgo de DM en el futuro. El Estudio Asturias es un registro prospectivo y poblacional, de diabetes y factores de riesgo cardiovascular llevado a cabo entre 1998 y 1999 en 1034 individuos sanos. En el seguimiento a 5 años se realizó nueva SOG a todos aquellos que no eran diabéticos. La glucemia \geq 100 mg/dL presentaba un mejor VPP (37%) y sensibilidad (95%) para predecir diabetes que el punto de corte \geq 110 mg/dL (VPP 19.9% y sensibilidad 75%). El punto de glucemia con mayor exactitud para predecir DM (mayor índice de Youden) fue 100 mg/dL¹³⁷.

2.2.- Controversias en el diagnóstico de diabetes. Comparación de los tres métodos.

Como se describe en el punto anterior, las guías de práctica clínica de las diferentes sociedades científicas aceptan el diagnóstico de DM por los tres métodos: GB, SOG y HbA1c.

El diagnóstico se realiza mediante el uso de una prueba de confirmación. Se recomienda repetir la misma prueba o realizar una prueba diferente utilizando una nueva muestra de sangre. Si dos pruebas diferentes están por encima del umbral diagnóstico, esto confirma el diagnóstico. Por otro lado, si un paciente tiene resultados discordantes de dos pruebas diferentes, entonces el resultado de la prueba que está por encima del punto de corte debe repetirse. Se deben considerar interferencias en la medición de HbA1c¹.

La medición de la GB tiene la ventaja de ser simple, económica y ampliamente disponible. Sin embargo, las concentraciones de glucosa en ayunas pueden variar considerablemente (5.7-8.3%) en una persona sana.

La concentración de glucosa en la sangre también puede verse alterada por la ingestión de alimentos, el ayuno prolongado, el ejercicio, la enfermedad o el estrés agudo. Incluso el almacenamiento de la muestra hace que las concentraciones de glucosa disminuyan un 5 - 7% por hora debido a la glicólisis¹²⁶.

La SOG evalúa la eficacia del cuerpo para metabolizar la glucosa. Se ha demostrado que el aumento en la concentración de glucosa posprandial es previo a la elevación de la GB. La SOG es la prueba más sensible para el diagnóstico de DM y además se ha relacionado con la presencia de eventos macrovasculares y mortalidad cardiovascular^{1,138}.

La SOG ha sido considerada el “gold standard” para el diagnóstico de DM.

En la figura 8 se muestran las ventajas e inconvenientes del uso de la GB y la SOG.

	GB	SOG
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fácilmente automatizado. ▪ Ampliamente disponible ▪ Barato ▪ Extracción simple de la muestra 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indicador sensible del riesgo de diabetes ▪ Marcador temprano de glucosa alterada ▪ Relación con las complicaciones
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El paciente debe ayunar > 8 h ▪ Gran variabilidad biológica ▪ Variación diurna ▪ Muestra no estable ▪ Numerosos factores alteran la glucosa ▪ Sin armonización de las pruebas ▪ La concentración en suero es diferente que en plasma ▪ Menos vinculada a las complicaciones de la DM diabetes ▪ Refleja la homeostasis de la glucosa en un momento puntual 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carece de reproducibilidad ▪ Amplia preparación del paciente ▪ Exigente e inconveniente para pacientes ▪ Desagradable ▪ Mas cara ▪ Influenciada por medicamentos ▪ Mismas limitaciones técnicas que la GB

Figura 8: Ventajas e inconvenientes de la GB y la SOG para el diagnóstico de DM¹²⁶⁻¹³⁰.

Podemos comprobar esta variabilidad intraindividual de los niveles de glucemia en un subanálisis del estudio NHANES III. Se estudiaron las mediciones repetidas, a las 2 semanas de las iniciales, en 685 participantes. La glucemia 2-h-post-SOG fue el método con mayor variabilidad (coeficiente de variación intrapersonal=16,7%, (IC95%, 15,0-18,3) en comparación con glucosa en ayunas

5,7% (IC95%, 5.3-6.1) o niveles de HbA1c 3.6%, (IC95%, 3.2-4.0). Usando el punto de corte GB \geq 126 mg/dL para el diagnóstico de DM sólo un 70% de los pacientes lo presentaban también en el segundo análisis. La prevalencia de DM cayó un 24,4% (del 3,7% al 2,8%)¹³⁹.

Muchos estudios han evidenciado que la SOG permite realizar el diagnóstico de DM en más individuos que la GB¹⁴⁰⁻¹⁴². Aquellos que son identificados por la SOG como diabéticos suelen ser mas jóvenes y delgados¹⁴².

En el Botnia Study la glucemia tras SOG fue mejor predictor de DM que la GB. En los 2.442 pacientes enrolados y seguidos durante mas de 7 años se evaluó la capacidad para predecir DM futura por los dos métodos glucémicos. El AUC obtenido con la SOG fue de 0,770 en comparación con la obtenida con la GB de 0,688. Se evaluó además la posibilidad de realizar una SOG con medición de la glucemia a la hora de la sobrecarga. Con un punto de corte de 155 mg/dL la glucemia 1-h-post-SOG presenta similar capacidad predictora de DM que la SOG de 2 horas (AUC 0,795)¹⁴³.

La glucemia 2-h-post-SOG es un predictor mas robusto de eventos cardiovasculares adversos, como el infarto de miocardio o la mortalidad, que la glucemia basal¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Además se ha relacionado con la presencia de aterosclerosis subclínica determinada por el grosor intima-media carotideo descrito por Hanefeld et als en el RIAD (Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes) study¹⁴⁷.

Valdes et als. publican datos del seguimiento a 6 años del estudio Asturias. Demuestran que la SOG se asocia con la mortalidad cardiovascular a medio plazo. Los pacientes clasificados como diabéticos en base a la glucemia 2-h-post-SOG presentaron un aumento de la mortalidad comparada con individuos

normoglucémicos con un OR 2.7 (95% CI, 1.1-6.7). Existe una tendencia no significativa en prediabetes [OR 1.6 (95% CI, 0.7-4)]¹⁴⁸.

La aceptación de la HbA1c como criterio para la definición de DM ha sido controvertida e introduce por primera vez una medición no glucémica como criterio diagnóstico. Las características fundamentales de la medición de la HbA1c se detallan en la figura 9.

	HbA1c
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No ayunas ▪ Se pueden obtener muestras en cualquier momento del día ▪ Muy poca variabilidad biológica ▪ Muestra estable ▪ No alterada por factores agudos (estrés, ejercicio) ▪ Refleja la glucosa en sangre a largo plazo ▪ Actualmente estandarizado ▪ Muestra única (sangre completa) ▪ Se utiliza para guiar el tratamiento
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Puede ser alterada por factores no glucémicos (etnia, edad) ▪ Algunas patologías interfieren con medida (hemoglobinopatías) ▪ No disponible en algunos laboratorios /áreas del mundo ▪ Alto coste ▪ Baja sensibilidad

Figura 9: Características de la HbA1c en el diagnóstico de DM¹²⁶⁻¹³⁰.

Una de las críticas realizadas al uso de la HbA1c, para establecer la presencia de diabetes, es si el punto de corte 6,5% es el adecuado. En una revisión sistemática de 9 registros poblacionales se recomienda una HbA1c \geq 6,1 como el de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de DM. Con este punto de corte en 6,1%, la HbA1c sigue teniendo una sensibilidad ligeramente menor que la GB en la detección de diabetes, pero una especificidad mayor¹⁴⁹.

Otros autores proponen unos niveles de HbA1c aun más bajos (5,8%) como diagnósticos de DM. En el estudio alemán New Hoorn Study se evidenció una pobre correlación entre los niveles de GB ($r^2= 0,46$) y HbA1c ($r^2= 0,33$) y la glucosa plasmática post-SOG. El 12% de la población tenía una HbA1c \geq 5,8%. Este punto presenta la combinación más alta de sensibilidad (72%) y especificidad (91%) para identificar diabetes¹⁵⁰.

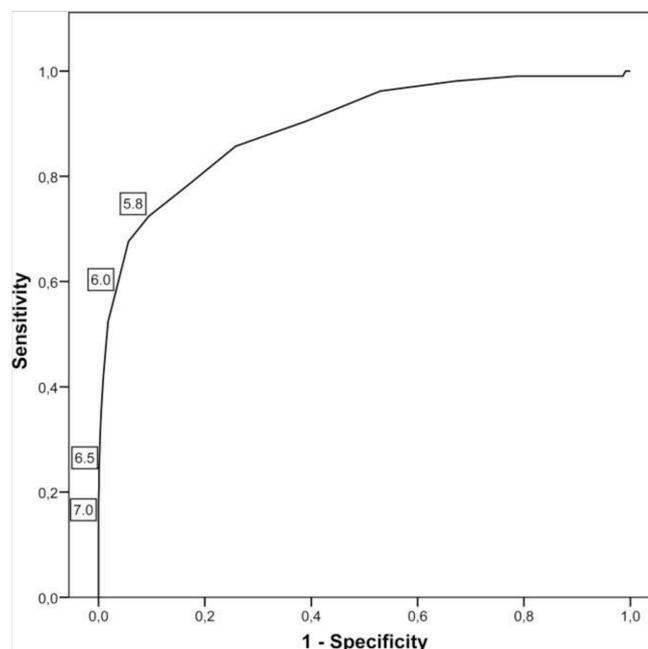


Figura 10: Curva ROC para la identificación de DM. Se utilizó HbA1c para el diagnóstico y una SOG como criterio. El punto con mayor índice de Youden es 5,8%¹⁵⁰.

Comparada con los otros métodos diagnósticos, mediante determinación glucemia en ayunas o tras SOG, la HbA1c presenta una menor sensibilidad.

Olson et als. estudiaron de manera combinada tres estudios poblacionales, el Screening for Impaired Glucose Tolerance study ($n=1,581$), NHANES III ($n=2014$), and NHANES 2005–2006 ($n=1,111$), sobre incidencia de DM. Observaron que el criterio de HbA1c dejaba sin diagnosticar el 70% de los pacientes clasificados como diabéticos mediante la utilización de la SOG. De estos falsos negativos el 30% eran normoglucemicos y el 40% prediabéticos (HbA1c = 5,7%-6,4%) según criterios ADA¹⁵¹. Similares resultados se obtienen del análisis de los 6.890 adultos del NHANES 1999-2006. El 3.6% de los individuos tenían diabetes basada en GB ≥ 126 mg/dl frente al 2.3% con HbA1c $\geq 6.5\%$. Entre las personas clasificadas como diabéticas según su GB, el 50% no eran diabéticos por el criterio de la HbA1c. Es importante destacar que las personas diagnosticadas con diabetes utilizando HbA1c pueden no cumplir con los criterios basados en la glucemia definidos más tradicionalmente. Por ejemplo, de aquellos con un diagnóstico de diabetes basado en los criterios de HbA1c, el 22% tenía un GB < 126 mg / dl¹⁵².

Sin embargo, la HbA1c fue un fuerte predictor de diabetes de nueva aparición en la población del estudio Asturias. Durante el periodo de seguimiento un total de 44 individuos desarrollaron DM. El análisis de la curva ROC que compara HbA1c, GB y glucemia 2-h-post SOG mostró un AUC de 0.80 (IC95% 0.74-0.86), 0.83 (IC95% 0.77-0.90) y 0.79 (IC 95% 0.72-0.87), respectivamente. El mejor rendimiento diagnóstico, con un AUC de 0,88 (IC95% 0,82-0,93), se obtuvo combinando la realización de HbA1c y GB¹⁵³.

Se ha especulado que los niveles de HbA1c están influenciados por la edad y la raza. En una cohorte de adultos mayores, con una edad media de 69±11 años, el 85% de las personas con HbA1c≥6.5% se habría clasificado como no diabético según los criterios de SOG. La concordancia para el diagnóstico de diabetes tipo 2 realizada según los criterios de HbA1c y los criterios glucémicos de la ADA a 2010 fue baja. La sensibilidad y especificidad del punto de corte de HbA1c≥6.5% fue del 44% y 79% respectivamente¹⁵⁴.

Un reciente metanálisis evidencia que los niveles de HbA1c son más elevados en la raza negra, entre los asiáticos y latinos que en individuos de raza caucásica. Incluyeron 12 estudios (49,238 individuos sanos sin DM). Las diferencias en los niveles de HbA1c (figura 11) son pequeñas pero podrían tener un impacto en el uso de un único punto, HbA1c>= 6,5%, para diagnosticar DM según la étnia del paciente¹⁵⁵.

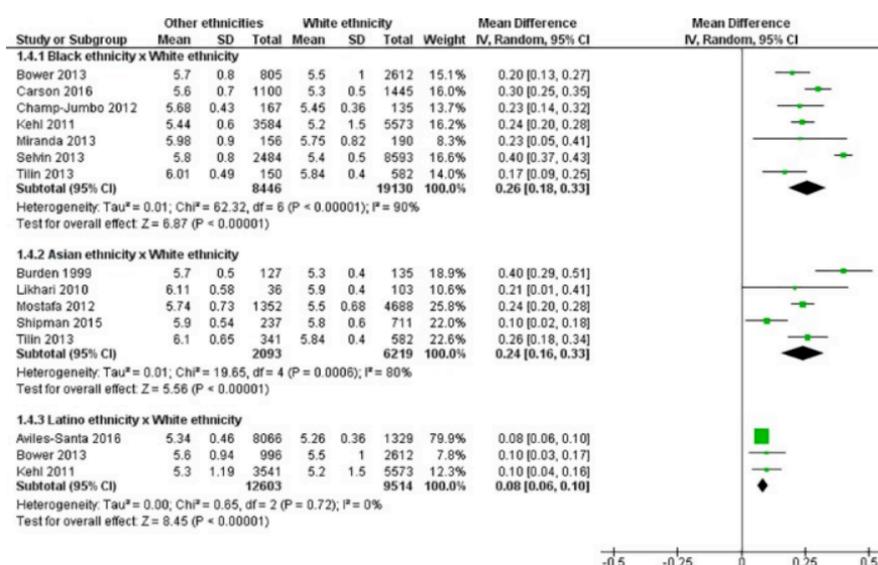


Figura 11: efecto de la etnia sobre los niveles de HbA1c (%) en personas no diabéticas

Existe gran evidencia sobre la relación de los niveles de HbA1c y las complicaciones microvasculares de la DM, especialmente la retinopatía. El DETECT-2 Collaboration Writing Group publicó en 2011 un análisis de nueve estudios, de cinco países, con 44,623 participantes. El poder discriminatorio para la presencia de retinopatía diabética fue uniformemente alto para los tres métodos diagnósticos: GB con AUC=0,87 (IC95% 0,85- 0,89] , Glucemia 2-h-post SOG AUC=0,89 (IC95% 0,87-0,91) y AUC=0,90 (IC95% 0,88-0,92) para HbA1c, que presentaba la correlación más perfecta. Del estudio de la curva ROC, los puntos de corte con mayor capacidad diagnóstica fueron GB \geq 119 mg/dL, Glucemia 2-h-post SOG \geq 234 mg/dL y HbA1c $>$ 6,5%¹⁵⁶.

Los datos, sin embargo, son dispares en cuanto a la capacidad de la HbA1c para la predicción de eventos macrovasculares, entre los que se encuentra la enfermedad coronaria. Chamnan et al reportan como los cambios en los niveles de HbA1c no se asocian con la predicción de eventos CV en un seguimiento a 8 años¹⁵⁷. En un gran metanálisis de 73 registros prospectivos (294.998 pacientes), con un seguimiento a 10 años, se describieron 20.840 eventos CV (enfermedad coronaria e ictus isquémico). La adición de la HbA1c a los modelos de riesgo no fue significativa; con una mejoría en C-index de sólo 0,0018 (IC95% 0,0003-0,0033, p=0,321). Por lo tanto, la evaluación adicional de los valores de HbA1c proporcionó poco beneficio en la predicción del riesgo de ECV¹⁵⁸. Por otro lado en pacientes con infarto agudo de miocárdico los niveles de HbA1c $>$ 6,5% se asociaron a una tasa mayor de eventos cardiovasculares y mortalidad durante el ingreso¹⁵⁸. Además, en un registro español, la concentración de HbA1c asoció significativamente a la presencia de enfermedad renal o ECV (OR: 1,4, IC del 95%, 1,1-1,6, p = 0,002) en pacientes diabéticos y no

diabéticos. La HbA1c presentaba una buena capacidad discriminadora de la presencia de estas complicaciones con un AUC 0.76 (IC95%, 0.71-0.80). El punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad no fue 6,5% sino $HbA1c \geq 5,5\%$ ¹²⁶.

Persiste la controversia sobre si la HbA1c aporta valor pronóstico, o si es capaz de predecir la aparición de enfermedad CV. La glucemia post-SOG presenta un mejor perfil como predictor de estos eventos macrovasculares de la diabetes. Es claro, además, que la realización de la SOG aporta información sobre el estado de insulinoresistencia. La baja respuesta a la insulina, típica de la IG, es clave en la enfermedad CV asociada a la DM. La IG sólo puede ser evaluada mediante la realización de SOG^{126,146,147}.

2.3.- Modelos y scores de riesgo para el diagnóstico de Diabetes Mellitus.

Los tres métodos anteriormente descritos se han propuesto como posibles herramientas para identificar personas con DM asintomática. Someter a toda la población a un cribado de DM supone un alto coste y es muy difícil de poner en práctica. Surgen así diferentes estrategias para descubrir los pacientes con alto riesgo de ser diabéticos. Estos individuos son lo que más se beneficiarían de un programa de cribado mediante análisis de su perfil glucémico.

Una de las estrategias más extendidas es la creación de modelos de predicción de riesgo. Los modelos de predicción de riesgos tienen un potencial considerable para contribuir al proceso de toma de decisiones clínicas.

El uso de estos modelos de riesgo en el campo de la DM es más reciente, con predicciones centradas principalmente en los siguientes resultados; predicción de DM prevalente o no diagnosticada y predicción del desarrollo futuro de la enfermedad¹⁵⁹.

Algunos de los puntajes, por ejemplo, FINDRISK^{160,161} se desarrollaron inicialmente para predecir enfermedades futuras pero también se usaron después para estudio de DM no diagnosticada^{162,163}. Otros modelos de riesgo se pueden desarrollar como algoritmos por ordenador que utilizan los datos disponibles de forma rutinaria en la práctica clínica, para detectar a los individuos de alto riesgo que luego son invitados a exámenes de detección, como el Cambridge Risk Score¹⁶⁴. Algunos son como simples cuestionarios que también pueden ser utilizados como herramientas de autoevaluación¹⁶¹. Existen finalmente otros más complejos que incluyen datos genéticos^{165,166}. Estos últimos no aportan un valor añadido relevante a otros modelos que incluyen variables clínicas y analíticas más comunes como los niveles de glucemia o el perfil lipídico¹⁶⁷.

Como describimos previamente los modelos de riesgo de DM se han utilizado ampliamente como herramientas de detección para identificar a las personas con una mayor probabilidad de padecer la enfermedad que luego serían remitidas para una prueba adicional de glucosa en sangre o HbA1c. A pesar de la gran cantidad de modelos desarrollados en predicción de DM, sólo una minoría muy pequeña está siendo rutinariamente utilizada en la práctica.

Noble et al. realizan una revisión sistemática de 43 trabajos publicados que describen el desarrollo, validación, o ambos, de 145 modelos de predicción de riesgos o scores¹⁶⁸. Finalmente sólo 94 fueron estudiados en detalle.

Los estudios fueron muy heterogéneos. El tamaño de las cohortes estudiadas fue muy disperso (de 399 a 2.54 millones). Y los modelos fueron desarrollados y validados en 17 países, con lo que supone de variabilidad interracial, hábitos dietéticos, etc. Algo sorprendente y con implicaciones en su aplicación futura de los modelos de riesgo es que ninguno de ellos se desarrolló

en una cohorte reclutada prospectivamente con el propósito específico de crear el modelo. Muchos de ellos requieren la recopilación de datos no rutinariamente disponible en la práctica diaria como pueden ser muestras de ADN u otros marcadores biológicos.

Los autores concluyen que los modelos de riesgo propuestos pueden ser útiles. Pero tienen importantes limitaciones como la falta de validez externa: son sólo aplicables para una determinada población y presentan buenos resultados globales pero fallan en la estimación individual del riesgo.

Muy pocos de los modelos estudiados no tienen una aplicabilidad práctica clara, sólo consideran que 7 pueden usarse en el día a día. Manifiestan que estos modelos son los que se deben priorizar¹⁶⁸.

La gran mayoría no aportan un programa posterior en el cual la aplicación del modelo se siga de una intervención sobre los pacientes de alto riesgo. Únicamente el programa finlandés de detección de diabetes propone la inclusión, de los pacientes clasificados por su modelo como de alto riesgo, en un programa de prevención de diabetes y ECV mediante cambios en el estilo de vida, dieta saludable, ejercicio, etc¹⁶⁹.

En una revisión posterior Collins et al se centran más en la metodología aplicada en la creación de los diferentes modelos de riesgo de DM. La cantidad de marcadores de riesgo candidatos no fue reportada o no estaba claro en siete estudios. En nueve modelos de predicción de riesgo (21%) el número de eventos por variable era menor de 10, esto se considera una norma básica en la búsqueda de predictores independientes. Se desarrollaron trece modelos de predicción (30%) reteniendo los predictores de riesgo continuos como variables numéricas pero en veintiún modelos de predicción de riesgo (49%) se dicotomizaron o

categorizaron. Veintitrés estudios (59%) no hicieron referencia perdidos o missing en el desarrollo del modelo de predicción de riesgos¹⁷⁰.

Las variables que más frecuentemente se incluyeron como factores independientes en los modelos fueron la edad, el sexo, los antecedentes familiares de DM, y los factores de riesgo cardiovascular. Se muestran en la figura 12¹⁷⁰.

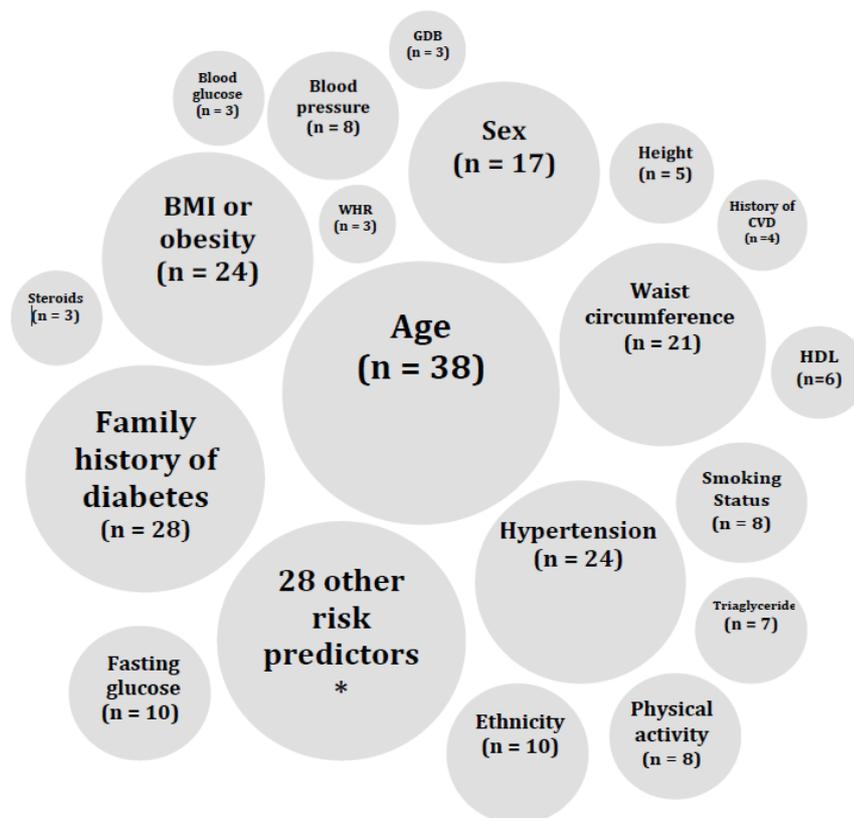


Figura 12: Frecuencia de predictores de riesgo identificados en los modelos de predicción final.

Uno de los scores de riesgo más conocidos, aplicados y validados en diferentes poblaciones es el FINDRISC score¹⁶¹. Analizaron los datos de 4.435 sujetos con 182 casos incidentes de DM. Las variables predictoras de DM fueron la edad, el IMC, la circunferencia de la cintura, los antecedentes de tratamiento con antihipertensivos, nivel alto de glucosa en la sangre, actividad física y consumo diario de frutas o verduras¹⁶¹.

El AUC fue de 0.85 en la cohorte de creación del modelo en 1987 y de 0.87 en otra cohorte posteriormente reclutada en 1992. En la figura 13 se muestra las curvas ROC.

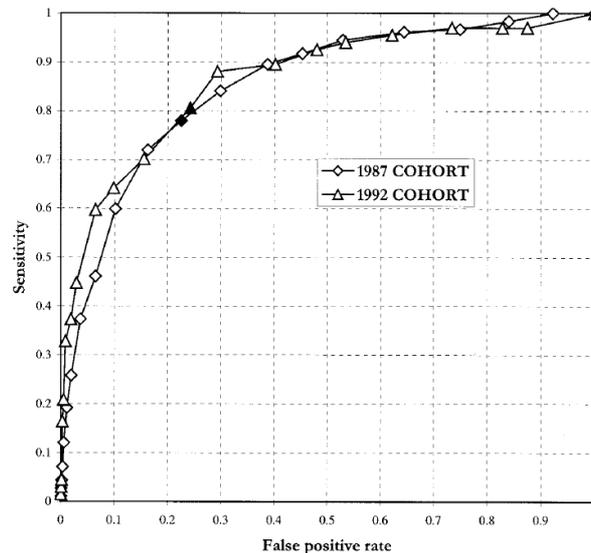


Figura 13: Curvas ROC que muestra el rendimiento modelo de riesgo FINDRISK para DM en las cohortes de 1987 y 1992¹⁶¹.

Mediante la aplicación del modelo construyeron un score de riesgo. La sensibilidad del punto de corte $\text{score} \geq 9$ para predecir DM fue del 81% (IC 95% 69-89%), la especificidad 77% (IC95% 76-79%), el VPP fue del 13% (IC95% 11-15%) y el valor predictivo negativo 99% (IC95% 98-99)¹⁶¹.

Como resumen, podemos aportar que la mayoría de los modelos no se adaptan a las nuevas recomendaciones internacionales en la estimación de riesgo en biomedicina. De acuerdo con estas, la Declaración TRIPOD¹⁷¹, un puntaje de riesgo válido, que va más allá de los riesgos relativos, odds ratio o su desempeño, debe incluir los siguientes indicadores cuantitativos¹⁷¹:

- Discriminación: Describe cómo el modelo de riesgo puede predecir la proporción de sujetos que desarrollarán la enfermedad con respecto a la proporción observada. Los indicadores cuantitativos como Sensibilidad (S), Especificidad (Esp), Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN) y el Área bajo la Curva (AUC) de curva ROC se utilizan para comparar el poder de discriminación de un modelo¹⁷².
- Calibración: examina el acuerdo entre las proporciones pronosticadas y observadas¹⁷³.
- Capacidad de generalización: Estudia y valida internamente la capacidad de lograr buenas mediciones de calibración y discriminación en una población completamente independiente (pero similar)¹⁷⁴.

La generalización e integración de modelos de riesgo para enfermedades cardiovasculares ha reducido la morbilidad y la mortalidad desde 1970¹⁷⁵. Con respecto a DM, aunque se ha hecho mucho trabajo para evaluar la fortaleza estadística de los modelos de riesgo de predicción y detección¹⁷⁰, todavía falta su evaluación bajo el marco de la utilidad práctica y determinar su poder de reducción de morbilidad y mortalidad. En esta tesis se propone la creación de modelos de riesgo adaptados a las recomendaciones TRIPOD y una posible aplicación práctica futura de los modelos obtenidos.

3.- Modelización pronóstica: Modelos de riesgo.

3.1.- Los modelos de riesgo como herramienta aplicada a la biomedicina.

Los modelos predictivos se pueden definir como aquellas funciones matemáticas capaces de fusionar diferentes tipos de información (antropométrica, historia clínica, demográfica y biomarcadores) procedente del paciente para generar resultados sobre el riesgo en un entorno clínico¹⁷⁶.

Se usan como apoyo a la toma de decisiones clínicas, la vigilancia de enfermedades, el manejo de la salud poblacional o para mejorar la atención del paciente¹⁷⁷.

En la práctica clínica, un médico generalmente también usa mucha de esta información para diagnosticar a un paciente. Hace preguntas al paciente sobre el estilo de vida, quizás toma un ECG y ordena una serie de muestras de sangre para analizar varios biomarcadores. La cantidad combinada de información conformaría la conclusión o crearía una hipótesis de trabajo sobre la salud del paciente¹⁷⁸.

La interacción entre diferentes marcadores de riesgo es compleja y muy difícil de calcular por el cerebro humano. Por ejemplo, la obesidad es un marcador de riesgo bien conocido para la diabetes, lo mismo ocurre con el tabaquismo y la falta de ejercicio, pero el riesgo combinado es más difícil de estimar. El uso de modelos predictivos permite combinar la información de manera sistemática y producir resultados confiables si se utiliza correctamente¹⁷⁹.

Los modelos de riesgo incluyen predictores (covariables) con el objetivo de calcular la probabilidad o riesgo de un determinado resultado o para clasificar una respuesta presente/ausente (modelo de predicción diagnóstica). Otros, modelos pronósticos, predicen que le puede ocurrir a un individuo con el paso del tiempo¹⁸⁰.

Otra posible clasificación de los modelos de riesgo es separarlos entre paramétricos y no paramétricos. Los modelos paramétricos hacen suposiciones con respecto a la distribución de datos subyacente. Sin embargo, los no paramétricos evitan realizar suposiciones a priori sobre la relación de las variables que conforman el modelo o sobre la asociación con el efecto.

Desde hace tiempo el enfoque más común en biomedicina es usar un modelo de regresión para la predicción de riesgo. Esto generalmente implica el uso de métodos estadísticos clásicos para construir el modelo, basado en el principio de significación estadística¹⁸⁰.

Otros enfoques de modelos menos comunes recurren a análisis matemáticos complejos de los datos. Utilizan métodos de aprendizaje automático, reconocimiento de patrones, árboles de clasificación, redes neuronales, etc.¹⁸¹.

Desarrollar un modelo de predicción requiere varias fases¹⁸¹:

➤ **Adquisición de datos**

Cómo adquirir datos, ¿cuántos datos se deben adquirir?

➤ **Preprocesamiento**

Eliminación de ruido, filtrado, normalización, eliminación de elementos atípicos

➤ **Extracción de características relevantes** de los datos disponibles, seguido de la selección del conjunto mínimo de características más relevantes. Ambos pasos también contribuyen a la reducción de dimensionalidad.

➤ **Selección de modelo / training**

Elegir el tipo de modelo de clasificación y entrenarlo con un algoritmo de aprendizaje apropiado

➤ **Evaluación**

Estimar el verdadero rendimiento de generalización del clasificador en el mundo real. ¿Qué confianza tenemos en esta estimación?

Figura 14: Fases para la creación de un modelo de estimación de riesgo.

Primero, los datos deben ser adquiridos del mundo real. Si las características o medidas no contienen información relevante sobre el evento, el modelo final no tendrá éxito. El ruido y los valores atípicos se deben eliminar

antes de poder modelar los datos. Posteriormente, encontrar y seleccionar las características relevantes es uno de los componentes más importantes en un modelo de predicción exitoso¹⁸¹.

El siguiente componente es el establecimiento del modelo elegido; que se realiza menudo buscando el mejor límite de decisión que separa las clases.

El último componente es la validación externa del modelo o lo que es lo mismo probar su capacidad de predicción en un paciente nuevo que no se usó para entrenar el modelo. Habitualmente se realiza entrenado el modelo en un gran número de individuos de la cohorte y se valida en una fracción de los datos de la cohorte o en datos de otro estudio. Esto es extremadamente importante para garantizar que el modelo sea general y no solo adaptado a la muestra de entrenamiento¹⁸².

La diferencia entre la estadística clásica y la inteligencia artificial en la estimación del riesgo es menos de metodología que de intención o cultura. El objetivo principal de las estadística es realizar inferencias sobre parámetros de muestra o población, mientras que el aprendizaje automático se centra en representar algorítmicamente la estructura de datos y hacer predicciones o clasificaciones. Estas dos objetivos a menudo se entrelazan¹⁸². Por lo tanto, es difícil establecer un límite definido los dos métodos. Suelen ser análogos, pero aplicados para responder preguntas diferentes.

La inteligencia artificial surgió porque con frecuencia se pueden mejorar los algoritmos inferenciales clásicos para realizar una aproximación al riesgo en biomedicina¹⁸³.

3.2.- Inteligencia artificial en ciencias de la salud.

La inteligencia artificial (IA) engloba a todos los algoritmos analíticos que aprenden iterativamente de los datos, permitiendo descubrir relaciones ocultas sin que la computadora sepa explícitamente donde buscar. Se incluye dentro de la IA el aprendizaje automático, aprendizaje cognitivo, aprendizaje profundo y métodos basados en el aprendizaje de refuerzo. Se utilizan para integrar e interpretar datos biomédicos complejos en escenarios donde los métodos estadísticos tradicionales no son capaces de trabajar .

El primer trabajo en inteligencia artificial médica data de principios de los años setenta. La denominación "inteligencia artificial" se acuñó por primera vez en una famosa conferencia del Dartmouth College en 1956¹⁸⁴. Los primeros investigadores de IA en medicina (IAM) descubrieron la aplicabilidad de estos métodos en biomedicina a raíz de los experimentos de Dendral¹⁸⁵ de finales de los 60 y principios de los 70, que en un trabajo colaborativo demostró la capacidad de representar y utilizar, el conocimiento experto en forma simbólica.

Hubo un interés explosivo en las aplicaciones biomédicas de la IA durante la década de 1970, catalizada en parte por la creación de SUMEX-AIM Computing Resource¹⁸⁶ en la Universidad de Stanford, y una instalación en Rutgers University de investigadores que aplican métodos de IA a problemas en biología y medicina.

Varios sistemas de IA iniciales, incluidos Internist-1¹⁸⁷, CASNET¹⁸⁸ y MYCIN¹⁸⁷, se desarrollaron utilizando recursos nacionales compartidos, con el apoyo de la División de Recursos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

La comunidad de investigación general de la IA estaba fascinada por las aplicaciones que se estaban desarrollando en el mundo médico, señalando que nuevos y significativos métodos de IA estaban surgiendo, a medida que los investigadores de IAM luchaban con desafiantes problemas biomédicos. De hecho, en 1978, la revista líder en este campo (Artificial Intelligence, Elsevier, Amsterdam) había dedicado un número especial¹⁸⁹ únicamente a los artículos de investigación de IA en medicina.

Durante la década siguiente, la comunidad continuó creciendo, y con la formación de la Asociación Estadounidense de Inteligencia Artificial en 1980, se creó un subgrupo especial sobre aplicaciones médicas (AAAI-M).

El desarrollo de la inteligencia artificial médica se ha relacionado con el desarrollo de programas de IA destinados a ayudar al médico en la formulación de un diagnóstico, la toma de decisiones terapéuticas y la predicción del resultado. Están diseñados para apoyar a los trabajadores de la salud en sus tareas diarias, asistiendo en acciones que dependen de la manipulación de datos y conocimiento. Dichos sistemas incluyen Redes Neuronales Artificiales (RNA), sistemas expertos fuzzy, computación evolutiva y sistemas inteligentes híbridos¹⁹⁰.

A juzgar por el volumen de publicación en las últimas dos décadas, las RNA son la técnica de IA más popular en medicina¹⁹⁰. Las RNA son herramientas analíticas computacionales inspiradas en el sistema nervioso biológico. Consisten en redes de procesadores informáticos altamente interconectados llamados "neuronas" que son capaces de realizar cálculos paralelos para el procesamiento de datos y la representación del conocimiento. Su capacidad para aprender de ejemplos históricos, analizar datos no lineales, manejar información imprecisa y

generalizar la aplicación habilitante del modelo a datos independientes los ha convertido en una herramienta analítica muy atractiva en el campo de la medicina.

McCulloch y Pitts (1943) inventaron la primera neurona artificial utilizando funciones simples de umbral binario¹⁹¹. El siguiente hito importante llegó cuando Frank Rosenblatt, un psicólogo, desarrolló Perceptron en 1958¹⁹² como un modelo práctico. El modelo más popular ha sido el Perceptron de avance multicapa. Estas redes están formadas por capas de neuronas, generalmente una capa de entrada, una o más capas intermedias u ocultas y una capa de salida, cada una de las cuales está completamente conectada a otra capa.

Las neuronas están conectadas por enlaces, y cada enlace tiene un peso numérico asociado. Una red neuronal "aprende" a través de ajustes repetidos de estos pesos. Uno de los personajes importantes de las RNA es que pueden aprender de su experiencia en un ambiente de entrenamiento. El uso de Perceptron de avance multicapa estuvo restringido por la falta de un algoritmo de aprendizaje adecuado hasta que Paul Werbos (1974) un estudiante de doctorado introdujo el aprendizaje de "retroproducción". Algunos de los otros diseños populares de redes incluyen redes Hopfield¹⁹³, Radial Basis Function¹⁹⁴ y Self - Organizing Feature Map¹⁹⁵.

La IA ya han encontrado una amplia variedad de aplicaciones en el mundo real. Su capacidad para clasificar y reconocer con precisión los patrones ha atraído a los investigadores a aplicarlas para resolver muchos problemas clínicos. Baxt fue uno de los primeros investigadores en explorar el potencial clínico de las IA¹⁹⁶. Desarrolló un modelo de red neuronal que diagnosticaba con precisión el infarto agudo de miocardio y validó su trabajo prospectivamente con precisión similar¹⁹⁷.

Stamey et al.¹⁹⁸ desarrollaron un algoritmo de clasificación mediante IA llamado *Prost Asure Index* que puede clasificar las próstatas como benignas o malignas. Este modelo que posteriormente fue validado en estudios prospectivos tenía una precisión diagnóstica del 90%, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 92%. Algunas de las otras aplicaciones diagnósticas quirúrgicamente relevantes de las RNAs incluyen dolor abdominal y apendicitis, cálculos de conductos biliares retenidos, glaucoma¹⁹⁹ y dolor de espalda³⁰⁰.

La IA también se ha utilizado para diagnosticar especímenes citológicos e histológicos. El PAPNET, un sistema computarizado automatizado de detección basado en redes neuronales, se ha desarrollado para ayudar al patólogo en el cribado del cáncer cervical y es uno de los pocos modelos de IA promovidos comercialmente²⁰¹. Células epiteliales mamarias, gástricas, tiroideas, orales, células uroteliales^{202,203}, la citología por derrame pleural y peritoneal²⁰⁴ han sido todas analizadas con IA con diversos grados de éxito. En radiología, es posible utilizar tanto las observaciones humanas como las imágenes digitalizadas directas como entradas a las redes neuronales.

La capacidad de reconocimiento de patrones de la IA se ha utilizado para analizar diversas formas de onda, incluida la interpretación de ECG para diagnosticar infarto de miocardio²⁰⁵, fibrilación auricular²⁰⁶ y arritmias ventriculares²⁰⁷. El análisis de electroencefalogramas (EEG) por redes neuronales ha llevado a su aplicación en el diagnóstico de epilepsia²⁰⁸ y trastornos del sueño²⁰⁹. También han sido entrenados para analizar formas de ondas electromiográficas (EMG) y ecografía Doppler²¹⁰ así como patrones hemodinámicos en pacientes de cuidados intensivos²¹¹.

3.3.- Aplicación de las técnicas de inteligencia artificial en cardiología y diabetes mellitus.

La medicina cardiovascular genera una gran cantidad de datos biomédicos, clínicos y operativos durante la atención al paciente cardiológico. Después de un período de inactividad, está surgiendo un renovado interés en la IA en Cardiología debido a la disponibilidad de una nueva generación de sistemas de computación modernos o escalables, y de algoritmos capaces de procesar gran cantidad de datos en tiempo real. La figura 15 muestra la proyección futura del crecimiento de publicaciones en PubMed con los términos 'cardiology' y machine learning²¹².

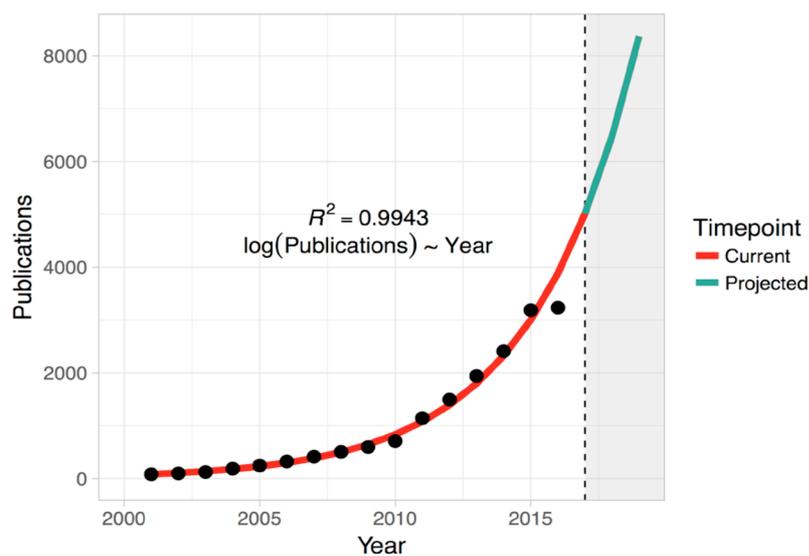


Figura 15: Publicaciones en PubMed con los términos 'cardiology' y machine learning²¹².

En la figura 16 se muestran todas las posibles aplicaciones de la inteligencia artificial en Cardiología.

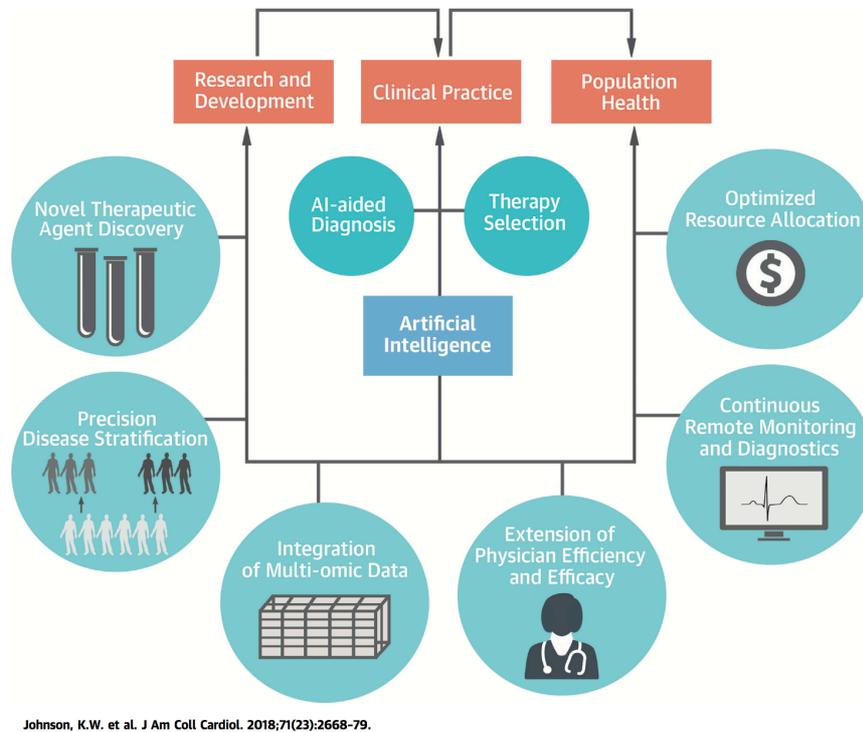


Figura 16: Aplicación de la IA en medicina cardiovascular²¹³.

Dentro de la cardiología la imagen cardiaca es en el campo donde la IA artificial tiene más aplicaciones prácticas. Un único examen de ecocardiografía genera datos de 2 GB. Es mucho mayor la cantidad de datos, para un solo paciente que aportan, otras técnicas de imagen como la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la espectroscopia de infrarrojo, la ecografía intravascular y la tomografía de coherencia óptica. Si intentamos realizar un análisis estadístico clásico en una muestra de 1000 pacientes, estos métodos tradicionales no pueden manejar y aprender de manera eficiente del conjunto de datos tan inmenso. Por tanto, no son capaces de desarrollar modelos

predictivos y de diagnóstico que ayuden en la toma de decisiones clínicas. El aprendizaje automático si puede hacer un análisis de datos tan elaborados. Además, desempeña un papel importante en la automatización de lectura, interpretación y diagnóstico más rápidos en imagen cardiovascular^{213,214}.

Otra de las aplicaciones más importantes, y además similar al análisis realizado en esta tesis, es la aplicación de modelos de IA en estimación de riesgo o clasificación de pacientes. La mayoría emplean lenguaje supervisado. Diferentes algoritmos de machine learning han sido empleados. La lógica difusa se ha utilizado para la predicción temprana de enfermedad coronaria, predicción de mortalidad después de cirugía cardíaca o detección de arritmias cardíacas. El reingreso de pacientes con insuficiencia cardíaca, y diferentes modelos de predicción de supervivencia en esta patología han sido testados exitosamente con Random Forest. Support Vector Machine y las RNA han demostrado un buen rendimiento para la clasificación y el reconocimiento de patrones ecocardiográficos con el objetivo de estratificar el riesgo cardiovascular²¹⁵.

A modo de ejemplo. En un estudio reciente se analizó la mortalidad de 10.030 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria del registro COronary CT Angiography EvaluatioN For Clinical Outcomes²¹⁶. Los pacientes fueron seguidos durante 5 años. El método empleado de IA fue un LogitBoost. Se comparó la capacidad predictora del modelo de machine learning con la de la regresión logística y la que tenían los scores derivados del análisis de la angiografía no invasiva de los pacientes. En la figura 15 se puede ver como el modelo de IA tiene mejor poder predictor de mortalidad que los otros.

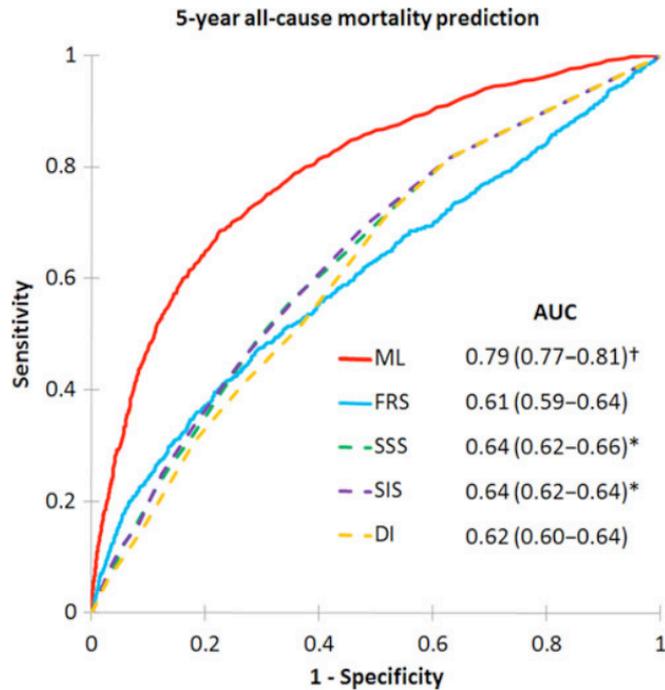


Figura 17: Curvas ROC para la predicción de la mortalidad por cualquier causa a 5 años. FRS: Score de riesgo de Framingham. SSS: Score de estenosis por segmentos. SIS: Score de afectación por segmentos. DI: índice de Duke modificado²¹⁶.

El modelo de IA presenta además una elevada calibración. Sin embargo, no fue validado con una cohorte externa.

Las técnicas de IA más importantes que han utilizado los investigadores en DM son las RNA, Support Vector Machine (SVM), los Sistemas de Lógica Difusa, el clasificador K-mean, etc.²¹⁷.

Kavakiotis et als realizan, en una reciente y excelente revisión²¹⁸, un estudio exhaustivo sobre la aplicación de técnicas de IA en el estudio de la diabetes. De manera sistemática analizan las aplicaciones de aprendizaje automático, las técnicas de minería de datos y otras herramientas de la IA en el campo de la investigación de la diabetes relacionadas con la predicción y diagnóstico, complicaciones diabéticas, antecedentes genéticos, influencia del

medio ambiente y tratamiento. Se empleó una amplia gama de algoritmos de machine learning. En general, el 85% de los que se utilizaron se caracterizaron por enfoques de aprendizaje supervisados y el 15% por los no supervisados, y más específicamente, algoritmos de asociación. Las SVMson el algoritmo más exitoso y ampliamente utilizado²¹⁸.

Otra revisión sistemática de la literatura sobre machine learning y diabetes pone de manifiesto el gran numero de publicaciones en este campo (figura 18)²¹⁹:

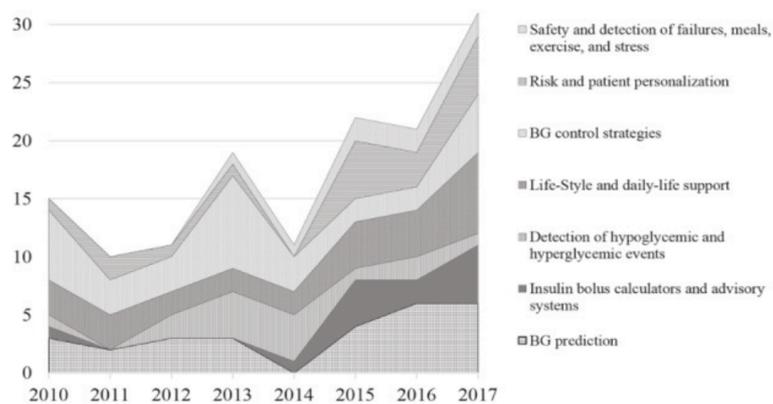


Figura 18: Publicaciones y su relación con los diferentes aspectos del diagnóstico, tratamiento, pronóstico de la DM²¹⁹.

Zainuddinet als fueron capaces de predecir los niveles de glucemia en pacientes diabéticos a partir del análisis con RNA de parámetros que aumentan o disminuyen la glucosa en sangre²²⁰.

DETECTABLE FACTORS THAT INFLUENCE THE BLOOD GLUCOSE LEVEL	
Increased Blood Glucose Level	Decreased Blood Glucose Level
Food Intake	Exercise
Infection	Stress
Obesity	Insulin
Inactivity	Low Food Intake

Figura 19: factores de los que depende la glucosa en sangre²²⁰.

El sistema propuesto es capaz de hacer una predicción de la glucemia de la mañana, tarde y noche usando el conjunto de datos, recogidos en la figura 19, para cada paciente durante el periodo de 77 días. El modelo tiene una gran capacidad para aproximarse a la glucemia real con un error cuadrático medio inferior a 0,045²²⁰.

En cuanto a las complicaciones, Lagani et al. se focalizaron en varias de ellas, como son la ECV, cetoacidosis, microalbuminuria, neuropatía y retinopatía. Intentaron identificar el conjunto más pequeño de parámetros clínicos con la mejor precisión que era capaz de predecir las complicaciones antes mencionadas. Utilizaron dos fuentes de datos distintas: datos de la compra de medicamentos y la información administrativa de los pacientes. Aplicaron técnicas de minería de datos temporales. Dependiendo cual era la complicación específica estudiada, los modelos predictivos seleccionados contenían entre cinco a quince factores de riesgo. La validación interna, medida por el índice de concordancia, fue elevada. Los modelos lograron alta capacidad diagnóstica, comparable para pacientes con DM tipo 1 y tipo 2²²¹.

II. OBJETIVOS

OBJETIVOS

- a) Conocer las variables predictoras de diabetes y su poder de discriminación en pacientes con enfermedad coronaria.
- b) Conocer la relación del Síndrome Metabólico y la Insulinorresistencia con el estado glucometabólico en pacientes con cardiopatía isquémica.
- c) Establecer, utilizando técnicas clásicas y mediante la aplicación de herramientas de inteligencia artificial, modelos de predicción de riesgo para desarrollo de diabetes en población coronaria.
- d) Creación de scores para el diagnóstico de diabetes (mediante la utilización de los modelos de predicción más precisos) y aplicación práctica de los mismos.
- e) Comparación de los modelos y scores de riesgo.
- f) Validación de los scores establecidos.

III.MATERIAL Y MÉTODOS

1.- Diseño del estudio

En un estudio prospectivo observacional se reclutaron todos los pacientes consecutivos sometidos a intervencionismo coronario percutáneo durante 7 meses, de Noviembre de 2005 a Mayo de 2006, en el Hospital Universitario Central de Asturias. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico formal diabetes mellitus previa, determinado por la presencia de antecedentes de DM en la historia clínica o tratamiento con hipoglucemiantes o insulina, y los pacientes sometidos a ICP por síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) debido a la ausencia de un programa de angioplastia primaria universal en el centro.

De esta manera de un total de 662 pacientes sometidos a ICP durante el periodo de inclusión se excluyeron 81 por tratarse de SCACEST y 186 por presentar diagnóstico de DM en el momento del procedimiento índice.

La población final a estudio fue de 338 pacientes ya que no se reclutaron otros 75 pacientes porque se negaron a participar o fallecieron precozmente (figura 20).

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para participar y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital.

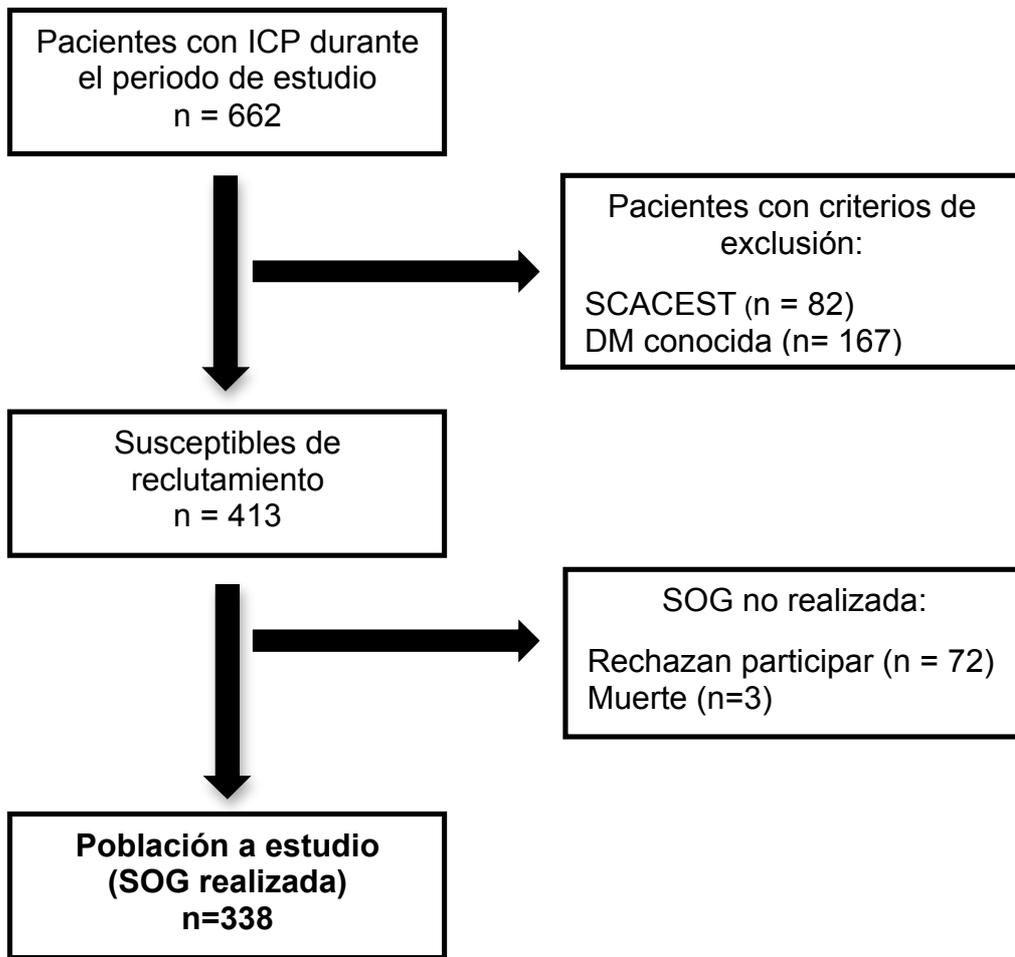


Figura 20: Distribución de la población sometida a ICP para el estudio del estado glucometabólico en situación basal.

Durante el ingreso hospitalario se recogieron de cada uno de los pacientes variables demográficas, antecedentes familiares de DM o ECV, nivel socioeconómico y de estudios, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de enfermedad cardiovascular o revascularización previa.

En relación al procedimiento se incluyeron en el estudio la indicación del mismo, la fracción de eyección, variables angiográficas -como la extensión de la enfermedad, la calcificación, la presencia de enfermedad de tronco común izquierdo (TCI) o de oclusiones totales crónicas-, datos de éxito de la intervención, la obtención de revascularización completa o el material empleado (tamaño o tipos de stents implantados).

Se estableció para cada uno de los pacientes la presencia de eventos clínicos adversos durante el ingreso incluyendo la muerte por causa cardiovascular, el IM no fatal, el ictus o la entrada en insuficiencia cardiaca. Se recogió además el tratamiento prescrito por el médico responsable.

A los 15 días del alta hospitalaria, evitando así las alteraciones del estado glucometabólico que se producen durante un ingreso hospitalario y que son difícilmente reproducibles en situación basal^{1,2}, se citó a todos los pacientes para una consulta presencial en la que se incluyeron variables clínicas (presión arterial, peso, perímetro abdominal, etc.), se realizó analítica con hemograma, perfil hepático, lipídico y renal, insulinemia, HbA1c, proteína C reactiva y se verificó el estado glucometabólico mediante glucemia basal y tras SOG a las dos horas de la administración de 75 mg de glucosa.

En un seguimiento telefónico a los seis y 12 meses del procedimiento se recabó de nuevo el tratamiento pautado y se determinó la presencia de un combinado de eventos cardiovasculares mayores (MACE) comprendido por la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, la necesidad de nueva revascularización o el ingreso por síndrome coronario agudo.

A los tres años del reclutamiento y como visita final del proyecto se citó de nuevo a todos los pacientes para una nueva consulta presencial. La población susceptible de seguimiento fue 238 pacientes ya que 23 pacientes fallecieron durante este periodo y 77 ya habían sido diagnosticados de DM en la visita basal. De estos 238 pacientes hasta 47 discontinuaron el estudio porque se negaron a una nueva sobrecarga de glucosa o se perdieron en el seguimiento. Como población diana final se realizó nueva SOG a 191 pacientes de los cuales 87 eran normoglucémicos y 104 presentaban prediabetes en la visita basal (Figura 21). Se

recogieron a los tres años las mismas variables clínicas, analíticas, tratamiento y eventos clínicos que en la visita basal.

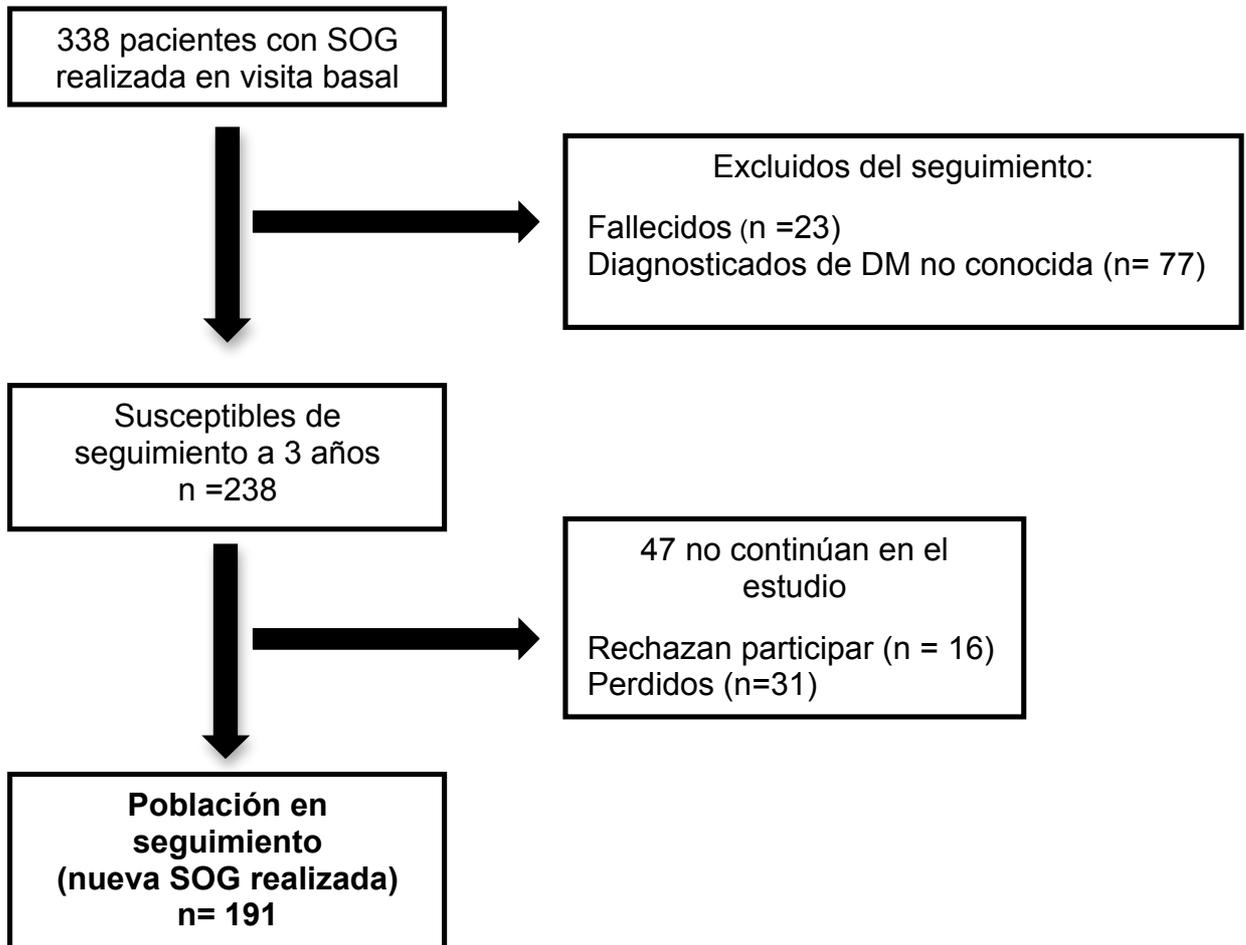


Figura 21: Flow-chart de pacientes susceptibles de seguimiento a 3 años.

2.- Definición del estado glucometabólico.

Para el diagnóstico de DM y de prediabetes, que engloba la intolerancia a la glucosa y la glucemia basal alterada, se emplearon las definiciones aceptadas en las guías de práctica clínica de la American Diabetes Association (ADA) del año 2018³.

Diagnóstico de DM en visita basal:

- HbA1c \geq 6.5%
- Glucosa plasmática en ayunas \geq 126 mg/dl
- Glucosa en la sangre \geq 200 mg/dl en una muestra al azar en paciente con síntomas cardinales de diabetes o crisis de hiperglucemia.
- Glucosa en la sangre a las 2 horas de realizar sobrecarga oral con 75 gr de glucosa \geq 200 mg/dl.

Definimos que un paciente padece **nueva DM no conocida** si previo al ingreso hospitalario no tiene un diagnóstico de DM y cumple criterios de DM por cualquiera de los métodos de laboratorio indicados. La presencia de **DM oculta** se define cuando el nuevo diagnóstico de DM sólo es posible con SOG. La búsqueda de predictores de esta DM oculta es uno de los objetivos de esta tesis.

El diagnóstico de **DM Incidente** en el seguimiento a los tres años, otro de los objetivos de estudio, se determinó por la presencia de:

- Diagnóstico de DM por su médico de atención primaria y/o prescripción de medicación antidiabética
- HbA1C \geq 6.5%
- Glucosa plasmática en ayunas \geq 126 mg/dL
- Glucosa en la sangre a las 2 horas de realizar sobrecarga oral de glucosa \geq 200 mg/dL.

Se clasificaron como **prediabéticos**, tanto en la visita basal como durante el seguimiento a los pacientes que presentan:

- HbA1c de 5.6% – 6.4 %
- Glucosa en sangre en ayunas entre 100 – 125 mg/dL
- Glucemia a las 2 horas de la SOG entre 140 mg/dL –199 mg/dL

La HbA1c (ADAMS A1c, Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, California) fue determinada por el método japonés y convertida a unidades NGSP mediante una ecuación previamente validada⁴ usando medios informáticos.

3.- Definiciones de Insulinorresistencia y Síndrome Metabólico.

La presencia de insulinorresistencia se determino mediante el cálculo del Homesostatic model assessment (HOMA) con la siguiente fórmula:

$$HOMA = \frac{Insulina(McIU/mL) \cdot Glucemia(mg/dL)}{405}$$

No existe un punto de corte de HOMA plenamente establecido que determine la presencia de insulinorresistencia, sin embargo diversos estudios proponen un rango entre 2-2,5 dependiendo de la población a estudio^{5,6}. En nuestro estudio utilizamos un punto de corte que definía la insulinorresistencia si HOMA >2,3. Este punto presenta el mayor índice de Youden para el diagnóstico de DM.

Calculamos además el índice QUICKI o *quantitative insulin sensitivity check index* definido por la fórmula:

$$1 / (\log(\text{fasting insulin } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{fasting glucose mg/dL}))$$

Los pacientes con diabetes establecida suelen presentar QUICKI < 0,3. Además valores inferiores a 0,34 muestran la presencia de insulinoresistencia⁷.

Existen varias definiciones de síndrome metabólico que se muestran en la figura 22. En nuestro estudio para conocer la prevalencia de esta patología utilizamos las definiciones de la OMS, IDF y del National Cholesterol Education Program-ATP-3. Para comprobar la relación de la diabetes oculta y la incidencia de DM utilizamos la definición ATP-3 ya que entre sus criterios no se encuentra el diagnóstico previo de DM aunque si la glucemia basal.

Para el estudio de asociación, y la influencia en el diagnóstico, de la insulinoresistencia (IR) y del SM con la DM oculta y la DM incidente se realizó un análisis multivariante para control de las variables de confusión e interacción. Mediante este mismo método establecimos un modelo de predicción basado en el número de factores de SM según criterios ATP-III.

Parameters	NCEP ATP3 2005*	IDF 2006	WHO 1999
Required		Waist ≥ 94 cm (men) or ≥ 80 cm (women) ^f	Insulin resistance in top 25 percent; glucose ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL); 2-hour glucose ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL)
Number of abnormalities	≥ 3 of:	And ≥ 2 of:	And ≥ 2 of:
Glucose	≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL)	≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) or diagnosed diabetes	
HDL cholesterol	< 1.0 mmol/L (40 mg/dL) (men); < 1.3 mmol/L (50 mg/dL) (women)	< 1.0 mmol/L (40 mg/dL) (men); < 1.3 mmol/L (50 mg/dL) (women)	< 0.9 mmol/L (35 mg/dL) (men); < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) (women)
Triglycerides	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL)	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL)	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Obesity	Waist ≥ 102 cm (men) or ≥ 88 cm (women)		Waist/hip ratio > 0.9 (men) or > 0.85 (women) or BMI ≥ 30 kg/m ²
Hypertension	$\geq 130/85$ mmHg or drug treatment for hypertension	$\geq 130/85$ mmHg or drug treatment for hypertension	$\geq 140/90$ mmHg

Figura 22: Definiciones más aceptadas de Síndrome Metabólico^{8,9}.

4.- Análisis estadístico.

4.1.- Estadística descriptiva e inferencial clásica.

Las variables continuas fueron presentadas con la media (SD) o con la mediana (RI) dependiendo de si la distribución era o no normal. Las variables categóricas fueron descritas mediante el uso de frecuencias relativas y absolutas. La comparación entre variables se realizó mediante la prueba t de Student o prueba no paramétrica correspondiente para variables continuas y la prueba de X^2 o test exacto de Fischer para variables categóricas. La relación entre variables cuantitativas se comprobó mediante graficas de dispersión de puntos y los coeficientes de regresión de Pearson o Spearman según correspondía. Para todos los análisis se consideró estadísticamente significativo si la prueba bilateral presentaba una $p < 0,05$.

Para la elaboración de los modelos predictivos de DM oculta y DM incidente se realizó un análisis multivariante mediante exclusión (eliminado la variable con $p > 0,1$) e inclusión (incluyendo en el modelo las variables con $p < 0,05$) por pasos. Se incorporan en el análisis multivariante todas las variables basales relevantes desde el punto de vista clínico y teórico que en el análisis univariante presentan una significación con $p < 0,2$. Las variables continuas fueron dicotomizadas utilizando como punto de corte el que presentaba un mejor índice de Youden. La capacidad predictiva del modelo fue evaluada mediante la determinación del C-index o área bajo la curva (AUC) ROC con intervalo de confianza del 95%. El modelo fue validado mediante el método de Leave-One-Out Cross Validation (LOOCV). Posteriormente para la creación del score de riesgo se asignó una puntuación redondeada al entero más próximo y proporcional al índice Beta de cada una de las variables incluidas. Se calculó la probabilidad predicha

para cada uno de los puntos del score y se comprobó la calibración del modelo mediante la comparación con el riesgo observado de cada una de las variables dependientes (presencia de DM oculta para el estudio de la prevalencia y DM incidente para el modelo de predicción a tres años). Se empleó para el análisis el paquete IBM SPSS Statistics 25 Armok (NY), Estados Unidos.

4.2.- Inteligencia artificial y machine learning.

La creación de un score de riesgo en base a un modelo obtenido mediante técnicas de inteligencia artificial o técnicas de tratamiento de datos requiere una serie de pasos básicos recogidos en la figura 23.

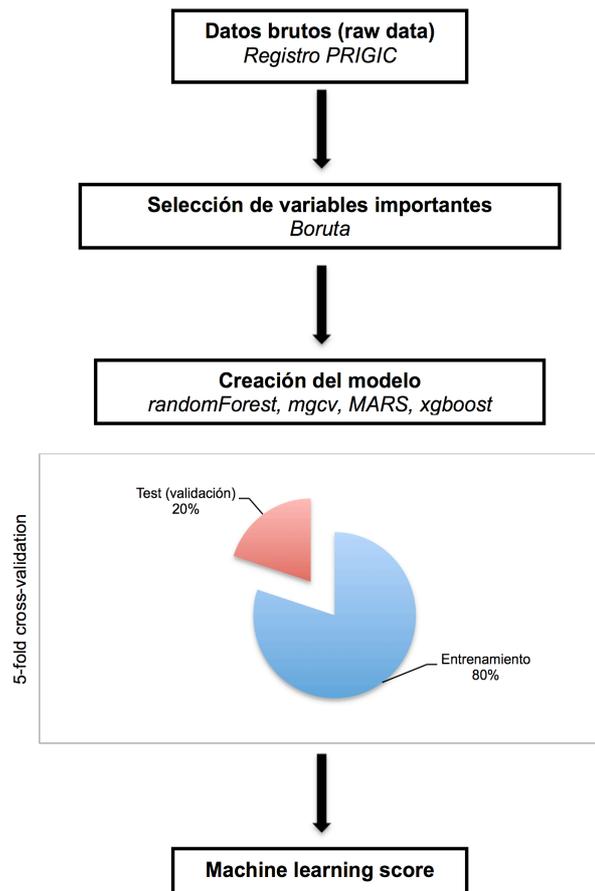


Figura 23: Creación de un score de riesgo mediante inteligencia artificial.

4.2.1.- Comprensión y preparación de los datos brutos obtenidos.

En esta fase se llevan a cabo técnicas orientadas a disminuir y minimizar los errores que se producen en la fase de colección de datos, como la presencia de valores anómalos (espúreos) o los errores tipográficos en la base de datos.

Los outliers o espúreos son aquellas observaciones cuya distribución en el espacio es diferente al comportamiento general de la muestra. Pueden deberse a una mala recolección de la muestra, con lo que habría que eliminarlos, a que son valores extremos de la muestra o a que sean datos exactos pero procedentes de un subgrupo de la muestra con un comportamiento diferente¹⁰.

Para minimizar estos posibles problemas de calidad de la muestra realizamos una detección de valores missing o perdidos, y aplicamos técnicas de detección de espúreos como el método de distancias generalizadas de Mahalanobis¹¹.

4.2.2.- Selección de variables relevantes.

Con la aplicación de algoritmos de identificación de variables importantes se consigue disminuir la complejidad del modelo y se elimina información redundante que supone una pérdida de precisión. La presencia de una gran multitud de variables conlleva que el modelo no sea capaz de generalizar, que la computación de datos sea más lenta. Además consume más recursos de memoria y hardware¹².

En nuestro estudio la selección de variables importantes se ha realizado en dos fases: una inicial en la que se seleccionaron las variables relevantes desde el punto de vista teórico y clínico como se ha descritos en estudios previos¹³. Posteriormente la relevancia de estas variables se comprobó mediante el algoritmo Boruta implementado en R.

Se considera Boruta como una modificación del algoritmo de clasificación RandomForest implementado en el paquete R (Liaw y Wiener 2002).

RandomForest es un algoritmo basado en el uso de árboles de decisión (decision trees), es relativamente rápido, se puede ejecutar sin ajustes de parámetros y proporciona una estimación numérica de la importancia de las características.

La medida de importancia de un atributo se obtiene como la pérdida de precisión de la clasificación o modelo que es causada por la permutación aleatoria de valores de la variable entre objetos. Se calcula por separado para todos los árboles en el RandomForest y posteriormente se computa la media y la desviación standard de la pérdida de precisión. Boruta se basa así en la misma idea que forma la base del clasificador RandomForest, es decir, que al agregar aleatoriedad al sistema y recolectar resultados del conjunto de muestras aleatorias se puede reducir el impacto engañoso de las fluctuaciones y correlaciones aleatorias^{14,15}.

Se describen a continuación los pasos realizados por el algoritmo Boruta para selección de variables^{14,15}:

- a. Creación de copias duplicadas de todas las variables independientes. Cuando el número de variables independientes en

los datos originales es menor que 5, crea al menos 5 copias con las variables existentes.

- b. Mezcla los valores de las copias duplicadas eliminando sus correlaciones con la variable dependiente. Esto son las llamadas shadow features o copias sombreadas.
- c. Combina los originales con copias mezcladas.
- d. Ejecuta el RandomForest en el conjunto de datos y realiza la medida de importancia de cada variable definida por la pérdida de precisión del modelo.
- e. Calcula el Z-score para cada variable dividiendo la media de pérdida de precisión dividida por su desviación estándar.
- f. Encuentre la puntuación Z máxima entre los atributos shadow (MZSA) que están representados en la grafica por los box-plot azules.
- g. Etiqueta las variables como "sin importancia" cuando tengan una importancia significativamente más baja que MZSA. Etiqueta las variables como "importantes" cuando tengan una importancia significativamente más alta que MZSA.

- h. Repite los pasos anteriores para obtener un número predefinido de iteraciones o hasta que todos los atributos estén etiquetados como "no importantes" o "importantes", lo que ocurra primero.
- i. Se obtiene la gráfica de resultados (figura 24).

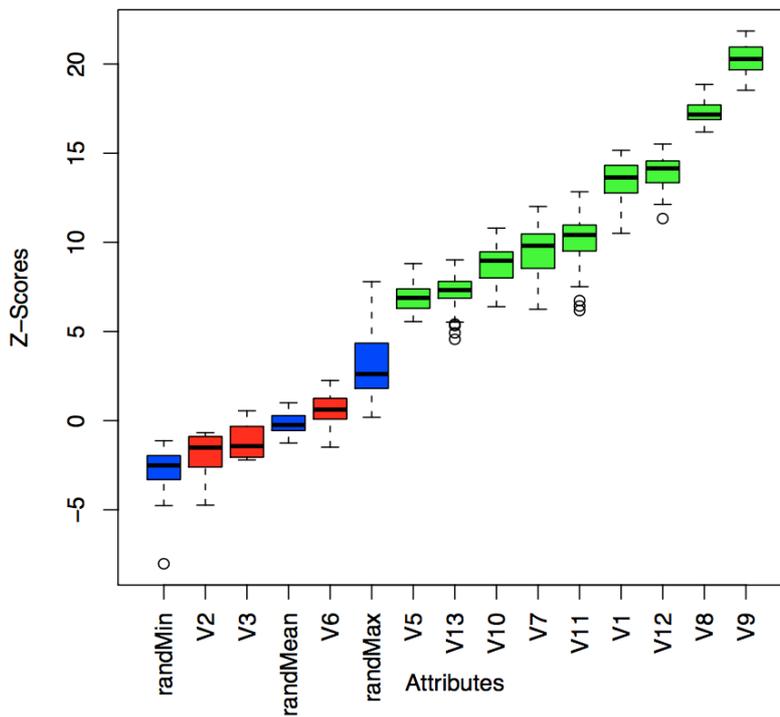


Figura 24: Gráfica de resultados de Boruta (ejemplo para variables relacionadas con el contenido de ozono en la atmósfera). Las cajas verdes representan el Z score de las variables relevantes, los box-plot rojos los de las variables rechazadas⁸⁷.

4.2.3.- Establecimiento de los modelos.

Para la búsqueda de los modelos de predicción de DM oculta o incidencia de diabetes mediante machine learning hemos empleado los algoritmos Extreme Gradient Boost, Random Forest, Multivariate Adaptive Regression Splines model, Generalized Additive model, y modelos de soporte vectorial lineal o radial implementados en R [R Base 3.3.2 (2016-10-31).R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>].

a. Modelos multivariantes de splines adaptativos regresivos (MARSplines).

MARSplines es un procedimiento de regresión no paramétrico desarrollado por Friedman (1991) que no presupone una relación funcional subyacente entre las variables dependientes e independientes. En cambio, MARSplines construye esta relación a partir de un conjunto de coeficientes y funciones básicas que están completamente extraídas de los datos de regresión. En cierto sentido, el método se basa en la estrategia de "divide y vencerás", que divide el espacio de entrada en regiones, cada una con su propia ecuación de regresión. Esto hace que MARSplines sea particularmente adecuado para problemas con mayores dimensiones de entrada lo cual crearía problemas para otras técnicas clásicas¹⁶.

La técnica MARSplines se ha vuelto particularmente popular en el área de la minería de datos porque no asume ni impone ningún tipo particular o clase de relación (p. Ej., lineal, logística, etc.) entre las variables predictoras y la variable dependiente. Con MARSplines se pueden establecer modelos que producen predicciones muy precisas incluso en situaciones donde la relación entre los

predictores y las variables dependientes es difícil de aproximar con modelos paramétricos¹⁷.

La ecuación fundamental de MARSplines es:

$$y_t = f(x_t) = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i B(x_{it})$$

Uno de los problemas que se le puede achacar a MARSplines es que inicialmente se desarrolló suponiendo que las variables predictoras son de naturaleza continua. Sin embargo en la práctica se puede aplicar para variables categóricas o dicotómicas (como sexo) y ha sido empleado con éxito en numerosos estudios¹⁸.

Otra posible desventaja del uso de MARSplines es que los modelos no paramétricos, en general, son adaptativos y pueden exhibir un alto grado de flexibilidad que, en última instancia, puede resultar en un ajuste excesivo si no se toman medidas para contrarrestarlo. Aunque dichos modelos pueden lograr un error cero en los datos de entrenamiento, tienen la tendencia a funcionar mal cuando se presentan nuevas observaciones (es decir, no generalizan bien la predicción de nuevos casos). MARSplines, como la mayoría de los métodos de este tipo, tienden a sobreajustar. Para combatir este problema, MARSplines utiliza una técnica de poda limitando la complejidad del modelo al reducir el número de sus funciones básicas^{16,19}.

MARSplines puede emplearse como método de selección de predictores (características). El algoritmo MARSplines recogerá sólo aquellas funciones de base (y aquellas variables de predicción) que hacen una contribución considerable a la predicción general del modelo¹⁹.

b. Extreme gradient boosting (XGBoost).

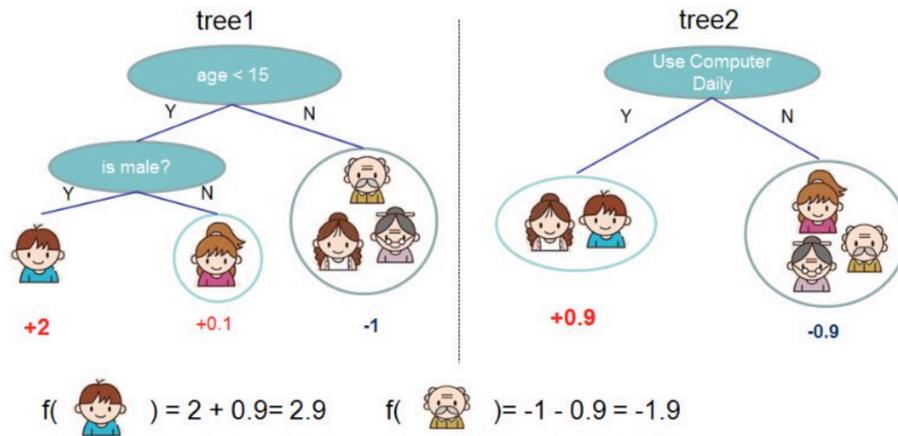
El extreme gradient boosting (XGBoost) es actualmente una de las técnicas más empleadas y populares en machine learning o inteligencia artificial que son aplicadas a la medicina²⁰. Es usada principalmente en el área de clasificación y regresión²¹.

Este algoritmo creado por Tianqi Chen (estudiante de la Universidad de Washington) nació con la idea de crear un sistema escalable del algoritmo Gradient Boosting. Se considera una implementación de los árboles de decisión y fue diseñado para mejorar la velocidad de cálculo y el rendimiento²².

XGBoost consigue obtener un modelo de predicción fuerte y preciso mediante el ensamblaje o conjunto de varios modelos de predicción débiles, típicamente se han utilizado árboles de decisión. Construye el modelo de forma escalonada como lo hacen otros métodos de refuerzo, y los generaliza al permitir la optimización de una función de pérdida diferenciable arbitraria. Cada nuevo modelo emplea información del modelo anterior para aprender de sus errores, mejorando poco a poco.

Uno de los ejemplos clásicos es la creación de un modelo para predecir si a un individuo le gustan los videojuegos de ordenador en base a dos características: la edad del sujeto y si utiliza el ordenador a diario. Los dos árboles de decisión (figura 7) por separado tienen poder predictor débil pero que aumenta si combinamos los dos árboles de clasificación.

La ecuación básica que define el modelo se incluye en la figura 25.



Here is an example of a tree ensemble of two trees. The prediction scores of each individual tree are summed up to get the final score. If you look at the example, an important fact is that the two trees try to complement each other. Mathematically, we can write our model in the form

$$\hat{y}_i = \sum_{k=1}^K f_k(x_i), f_k \in \mathcal{F}$$

Figura 25: Ejemplo de XGBoost.

En palabras de su autor lo que hace XGBoost único es que utiliza “una formalización de modelo más regularizada para controlar el sobreajuste, esto le da un mejor rendimiento”. Algunas mejoras del XGBoost son:

- ✓ Permite procesamiento en paralelo y es mucho más rápido que otras implementaciones de Gradient Boosting.
- ✓ Presenta mayor flexibilidad de manera que los usuarios pueden definir sus propias funciones de optimización y criterios de evaluación.
- ✓ Es posible ejecutar cross-validation.
- ✓ Esta implementado para continuar con un modelo existente o retomar un proceso de entrenamiento interrumpido.

c. *Generalized additive model (GAM).*

Es conocido que la regresión lineal tradicional a menudo falla en situaciones prácticas porque los efectos de la vida real generalmente no son lineales. Los GAM son métodos estadísticos que pueden usarse para identificar y caracterizar regresiones no lineales generales, sin que el analista especifique previamente la forma de la relación no lineal.

GAM es una versión generalizada de modelos lineales en la que los predictores dependen de funciones suaves no lineales como splines, polinomios o funciones de pasos²³.

Por ejemplo, un modelo común en las estadísticas médicas es el modelo de regresión logística que relaciona una respuesta binaria ($Y = 1$) a los predictores mediante un modelo de regresión lineal y la función de enlace logit. Esto produce una relación de la siguiente forma:

$$\log\left(\frac{\mu}{1-\mu}\right) = \alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p.$$

Los modelos de regresión aditiva reemplazan cada término lineal en el lado derecho por una forma funcional más general:

$$\mu = \alpha + f_1(x_1) + \dots + f_p(x_p).$$

Aplicando este modelo de regresión aditiva, los GAM permiten una función de enlace especificada por el usuario en el lado izquierdo perfectamente válida para variables binarias que sería del tipo:

$$\log\left(\frac{\mu}{1-\mu}\right) = \alpha + f_1(x_1) + \dots + f_p(x_p).$$

Frente a la regresión lineal o la regresión logística binaria los GAM son mejores en términos de generalización de datos ocultos al azar, ajustan los datos de forma muy fluida y sin complicaciones, no agregan complejidades o mucha variación al modelo. Aditivo en el nombre significa que ajusta y conserva la capacidad de adición de los modelos lineales previamente determinados²³.

d. Random Forest.

Al igual que los modelos de Boosting, los algoritmos RandomForest son otra estrategia de ensamblaje pero con la gran ventaja y diferencia que decorrelaciona los árboles de regresión generados en el proceso consiguiendo así mejores resultados²⁴.

Este método, implementado por Leo Breiman y Adele Cutler, es uno de los algoritmos de inteligencia artificial más precisos incluso con una cantidad muy elevada de observaciones y variables. Estima las variables importantes del modelo, localiza datos perdidos, detecta las interacciones de las diferentes variables y permite obtener información sobre la relación de las variables y el modelo obtenido. Entre sus desventajas se incluyen la dificultad de interpretación o que produce sobreajuste en ciertos grupos de datos con tareas de clasificación/regresión ruidosas^{25,26}.

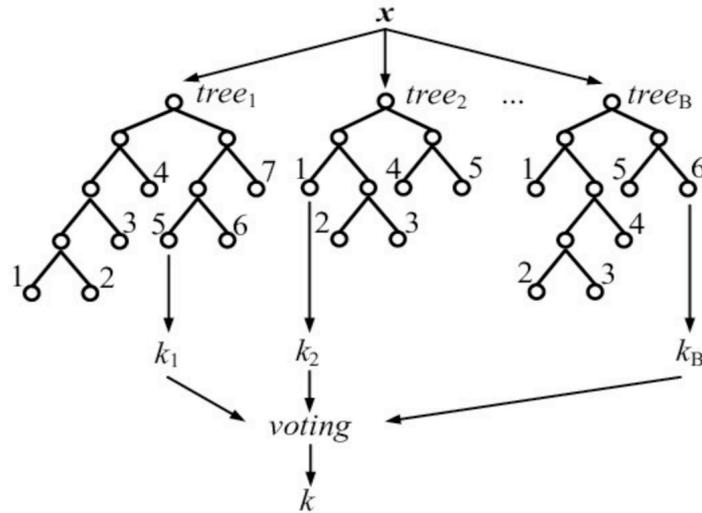


Figura 26: Arquitectura básica de un Random Forest.

Los Random Forests o bosques aleatorios están formados por un conjunto de árboles de clasificación o regresión. Para conocer su funcionamiento: imaginemos un conjunto de datos en el que hay un predictor muy influyente (como la fracción de eyección en la mortalidad por insuficiencia cardiaca) junto con otros moderadamente influyentes (edad, tratamiento, etc). En este escenario, el predictor influyente se incluirá en todos o casi todos los árboles de regresión, creados en el proceso de ensamblaje, que serán muy parecidos. La consecuencia es una alta correlación entre los árboles, que no conseguirá disminuir la varianza y tampoco mejorar la precisión del modelo²⁶.

Random forest evita este problema haciendo una selección aleatoria de predictores antes de realizar cada división de la muestra. De esta manera un numero de árboles de regresión no incluirán el predictor influyente, permitiendo que otros predictores puedan ser seleccionados. Este paso permite reducir la correlación entre árboles y consigue una mayor reducción de la varianza²⁶.

4.2.4.- Validación cruzada (Cross-validation).

Estas técnicas consiguen, con la repetición sobre diferentes particiones de la población a estudio, que la optimización de datos obtenida mediante el modelo de riesgo en la muestra de entrenamiento sea extrapolable a una cohorte de validación. Entre los métodos más comunes se encuentran el LOOCV, el reclutamiento posterior de una nueva cohorte de validación, la división de la población y técnicas de k-folding-cross validation

Este último método consiste en dividir de forma aleatoria la muestra en K subconjuntos de similar tamaño, y realizar K modelos, dejando cada vez una partición como conjunto de test, y construyendo el modelo con las K-1 restantes (figura 27). La estimación del error se calcula como promedio de los K errores evaluados en las muestras de testing de las K particiones²⁷.

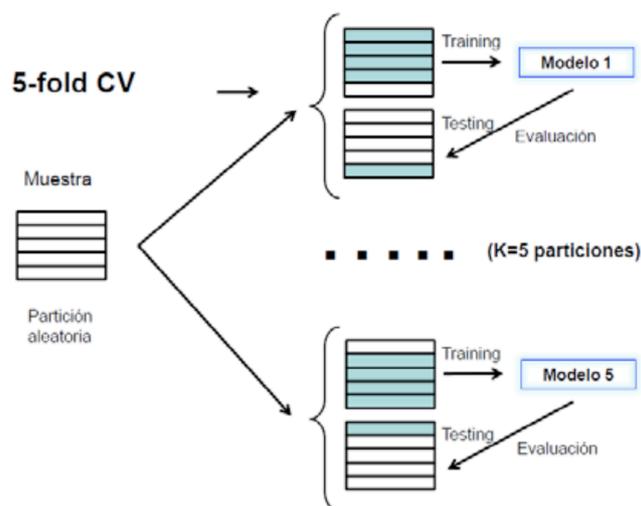


Figura 27: Representación gráfica del método 5-Fold-crossing validation.

Actualmente esta técnica se prefiere a la simple partición de la muestra por diferentes razones²⁸:

- a. Aumenta la predicción del modelo disminuyendo la varianza del error de predicción.
- b. Disminuye el error tipo III que supone la partición aleatoria de la muestra.
- c. Maximiza el numero de datos disponibles para la creación y validación del modelo.

En nuestro estudio hemos utilizado 5-fold-crossing validation debido al tamaño muestral (80% para perfeccionamiento del modelo y 20% como test).

IV. RESULTADOS

1.- Características basales, clínicas y angiográficas.

La edad media de los pacientes reclutados en el estudio fue de 65 años (SD 12), la mayoría eran varones 263 (79,7%). En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular 158 (47,9%) presentaban dislipemia, 162 (49,1%) hipertensión arterial previa, obesidad (IMC>30 kg/m²) en 117 (35,5%) o eran fumadores el 28,8%. Hasta 83 (25,2%) tenían antecedentes familiares de DM.

Las características analíticas más relevantes se muestran en la figura 28:

Población a estudio (n=330)	
Glucemia basal (mg/dL)	97,62 (SD 10,6)
Glucemia 2h (mg/dL)	155,33 (SD 48,7)
Triglicéridos (mg/dL)	132 (SD 68)
HDL(mg/dL)	46,1 (SD 12,4)
HbA1c (%)	5.4 (0.3)
Perímetro abdominal (cm)	97,7 (RI 11)
Insulinemia (microU/mL)	9,02 (RI 5,9)
Filtrado glomerular (mL/min)	73,5 (RI 34)
HOMA	1,66 (SD 1,51)

Figura 28: Características analíticas más relevantes de la población.

Analizando la enfermedad cardiovascular, la mayoría de ellos fueron sometidos a ICP por presentar un Síndrome Coronario Agudo 248 (75,2%), tenía antecedentes de infarto previo 126 (37,3%), de enfermedad coronaria 192 (60,2%) o enfermedad vascular a otros niveles en un 14%. Como características angiográficas cabe destacar la presencia de revascularización previa (quirúrgica o percutánea) en 48 pacientes (14,5%), enfermedad de tronco común izquierdo en 22 (6,5%), oclusión total crónica 99 (30%) o de enfermedad multivaso de hasta el

55,5%. Mediante el uso de un 40% de stents liberadores de fármacos se consiguió revascularización completa en 178 pacientes (54%).

Un total de 10 (3%) presentó eventos cardiovasculares mayores durante la hospitalización, siendo más común el reinfarto (2,8%), El 14,2% presentaba disfunción ventricular (FE<45%).

En relación con el tratamiento pautado al alta una gran proporción mantenían doble antiagregación 296(88%), uso de betabloqueantes 246 (74,5%) o estatinas en 268 pacientes (81,2%). Fue menos frecuente el tratamiento con IECA/ARA II (39,9%).

2.- Metabolismo hidrocarbonado en pacientes sometidos a intervencionismo coronario. Prevalencia e incidencia de diabetes

2.1.- Prevalencia real de diabetes mellitus.

Del total de 662 pacientes sometidos a ICP durante el periodo de inclusión se excluyeron 82 por tener SCACEST que era uno de los criterios de exclusión.

De los 580 restantes hasta 167 (29%) pacientes presentan diagnóstico de DM en el momento del procedimiento índice. Después de realizar el análisis del metabolismo de la glucosa con GB, HbA1c y SOG a los 338 pacientes de la muestra final la distribución es la siguiente:

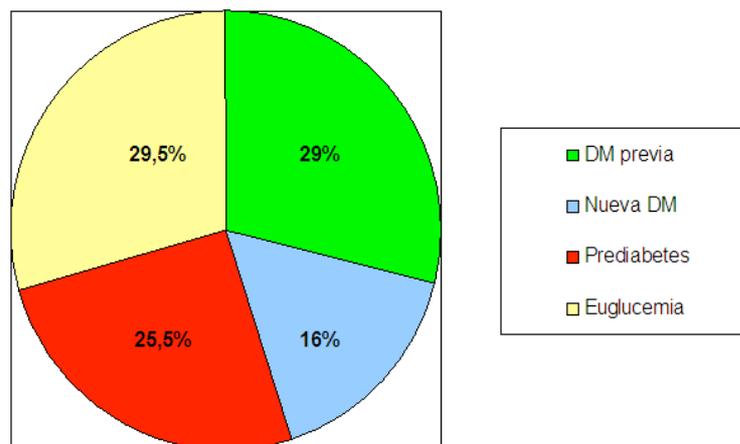


Figura 29: Distribución de la población según el estado glucometabólico.

2.2.- ¿Cuántos pacientes sometidos a ICP son nuevos diabéticos? ¿Qué características tienen?

La prevalencia de nueva diabetes recién diagnosticada en nuestro estudio (n=338) fue de 22,7% (IC 95% 18,63-27,54), eran prediabéticos 121 pacientes (35,8%) y normoglucémicos un total de 140 (41,4%). De los 77 pacientes con nueva DM 51 (66%) eran diabéticos ocultos solamente diagnosticados por SOG.

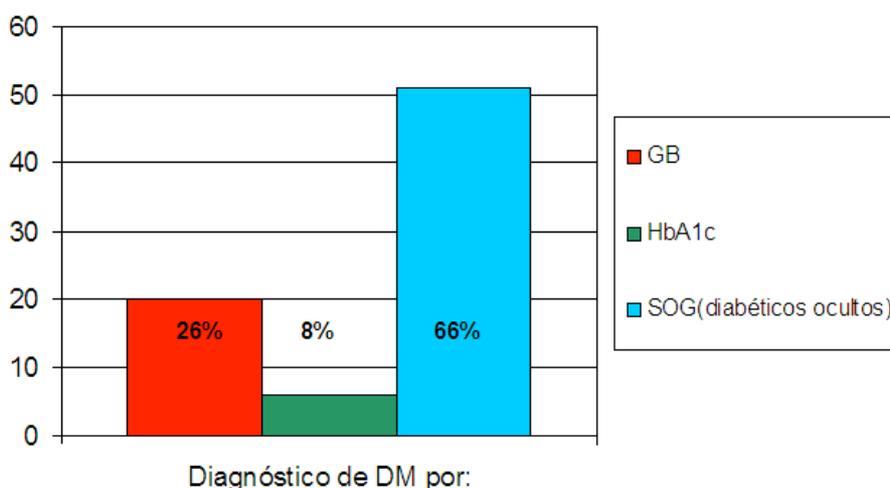


Figura 30: Método diagnóstico de nueva DM.

Los pacientes recientemente diagnosticados de DM presenta una edad superior: 70.6 (58–75) vs 65.7 (56–72), $p < 0,001$. No existen diferencias en sexo (81% de varones en ambos grupos, $p = 0,964$), los antecedentes familiares de DM (34% vs 24%, $p = 0,139$) así como en los factores de riesgo cardiovascular entre los que están la hipertensión la dislipemia (51% vs 47%, $p = 0,319$), la obesidad (34,5% vs 36,1%, $p = 0,812$) o el tabaquismo (29% vs 33%, $p = 0,478$). Hay más proporción de hipertensos entre los pacientes diabéticos (59,3% vs 47%, $p = 0,04$).

En cuanto a las variables angiográficas no se muestran diferencias significativas. Ambos grupos presentan igual prevalencia de enfermedad de

tronco común izquierdo (6,8% vs 6,3%, $p=0,893$), multivaso (52,9% vs 52,2%, $p=0,847$) u oclusión total crónica (36% vs 28,3%, $p=0,273$). Se consiguió éxito de la intervención (94,9% vs 95,3%, $p=0,907$) y revascularización completa (54,9% vs 62,7%, $p=0,278$) en el mismo número de pacientes en ambos grupos. Los diabéticos tenían más carga aterosclerótica definida por mayor proporción de enfermedad vascular periférica (25,4% vs 13%, $p=0,017$).

Las características analíticas más importantes se detallan en la siguiente figura:

	No diabetes (n=261)	Diabetes (n=77)	p
Glucemia basal (mg/dL)	95,6 (9,8)	118,5 (11)	<0,001
Glucemia 2h (mg/dL)	137,1 (31,1)	243,52 (33,4)	< 0,001
HbA1c (%)	4,73 (0,37)	5,33 (1,01)	<0,001
Insulinemia (microU/mL)	8,61 (8,05)	11,1 (10)	0,028
HOMA	1,62 (1,5)	1,7 (1,7)	0,555
Triglicéridos (mg/dL)	129,98 (68)	147 (78)	0,061
HDL(mg/dL)	46,3 (12,2)	46,1 (13,5)	0,88
Filtrado glomerular (mL/min)	71,76 (22)	72,63 (22)	0,761

Figura 31: Diferencias en parámetros analíticos según la presencia de DM.

No hay diferencias en el tratamiento prescrito al alta según el estado glucometabólico. Porcentaje de betabloqueantes prescritos (79,1% vs 75,7%, $p=0,46$), inhibidores del enzima convertidos de angiotensina (41% v 38%, $p=0,689$) o estatinas (88% vs 80%, $p=0,11$) entre los pacientes con nueva diabetes o no.

2.3.- Incidencia de diabetes en pacientes con enfermedad coronaria.

Con una mediana de seguimiento de 3,13 años (RI 1,45) se consiguieron datos clínicos, analíticos y de eventos cardiovasculares adversos completos en un total de 191 pacientes que suponen un 80,2% de la población inicial a estudio (ver figura 20). No existen diferencias significativas en las características basales entre los pacientes que se pierden o no durante el seguimiento, salvo una mayor prevalencia de Síndrome Metabólico (40% vs 21%, $p=0,018$) y un índice de masa corporal más elevado [29 kg/cm^2 (SD 4) vs $27,6 \text{ kg/cm}^2$ (SD 3), $p=0.015$] en los pacientes que completan el final del estudio.

La incidencia de DM fue de 43,6 casos/1000 pacientes-año (IC 95% 26,8 a 60,4). La presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en el estudio basal predispone a una mayor incidencia de DM de manera estadísticamente significativa (figura).

	N	%	Incidencia de DM
Normoglucemicos	87	45,5%	11,5 casos/1000 personas-año (IC 95% 2,3-31.8)
Prediabetes	104	54,5%	71 casos/1000 personas-año (IC 95% 42,7-98,3)

$P=0,004$

Figura 32: Incidencia de DM según estado glucometabólico basal.

Los pacientes que desarrollan DM durante la evolución presentan un perfil de riesgo más elevado, con mayor presencia de Síndrome Metabólico según criterios ATP-III (68% vs 35%, $p=0,004$), peor perfil lipídico con triglicéridos mas elevados [$156,4$ (SD 56) vs $124,4$ (SD 60), $p=0,001$], mayor prevalencia de enfermedad vascular (32% vs 10%, $p=0,007$) y obviamente mas alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, que los pacientes no diabéticos a tres años. En la

figura 33 se muestran las características basales de los pacientes que completaron el seguimiento según su estado glucometabólico.

	No diabetes en el seguimiento a 3 años (n=166)	Pacientes que desarrollan Diabetes (n=25)	p
Edad (años)	62.5 (13)	64.3 (10)	0.539
Glucemia basal (mg/dL)	94.6 (8)	105.0 (11)	<0.001
Glucemia 2h (mg/dL)	131.4 (30)	166.0 (23)	< 0.001
Triglicéridos (mg/dL)	124.4 (60)	156.4 (56)	0.001
HDL(mg/dL)	45.3 (12)	46.0 (8)	0.248
HbA1c (%)	5.4 (0.3)	5.6 (0.3)	0.001
IMC (Kg/cm ²)	29.0 (4)	29.2 (4)	0.520
Hombres	134 (81%)	19 (76%)	0.594
Historia familiar de DM	38 (23%)	11 (44%)	0.047
Hipertensión arterial	82 (49%)	13 (54%)	0.828
Dislipemia	84 (51%)	8 (33%)	0.113
Infarto previo	56 (34%)	8 (33%)	1.000
Enfermedad vascular	17 (10%)	8 (32%)	0.007
Beta-Bloqueantes	124 (75%)	22 (88%)	0.206
Estatinas	133 (80%)	16 (64%)	0.116
IECA/ARA II	56 (34%)	13 (52%)	0.116
Diuréticos	18 (11%)	6 (24%)	0.098
Síndrome Metabólico	59 (35%)	17 (68%)	0.004

Figura 33: Características basales de los pacientes según al incidencia de DM.

3.- Prevalencia de Síndrome Metabólico e Insulinorresistencia en pacientes sometidos a intervencionismo coronario. Relación con el estado glucometabólico.

Más de un 50% de los 338 pacientes reclutados en el estudio presentan síndrome metabólico independientemente del criterio empleado (figura). Tomando como referencia la definición de SM establecida en el panel ATP-III los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos son en su mayoría varones (91% vs 9% mujeres, $p < 0,001$), presentan peor perfil glucémico [glucemia basal 106,5 mg/dL (SD 25,7) vs 95 mg/dL (SD 9,9) $p < 0,001$; HbA1c 5% (SD 0,79) vs 4,7% (SD 0,38) $p = 0,002$] y más factores de riesgo (Hipertensión arterial 57% vs 43%, $p = 0,039$). Sin embargo no existen diferencias en la edad [64,9 años (SD 12,6) vs 64,8 (SD 11,4), $p = 0,992$], enfermedad coronaria (60% vs 51%, $p = 0,095$) o vascular previa (18% vs 13%, $p = 0,139$), ni más enfermedad multivaso (53% vs 47%, $p = 0,077$).

Criterio diagnóstico empleado	Prevalencia (%)	IC 95%
ATP-III	50,9	45,7-56,34
IDF	59,8	54,66-65,14
OMS	50	44,6-55,39

Figura 34: Prevalencia de SM según el criterio diagnóstico utilizado.

La prevalencia de SM disminuye en nuestra población durante el seguimiento de un 51% (criterios ATP-III) a un 24%, especialmente entre los pacientes del área sanitaria IV que fueron sometidos a pautas de prevención secundarias estrictas, recibieron educación nutricional y estuvieron bajo supervisión de un endocrinólogo (figura 35).

	Área IV	Otras	OR IC 95%	p
Visita basal	48%	52%	0,82 (0,52-1,3)	0,414
seguimiento (15 meses)	19%	31%	0,55 (0,31-0,97)	0,037

Figura 35: Comparación de la prevalencia de SM durante el seguimiento entre pacientes sometidos a un control estricto (área IV) o no.

En cuanto a la relación del síndrome metabólico con el metabolismo hidrocarbonado basal, la probabilidad de DM oculta (ajustando por edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes personales, variables analíticas, etc.) fue superior en los pacientes con SM según criterios ATP-III 32,5 % vs 14,5%, OR 3,4 (IC 95% 1,9-6,1, $p < 0,001$), para pacientes diagnosticados por la definición de la IDF 31% vs 13%, OR 3,3 (IC 95% 1,7-6,3, $p < 0,001$) y también mayor probabilidad de DM no diagnosticada 42,7% vs 13%, OR 5,85 (IC 95% 3,1-9,9, $p < 0,001$) en pacientes que presentan criterios OMS.

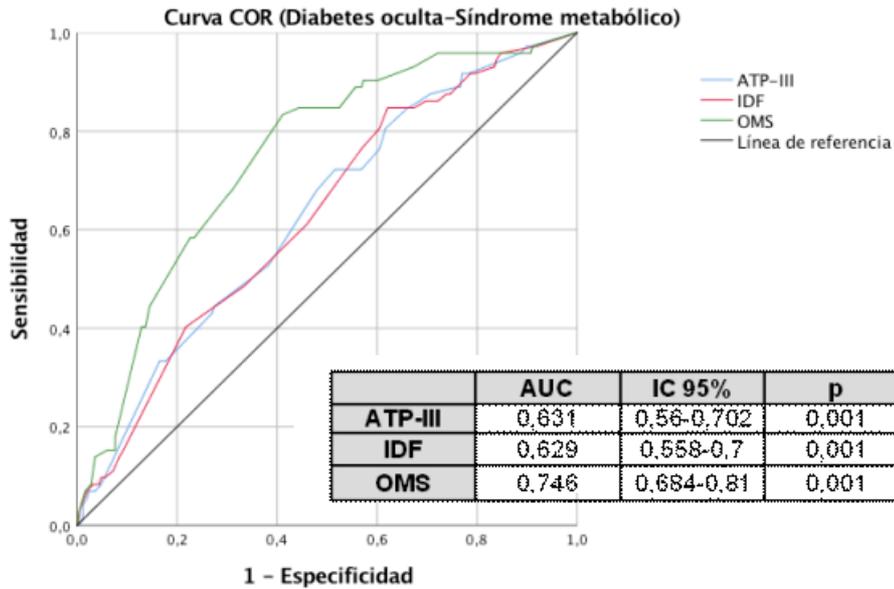


Figura 36: Curva ROC, AUC (IC 95%) y significación estadística de la predicción de DM oculta según la presencia de SM.

Considerando el número de componentes del SM según el panel ATP-III se determina que existe un aumento significativo de riesgo de DM oculta al tener un componente más con un OR 2,3 (IC 95% 1,7-3,1, p [lineal] <0,001). La probabilidad de DM oculta según el número de criterios de SM que presenta el paciente se muestra en la figura 37.

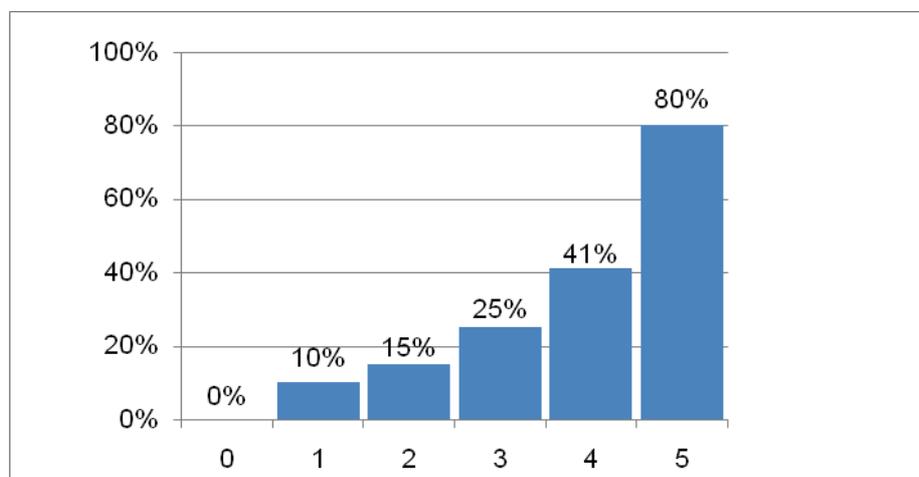


Figura 37: DM oculta según el número de componentes de SM (Criterios ATP-III).

Además mediante análisis multivariante demostramos una asociación estadísticamente significativa e independiente entre la presencia de síndrome metabólico en la visita basal y el desarrollo de DM a 3 años.

	OR (IC 95%)	p	AUC (IC 95%)
ATP-III	4,1 (1,81-9,27)	<0,001	0,674 (0,597-0,752)
IDF	5,48 (2,16-13,99)	<0,001	0,664 (0,584-0,743)
OMS	6,66 (3,24-13,67)	<0,001	0,747 (0,68-0,814)

Figura 38: Relación del síndrome metabólico con la incidencia de DM a los tres años.

La presencia de insulinoresistencia se demostró en 34,2% (IC 95% 29,36-39,45) utilizando el HOMA como criterio o un 33,3% (IC 95% 28,51-38,54) mediante el método de QUICKI.

Al igual que los pacientes con síndrome metabólico las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado eran más frecuentes en los pacientes insulinoresistentes con glucemia basal 106,8 (SD 17,5) vs 96 (SD 11), $p < 0,001$ o HbA1c más elevadas. Estos pacientes presentaban además mas hipertrigliceridemia 42,9% vs 14,9%, OR 2,571 (IC 95% 1,573-4,02), $p < 0,001$, un perímetro abdominal más elevado 101 cm (RI 12) vs 97 (RI 8,6), $p < 0,001$ o más probabilidad de enfermedad coronaria multivaso 62,6% vs 49,3%, OR 1,722 (IC 95% 1,083-2,74), $p = 0,014$.

No observamos correlación significativa entre los niveles de glucemia basal o HbA1c con el HOMA o índice de QUICKI (figura 39).

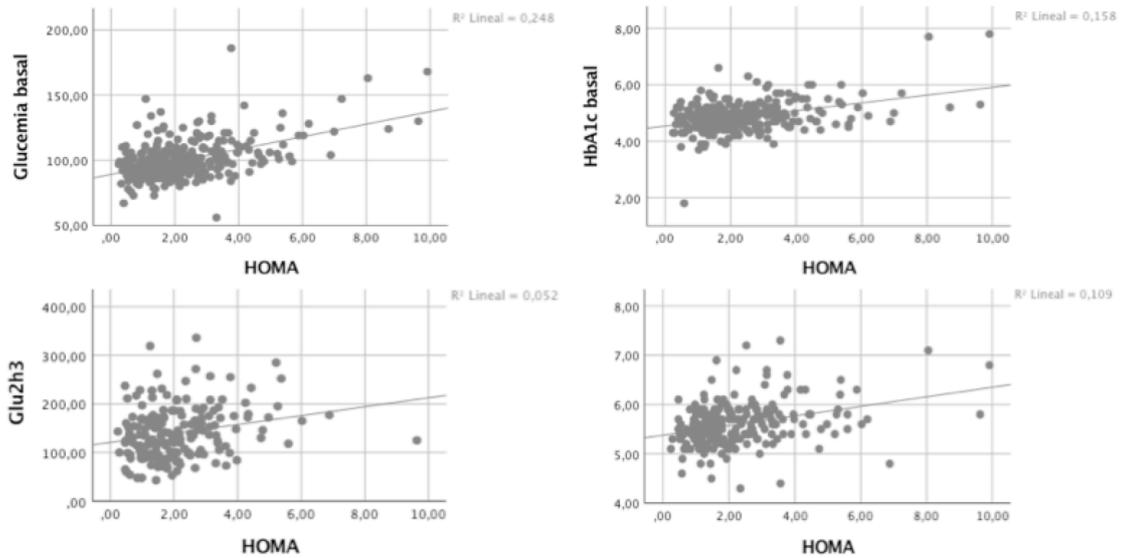


Figura 39: Relación entre la glucemia y la HbA1c basales, la glucosa tras SOG y la HbA1c en e seguimiento a tres años con el HOMA

Parámetros que sí presentan una relación casi perfecta con los niveles de insulinemia en sangre (figura), con coeficiente de correlación de Spearman 0,98 ($p < 0,001$) para HOMA y -0,98 ($p < 0,001$) para QUICKI que presenta una asociación no lineal.

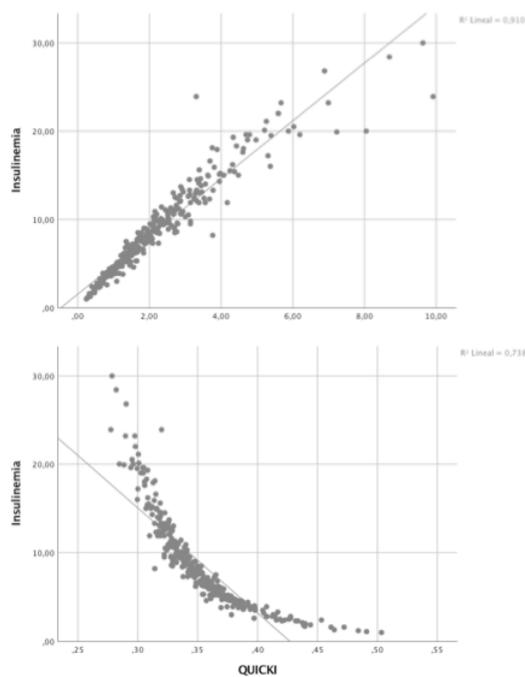


Figura 40: Relación entre insulinemia con índice de QUICKI y HOMA

Mediante un análisis multivariante, para controlar variables de confusión o interacción, demostramos que la insulinoresistencia se asocia de manera independiente y como predictor a la presencia de DM oculta [OR 2,77 (IC 95% 1,58-4,86), $p < 0,001$] y al desarrollo de nueva DM [OR 2,56 (IC 95% 1,39-4,71), $p = 0,003$] en el seguimiento a tres años con las graficas ROC que se muestran a continuación:

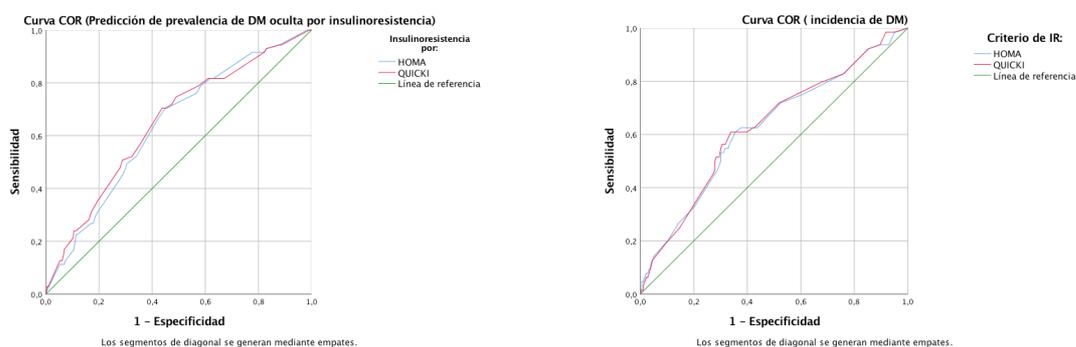


Figura 41: Curvas ROC para la predicción de DM oculta (A) e incidencia de DM a tres años (B) en relación con la insulinemia medida por HOMA y QUICKI.

El AUC para prevalencia de DM oculta es 0,637 (IC 95% 0,567-0,708), $p < 0,001$ para la insulinoresistencia definida por HOMA y 0,648 (IC 95% 0,576-0,72), $p < 0,001$ utilizando el índice QUICKI, siendo 0,624 (IC 95% 0,543-0,705), $p = 0,003$ y 0,628 (IC 95% 0,549-0,709), $p = 0,002$ para la predicción de desarrollo de DM lo que demuestra un escaso poder predictor de la insulinoresistencia.

4.- Predicción de diabetes oculta. Establecimiento de scores de riesgo.

4.1.- Creación de un score de riesgo de diabetes oculta con regresión logística binaria.

Como previamente se ha descrito en el apartado material y métodos (punto 4.1) se incluyeron en el análisis multivariante todas las variables importantes desde el punto de vista teórico que presentaban una significación $p < 0,2$ en el análisis univariante con la presencia de DM oculta. Este análisis se detalla en la figura a continuación.

Factores	Punto de corte*	OR (95% CI)	p
Edad (años)	65	2,95 (1,54-5,65)	0,001
Obesidad	----		
Glucemia basal (mg/dL)	100		
HbA1c (%)	5.5	9,04 (2,9-28,2)	<0,001
Hipertrigliceridemia	----	1,9 (0,64-2,21)	0,584
Enfermedad vascular	----	2,35 (1,17-4,69)	0,016
Hipertensión arterial	----	1,71 (0,99-3,11)	0,056
Historia familiar de DM	----	1,66 (0,9-3,1)	0,107
FEVI	45	2,05 (0,88-4,79)	0,096
Enfermedad coronaria	----	0,99 (0,55-1,77)	0,096
Enfermedad multivaso	----	0,91 (0,51-1,61)	0,174
Síndrome Metabólico	----	2,46 (1,35-4,49)	0,003

Figura 42: Análisis univariante de los factores asociados a DM oculta.

Un total de 26 pacientes (que suponen el 33,7% de los nuevos diabéticos diagnosticados) fueron excluidos del análisis ya que interesaba encontrar predictores de DM oculta o no fácilmente diagnosticada por los métodos básicos. De estos, 20 presentaban glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl y 6 tenían HbA1c $\geq 6,5\%$.

Los factores predictores independientes que conforman el modelo de riesgo tras la aplicación del método de exclusión e inclusión por pasos

multivariante son la disfunción ventricular OR 2,681 (IC 95% 1,127-7) $p=0,04$, la edad mayor de 65 años OR 2,501 (IC 95% 1,2-5,217) $p=0,015$, la presencia de enfermedad vascular no coronaria OR 2,652 (IC 95% 1,181-5,953) $p=0,018$, la glucosa plasmática ≥ 100 mg/dL OR 4,743 (IC 95% 2,376-9,47) $p>0,001$, y la HbA1c $\geq 5,5\%$ OR 5,822 (IC 95% 1,56-21,752) $p=0,009$.

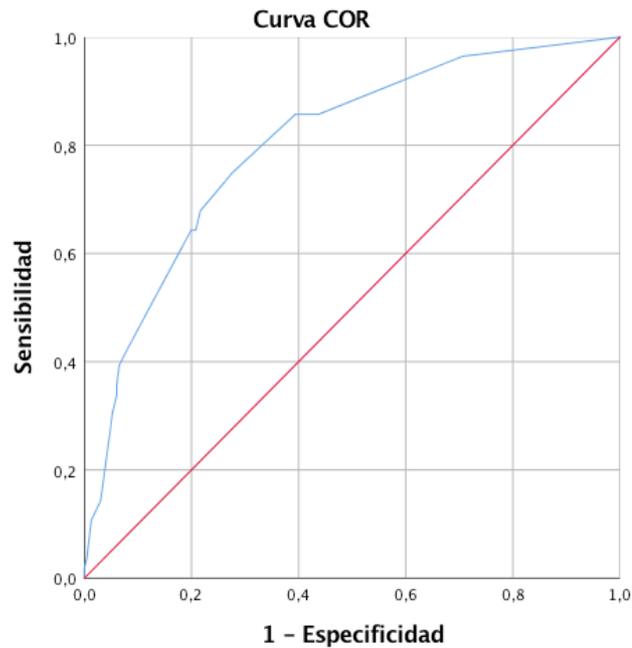


Figura 43: Curva ROC del modelo de predicción de DM oculta.

El AUC fue de 0,801 (IC 95% 0,738-0,864), $p<0,001$. El modelo se validó mediante la técnica de LOOCV con un área bajo la curva ROC de 0,819 (IC 95% 0,739-0,871), $p<0,001$.

Asignamos como se detalla en la figura 44 una puntuación ponderada al índice Beta, y redondeada al entero más cercano, de cada uno de los factores predictores de riesgo para la creación de un score de riesgo.

	Índice Beta	Puntos Score
Edad>65 años	0,917	1
disfunción ventricular (FE<45%)	0,986	1
Enfermedad vascular	0,975	1
HbA1c ≥ 5,5%	1,762	2
Glucemia basal ≥ 100 mg/dL	1,657	2

Figura 44: Creación del score de riesgo.

La probabilidad de DM oculta para cada uno de los puntos del score fue de 3,86% para cero puntos, 9,2% si el score era uno, 18,18% para 2 puntos, 33,24% para tres, 55,43% para cuatro, 73,51% y 88,08% para 5 y 6 puntos en el score respectivamente. Se representa en la figura 45.

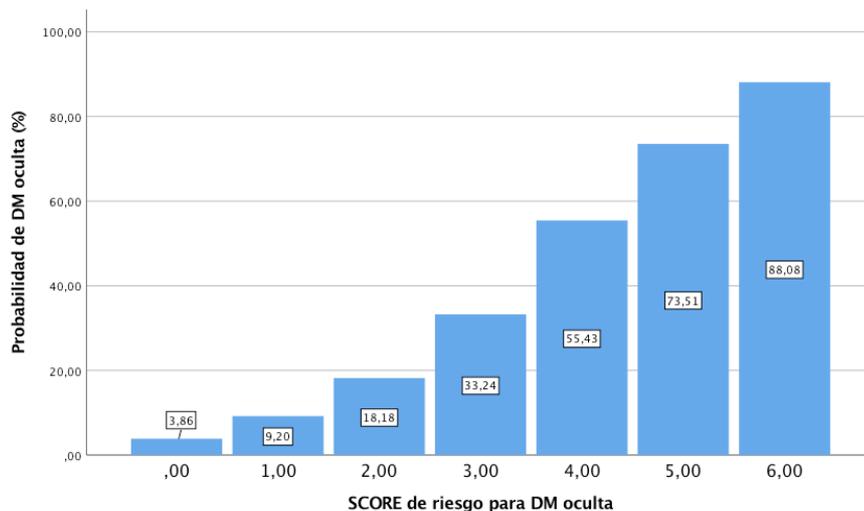


Figura 45: Representación gráfica de la probabilidad de DM los puntos del score de riesgo

No existen diferencias significativas entre la probabilidad de DM predicha y la real-observada salvo en el grupo de pacientes con score 5 (diferencia de probabilidades 8,37%, t-student 7,107 $p < 0,001$) y 6 (diferencia de probabilidades 13,1%, t-student 339,62 $p < 0,001$) donde el modelo sobrestima la probabilidad de DM oculta (figura 46).

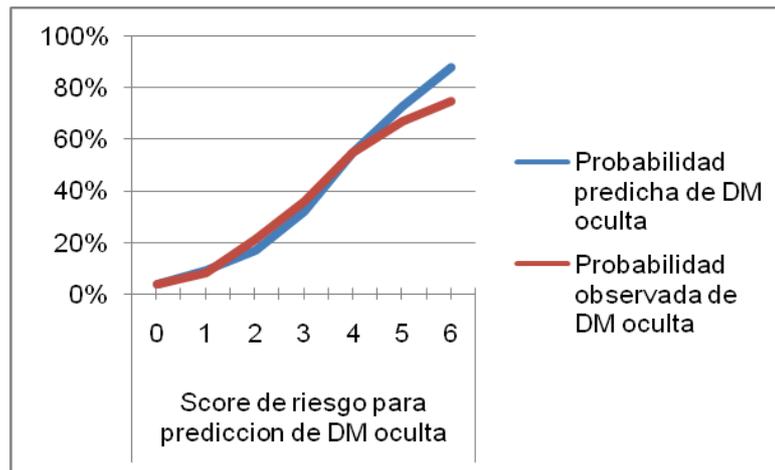


Figura 46: Gráfica de calibración para score de riesgo de presencia de DM oculta.

En la figura siguiente se muestran los datos de valoración de un prueba diagnóstica para 2, 3 y 4 puntos en el score de riesgo.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	índice de Youden
Score 2	87%	61%	34%	95%	0,47
Score 3	80%	64%	43%	90%	0,44
Score 4	29%	95%	57%	85%	0,24

Figura 47: Fiabilidad diagnóstica de los diferentes puntos del score de riesgo.

El punto con un índice de Youden más elevado es score 2 y por tanto con una mayor precisión diagnóstica. Los pacientes con score 2 o más presentan un riesgo intermedio o alto de diabetes oculta (superior al 18%). Es un punto además de elevada sensibilidad y VPN. La SOG es una prueba no invasiva y con implicaciones en cuanto al tratamiento de los pacientes diabéticos proponemos que sea realizada en todos los pacientes con score ≥ 2 . Haciendo esto realizaríamos la SOG a 154 pacientes (48%) del total de la muestra pero sólo dejaríamos de diagnosticar como diabéticos a 7. Los otros puntos de corte presentan un peor perfil.

4.2.- Inteligencia artificial para la predicción de DM oculta.

Después de aplicar técnicas de detección de espúreos para aumentar la calidad de la muestra se seleccionaron 20 variables que incluían antecedentes, parámetros clínicos, analíticos, etc y que se consideraron significativas desde el punto de vista teórico en relación con la presencia de DM oculta.

Se aplicó el algoritmo boruta y se obtuvieron como importantes las siguientes variables (figura 48):

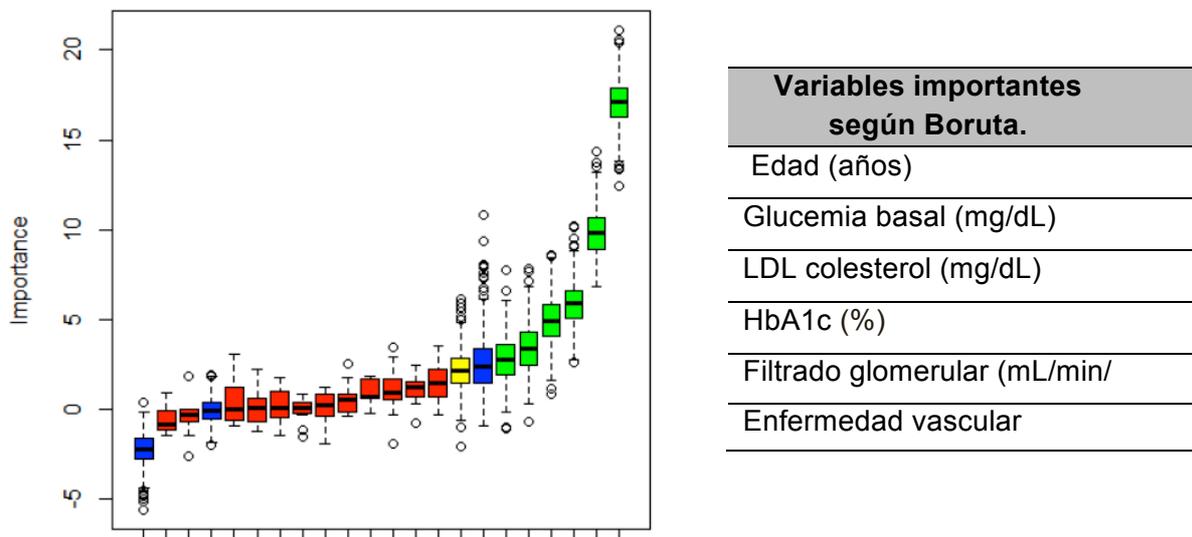


Figura 48: Representación de variables importantes obtenidas por el algoritmo Boruta

La presencia de antecedentes familiares de DM, representada en la gráfica en amarillo, fue considerada por Boruta como probablemente relevante y se decidió incluirla en los modelos realizados.

El algoritmo MARSplines realiza además de las técnicas de regresión y clasificación una selección de variables relevantes propia (*paquete Earth*) desechando como no relevantes el filtrado glomerular y los antecedentes familiares de DM.

Se obtiene un AUC de 0.806 (IC 95%) $p < 0,001$. El resumen de los resultados obtenidos se incluyen a continuación:

GLM coefficients

	X1
(Intercept)	-0.6378439
EnfCV_PREV	0.5113512
$h(1.59787\text{-Glubasal})$	-0.7563654
$h(\text{Glubasal}\text{-}1.59787)$	2.1351554
$h(\text{Hb1c}\text{-}0.587911)$	0.7495996
$h(\text{LDL1}\text{-}0.944625)$	-0.6125314

Earth selected 6 of 16 terms, and 4 of 7 predictors

Termination condition: Reached nk 21

Importance: Glubasal, Hb1c, EnfCV_PREV, LDL1, Filt_Glom-unused, EDAD-unused, ...

Number of terms at each degree of interaction: 1 5 (additive model)

Earth GCV 0.1263284 RSS 24.45248 GRSq 0.2177752 RSq 0.2891722

La aplicación de otras técnicas de machine learning como SVM radial (AUC 0.787), SVM lineal (AUC 0.805) o additive generalized model-paquete mgcv (AUC 0.796) no aumentan la precisión en la predicción del riesgo de DM oculta comparado con el modelo de regresión logística binaria.

Nuevos métodos como el XGBoost (AUC 0.812) y sobre todo Random Forest ($mtry = 3$) con 0,84 (IC 95% 0,789-0,91) $p < 0,001$ mejoran los resultados obtenidos por estadística clásica.

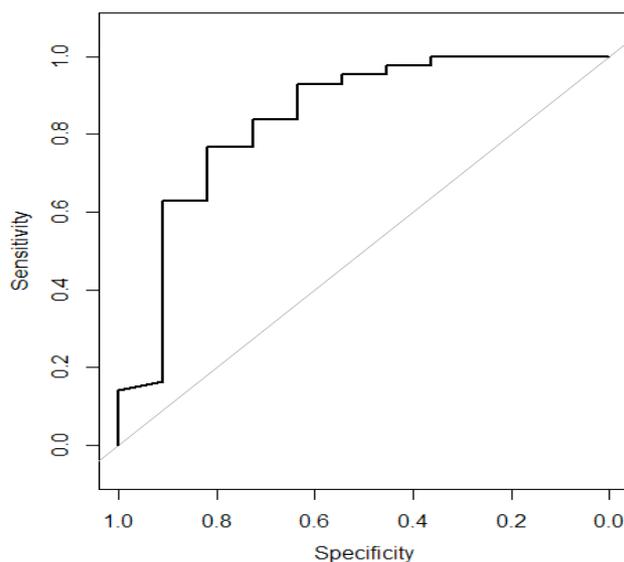


Figura 49: curva ROC correspondiente al modelo obtenido mediante RandomForest.

Para comparar la selección de variables de obtenida mediante Boruta con la que se realizó mediante el sistema de regresión logística binaria aplicamos de nuevo todos los algoritmos de inteligencia artificial con las variables propuestas por este último (disfunción ventricular, edad superior a 65 años, enfermedad vascular, glucemia basal >100 mg/dL o HbA1c >5,5%). Ninguno de ellos superó el resultado obtenido por Boruta+Random Forest como se muestra en la figura 50.

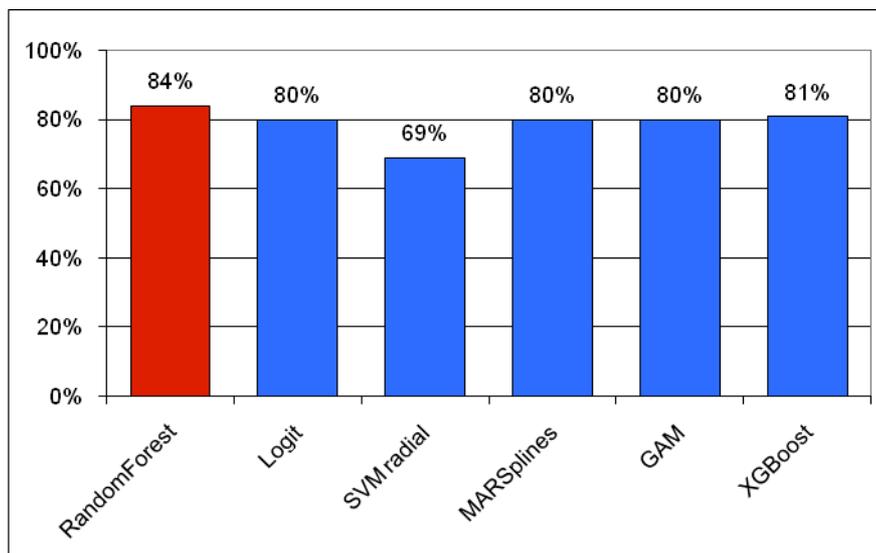


Figura 50: Porcentaje de AUC de cada uno de los modelos **En azul selección de variables realizada por método clásico**: Logit (regresión logística binaria), GAM (generalized additive model), SVM (support vector machine), MARSplines) y XGBoost (extreme gradient boost). **En rojo realizado con la selección de variables de Boruta: RandomForest.**

5.- Estudio de la incidencia de diabetes. Modelos predictores en la población de seguimiento.

5.1.- Predictores de incidencia de diabetes y score de riesgo mediante regresión logística binaria.

Para el estudio de factores predictores de incidencia de DM en el análisis univariante realizado, que se describe en la figura ,se encontró que la presencia de Síndrome Metabólico, la glucemia basal y a las dos horas de la SOG, los triglicéridos, el valor HOMA y la presencia de enfermedad vascular no coronaria se asociaban de manera significativa con el desarrollo de DM en el seguimiento.

Factores	AUC (IC 95%)	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	OR (95% CI)
Edad (años)	0.54 (0.42-0.66)	67.7	0.48	0.64	1.01 (0.98-1.05)
IMC (Kg/cm ²)	0.54 (0.41-0.67)	30	0.56	0.64	1.01 (0.91-1.11)
Glucemia basal (mg/dL)	0.78 (0.67-0.89)	102	0.64	0.85	7.44 (3.01-18.37)
Glucemia 2h (mg/dL)	0.82 (0.74-0.90)	140	0.84	0.67	8.92 (2.92-27.24)
HbA1c (%)	0.70 (0.61-0.80)	5.5	0.78	0.56	5.32 (1.52-18.62)
HDL (mg/dL)	0.57 (0.46-0.68)	43	0.72	0.51	1.01 (0.97-1.04)
Triglicéridos (mg/dl)	0.70 (0.60-0.79)	104	0.88	0.49	6.82 (1.97-23.67)
Enfermedad vascular	0.61 (0.48-0.74)	---	0.90	0.32	4.12 (1.55-11.0)
Hipertensión arterial	0.52 (0.40-0.65)	---	0.88	0.14	1.21 (0.51-2.86)
Historia familiar de DM	0.60 (0.48-0.73)	---	0.90	0.22	2.63 (1.10-6.26)
Beta-Bloqueantes	0.57 (0.45-0.68)	---	0.88	0.23	2.48 (2.71-8.72)
Estatinas	0.42 (0.29-0.55)	---	0.64	0.20	0.44 (0.18-1.09)
IECA/ARA II	0.59 (0.47-0.71)	---	0.52	0.66	2.13 (0.91-4.97)
Diuréticos	0.57 (0.44-0.69)	---	0.24	0.89	2.60 (0.92-7.35)

*El punto de corte se determina como del de mayor índice de Youden para cada variable. La sensibilidad y especificidad se refieren al punto de corte.

Figura 51: Detalle del análisis univariante de los factores asociados a la incidencia de DM.

Tras realizar el análisis multivariante, por exclusión e inclusión por pasos, encontramos que la HbA1c superior a 5,5%, la glucemia-2h-post-SOG mayor de 140 mg/dL, los triglicéridos alterados (superiores a 104 mg/dL) y la presencia de enfermedad vascular son predictores independientes de DM incidente. Obtuvimos un modelo de predicción de riesgo con un AUC de 0,872 (IC 95% 0,811 a 0,933, $p=0,0001$; figura 52).

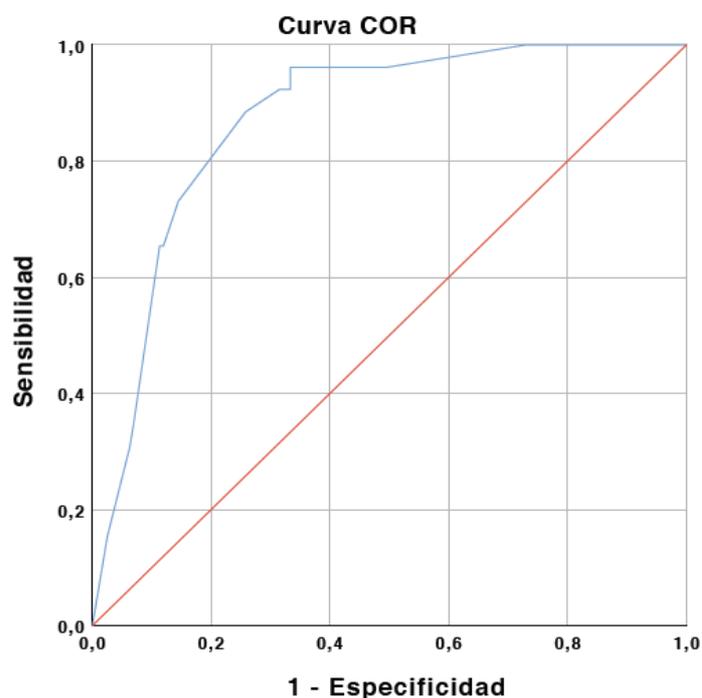


Figura 52: Curva ROC para el modelo predictor de incidencia de DM.

Se estableció un score de riesgo redondeando al entero mas cercano al índice beta de cada uno de los predictores del modelo. Asignamos dos puntos a la glucemia a las 2 horas de la SOG y un punto a los triglicéridos alterados, HbA1c superior a 5,5% y la presencia de antecedentes de enfermedad vascular.

B		Sig.	OR	IC 95%	
Glucemia 2h-post SOG mayor de 140 mg/dL	2,353	0,002	10,520	2,298	48,169
Trigliceridos > 104 mg/dL	1,239	0,029	3,454	1,135	10,509
HbA1c superior a 5,5%	1,246	0,017	3,476	1,245	9,706
Enfermedad Vascular	1,195	0,016	3,304	1,244	8,775

Figura 53: Predictores del modelo de riesgo de incidencia de DM, índice beta, odds ratio e IC 95%.

La probabilidad predicha por el score de riesgo de desarrollar DM durante el seguimiento según la puntuación obtenida fue la siguiente:

Puntuación en score de riesgo para desarrollo de DM	Probabilidad	IC 95%
0	0,56	0,55-0,57
1	1,87	1,86-1,88
2	5,75	5,65-5,85
3	16,79	16,67-16,91
4	40,65	40,41-40,88
5	70,02	70-70,2

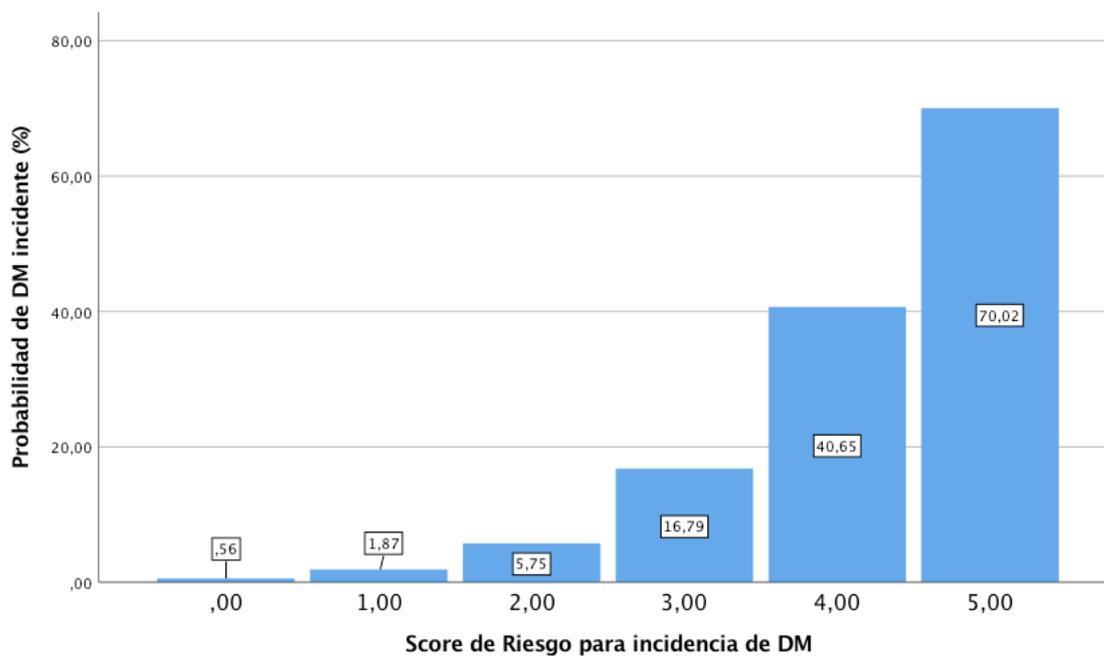


Figura 54: Probabilidad de incidencia de DM según puntuación de riesgo.

Se establecieron tres grupos para el riesgo de nueva DM:

- Bajo riesgo: pacientes con score de 0-1 puntos. Presentan una probabilidad de DM incidente de 1,42% (IC 95% de 1,28-1,56)
- Riesgo intermedio: si la puntuación es de 2-3 puntos y una probabilidad del 11,99% (IC 95% 10,6-13,31).
- Riesgo alto: 4 puntos o más. Con un 47,36% (IC 95% 43,06-51,67) de probabilidad de desarrollar DM en el seguimiento determinada por el modelo de predicción.

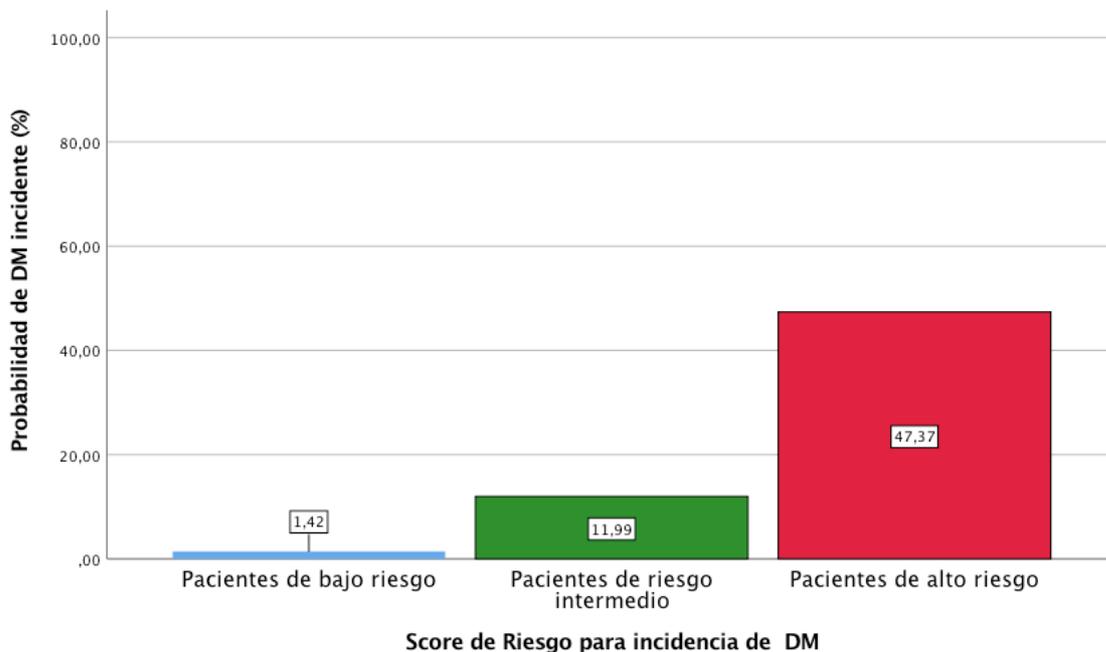


Figura 55: Probabilidad de incidencia de DM según el grupo de riesgo.

La sensibilidad del modelo utilizando el punto de corte de riesgo intermedio (score 2-3 puntos) fue del 92%, especificidad 69%, VPN 98% y VPP 25% con un índice de Youden de 0,613. Si sólo realizáramos la sobrecarga oral de glucosa en el seguimiento a los pacientes de alto riesgo (con score mayor de 4) obtendríamos una sensibilidad del 65%, especificidad 89%, VPN 94%, VPP 49% e índice de Youden 0,54.

El modelo se validó mediante la técnica del LOOCV obteniendo un AUC de 0,865 (IC 95% 0,799-0,933, $p < 0,001$).

La ausencia de diferencias significativas entre la entre la probabilidad real observada de DM incidente y la predicha por el modelo [diferencia de probabilidades 0,043 (SD 2,33), t-student 0,252, $p = 0,802$] demuestra la elevada precisión y calibración del modelo para estimar el efecto. Datos que se confirman con la grafica de calibración (figura 56).

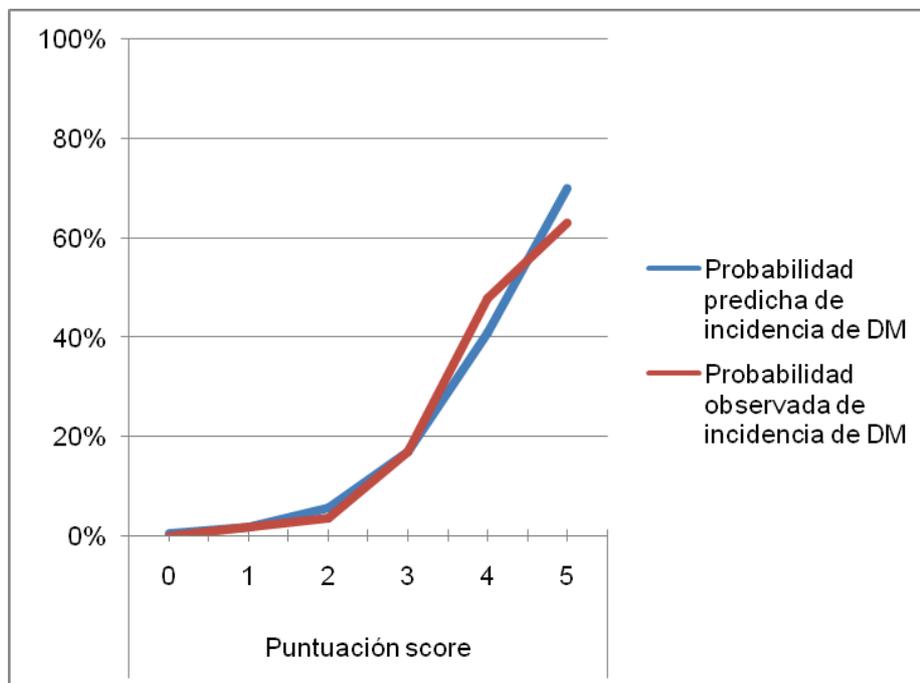


Figura 56: Estudio de la calibración del modelo de predicción de incidencia de DM.

5.2.- Predicción de la incidencia de diabetes mediante machine learning.

Se seleccionaron 20 variables importantes desde el punto de vista teórico para construir el modelo de riesgo mediante inteligencia artificial. Con respecto al estudio realizado a nivel basal el tratamiento con betabloqueantes, inhibidores de la aldosterona, los diuréticos y con estatinas fueron introducidos en el análisis por su posible efecto modulador en la aparición de nueva diabetes (figura 57).

VARIABLES CLÍNICAMENTE RELEVANTES	
Edad (años)	Beta-Bloqueantes
IMC (Kg/cm ²)	Inhibidores de la aldosterona
Glucemia basal (mg/dL)	Estatinas
Glucemia 2h (mg/dL)	Diuréticos
HbA1c (%)	Revascularización previa
HDL (mg/dL)	Síndrome metabólico
Triglicéridos (mg/dl)	Insulinorresistencia
Enfermedad vascular	Sexo
Hipertensión arterial	Filtrado glomerular (mL/min)
Historia familiar de DM	Enfermedad coronaria multivaso

Figura 57: Variables seleccionadas por su relación teórica o clínica con el desarrollo de DM.

Debido al elevado número de posibles variables explicativas frente al número de observaciones que se dispone para entrenar los modelos, se aplica el algoritmo Boruta estimado mediante el uso de 500 iteraciones. Boruta considera importantes 4 variables como la HbA1c, la glucosa a las 2 horas de la SOG, los triglicéridos y los antecedentes de enfermedad vascular que coinciden con las determinadas mediante el análisis multivariante de regresión logística. La figura recoge la distribución por importancia de las variables testadas.

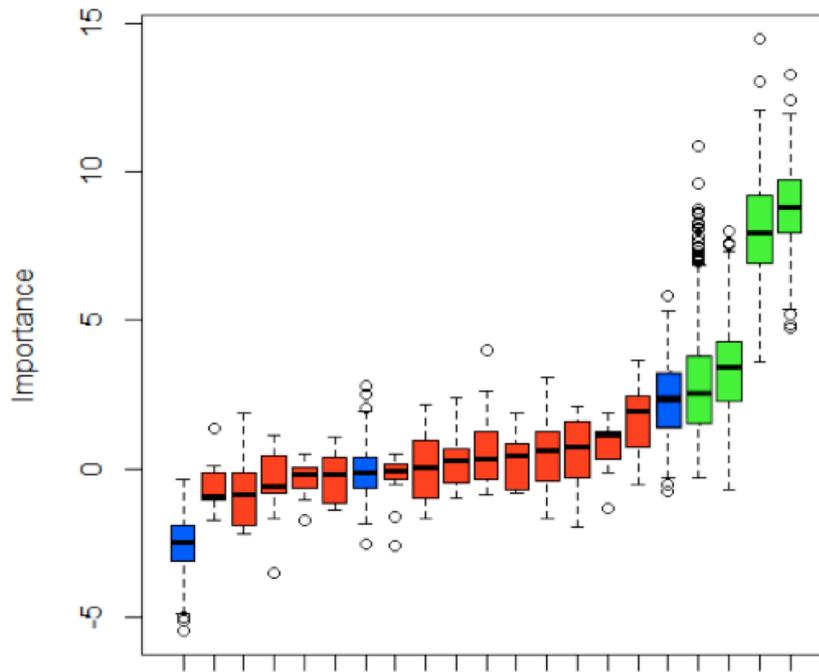


Figura 58: Representación grafica de las variables testadas por Boruta para el modelo de predicción de incidencia de DM.

La capacidad de predicción mas elevada después de aplicar varios algoritmos de inteligencia artificial se obtiene mediante Xtreme Gradient Boost con la siguiente sintaxis:

```
XGBoost (paquete xgb) nrounds = 50, max_depth = 3, eta = 0.3, gamma = 0,
colsample_bytree = 0.6, min_child_weight = 1
```

Se obtiene una curva ROC (grafica) con un AUC de 0,922 (IC 95% 0,843-0,999, $p < 0,001$) con una sensibilidad del 97,7%, especificidad 55,5%, y un índice de Youden de 0,532.

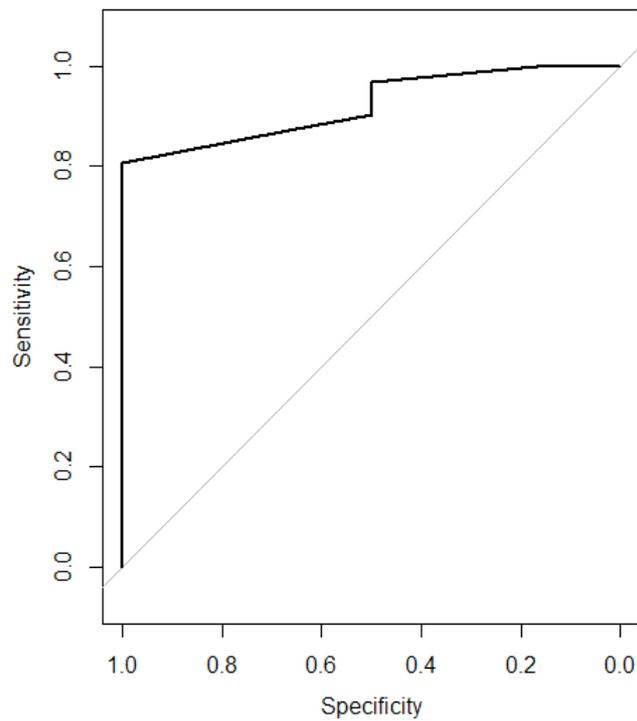


Figura 59: Curva ROC obtenida mediante XGBoost para predicción de incidencia de DM.

Random Forest (AUC 0,766. IC 95% 0,69-0,84), Generalized Additive Model (AUC 0,868 IC 95% 0,791- 0,945), MARSplines (AUC 0,82 IC 95% 0,751- 0,89) y otras técnicas de machine learning empleadas determinan un modelo con peor capacidad de predicción del efecto. Son similares o inferiores a la obtenida mediante regresión logística binaria con un AUC de 0,872 (IC 95% 0,811 a 0,933).

En la grafica se muestra una comparación del rendimiento ROC obtenido con los diferentes métodos de regresión.

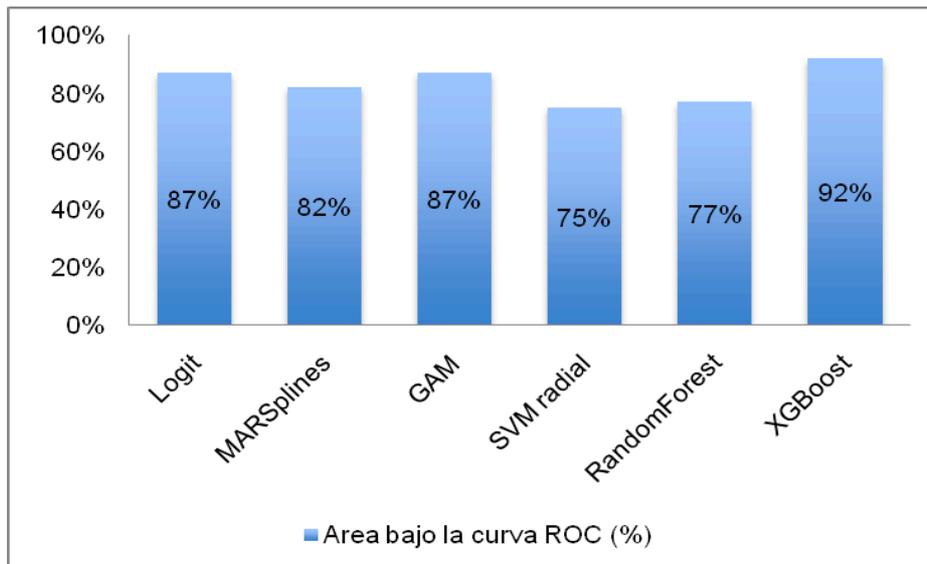


Figura 60: Porcentaje de AUC como medida del rendimiento de cada uno de los modelos de machine learning. Logit: regresión logística binaria. GAM: generalized additive model. SVM: support vector machine. XGBoost: extreme gradient boost.

V. DISCUSIÓN

5.1.- Abordaje diagnóstico de la diabetes en la enfermedad coronaria.

¿Debemos volver a las guías de 2007?

Las guías de práctica clínica internacionales respaldan el uso de tres métodos para identificar a pacientes con DM: la glucosa plasmática en ayunas (GB), glucemia tras 2 horas de una prueba de tolerancia a la glucosa (SOG) y hemoglobina glicosilada (HbA1c)¹⁻³.

En el año 2010 la ADA reconoció como nuevo criterio diagnóstico de diabetes una HbA1c \geq 6,5%⁴. La OMS incorporó el mismo criterio en 2011⁵. La inclusión de los niveles de HbA1c como criterio diagnóstico en pacientes con cardiopatía isquémica se extrapoló de registros poblacionales, aunque estos estudios no incluyeron una población de pacientes con EAC verificada⁶. Desde entonces un gran número de publicaciones han discutido las ventajas y limitaciones de la HbA1c para el diagnóstico de diabetes. Podemos encontrar puntos a favor como la comodidad para el paciente o su actual reproducibilidad. Entre las limitaciones están una baja sensibilidad, el coste económico o disponibilidad limitada de la prueba en ciertas regiones⁷⁻⁹.

El informe EUROASPIRE IV, el registro más grande que compara los tres métodos de detección de la disglucemia, demostró que la SOG es la prueba más sensible para el cribado de DM en EAC. Además la detección sólo con HbA1c hubiera dejado más del 80% de los pacientes con nueva diabetes sin diagnosticar¹⁰. Estos datos son similares a los encontrados en nuestro estudio en el que solamente 6 pacientes (un 8%) de 77 que presentan nueva diabetes fueron descubiertos por la HbA1c. Si añadimos la glucemia basal el porcentaje llega al 34% de todos los diabéticos.

En nuestro caso la mayoría de los pacientes con nueva diabetes se diagnosticaron al realizar la sobrecarga oral de glucosa (66%). Diferimos con el registro EUROASPIRE IV en el que la glucemia basal fue la técnica de screening que identifico más pacientes (el 75% de todos los diabéticos).

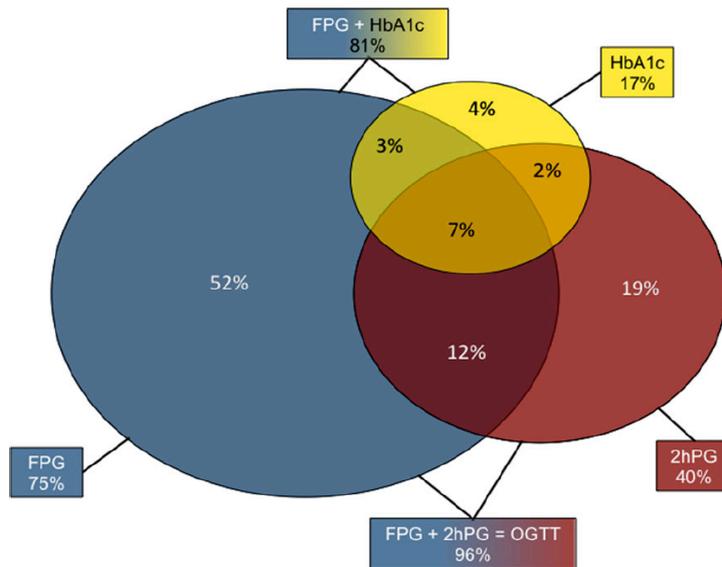


Figura 61: Proporción y superposición en el diagnóstico de DM según los diferentes métodos de cribado en el estudio EUROASPIRE IV.

El uso de la sobrecarga oral de glucosa supone un cambio significativo en la clasificación del estado glucometabólico en pacientes coronarios aumentando de manera importante el porcentaje de pacientes diagnosticados de nueva DM en nuestro estudio. La prevalencia sube del 8% (26 sujetos) de la población total (n=338) al 23%.

Otra diferencia de nuestro trabajo con el EUROASPIRE IV es que nuestra serie presenta menor prevalencia de prediabetes (36% vs 46% por GB+SOG o 33% vs 66% al utilizar la combinación GB+HbA1c).

Presentamos datos similares a, otros previamente publicados como, los del estudio de Batista et als donde se demuestra que aunque el uso de la HbA1c supone un aumento de las alteraciones del metabolismo del 15% su rentabilidad diagnóstica es inferior a la que se obtenía realizando SOG¹¹. Solo 5 casos nuevos de DM fueron diagnosticados añadiendo la HbA1c al método de cribado. Concuera con lo previamente reportado por nuestro grupo¹².

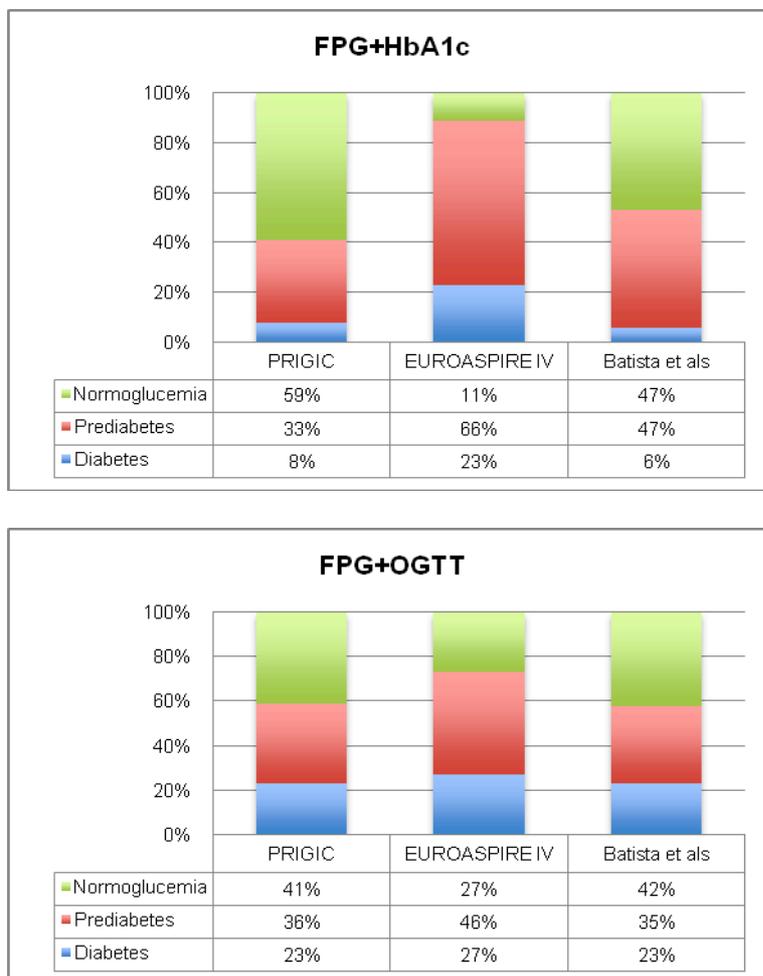


Figura 62: Comparación de el estado glucometabólico según los criterios diagnósticos (FPG+OGTT vs FPG+HbA1c). Se demuestra que en los tres estudios se diagnostican menos diabéticos con la estrategia de HbA1c. Sin embargo en el estudio EUROASPIRE hay más prediabéticos con este método. FPG: glucemia basal. OGTT: sobrecarga oral de glucosa.

Los puntos de corte utilizados para el diagnóstico de DM se basan en los niveles de GB y HbA1c asociados a un mayor riesgo de enfermedad microvascular. La enfermedad macrovascular no se tuvo en cuenta para la definición de estos criterios¹³. Deben analizarse además teniendo en cuenta que esta enfermedad macrovascular parece relacionarse principalmente con una menor sensibilidad a la insulina mientras que la enfermedad microvascular está asociada a la función disminuida de las células beta pancreáticas. La sensibilidad a la insulina se evalúa mejor mediante el uso de SOG ya que el estado postprandial requiere una liberación rápida y alta de insulina, que se asocia con un mayor riesgo de eventos macrovasculares. La insulinoresistencia es mal evaluada por la HbA1c, porque no permite estudiar estas fluctuaciones de glucemia posprandial típicas de estos pacientes¹⁴.

La realización de la SOG también permite una mejor identificación de pacientes con prediabetes¹. El diagnóstico temprano de esta alteración glucometabólica es importante porque permite intervenciones farmacológicas y de estilo de vida para prevenir o retrasar la progresión a la diabetes que reduce el riesgo de complicaciones macrovasculares¹⁵. De esta manera parece que el objetivo de buscar pacientes insulinoresistentes o prediabéticos avala también el uso de la SOG.

El elevado coste de la realización de la SOG ha sido uno de los argumentos en contra de su uso sistemático, sin embargo en estudios de coste-efectividad esto no ha sido demostrado. De hecho ya en 2004, Icks et al en el KORA Survey ponen de manifiesto que para el cribado poblacional la realización de la SOG sólo o junto a GB son los dos métodos menos costosos para los sistemas de salud. Sin embargo SOG deja aún un porcentaje relativamente

elevado de los individuos sin diagnosticar. La estrategia mas coste-efectiva (con un mayor numero de pacientes correctamente clasificados) es el uso conjunto de la SOG y la HbA1c¹⁶.

Una reciente publicación del Grupo Australiano para el Estudio de la Diabetes pone de manifiesto que no existen diferencias en coste si utilizamos como medio de screening la SOG (93,05\$ por test, coste total de 1.031 millones de dolares) o la HbA1c (90,9\$ y 1.008 millones). Se aumentaría el gasto si todos los pacientes de alto riesgo son sometidos a un programa intensivo de prevención. El uso de la SOG aumenta del 32% al 77%, entre los australianos mayores de 40 años, la población con beneficio potencial (figura 63). Sin embargo la intervención precoz en DM ha conseguido disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular¹⁷. El balance coste-beneficio es favorable como comprobamos en un estudio alemán donde el cribado de DM tipo 2 en la población general fue rentable (325,44 euros por QUALY) e incluso se observó ahorro de costes en el subgrupo con prediabetes y que fue tratado de manera preventiva¹⁸. Creemos que los programas de screening deben ser valorados por las autoridades sanitarias.

Screening scenario	Eligible population identified as high risk	Blood test	SDM	Eligible for prevention program	Population prevention potential	Number needed to treat to prevent 1 case of diabetes	Cost of screening per person	Cost per case of diabetes prevented ^d	Australian population aged ≥40 years ^e		
									Cost of screening	Cost of prevention program ^c	Cost of screening and prevention program
Blood test only FPG		100%	2.5%	11.2%	52%	6.4 ^a	\$83.80	\$2720 ^a	\$929 million	\$528 million	\$1457 million
								\$4080 ^b			
								\$8160 ^c			
OGTT		100%	4.3%	21.0%	76.5%	9.7 ^a	\$93.05	\$4123 ^a	\$1031 million	\$994 million	\$2025 million
								\$6205 ^b			
								\$12,410 ^c			
HbA1c		100%	0.8%	4.0%	32.2%	3.1 ^a	\$90.90	\$1318 ^a	\$1008 million	\$188 million	\$1196 million
								\$1955 ^b			
								\$3910 ^c			

Figura 63: Costes de los diferentes escenarios de detección para el programa de prevención de la diabetes mediante análisis de sangre

Además, otra cuestión importante es en qué momento realizar esta SOG. Como describimos en el capítulo de material y métodos, en nuestro trabajo, realizamos la prueba al menos 15 después del alta hospitalaria. Esto es de especial importancia en los pacientes con síndrome coronario agudo, el 76% de la muestra, para evitar el efecto del estrés sobre el metabolismo glucídico basal. Jiménez-Navarro et al demostraron la baja correlación de la SOG realizada en pacientes ingresados con síndromes coronarios agudos y la SOG 1 mes después del alta. La proporción de pacientes diabéticos bajó del 34% al 18% tras la segunda sobrecarga oral de glucosa¹⁹. Similares resultados se reportaron en un metaanálisis¹⁰ de quince estudios con 8.027 participantes (10 con SCA y 5 estudios no SCA) donde la sobrecarga oral de glucosa muestra una especificidad inferior en el diagnóstico de DM en SCA que en pacientes sin eventos agudos (0,86 [IC del 95%: 0,81-0,92] versus 0,95 [IC del 95%: 0,93-0,98], $p < 0,01$).

Las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre Diabetes, Prediabetes y Enfermedad Cardiovascular publicadas en el año 2013⁽³⁾ introdujeron un cambio relevante, en comparación con las recomendaciones anteriores, en cuanto al enfoque diagnóstico de los trastornos del metabolismo de la glucosa en pacientes con enfermedad coronaria: el diagnóstico debe basarse de manera inicial en los valores de la glucemia basal y en niveles de HbA1c. Sólo se debe realizar la sobrecarga oral de glucosa en casos dudosos, que al médico le parezcan de alto riesgo o de diagnóstico no concluyente. La identificación de estos pacientes no ha sido claramente definida³. Este cambio ha sido considerado sorprendente o controvertido por numerosos autores teniendo en cuenta que en las recomendaciones anteriores, basadas en los resultados del registro Euro Heart Survey on Diabetes, la realización de la SOG era un elemento crucial²¹.

Por el contrario, la American Diabetes Association (ADA) en sus recomendaciones de 2018 para la clasificación y el diagnóstico de DM no prioriza la HbA1c como la única herramienta de diagnóstico y recomiendan la realización de SOG. La ADA confirma que incluso aunque la HbA1c tiene varias ventajas en comparación con GB y SOG, éstas pueden ser compensadas por su menor sensibilidad¹. Así mismo, el uso de la HbA1c puede infradiagnosticar hasta un tercio menos que si utilizamos los criterios de glucosa. Reconocen las guías que los niveles de HbA1c representan una medida indirecta de los niveles promedio de glucosa en sangre y que por tanto otros factores que pueden afectar la glucación de la hemoglobina independientemente de la glucemia deben tenerse en cuenta. Estos pueden ser la edad, la raza y la presencia de anemia o hemoglobinopatías¹.

Nuestro grupo siempre ha defendido como método ideal para el cribaje de la DM en pacientes con enfermedad coronaria el uso sistemático de la SOG aunque es más molesta para el paciente, compleja logísticamente para los laboratorios de bioquímica o tenga problemas de reproducibilidad.

De todo esto, y apoyado además con los recientes resultados de EUROASPIRE IV, podemos concluir que las recomendaciones para un diagnóstico exacto del estado glucometabólico en pacientes con enfermedad deberían extender el uso universal de la SOG a todos los pacientes que no presenten el diagnóstico de DM mediante GB o HbA1c. En pacientes con síndrome coronario agudo se debe realizar un cribado inicial con HbA1c, cuyos valores no están influenciados por la situación de estrés, y GB. Posteriormente deben ser citados unas 2-3 semanas después del alta hospitalaria para la realización de SOG. Sin embargo estas condiciones o recomendaciones ideales distan de la práctica real

5.2.- ¿Qué aportan nuestros modelos de riesgo?

El uso de la SOG no está generalizado entre los cardiólogos para determinar el estado glucometabólico de los pacientes con EAC. Quizás en cumplimiento de las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología o quizás por diferentes razones esgrimidas, como son un supuesto coste elevado, la posible variabilidad clínica o una fiabilidad no uniforme⁷⁻⁹. En este contexto han aflorado numerosos algoritmos diagnósticos o scores de riesgo que pretenden identificar una población de alto riesgo con el objetivo de optimizar el uso de la SOG²².

En esta tesis doctoral se propone un modelo para el estudio de la prevalencia de DM oculta obtenido mediante estadística clásica o inteligencia artificial, y otro que relaciona la incidencia de nueva DM a tres años con variables predictoras basales.

En ambos scores de riesgo los parametros que se asocian con el estado glucometabolico (GB y HbA1c) son los de mayor peso estadístico. Además, cuando estas variables se dicotomizan los puntos de corte (GB \geq 100 mg/dL y HbA1c $>$ 5,5%) coinciden con los que en las diferentes recomendaciones internacionales equivalen a la prediabetes¹. Se pone así de manifiesto un grupo de riesgo en el que se ha demostrado un peor pronóstico a nivel cardiovascular.

El estudio Whitehall mostró que el riesgo de enfermedad cardiovascular casi se duplicó en pacientes con IG en comparación con aquellos con tolerancia a la glucosa normal²³. También existe una relacion directa entre IG y la incidencia de EAC y mortalidad por ECV durante los 23 años de seguimiento en el Programa Honolulu Heart ²⁴. Avalando estos datos, un metanálisis de 95,783 sujetos seguidos más de 12 años, demostró que valores de GB de 110 mg/dL conllevan

un aumento del riesgo relativo de eventos CV de 1,33 (IC 95% 1.06-1.67) en comparación con la glucosa de referencia de 75 mg/dL. El valor umbral para IG (140 mg/dL tras 2-horas post-SOG) también se asoció con un riesgo relativo de eventos isquémicos de 1.58 (IC95%: 1.19-2.10)²⁵.

La identificación y posterior inclusión en programas de prevención ha sido asociada con una mejoría del mal pronóstico que presenta este grupo de pacientes con alteración intermedia del metabolismo glucídico. Y a una reducción de la progresión a diabetes. Así en el Diabetes Prevention Program Outcomes study se consiguió revertir hasta niveles normales el metabolismo de la glucosa y esto se asociaba a un menor riesgo cardiovascular²⁶. En el estudio chino Da Qing Diabetes Prevention Study se confirman estos resultados con una menor mortalidad cardiovascular en los prediabéticos del grupo de intervención (OR 0,59, IC95% 0,36–0,96; 0,033)²⁷.

5.2.1.- Modelos de riesgo para diabetes oculta.

En el estudio de la prevalencia de DM no diagnosticada u oculta establecimos un score mediante la utilización de variables clínicas y analíticas.

La selección de variables independientes o predictores importantes del efecto fue similar con los dos métodos estadísticos (figura 64) aunque se dicotomizaron en la regresión logística.

Selección de predictores por regresión logística	VARIABLES IMPORTANTES según inteligencia artificial
Edad > 65 años	Edad (años)
Glucemia basal \geq 100 mg/dL	Glucemia basal (mg/dL)
Enfermedad vascular	Enfermedad vascular
HbA1c > 5,5	HbA1c (%)
Disfunción ventricular	Filtrado glomerular (mL/min/ LDL colesterol (mg/dL)

Figura 64: Factores predictores en los modelos de regresión logística y machine learning para la prevalencia de DM oculta.

Una diferencia entre ambos es que el modelo computacional incluye los niveles de LDLc, el filtrado glomerular y la presencia de antecedentes familiares de DM, aunque ésta es una exposición menos relevante. El score clásico presenta otra variable distintiva que es la disfunción ventricular. Esta disparidad en las variables seleccionadas puede llegar a tener relevancia clínica. Cuando se establece el riesgo, no solo importa el global asociado al modelo general sino también el que aportan individualmente los marcadores de riesgo que lo componen²⁸.

Es clara la asociación de la edad con la presencia de insulinoresistencia, lo que relaciona la edad avanzada con la aparición de diabetes.

La presencia de enfermedad cardiovascular previa orienta a que muchos pacientes diabéticos ya han sufrido eventos o complicaciones no cardíacas antes del diagnóstico. La asociación de la diabetes con la enfermedad vascular periférica es muy robusta, sólo superada por el tabaco como factor de riesgo con un odds ratio mayor²⁹.

En pacientes con DM tipo 2, la insulinoresistencia predispone a una alteración de la función y la estructura miocárdicas. La hiperglucemia contribuye a estas alteraciones a través de la acumulación de radicales libres de oxígeno. Se afecta la microcirculación coronaria y, se desarrolla hipertrofia y fibrosis. Finalmente se produce rigidez y disfunción ventricular³⁰. Muchos pacientes presentan así una baja fracción de eyección sin haber sufrido eventos isquémicos agudos previos³¹. Antidiabéticos como Empaglifozina y Canaglifozina mejoran la función cardíaca en estudios in-vitro y han conseguido reducir los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca en ensayos clínicos aleatorizados^{32,33}. Se pone así de manifiesto la relación entre la función ventricular y la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

El modelo por regresión logística presenta un AUC 0,801 (IC 95% 0,738-0,864), $p < 0,001$. La creación de un score de riesgo mediante puntuación simplifica su interpretación. Existe un aumento de probabilidad de diabetes en los pacientes con un score más elevado. Además, la inclusión de variables clínicas de uso habitual facilita su aplicabilidad²⁸.

Como se comento en el apartado de resultados, la puntuación score=2 es la de mayor índice de Youden. Es un punto de elevada sensibilidad (87%) y VPN (95%). La SOG es una prueba no invasiva y con implicaciones en cuanto al posible cambio de tratamiento de los nuevos pacientes diabéticos¹. Si proponemos que sea realizada en todos los pacientes con score \geq 2 someteríamos a la SOG a 154 pacientes (48%) del total de la muestra (318 sin DM tras realizar glucemia basal o HbA1c), pero sólo dejaríamos de diagnosticar como diabéticos a 7 (13%) de 51.

Nuestro modelo para diabetes oculta presenta una precisión diagnóstica similar a otros que podemos encontrar en la literatura. Noble et als, en una excelente revisión, compararon 94 scores de riesgo para el diagnóstico de diabetes en la población general. Sin embargo sólo 7 son aplicables según los autores a la práctica clínica. El AUC de estos varía entre 0,78-0,85. Una particularidad de todos estos estudios previamente publicados es que no han sido comprobados en pacientes con enfermedad cardiovascular²².

Score/study name, country, reference	Risk factors included in score	AUROC	Calibration	External validation		
				Year, country	AUROC	Calibration
ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), Germany, Schmidt 2005 ⁴⁶	Age, ethnicity, waist circumference, height, systolic blood pressure, family history of diabetes, fasting plasma glucose levels, triglyceride levels, high density lipoprotein cholesterol levels	0.80	NS	2010, ¹⁹ USA	0.84	Hosmer-Lemeshow P<0.001, after recalibration P>0.10
Ausdrisk, Australia, Chen 2010 ³⁷	Age, sex, ethnicity, parental history of diabetes, history of high blood glucose, use of antihypertensive drugs, smoking, physical inactivity, waist circumference	0.78	Hosmer-Lemeshow P=0.85	Not externally validated but has been studied as part of an intervention to improve outcomes ³⁷		
Cambridge risk score, UK, Rahman 2008 ⁵³	Age, sex, use of current corticosteroids, use of antihypertensive drugs, family history of diabetes, body mass index, smoking	0.74 with threshold of 0.38	NS	2010, ¹⁰ UK*	0.72	Hosmer-Lemeshow P=0.77
FINDRISC, Finland, Lindstrom 2003 ⁵⁸	Age, body mass index, waist circumference, use of antihypertensive drugs, history of high blood glucose, physical inactivity, daily consumption of vegetables, fruits, and berries	0.85	NS	2010, ⁵³ Holland, Denmark, Sweden, UK, Australia*	0.76	Hosmer-Lemeshow P=0.27
Framingham Offspring Study, USA, Wilson 2007 ⁵¹	Fasting plasma glucose levels, body mass index, high density lipoprotein cholesterol levels, parental history of diabetes, triglyceride levels, blood pressure	0.85	NS	2010, ¹⁹ USA	0.78	Hosmer-Lemeshow P<0.001, after recalibration P>0.10
San Antonio risk score, clinical model, USA, Stern 2002 ⁴⁹	Age, sex, ethnicity, fasting plasma glucose levels, systolic blood pressure, high density lipoprotein cholesterol levels, body mass index, family history of diabetes in first degree relative	0.84	Hosmer-Lemeshow P>0.2	2010, ¹⁹ USA; 2010, ⁵⁵ Iran*; 2010, ¹⁰ UK*; 2010, ⁵⁶ Iran*	0.83; 0.83; 0.78; 0.78	Hosmer-Lemeshow P<0.001, after recalibration P>0.10; Hosmer-Lemeshow P≤0.001, after recalibration P=0.131; Hosmer-Lemeshow P=0.42; Hosmer-Lemeshow P=0.264
QDScore, UK, Hippisley-Cox 2009 ³	Age, sex, ethnicity, body mass index, smoking, family history of diabetes, Townsend deprivation score, treated hypertension, cardiovascular disease, current use of corticosteroids	0.83 men, 0.85 women	Brier score: 0.078 men, 0.058 women	2011, ⁵⁷ UK	0.80 men, 0.81 women	Brier score: 0.053 men, 0.041 women

Figura 65: Características de los scores de riesgo de DM en población general.

Tras la aplicación de varias técnicas de inteligencia artificial obtuvimos una precisión más alta con Random Forest. El AUC es de 0.840 (IC 95%) p<0,001. Sensibilidad del 91% y Especificidad 63%.

La interpretación de los modelos de riesgo obtenidos mediante algoritmos de inteligencia artificial es más difícil para el clínico. La probabilidad del evento no aumenta de manera lineal a la exposición (por ejemplo: el riesgo de morir aumenta con la edad), ni tampoco con el odds ratio de una característica (la probabilidad de ictus es mayor en pacientes hipertensos). Además no es posible obtener un score manualmente sumando los factores de riesgo presentes³⁴. La clasificación individual según el riesgo se obtiene mediante una aplicación informática que incorpore el algoritmo de machine learning. Una simplificación práctica consiste en clasificar como de alto riesgo aquellos que presentan una probabilidad de diabetes superior a la determinada por el punto de mayor rentabilidad diagnóstica (índice de Youden) del modelo, como se detalla gráficamente en la figura.

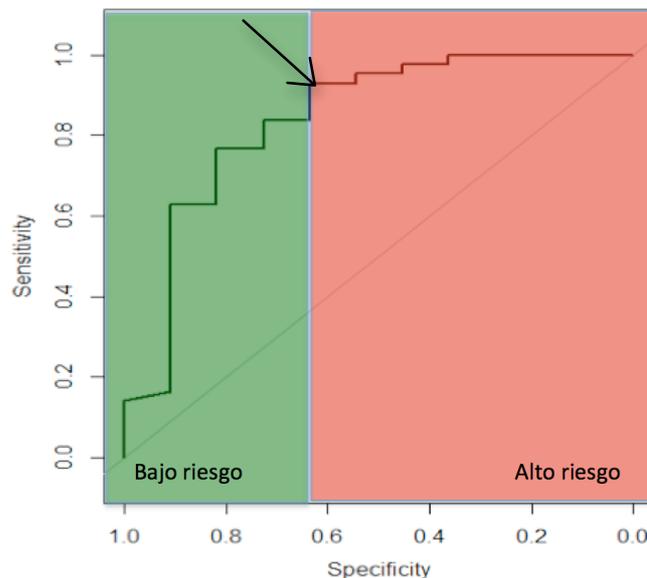


Figura 66: Curva ROC del modelo Random Forest señalando punto de corte de bajo y alto riesgo.

Según nuestro conocimiento este es el primer estudio en que se aplican técnicas de inteligencia artificial para screening de DM en la población con enfermedad coronaria establecida y que lo hace recogiendo datos de manera prospectiva. La mayoría de los trabajos publicados se basan en la recolección de variables incluidas en los historiales médicos o bases de datos creadas para otros objetivos. En ninguno realizan SOG de glucosa para el diagnóstico certero de DM³⁵⁻³⁷. Las recientes publicaciones en este campo utilizan uno o dos métodos de machine learning para la predicción del evento clínico^{35,36}, sin embargo en esta tesis doctoral se evalúan varios algoritmos: los más empleados en predicción de riesgo en medicina y extendidos entre los investigadores³⁸. Una de las limitaciones que presentamos es el relativo pequeño tamaño muestral en relación con otros previamente publicados. Sin embargo la posibilidad de realizar análisis con pocos sujetos es una de las ventajas que aporta la inteligencia artificial frente a la regresión logística clásica^{34,36}.

Anderson et cols analizaron de manera retrospectiva las historias clínicas de 24.331 pacientes y aplicaron el método Reverse Engineering and Forward Simulation (REFS) para detección de diabetes. Su modelo que incluía variables como los triglicéridos, la presión arterial, los niveles de glucosa o factores socioeconómicos presentaba un AUC de 0,76, y fue testado en una cohorte de validación con buen resultado (AUC=0,78). Alguna de las variables que proponen como significativas también han sido relevantes en nuestros análisis. Una de las mayores limitaciones que describen los autores es que algunas variables (antecedentes de familiares de diabetes, hábitos de vida) están recogidas en pocos pacientes de la población³⁵.

En un análisis a posteriori de los 5.301 participantes del Jackson Heart Study, registro de factores de riesgo en afroamericanos, el algoritmo Random Forest (AUC=0,82) no mejora la capacidad diagnóstica de la regresión logística (AUC=0,82) para diabetes. En nuestro trabajo las técnicas de machine learning son más precisas que la estadística clásica, quizás en relación al menor tamaño muestral como se ha comentado previamente. De hecho los autores exponen como al aumentar el tamaño de la muestra se produce un aumento de la precisión del modelo de regresión logística, mientras que el RandomForest mantiene un poder diagnóstico estable³⁶.

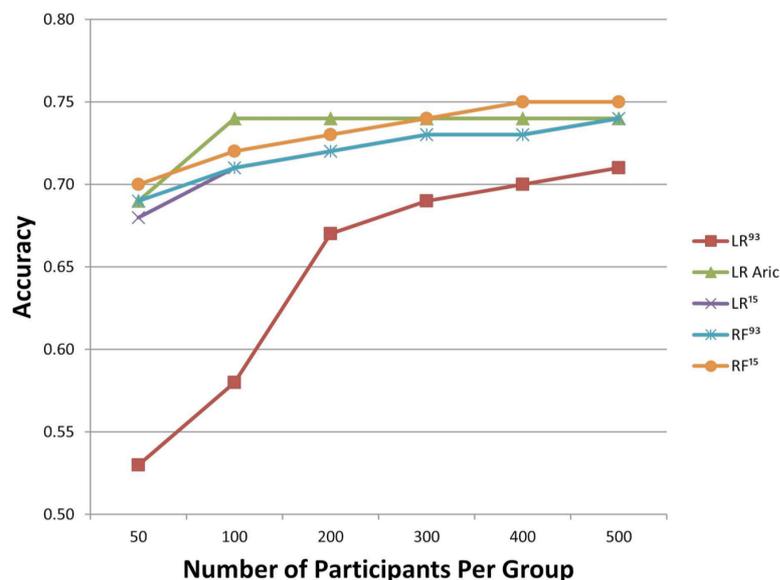


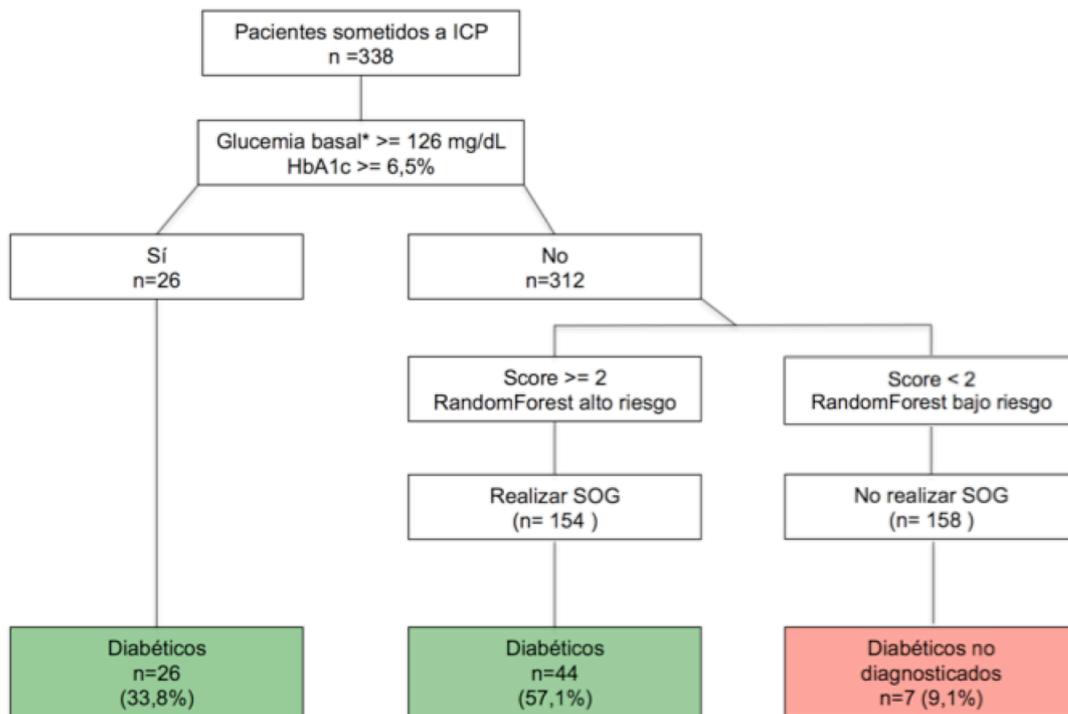
Figura 67: Relación entre la precisión y el tamaño muestral. LF: regresión logística. RF: Random Forest.

Mediante el uso de los datos de 32.555 pacientes, libres de enfermedad arterial coronaria o insuficiencia cardiaca, incluidos en el Henry Ford Exercise Testing (FIT) project se estudiaron 62 variables como predictores de diabetes. Se clasificaron en cuatro categorías: características demográficas, historial de le enfermedad, historial de uso de medicamentos y signos de la prueba de estrés³⁷.

Se utilizó una técnica de ensamblaje, similar a la utilizada en nuestro trabajo, para comprobar los siguientes algoritmos: Naïve Bayes Tree, RandomForest y Logistic Model Tree. Con un área bajo la curva entre 0,645-0,683 los modelos presentan una baja capacidad para predecir la DM, muy inferior a la que muestran nuestros resultados.

5.2.2.- Propuesta de un algoritmo diagnóstico basada en los modelos de diabetes oculta.

Debemos recordar, en este punto, que nuestros modelos se delimitan al diagnóstico de DM oculta en la muestra de 312 pacientes que no fueron clasificados como diabéticos mediante uso de glucosa basal (20 pacientes) o HbA1c (6 pacientes). Sin embargo, lo verdaderamente interesante es aplicar nuestros scores al cribado de DM de toda la población a estudio (n=338). Para lo cual proponemos el siguiente algoritmo diagnóstico:



* En pacientes con SCA la glucemia basal no debe realizarse en el momento agudo. Se recomienda hacer la SOG a las 2-3 semanas del alta.

Figura 68: Algoritmo diagnóstico de DM en pacientes con enfermedad coronaria basado en nuestros modelos de riesgo.

Presenta una sensibilidad del 91% y una especificidad del 58%, VPN 96% y VPP 39% . El AUC es de 0,854 (IC 95% 0,804-0,904), $p < 0,001$.

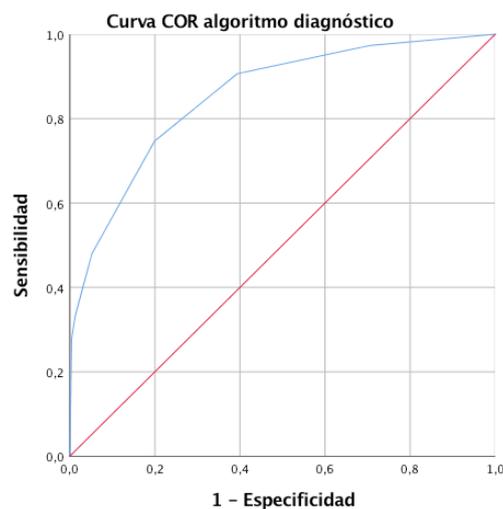


Figura 69: Curva COR del algoritmo para prevalencia de DM

La mayor limitación es la falta de validación externa. Aunque el modelo de riesgo para predicción de diabetes oculta ya fue testado por nuestro grupo en otra cohorte de validación con buen resultado (AUC 0,84 IC95% 0,74-0,95. $p < 0,001$)³⁹, es necesario repetir el reclutamiento de nuevos pacientes para comprobar la fiabilidad del algoritmo global.

En pacientes con enfermedad coronaria, una reciente publicación plantea la realización de una SOG adicional a todos los pacientes con un FINDRISC de alto riesgo (>14 puntos), y en los que la glucemia basal o la HbA1c no era diagnósticas de DM. Esta estrategia consigue encontrar un 17% más de pacientes con DM a expensas de realizar la SOG a un 30% de la población. Presenta una sensibilidad (83%), un poco menor a nuestro estudio, y un VPN del 97%⁶.

Gyberg et als establecen un algoritmo basado en el uso de la glucemia basal, la HbA1c y la SOG estándar de 2 horas limitada a los pacientes en los que el test 1-hora-post-SOG no fuera concluyente. Con una sensibilidad y especificidad del 82%, un VPN del 97% y un AUC 0.90 (IC95% 0.87 a 0.92) , $p > 0,001$ concluyen que este método, que produce ahorro de tiempo, es útil y puede aplicarse clínicamente para detectar o excluir DM con precisión adecuada en pacientes con enfermedad coronaria⁴⁰. En comparación con nuestro score, no incluyen variables clínicas, sólo la posibilidad de acortar el tiempo de SOG. Se exigió formación centralizada al personal que realizaba la extracción de sangre y las mediciones de glucosa. Todos los centros utilizaron el mismo equipo analizador. Son dos importantes limitaciones porque supone unas necesidades logísticas similares a una SOG estándar de dos horas.

	Sensibilidad	VPN	AUC (IC 95%)
Batista et als	87%	97%	No reportada
Gyberg et als	82%	97%	0,90 (0,87-0,92)
PRIGIC	91%	95%	0,854 (0,804-0,904)

Figura 70: Comparación de la precisión diagnóstica de los diferentes algoritmos.

5.2.3.- Scores de incidencia de diabetes. Una oportunidad para la prevención secundaria.

Reportamos una incidencia de DM en pacientes con enfermedad coronaria de 43,6 casos/1000 pacientes-año (IC 95% 26,8 a 60,4). No existen muchas publicaciones sobre incidencia de DM en pacientes con enfermedad coronaria. Arora et als describieron la alta incidencia de DM durante el seguimiento en pacientes sometidos a cirugía cardiaca que no eran diabéticos pero presentaban hiperglucemia de estrés postoperatorio⁴¹.

La búsqueda sistemática de DM, como la realizada en nuestro estudio, no es frecuente. Sólo con el estudio de la glucemia basal y la historia clínica se ha descrito una incidencia de 37 casos/1000 personas/año en una población italiana de paciente con IAM⁴². También presentan alta probabilidad de desarrollar diabetes otros grupos de riesgo como los pacientes con enfermedad renal crónica, en los que recientemente se ha descrito una incidencia en torno a 20 casos/1000 personas/año. La incidencia fue mayor en aquellos con múltiples factores de riesgo cardiovascular o aterosclerosis establecida⁴³.

Nuestros modelos presentan un elevado AUC (figura 71). Ambos continen las mismas variables predictoras, seleccionadas por regresión

logística o el algoritmo Boruta: Glucemia basal, HbA1c, enfermedad vascular y los niveles de triglicéridos.

La hipertrigliceridemia es una característica fundamental de la llamada dislipemia aterogénica, descrita en la introducción. Se ha relacionado con la diabetes y la morbi-mortalidad cardiovascular. En el estudio longitudinal ULSAM, realizado en hombre adultos de la region de Uppsala, se investigaron 770 hombres que habían participado en una encuesta de salud 20 años antes y se determinó su sensibilidad a la insulina. El HDL-C bajo y los triglicéridos son a largo plazo predictores de baja sensibilidad a la insulina. Después de ajustar el IMC como un factor de confusión, sólo los niveles bajos de HDL-C seguían siendo predictor independiente de insulinoresistencia. Otros estudios longitudinales muestran que la hipertrigliceridemia, los niveles bajos de HDL-C y/o el índice sérico de triglicéridos/HDL-C pueden predecir el riesgo futuro de desarrollar DM tipo 2⁴⁴⁻⁴⁶.

	AUC (IC95%)
Regresión Logística	0,872 (IC 95% 0,811 a 0,933, p=0,0001)
Extreme Gradient Boost	0,922 (IC 95% -, p<0,001)

Figura 71: Area bajo la curva (AUC) de los modelos de incidencia de DM.

El modelo Extreme Gradiente Boost y la puntuación del score ≥ 4 puntos indentifican pacientes de alto riesgo (probabilidad de nueva diabetes superior al 40%). Como se ha descrito previamente, en éstos puede evitarse la progresión a DM y con ello conseguir una mejoría del pronóstico cardiovascular²⁶⁻²⁷.

¿Y como debemos tratar a estos pacientes de alto riesgo?.

Ensayos como ACCORD o ADVANCE no han mostrado reducción en los eventos cardiovasculares con el control intensivo de la glucemia, ya que estos parecen estar más relacionados con la insulinoresistencia que con los niveles de glucosa^{47,48}. Sin embargo es claro que el control de otros factores de riesgo, la bajada de peso, la dieta cardiosaludable y el ejercicio físico logran reducir la morbi-mortalidad cardíaca y evitar la progresión de la DM. En el estudio STENO, 160 pacientes diabéticos con microalbuminuria (edad media 55,1 años, 5,5 años de evolución de diabetes) se randomizaron a un tratamiento intensivo vs convencional. Durante el seguimiento a largo plazo queda claro el descenso de eventos CV con la intervención (OR 0,47 (IC 95%0,22-0,74), p=0,01)⁴⁹. Una reciente publicación ha puesto de manifiesto como el aumento de la actividad física disminuye el riesgo de progresión a diabetes. El incremento de 2.000 pasos diarios medidos con un podómetro, se asoció con un riesgo 5,5% menor de progresión a la diabetes (OR 0,95; IC del 95%: 0,92 -0,97)⁵⁰. Nuestro grupo previamente ha publicado como un programa específico de prevención secundaria puede mejorar el control de factores de riesgo, incrementar el uso de fármacos como las estatinas o disminuir la prevalencia de síndrome metabólico en la población coronaria. Esto revierte en menor número de eventos isquémicos en el grupo de intervención (el 9,2 frente al 18,2%; p = 0,023)⁵¹.

Proponemos incluir a los pacientes, que nuestros scores determinen como de alto riesgo, en un programa de intervención multidisciplinar que incluya rehabilitación cardíaca, aumento de la actividad física, control estricto de factores de riesgo, educación para la diabetes, etc. Su beneficio debe ser evaluado de manera prospectiva.

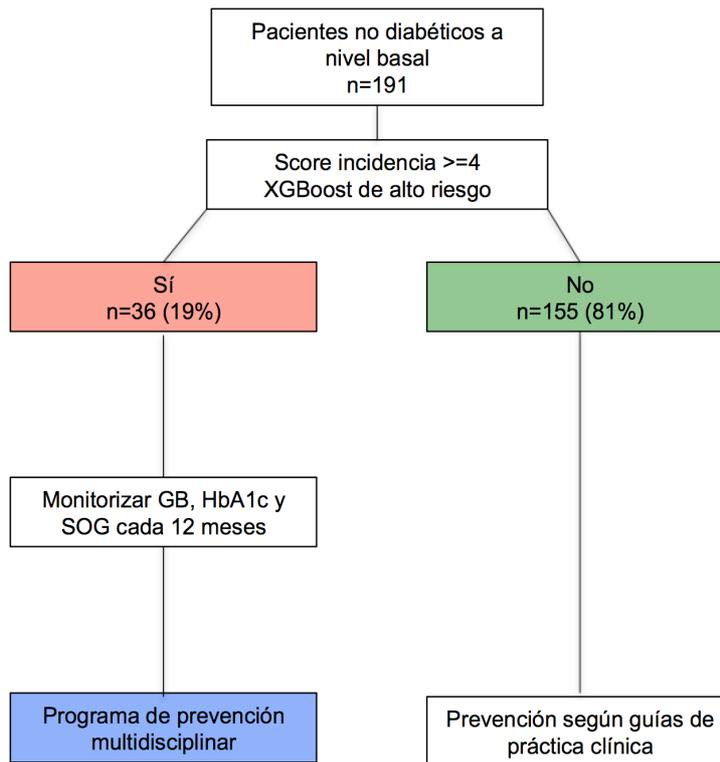


Figura 72: Posible programa de seguimiento en pacientes de alto riesgo.

Con un planteamiento similar el estudio ADDITION, realizado en población sana, identifican a todos los individuos con HbA1c entre 6%-6,4% que presenten un alto riesgo cardiovascular (SCORE \geq 5) como susceptibles de incluirlos en un programa de prevención⁵². No llevaron a cabo la intervención. Posteriormente encontraron un exceso de mortalidad cardiovascular en estos pacientes comparado con los que tienen HbA1c $<$ 6%, y similar a los diabéticos establecidos. Los pacientes prediabéticos estaban peor tratados que aquellos con la HbA1c $>$ 6,5%⁵³. Pusieron de manifiesto como en pacientes diabéticos se implementan las medidas de prevención y sin embargo la prediabetes no es percibida muchas veces como una situación de alto riesgo.

5.3.- Insulinorresistencia y síndrome metabólico: marcadores de riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular.

Describimos una prevalencia de síndrome metabólico (SM) entre el 50-60% en nuestra población. Hasta un 34% de los pacientes sometidos a intervencionismo presentaban insulinorresistencia medida por HOMA o índice de QUICKI. Se ha postulado que la insulinorresistencia describe un grupo de alteraciones que ocurren más comúnmente en individuos resistentes a la insulina o hiperinsulinémicos. La resistencia a la insulina, no es una enfermedad en sí misma, sino una anomalía fisiopatológica que aumenta la probabilidad de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, esteatosis hepática, hipertensión e incluso cáncer. El SM como entidad clínica tiene el objetivo de ser una herramienta clínica que pueda identificar individuos presuntamente insulinorresistentes y con mayor riesgo de ECV. No todos los pacientes con síndrome metabólico presentan baja sensibilidad a insulina⁵⁴. Esto podría explicar por qué en nuestro estudio la probabilidad de SM es superior a la de insulinorresistencia.

Un reciente trabajo estima la prevalencia de SM en pacientes con enfermedad coronaria, usando criterios ATP-III en 47% (IC 95% 43,6-50,9)⁵⁵. Es similar a la encontrada por nuestro grupo. Aunque no existen diferencias significativas, la menor proporción de SM puede deberse a que este trabajo se realizó en paciente estables frente a una población con alto índice de síndrome coronario agudo (76%) como ocurre en nuestro trabajo. El SCA se ha relacionado con el síndrome metabólico. Milonis et als describieron como la prevalencia de

SM es significativamente mayor en el grupo de pacientes con primer episodio de SCA en comparación con el grupo de control (40,4% frente al 23,5%, $p = 0,003$)⁵⁶.

Se ha especulado si la prevalencia de SM varia según los criterios empleados. En nuestro trabajo hay una prevalencia superior utilizando los criterios de la OMS, menos estrictos que los de la IDF y el panel ATP-III en cuanto a la definición de obesidad abdominal (figura 34).

Criterio diagnóstico empleado	Prevalencia (%)	IC 95%
ATP-III	50,9	45,7-56,34
IDF	59,8	54,66-65,14
OMS	50	44,6-55,39

Figura 34: Prevalencia de SM según el criterio diagnóstico utilizado.

Un estudio portugués también reporta diferencias de prevalencia según la definición utilizada en pacientes sometidos a coraanriografía electiva . 39.3% según criterios ATP III, 53.8% (IDF) y 48.4% (AHA)⁵⁷. Un alta prevalencia (70-75%) pero sin diferencias entre criterios fue descrita por et als en mujeres con enfermedad coronaria⁵⁸.

En el San Antonio Heart Study el síndrome metabólico se relaciona con la incidencia de DM (OR 3.30, IC 95% 2.27-4.80)⁵⁹ de manera similar a como ocurre en los datos aquí referidos. El odds ratio, según la definición de SM empleada, está entre 3,3-5,8 para la prevalencia de DM y 4,1-6,6 para el desarrollo de DM a tres años. La probabilidad de DM aumenta de manera paralela al número de componentes del SM, poniendo de manifiesto, como previamente hemos descrito,

que el SM sirve para identificar pacientes con insulinoresistencia y esta es precursora de DM⁵⁴.

Describimos como no todos los pacientes que cumplen criterios de SM son insulinoresistentes y como la insulinoresistencia es factor predictor independiente de DM: presencia de DM oculta [OR 2,77 (IC 95% 1,58-4,86), $p < 0,001$, AUC 0,637] e incidencia [OR 2,56 (IC 95% 1,39-4,71), $p = 0,003$, AUC 0,624].

En el Verona Diabetes Complication Study la insulino resistencia se asociaba a la diabetes y aumentaba el riesgo de un combinado de eventos cardiovasculares (coronarios, cerebrales o periféricos) con un OR 1.56 (95% IC 1.14-2.12, $p < 0,001$)⁶⁰. Similares resultados podemos ver en el San Antonio Heart Study⁶¹.

Datos no publicados del seguimiento de nuestros pacientes también evidencian la importancia de la insulinoresistencia en el pronóstico cardiovascular. Para un end-point combinado que incluye mortalidad, infarto no fatal, necesidad de nueva revascularización e ictus isquémico aumenta el riesgo con un OR 2,1 (IC95% 1,075-4,1, $p = 0,03$) en el análisis multivariante.

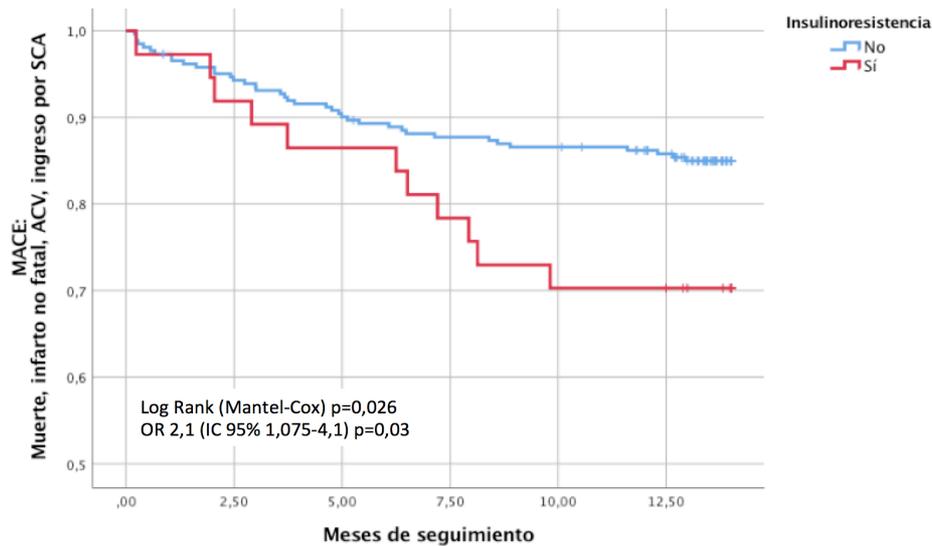


Figura 73: Eventos cardiovasculares en relación con la insulinresistencia.

En nuestra población de pacientes coronarios sin diabetes previa el HOMA ($r^2=0,98$ $p<0,001$) y el índice QUICKI ($r^2= -0,98$ $p<0,001$) se correlacionan con la insulinemia y no con la glucemia basal o la glucemia 2h-post-SOG. Se comprueba así el hecho de que en las primeras fases de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado la hiperinsulinemia es capaz de mantener niveles normales de glucemia⁶². Para reducir eventos cardiovasculares futuros no debemos controlar de manera intensiva los niveles de glucosa sino las alteraciones que subyacen⁴⁷⁻

5.4.- Discusión sobre metodología: Regresión logística vs Machine Learning.

En esta tesis doctoral se realiza además la comparación de dos métodos de regresión o clasificación: La propuesta por la estadística clásica, para la presencia o no de diabetes, representada por la regresión logística y los algoritmos que englobamos dentro de la inteligencia artificial³⁴.

Muchos autores plantean que la IA puede llegar a sustituir las técnicas más empleadas en la estimación del riesgo en biomedicina. En los últimos años ha aumentado de manera exponencial el número de publicaciones en este campo. En una excelente revisión Contreras et al. muestran las diferentes aplicaciones que la IA tiene dentro del estudio de la DM: screening y diagnóstico, complicaciones, control glucémico, respuesta a tratamientos, etc⁶³.

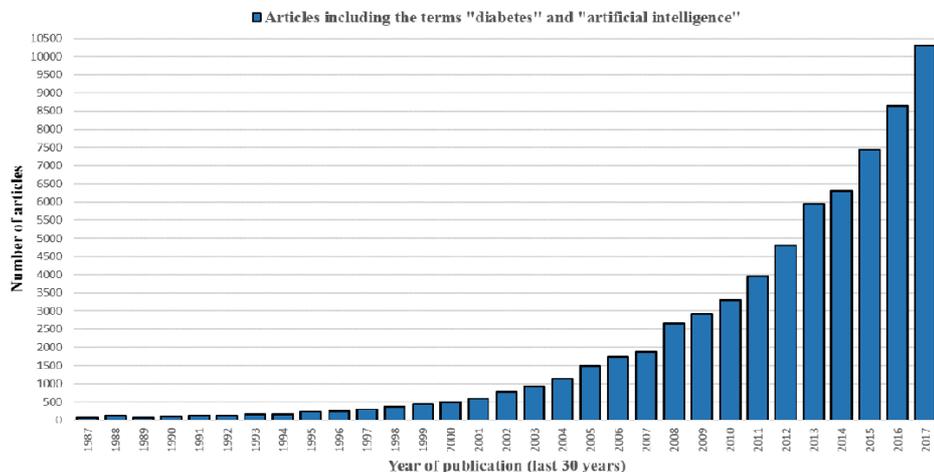


Figura 74: Publicaciones con el término inteligencia artificial y diabetes en los últimos años.

Alguna de las supuestas diferencias y ventajas de la IA pueden ser analizadas de los métodos empleados en esta tesis:

a) Los fundamentos de la estadística clásica se basan en la inferencia, sin embargo la inteligencia artificial mediante la representación algorítmica de la estructura de los datos realiza clasificación (diabetes si/no) o predice un parámetro continuo (glucemia)⁶⁴.

b) *Suprime la posibilidad de interacción.* Ocurre interacción entre variables cuando la relación de una de ellas con el efecto (por ejemplo: los triglicéridos con la diabetes) depende de los niveles de la otra (perímetro abdominal). Otro autores se refieren a este problema como colinearidad o falta de independencia de las observaciones. La interacción disminuye la calidad del modelo. En estadística inferencial clásica se asume que no existe interacción⁶⁴. Las técnicas de regresión logística intentan, muchas veces sin éxito, suprimir ésta mediante la búsqueda y control de factores de confusión-interacción; o el análisis multivariante. El machine learning consigue suprimir la interacción o heterogenicidad no haciendo asunciones sobre la distribución de los datos y no estableciendo hipótesis de relación entre variable a priori³⁴⁻⁶⁵.

c) *Es posible con machine learning establecer modelos con un tamaño muestral reducido.* Una regla no escrita es que se verifiquen 10 eventos por cada predictor que se incluya en el modelo para no aumentar el error⁶⁶. En nuestro trabajo, para 51 pacientes diabéticos ocultos, el modelo de regresión logística esta compuesto por 5 predictores (cumple justo la regla). Los algoritmos de IA

están contruidos para permitir más variables que observaciones y para predecir efectos raros⁶⁵. Podemos comprobar del trabajo de previamente descrito del Jackson Heart Study como la precisión de la regresión logística aumenta con el tamaño de la población a estudio³⁶. Con una muestra (n=338) límite, describimos como el RandomForest y el XGBoost presentan mayor capacidad diagnóstica. Para la prevalencia de DM el RandomForest presenta AUC 0,84 (IC 95% 0,789-0,91) frente a 0,801 (IC 95% 0,738-0,864) con regresión logística. El área bajo la curva para los modelos de incidencia se pueden ver en la figura siguiente.

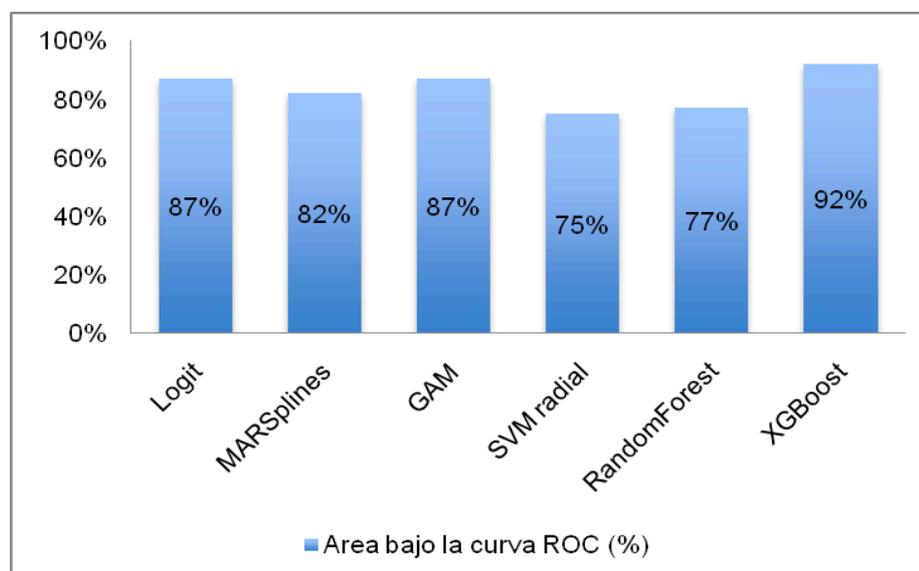


Figura 75: AUC (%) de los modelos de incidencia de DM

d) *Selección de predictores incluidos en los modelo.* En regresión logística suelen emplearse dos técnicas de selección de variables: incluir en el modelo las que son significativas en el análisis univariante o los métodos de inclusión-exclusión por pasos. Ambos han sido utilizados para nuestro análisis.

Al usar estas técnicas se disminuye la capacidad para generalizar predicciones y también que el modelo pueda ser validado en otra cohorte

externa⁶⁷. La selección de variables realizada por el algoritmo Boruta, por MARSPlines, RandomForest y otros no se ve afectada por este problema. Para establecer el modelo de incidencia las variables son las mismas independientemente del método utilizado mostrando complementariedad de las dos técnicas.

e) Evita el problema de la dicotomización excesiva. Una variable continua se dicotomiza con dos objetivos aumentar la posibilidad de significación estadística y simplificar la interpretación e los resultados. Aunque es frecuente su uso en biomedicina, puede ser impropia o excesiva⁶⁸. Se origina entonces pérdida información contenida en la variable continua, una mejor precisión del modelo o falta de calibración. No ocurre esto con técnicas de aprendizaje supervisado, como las empleadas en esta tesis doctoral, de inteligencia artificial. Las variables del estado glucometabólico (GB y HbA1c) además de la edad, los niveles de triglicéridos o la fracción de eyección están dicotomizadas en nuestros scores de riesgos inferenciales sin embargo no se pierde calibración, especialmente en el modelo de incidencia de diabetes (figuras 44 y 53).

Por otro lado, la interpretación de los modelos de machine learning es difícil, se necesita formación específica en ingeniería o matemáticas para realizar los análisis y este consume recursos importantes en tiempo y hardware. Otra de puntos negativos atribuidos a la IA es que ha sido utilizada para comprobar una hipótesis sino que de un conjunto, generalmente inmenso de datos, se obtiene por hazar un modelo muy difícil de explicar desde el punto de vista fisiopatológico o clínico . Así la aplicación de la inteligencia artificial también presenta inconvenientes o dificultades.

Actualmente y probablemente en el futuro, ambos métodos son complementarios. Depende del investigador que herramientas utilizar a la hora de resolver diferentes problemas^{34,38,64}.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El estado glucometabólico previo es el mayor predictor de diabetes no conocida y de incidencia de diabetes en pacientes sometidos a intervencionismo coronario. Otras variables relacionadas son la edad, la enfermedad vascular periférica, la disfunción ventricular o las alteraciones lipídicas.
- El síndrome metabólico y la insulinoresistencia son marcadores independientes de diabetes.
- La creación de modelos de riesgo para estudio de la prevalencia de diabetes no conocida permite optimizar y realizar un menor número de pruebas de sobrecarga de glucosa. Su aplicación práctica supone la creación de un algoritmo diagnóstico con elevada capacidad de clasificación.
- Los scores de riesgo de incidencia de diabetes permiten identificar pacientes de alto riesgo de desarrollo de diabetes que se pueden beneficiar de un programa de intervención multidisciplinar.
- Los modelos establecidos por machine learning (Extreme Gradient Boost o Random Forest) son más precisos que los que desarrollados por estadística clásica.
- La validación interna, la precisión y calibración de los modelos es adecuada. El reclutamiento de una nueva cohorte es necesario para la validación externa del programa de diagnóstico y seguimiento propuesto.

VII. ANEXOS

Anexo 1: Publicaciones científicas y comunicaciones a congreso asociadas.

Artículos publicados:

VEGAS VALLE JM, GARCÍA-RUIZ JM, HERNÁNDEZ-MARTÍN E, DE LA HERA JM. Metabolic syndrome, diabetes, and coronary artery disease: a very common association. Rev Esp Cardiol. 2012 Jan;65(1):108

DE LA HERA JM, **VEGAS JM**, HERNÁNDEZ E, LOZANO I, GARCÍA-RUIZ JM, FERNÁNDEZ-CIMADEVILLA OC, CARRO A, AVANZAS P, TORRES F, BAYÓN J, MENÉNDEZ T, JIMÉNEZ-NAVARRO M, DELGADO E. Performance of glycated hemoglobin and a risk model for detection of unknown diabetes in coronary patients. Rev Esp Cardiol. 2011 Sep;64(9):759

DE LA HERA JM, DELGADO E, HERNÁNDEZ E, GARCÍA-RUIZ JM, **VEGAS JM**, AVANZAS P, LOZANO I, BARRIALES-VILLA R, HEVIA S, MARTÍN JS, ALVAREZ F, MORÍS C. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2009 Jul 9.

J. DE LA HERA, E. HERNANDEZ, **JM. VEGAS**, P. AVANZAS, J. GARCIA-RUIZ, R. SUAREZ-ARIAS, F. TORRES, D. CALVO, E. DELGADO, C. MORIS. Impact of unknown diabetes diagnosis with oral glucose tolerance test in coronary patients: identification of possible improvements in secondary prevention measures. Circulation, Vol 117, No 19 May 13, 2008.

J. DE LA HERA, E. HERNANDEZ, **JM. VEGAS**, R SUAREZ-ARIAS, P AVANZAS, J. GARCIA-RUIZ, I. LOZANO, A. CARRO, E. DELGADO, C. MORIS. Oral glucose tolerance test performance and multidisciplinary team approach improve secondary prevention measures in non-diabetic coronary patients. Circulation, Vol 117, No 19 May 13, 2008.

VEGAS JM, DE LA HERA JM, DELGADO E, HERNÁNDEZ E, GARCÍA-RUIZ JM, AVANZAS P, LOZANO I, BARRIALES-VILLA R, HEVIA S. A multidisciplinary prevention program improves the outcome in non-diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. European Heart Journal (2009) 30, 512.

DE LA HERA JM, DELGADO E, MARTÍNEZ-CAMBLOR P, **VEGAS JM**, GARCÍA-RUIZ JM, RODRIGUEZ-LAMBERT JL. Oral glucose tolerance test as a tool for patient improvement after percutaneous coronary intervention. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012 Nov;65(11):1054-6.

Comunicaciones a congresos nacionales e internacionales

ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍN, JOSÉ MANUEL GARCÍA RUIZ, **JOSÉ MIGUEL VEGAS VALLE**, RAMÓN SUÁREZ ARIAS, M^a DOLORES MARTÍN CID, ÍÑIGO LOZANO MARTÍNEZ-LUENGAS, JESÚS M^a DE LA HERA GALARZA, CÉSAR MORÍS DE LA TASSA. ¿Se asocia la normoglucemia tras sobrecarga oral de glucosa a un mejor perfil de anatomía coronaria?. CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES-SEC2006. MÁLAGA. OCTUBRE 2006.

JESÚS M^a DE LA HERA GALARZA, ELÍAS DELGADO ÁLVAREZ, JOSÉ MANUEL GARCÍA RUIZ, ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍN, **JOSÉ MIGUEL VEGAS VALLE**, ÍÑIGO LOZANO MARTÍNEZ-LUENGAS, JULIETA ÁLVAREZ URÍA, CÉSAR MORÍS DE LA TASSA . PRIGIC. PRevalencia de Intolerancia a la Glucosa en pacientes sometidos a Intervencionismo Coronario percutáneo. CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES-SEC2006. MÁLAGA. OCTUBRE 2006.

ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍN, JESÚS M^a DE LA HERA GALARZA, **JOSÉ MIGUEL VEGAS VALLE**, ÍÑIGO LOZANO MARTÍNEZ-LUENGAS, JOSÉ MANUEL GARCÍA RUIZ, OLIVA CONCEPCIÓN FERNÁNDEZ CIMADEVILLA, JOSÉ SERGIO HEVIA NAVA, CÉSAR MORÍS DE LA TASSA. Evolución clínica de los pacientes con diabetes oculta sometidos a intervencionismo coronario percutáneo: ¿debemos cambiar la estrategia de revascularización?. SEC 2007 - EL CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES. MADRID. OCTUBRE 2007.

JESÚS M^a DE LA HERA GALARZA, **JOSÉ MIGUEL VEGAS VALLE**, ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍN, OLIVA CONCEPCIÓN FERNÁNDEZ CIMADEVILLA, AMELIA CARRO HEVIA, PABLO AVANZAS FERNÁNDEZ, ROBERTO BARRIALES VILLA, CÉSAR MORÍS DE LA TASSA. Detección de oportunidades de mejora tras el diagnóstico de diabetes oculta en pacientes coronarios. SEC 2007 - EL CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES. MADRID. OCTUBRE 2007.

JOSÉ MIGUEL VEGAS VALLE, JESÚS M^a DE LA HERA GALARZA, ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍN, JOSÉ MANUEL GARCÍA RUIZ, PABLO AVANZAS FERNÁNDEZ, ÍÑIGO LOZANO MARTÍNEZ-LUENGAS, ELÍAS DELGADO ÁLVAREZ, CÉSAR MORÍS DE LA TASSA. Factores predictores de diabetes oculta en pacientes con enfermedad coronaria: aplicación de un score de riesgo. SEC 2007 - EL CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES. MADRID. OCTUBRE 2007.

JESÚS M^a DE LA HERA GALARZA, ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍN, **JOSÉ MIGUEL VEGAS VALLE**, ÍÑIGO LOZANO MARTÍNEZ-LUENGAS, OLIVA CONCEPCIÓN FERNÁNDEZ CIMADEVILLA. Síndrome metabólico como predictor de regulación anormal de la glucosa en población coronaria no diabética. SEC 2007 - EL CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES. MADRID. OCTUBRE 2007.

JESÚS M^a DE LA HERA GALARZA, ELÍAS DELGADO ÁLVAREZ, ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍN, **JOSÉ MIGUEL VEGAS VALLE**, DAVID CALVO CUERVO, JOSÉ MANUEL GARCÍA RUIZ, ÍÑIGO LOZANO MARTÍNEZ-LUENGAS, CÉSAR MORÍS DE LA TASSA. Mejoría del perfil de riesgo de una población coronaria con regulación anormal de la glucosa: intervención de un grupo multidisciplinar. SEC 2007 - EL CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES. MADRID. OCTUBRE 2007.

VEGAS VALLE JM ET ALS. Prediction of occult Diabetes Mellitus in patients undergoing percutaneous coronary intervention. ESC CONGRESS. VIENA. SEPTEMBER 2007.

JOSÉ MIGUEL VEGAS VALLE, JESÚS M^a DE LA HERA GALARZA, ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍN, JOSÉ MANUEL GARCÍA RUIZ, PABLO AVANZAS FERNÁNDEZ, ÍÑIGO LOZANO MARTÍNEZ-LUENGAS, ELÍAS DELGADO ÁLVAREZ, JOSÉ ANTONIO ESPOLITA SANTOS. Efecto de la prevención secundaria en la prevalencia de síndrome metabólico en una cohorte de pacientes no diabéticos sometidos a angioplastia coronaria. SEC 2008 - EL CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. BILBAO 2008.

JOSÉ MIGUEL VEGAS VALLE, JESÚS M^a DE LA HERA GALARZA, ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍN, JOSÉ MANUEL GARCÍA RUIZ, PABLO AVANZAS FERNÁNDEZ, ÍÑIGO LOZANO MARTÍNEZ-LUENGAS, ELÍAS DELGADO ÁLVAREZ, CÉSAR MORÍS DE LA TASSA. Influencia de un programa multidisciplinar de prevención secundaria en el pronóstico de pacientes no diabéticos sometidos a intervencionismo coronario. SEC 2008 - EL CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. BILBAO 2008.

JOSÉ MIGUEL VEGAS VALLE, JESÚS M^a DE LA HERA GALARZA, ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍN, JOSÉ MANUEL GARCÍA RUIZ, PABLO AVANZAS FERNÁNDEZ, ÍÑIGO LOZANO MARTÍNEZ-LUENGAS, ELÍAS DELGADO ÁLVAREZ, CÉSAR MORÍS DE LA TASSA. El síndrome metabólico y el número de sus componentes predicen la presencia de diabetes mellitus oculta en población coronaria. SEC 2008 - EL CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. BILBAO 2008.

JOSÉ MIGUEL VEGAS VALLE, JESÚS M^a DE LA HERA GALARZA, ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍN, JOSÉ MANUEL GARCÍA RUIZ, PABLO AVANZAS FERNÁNDEZ, ÍÑIGO LOZANO MARTÍNEZ-LUENGAS, OLIVA CONCEPCIÓN FERNÁNDEZ CIMADEVILLA, ELÍAS DELGADO ÁLVAREZ. La presencia de insulino-resistencia está asociada con enfermedad coronaria más extensa y peor pronóstico después de intervencionismo coronario. SEC 2009 - EL CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. BARCELONA 22-24 OCTUBRE, 2009.

JOSÉ MIGUEL VEGAS VALLE, JESÚS M^a DE LA HERA GALARZA, ERNESTO HERNÁNDEZ MARTÍN, JOSÉ MANUEL GARCÍA RUIZ, PABLO AVANZAS FERNÁNDEZ, IÑIGO LOZANO MARTÍNEZ-LUENGAS, OLIVA CONCEPCIÓN FERNÁNDEZ CIMADEVILLA, ELÍAS DELGADO ÁLVAREZ. La presencia de insulino-resistencia está asociada con enfermedad coronaria más extensa y peor pronóstico después de intervencionismo coronario. SEC 2009 - EL CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. BARCELONA 22-24 OCTUBRE, 2009.

Premios

Premio de la Sección de Hipertensión Arterial a la mejor publicación 2010. "Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention". JESÚS MARÍA DE LA HERA, ELÍAS DELGADO, ERNESTO HERNÁNDEZ, JOSÉ M. GARCÍA-RUIZ, **JOSÉ MIGUEL VEGAS**, PABLO AVANZAS, IÑIGO LOZANO, ROBERTO BARRIALES-VILLA, SERGIO HEVIA, JULIA SAN MARTÍN, FRANCISCO ALVAREZ, CÉSAR MORÍS.

Premio de la Sección de Hipertensión Arterial a la mejor publicación 2012. "Rendimiento de la glucohemoglobina y un modelo de riesgo para la detección de diabetes desconocida en pacientes coronarios". JESÚS MARÍA DE LA HERA, **JOSÉ MIGUEL VEGAS**, ERNESTO HERNÁNDEZ, IÑIGO LOZANO, JOSÉ M. GARCÍA-RUIZ, OLIVA C. FERNÁNDEZ-CLIMADEVILLA, AMELIA CARRO, PABLO AVANZAS, FRANCISCO TORRES, JEREMÍAS BAYÓN, TERESA MENÉNDEZ, MANUEL JIMÉNEZ-NAVARRO Y ELÍAS DELGADO.

Anexo 2: Paquetes estadísticos empleados para la realización de los modelos o algoritmos de inteligencia artificial.

R Base 3.3.2 (2016-10-31)

Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit)

Running under: Windows >= 8 x64 (build 9200)

R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

caret

Max Kuhn. Contributions from Jed Wing, Steve Weston, Andre Williams, Chris Keefer, Allan Engelhardt, Tony Cooper, Zachary Mayer, Brenton Kenkel, the R Core Team, Michael Benesty, Reynald Lescarbeau, Andrew Ziem, Luca Scrucca, Yuan Tang and Can Candan. (2016). caret: Classification and Regression Training. R package version 6.0-71. <https://CRAN.R-project.org/package=caret>

xgboost

Tianqi Chen, Tong He, Michael Benesty, Vadim Khotilovich and Yuan Tang (2017). xgboost: Extreme Gradient Boosting. R package version 0.6.4.6. <https://github.com/dmlc/xgboost>

kernlab

Alexandros Karatzoglou, Alex Smola, Kurt Hornik, Achim Zeileis (2004). kernlab - An S4 Package for Kernel Methods in R. Journal of Statistical Software 11(9), 1-20. URL <http://www.jstatsoft.org/v11/i09/>

pROC

Xavier Robin, Natacha Turck, Alexandre Hainard, Natalia Tiberti, Frédérique Lisacek, Jean-Charles Sanchez and Markus Müller (2011). pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. BMC Bioinformatics, 12, p. 77. DOI: 10.1186/1471-2105-12-77 <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/12/77/>

earth

Stephen Milborrow. Derived from mda:mars by Trevor Hastie and Rob Tibshirani. Uses Alan Miller's Fortran utilities with Thomas Lumley's leaps wrapper. (2016). earth: Multivariate Adaptive Regression Splines. R package version 4.4.7. <https://CRAN.R-project.org/package=earth>

mgcv

Wood, S.N. (2011) Fast stable restricted maximum likelihood and marginal likelihood estimation of semiparametric generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society (B)* 73(1):3-36

Wood, S.N. (2004) Stable and efficient multiple smoothing parameter estimation for generalized additive models. *Journal of the American Statistical Association*. 99:673-686.

Wood, S.N. (2006) *Generalized Additive Models: An Introduction with R*. Chapman and Hall/CRC.

Wood, S.N. (2003) Thin-plate regression splines. *Journal of the Royal Statistical Society (B)* 65(1):95-114.

Wood, S.N. (2000) Modelling and smoothing parameter estimation with multiple quadratic penalties. *Journal of the Royal Statistical Society (B)* 62(2):413-428.

randomForest

A. Liaw and M. Wiener (2002). Classification and Regression by randomForest. *R News* 2(3), 18--22.

Boruta

Miron B. Kursa, Witold R. Rudnicki (2010). Feature Selection with the Boruta Package. *Journal of Statistical Software*, 36(11), 1-13. URL <http://www.jstatsoft.org/v36/i11/>

VIII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Introducción

1. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41 (Supplement 1): S13-S27.
2. Colom, C., Chico, A., Carreras, G., Aulinas, A., Pujol, I., y Pérez, A. Control glucémico y complicaciones crónicas a 20 años del comienzo de la diabetes tipo 1. Resultados de una unidad especializada. *Avances en Diabetología*. 2015; 31(3): 113-119.
3. Kahn, S. E., Cooper, M. E., y Del Prato, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*. 2014; 383(9922): 1068-1083.
4. Mayer-Davis, E. J., Lawrence, J. M., Dabelea, D., Divers, J., Isom, S., Dolan, L., ... y Pihoker, C. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(15): 1419-1429.
5. Nadal, J. F., y de Pablo Pons, M. L. 3 Alteraciones metabólicas como origen de la diabetes tipo 2 en población joven. *Jóvenes: factores de riesgo cardiovascular*. 2016; 41.
6. Bernal, M. C., y Aguilar, J. V. Diabetes tipo 2 infanto juvenil. *Revista Clínica Española*. 2018.

7. Hernández Ruiz de Eguilaz, M., Batlle, M. A., Martínez de Morentin, B., San-Cristóbal, R., Pérez-Díez, S., Navas-Carretero, S., y Martínez, J. A. Cambios alimentarios y de estilo de vida como estrategia en la prevención del síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2: hitos y perspectivas. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2016; 39(2): 269-289).
8. Salzber, S., Alvariñas, J., López, G., Gorbán de Lapertosa, S., Linari, M. A., Falcón, E. y Gama, M. Guías de diagnóstico y tratamiento de la diabetes gestacional. *ALAD*, 2016. *Rev. Soc. Argent. Diabetes*. 2016;50(3): 117-128.
9. Maiz, N., y Plasencia, W. Cribado precoz de diabetes gestacional y macrosomía. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2014;57(10):472-480.
10. Fowler, M., J. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes*. 2014;29(3):116–22.
11. Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., y Malanda, B. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;138: 271-281.
12. Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., ... y Makaroff, L. E. Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*. 2017; 128: 40-50.
13. Soriguer, F., Goday, A., Bosch-Comas, A. et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* (2012) 55: 88.

14. Garber, A. J., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., Blonde, L., Bloomgarden, Z. T., Bush, M. A. y Garber, J. R. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2016 executive summary. *Endocrine Practice*. 2016; 22(1): 84-113.
15. Sirmans, S. M., y Pate, K. A. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical epidemiology*. 2014;6: 1.
16. World Health Organization .Obesity and overweight [http](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight).2017. [Online]. [Citado el 01 de Julio de 2018]. Disponible en::www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
17. World Health Organization. Noncommunicable diseases: progress monitor. 2017.
18. Aschner, P. Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2010; 8(3): 407-412.
19. del Rosario, M. C., Ossowski, V., Knowler, W. C., Bogardus, C., Baier, L. J., y Hanson, R. L. Potential epigenetic dysregulation of genes associated with MODY and type 2 diabetes in humans exposed to a diabetic intrauterine environment: an analysis of genome-wide DNA methylation. *Metabolism*. 2014, 63(5): 654-660.
20. Prasad, R. B., y Groop, L. Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. *Genes*. 2015; 6(1): 87-123.

21. Johnsson, I. W., Haglund, B., Ahlsson, F., y Gustafsson, J. A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity. *Pediatric obesity*. 2015; 10(2): 77-83.
22. Wang, T., Huang, T., Li, Y., Zheng, Y., Manson, J. E., Hu, F. B., y Qi, L. Low birthweight and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2016; 59(9): 1920-1927.
23. Calle, M. C., y Fernandez, M. L. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes y metabolism*. 2012; 38(3): 183-191.
24. Franks P., W, McCarthy M., I. Exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity. *Science* 2016;354(6308):69–73.
25. NCD-RisC. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 populationbased studies with 4·4 million participants. *Lancet* 2016;387:1513–30.
26. Bommer, C., Heesemann, E., Sagalova, V., Manne-Goehler, J., Atun, R., Bärnighausen, T., y Vollmer, S. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;8587(17):1–8.
27. Mendis, S., Puska, P., y Norrving, B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization.2011.
28. Attaway, A., Ayache, M., Velani, S., McKell, J., Wenzel, S., Castro, M., ... y Pirozzi, G. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017; 196(7): 920-922.

29. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(9): 2045-2051.
30. Nilsson, J., y Hansson, G. K. The changing face of atherosclerotic plaque inflammation. *Journal of internal medicine*. 2015; 278(5): 430-432.
31. Nathan, D. M., Bayless, M., Cleary, P., Genuth, S., Gubitosi-Klug, R., Lachin, J. DCCT/EDIC Research Group. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes*. 2013;62(12): 3976-3986.
32. Beckman, J. A., Paneni, F., Cosentino, F., y Creager, M. A. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *European heart journal*. 2013; 34(31): 2444-2452.
33. Stout, R. W. (Ed.). *Diabetes and atherosclerosis (Vol. 125)*. Springer Science y Business Media.2012.
34. Gao, Y., Lu, B., Sun, M. L., Hou, Z. H., Fang, F. Y., Cao, H. L., ... y Budoff, M. J. Comparison of atherosclerotic plaque by computed tomography angiography in patients with and without diabetes mellitus and with known or suspected coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2011; 108(6): 809-813.
35. Kappetein, A. P., Head, S. J., Morice, M. C., Banning, A. P., Serruys, P. W., Mohr, F. W., ... y Syntax Investigators. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013; 43(5):1006-1013.

36. ElBardissi, A. W., Aranki, S. F., Sheng, S., O'Brien, S. M., Greenberg, C. C., y Gammie, J. S. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012; 143(2): 273-281.
37. Lazar, H. L., McDonnell, M. M., Chipkin, S., Fitzgerald, C., Bliss, C., y Cabral, H. Effects of aggressive versus moderate glycemic control on clinical outcomes in diabetic coronary artery bypass graft patients. *Annals of surgery*. 2011; 254(3): 458-464.
38. Jude, E. B., Eleftheriadou, I., y Tentolouris, N. Peripheral arterial disease in diabetes—a review. *Diabetic medicine*. 2010;27(1): 4-14.
39. Paraskevas, K. I., Baker, D. M., Pompella, A., y Mikhailidis, D. P. Does diabetes mellitus play a role in restenosis and patency rates following lower extremity peripheral arterial revascularization? A critical overview. *Annals of vascular surgery*. 2008; 22(3): 481-491.
40. Díaz-Perera, G., Concepción Quero, F., Quintana Setién, C., y Alemañy Pérez, E. Factores de riesgo y enfermedades consecuentes de la aterosclerosis en pacientes diabéticos. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2010;9(3): 313-320.
41. Grapov, D., Adams, S. H., Pedersen, T. L., Garvey, W. T., y Newman, J. W. Type 2 diabetes associated changes in the plasma non-esterified fatty acids, oxylipins and endocannabinoids. *PloS one*. 2012; 7(11):e48852.

42. Hamilton, S. J., & Watts, G. F. (2013). Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment. *The review of diabetic studies: RDS*. 2013; 10(2-3): 133
43. Mudau, M., Genis, A., Lochner, A., & Strijdom, H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular journal of Africa*. 2012; 23(4): 222.
44. Roberts, A. C., & Porter, K. E. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013; 10(6): 472-482.
45. Recio-Mayoral, A., Rimoldi, O. E., Camici, P. G., & Kaski, J. C Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013; 6(6): 660-667.
46. Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288(5789): 373.
47. Sitia, S., Tomasoni, L., Atzeni, F., Ambrosio, G., Cordiano, C., Catapano, A. & Picano, E. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2010; 9(12): 830-834.
48. Montezano, A. C., & Touyz, R. M. Reactive oxygen species and endothelial function—role of nitric oxide synthase uncoupling and Nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2012; 110(1): 87-94.

49. Favero, G., Paganelli, C., Buffoli, B., Rodella, L. F., & Rezzani, R. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *BioMed research international*. 2014; 2014.
50. Yang, J. C. S., Huang, F., Wu, C. J., Chen, Y. C., Lu, T. H., & Hsieh, C. H. Simvastatin reduces VCAM-1 expression in human umbilical vein endothelial cells exposed to lipopolysaccharide. *Inflammation Research*. 2012; 61(5): 485-491.
51. Münzel, T., Gori, T., Bruno, R. M., & Taddei, S. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease?. *European heart journal*. 2010; 31(22): 2741-2748.
52. Lum, H., & Roebuck, K. A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2001; 280(4): C719-C741.
53. Hadi, H. A., Carr, C. S., & Al Suwaidi, J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular health and risk management*. 2005; 1(3): 183.
54. Higashi, Y., Noma, K., Yoshizumi, M., & Kihara, Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation journal*. 2009; 73(3): 411-418.
55. Karbach, S., Wenzel, P., Waisman, A., Munzel, T., & Daiber, A. eNOS uncoupling in cardiovascular diseases-the role of oxidative stress and inflammation. *Current pharmaceutical design*. 2014; 20(22): 3579-3594.

56. Dinh, Q. N., Drummond, G. R., Sobey, C. G., & Chrissobolis, S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed research international*. 2014; 2014.
57. Keane, M. P., & Strieter, R. M. Chemokine signaling in inflammation. *Critical care medicine*. 200; 28(4). N13-N26.
58. Lusis, A. J. Atherosclerosis. *Nature*. 2000; 407(6801): 233–41.
59. Sweeney, S. E., & Firestein, G. S. Rheumatoid arthritis: regulation of synovial inflammation. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004; 36(3): 372-378.
60. Huang, Y., Yan, L., Rong, S., Haller, H., & Kirch, T. TNF- α induces endothelial dysfunction via PKC- ζ -dependent NADPH oxidase activation. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2012; 32(5): 642-647.
61. Zhang, C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic research in cardiology*. 2008; 103(5): 398-406.
62. Wajant, H., Pfizenmaier, K., & Scheurich, P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell death and differentiation*. 2003; 10(1): 45.
63. Mooradian, A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009; 5(3): 150.
64. Garg, N., Agrawal, Y. B., & Gupta, S. A study of lipid profile levels in diabetics and non-diabetics taking TC/HDL ratio and LDL/HDL ratio into consideration. *J. Ind. Acad. Clin. Med.* 2014; 15(3/4): 192-195.

65. Wu, L., & Parhofer, K. G. (2014). Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*, 63(12), 1469-1479.
66. VinodMahato, R., Gyawali, P., Raut, P. P., Regmi, P., Singh, P., Raj, D., & Gyawali, P. Association between glycaemic control and serum lipid profile in type 2 diabetic patients: Glycated haemoglobin as a dual biomarker. *Biomedical research*. 2011; 22(3).
67. Appelman, Y., van Rijn, B. B., Monique, E., Boersma, E., & Peters, S. A. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015; 241(1): 211-218.
68. Arca, M., Pigna, G., & Favocchia, C. Mechanisms of diabetic dyslipidemia: relevance for atherogenesis. *Current vascular pharmacology*. 2012; 10(6): 684-686.
69. Sirimarco, G., Labreuche, J., Bruckert, E., Goldstein, L. B., Fox, K. M., Rothwell, P. M., ... & Fox, K. Atherogenic dyslipidemia and residual cardiovascular risk in statin-treated patients. *Stroke*. 2014; 45(5): 1429-1436.
70. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12): 1595-1607.
71. Goldstein, B. J. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2002; 90(5): 3-10.
72. Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*. 2014; 383(9922): 1068-1083.

73. Wallace, T. M., & Matthews, D. R. The assessment of insulin resistance in man. *Diabetic Medicine*. 2002; 19(7): 527-534.
74. Reaven, G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2004; 33(2); 283-303.
75. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–34.
76. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28–66.
77. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002 Jun 22;359(9324):2140-4.
78. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons-Schäfers M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880–1890.
79. Knudsen EC, Seljeflot I, Abdelnoor M, et al. Abnormal glucose regulation in patients with acute ST- elevation myocardial infarction-a cohort study on 224 patients. *Cardiovascular Diabetology*. 2009;8:6. doi:10.1186/1475-2840-8-6.

80. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen Maycock CA, Bair TL, et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *American Heart Journal* 2003;146:351–8.
81. de la Hera JM, Delgado E, Hernández E, García-Ruiz JM, Vegas JM, Avanzas P, Lozano I, Barriales-Villa R, Hevia S, Martín JS, Alvarez F, Morís C. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2009 Nov;30(21):2614-21.
82. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F, Marchioli R. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet.* 2007 Aug 25;370(9588):667-75.
83. Morgan KP, Kapur A, Beatt KJ, Anatomy of coronary disease in diabetic patients: an explanation for poorer outcomes after percutaneous coronary intervention and potential target for intervention. *Heart* 2004;**90**:732-738.
84. Burke, A. P., Kolodgie, F. D., Zieske, A., Fowler, D. R., Weber, D. K., Varghese, P. J., Virmani, R. (2004). Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(7), 1266-1271.
85. Sugiyama, T., Yamamoto, E., Bryniarski, K., Xing, L., Fracassi, F., Lee, H., & Jang, I. K. (2018). Coronary Plaque Characteristics in Patients With

Diabetes Mellitus Who Presented With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American Heart Association*, 2018, 7(14), e009245.

86. Natali A, Vichi S, Landi P, et al. Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia*. 2000;43:632–41.
87. Dortimer AC, Shenoy PN, Shiroff RA, et al. Diffuse coronary artery disease in diabetic patients: fact or fiction? *Circulation* 1978;57:133–6.
88. Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis E, et al. Angiographic study of coronary artery disease in diabetic patients in comparison with nondiabetic patients. *Angiology*. 1999;50:997–1006.
89. Chu ZG, Yang ZG, Dong ZH, Zhu ZY, Peng LQ, Shao H, He C, Deng W, Tang SS, Chen J. Characteristics of coronary artery disease in symptomatic type 2 diabetic patients: evaluation with CT angiography. *CardiovascDiabetol*. 2010 Nov 10;9:74.
90. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen Maycock CA, Bair TL, Pearson RR, Carlquist JF; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2003 Aug;146(2):351-8.
91. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94:1818.
92. Suero JA, Marso SP, Jones PG, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a

- chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:409.
93. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y, et al. Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1348.
 94. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1866.
 95. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96:1454.
 96. Rensing BJ, Hermans WR, Vos J, et al. Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A study of clinical, procedural, and lesional factors related to long-term angiographic outcome. Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane Antagonism (CARPORT) Study Group. *Circulation* 1993; 88:975.
 97. Serruys, P. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., Colombo, A., Holmes, D. R., Mack, M. J., Van Dyck, N. (2009). Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 360(10), 961-972.
 98. Gilbert, Jeremy, Janet Raboud, and Bernard Zinman. Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. *Diabetes Care* 27.4 (2004): 990-994.
 99. Tada T, Kimura T, Morimoto T, Ono K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Nakashima H, Ito A, Siode N, Namura M, Inoue N, Nishikawa H, Nakao K, Mitsudo K; j-Cypher Registry Investigators. Comparison of three-year clinical

- outcomes after sirolimus-eluting stent implantation among insulin-treated diabetic, non-insulin-treated diabetic, and non-diabetic patients from j-Cypher registry. *Am J Cardiol.* 2011 Apr 15;107(8):1155-62.
100. Zhao L, Zhu W, Zhang X, He D, Guo C. Effect of diabetes mellitus on long-term outcomes after repeat drug-eluting stent implantation for in-stentrestenosis. *BMC CardiovascDisord.* 2017 Jan 6;17(1):16.
 101. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1984 Oct 1;54(7):718-21.
 102. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Jul;30(1):171-9.
 103. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Dec;22(7):1788-94.
 104. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007; 167:1353.
 105. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results

- of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000 Aug 29;102(9):1014-9
106. Dutton GR, Lewis CE. The Look AHEAD Trial: Implications for Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes Mellitus. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Jul-Aug;58(1):69-75.
 107. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. junio de 2008;15(3):239-46.
 108. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003041. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD003041.
 109. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group . 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315.
 110. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, KristensenSD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D,

StefaniniGG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2018 Aug 25.

111. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. Eur Heart J. 2006 Mar;27(6):647-54. Epub 2005 Dec 19.
112. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001;24:1476-85.
113. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J 2010;31:3006-16.
114. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38. Circulation 2008;118:1626-36.
115. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. J Am CollCardiol 2016;67:2732-40.
116. Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2949-3003.

117. López-Miranda J, Pintó X. Anti-PCSK9 antibodies in type 2 diabetes and secondary prevention of cardiovascular diseases. *ClinInvestigArterioscler*. 2016 May;28 Suppl 2:31-38.
118. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130:2354.
119. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358:2545–59.
120. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *The New England Journal of Medicine* 2011;364:818–28.
121. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
122. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: Comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am HeartAssoc* 2013;2:e000354.

123. Herbison P, Wong CK. Has the difference in mortality between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in people with heart disease and diabetes changed over the years? A systematic review and meta-regression. *BMJ Open* 2015;5:e010055.
124. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ, Investigators S. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1006–1013.
125. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2375-84.
126. Malkani S, DeSilva T. Controversies on how diabetes is diagnosed. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Apr;19(2):97-103.
127. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–34.
128. Rushforth NB, Bennett PH, Steinberg AG, Miller M. Comparison of the value of the two- and one-hour glucose levels of the oral GTT in the diagnosis of diabetes in Pima Indians. *Diabetes* 1975;24:538–546
129. Rushforth NB, Miller M, Bennett PH. Fasting and two-hour post-load glucose levels for the diagnosis of diabetes: the relationship between glucose levels

- and complications of diabetes in the Pima Indians. *Diabetologia* 1979;16:373–379
130. World Health Organization. *World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report*. Geneva, WorldHealthOrg., 1980 (Tech. Rep. Ser., no. 646)
 131. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183– 1197.
 132. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, Wong TY. Relationship between glycated hemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes. *Diabetologia*. 22 April 2009.
 133. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160 –3167 .
 134. Little, Randie R., and Curt L. Rohlfing. "HbA1c standardization: background, progress and current issues." *Laboratory Medicine*, 40.6 (2009): 368-373.
 135. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62.
 136. Colagiuri S. Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus--practical implications. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;93:312–3.
 137. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadórniga FD. Does the new American Diabetes Association definition for impaired fasting glucose

- improve its ability to predict type 2 diabetes mellitus in Spanish persons?
The Asturias Study. *Metabolism*. 2008 Mar;57(3):399-403.
138. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Lancet* 1999;354:617–621
 139. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *ArchInternMed*. 2007 Jul 23;167(14):1545-51.
 140. Resnick HE, Harris MI, Brock DB, Harris TB. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2000; 23:176–180.
 141. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; 317:371–375.
 142. Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. The fasting plasma glucose cut-point predicting a diabetic 2-h OGTT glucose level depends on the phenotype. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55:35–43.
 143. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, DeFronzo RA, Groop L. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care*. 2009 Feb;32(2):281-6.

144. Qiao Q, Pyorala K, Pyorala M, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *EurHeart J* 2002; 23:1267 – 1275.
145. .Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007; 93:72 – 77.
146. Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, et al. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care* 2010; 33:2211 – 2216.
147. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, Fuecker K, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. *Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes. DiabetMed.* 2000 Dec;17(12):835-40.
148. Valdés S, Botas P, Delgado E, DíazCadórniga F. Mortality risk in spanish adults with diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes or pre-diabetes. The Asturias study 1998-2004. *RevEspCardiol.* 2009 May;62(5):528-34.
149. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2007 Apr;24(4):333-43.
150. van 't Riet E, Alsema M, Rijkelijhuizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33(1):61-6.

151. Olson DE, Rhee MK, Herrick K, Ziemer DC, Twombly JG, Phillips LS. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2184-9.
152. Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U.S. adults. *DiabCare*. 2010; 33:95–97.
153. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Díaz-Cadorniga F. HbA(1c) in the prediction of type 2 diabetes compared with fasting and 2-h post-challenge plasma glucose: The Asturias study (1998-2005). *Diabetes Metab*. 2011 Feb;37(1):27-32.
154. Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *DiabCare*. 2010; 33:101–103.
155. Cavagnoli G, Pimentel AL, Freitas PA, Gross JL, Camargo JL. Effect of ethnicity on HbA1c levels in individuals without diabetes: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Feb 13;12(2):e0171315.
156. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K; DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):145-50.
157. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Change in HbA1c over 3 years does not improve the prediction of cardiovascular disease over and above HbA1c measured at a single time point. *Diabetologia*. 2013 May;56(5):1004-11.
158. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, Kondapally Seshasai SR,

- Thompson A, Sarwar N, Willeit P, Ridker PM, Barr EL, Khaw KT, Psaty BM, Brenner H, Balkau B, Dekker JM, Lawlor DA, Daimon M, Willeit J, Njølstad I, Nissinen A, Brunner EJ, Kuller LH, Price JF, Sundström J, Knuiman MW, Feskens EJ, Verschuren WM, Wald N, Bakker SJ, Whincup PH, Ford I, Goldbourt U, Gómez-de-la-Cámara A, Gallacher J, Simons LA, Rosengren A, Sutherland SE, Björkelund C, Blazer DG, Wassertheil-Smoller S, Onat A, Marín Ibañez A, Casiglia E, Jukema JW, Simpson LM, Giampaoli S, Nordestgaard BG, Selmer R, Wennberg P, Kauhanen J, Salonen JT, Dankner R, Barrett-Connor E, Kavousi M, Gudnason V, Evans D, Wallace RB, Cushman M, D'Agostino RB Sr, Umans JG, Kiyohara Y, Nakagawa H, Sato S, Gillum RF, Folsom AR, van der Schouw YT, Moons KG, Griffin SJ, Sattar N, Wareham NJ, Selvin E, Thompson SG, Danesh J. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA*. 2014 Mar 26;311(12):1225-33.
159. Buijsse, B., Simmons, R. K., Griffin, S. J., & Schulze, M. B. (2011). Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiologic reviews*, 33(1), 46-62.
160. Soriguer, F., Valdés, S., Tapia, M. J., Esteva, I., de Adana, M. S. R., Almaraz, M. C., Rojo-Martinez, G. (2012). Validación del FINDRISC (FINnish Diabetes Risk SCore) para la predicción del riesgo de diabetes tipo 2 en una población del sur de España. Estudio Pizarra. *Medicina Clínica*, 138(9), 371-376.
161. Lindström, J., & Tuomilehto, J. (2003). The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes care*, 26(3), 725-731.

162. Bergmann, A., Li, J., Wang, L., Schulze, J., Bornstein, S. R., & Schwarz, P. E. H. (2007). A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population. *Hormone and metabolic research*, 39(09), 677-682.
163. Witte, D. R., Shipley, M. J., Marmot, M. G., & Brunner, E. J. (2010). Performance of existing risk scores in screening for undiagnosed diabetes: an external validation study. *Diabetic medicine*, 27(1), 46-53.
164. Griffin, S. J., Borch-Johnsen, K., Davies, M. J., Khunti, K., Rutten, G. E., Sandbæk, A., Lauritzen, T. (2011). Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *The Lancet*, 378(9786), 156-167.
165. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;359:2208–19.
166. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;359:2220–32.
167. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Annals of Internal Medicine* 2002;136:575–81.
168. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)* 2011;343:d7163.

169. Lindström J, Absetz P, Hemiö K, Peltomäki P, Peltonen M. Reducing the risk of type 2 diabetes with nutrition and physical activity - efficacy and implementation of lifestyle interventions in Finland. *Public Health Nutrition* 2010;13:993–9.
170. Collins GS, Mallett S, Omar O, Yu LM. Developing risk prediction models for type 2 diabetes: a systematic review of methodology and reporting. *BMC Med.* 2011 Sep 8;9:103.
171. Collins, G. S., Reitsma, J. B., Altman, D. G., & Moons, K. G. (2015). Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMC medicine*, 13(1), 1.
172. Moons, K. G., Kengne, A. P., Woodward, M., Royston, P., Vergouwe, Y., Altman, D. G., & Grobbee, D. E. (2012). Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio) marker. *Heart*, 98(9), 683-690.
173. Dorresteijn, J. A., Visseren, F. L., Ridker, P. M., Wassink, A. M., Paynter, N. P., Steyerberg, E. W., & Cook, N. R. (2011). Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *Bmj*, 343, d5888.
174. Altman, D. G., Vergouwe, Y., Royston, P., & Moons, K. G. (2009). Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *Bmj*, 338, b605.
175. D’agostino, R. B., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117(6), 743-753.

176. Raghupathi W, Raghupathi V. Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Health information science and systems*. 2014; 2(1): 3.
177. Lagani V, Koumakis L, Chiarugi F, Lakasing E, Tsamardinos I. A systematic review of predictive risk models for diabetes complications based on large scale clinical studies. *J. Diabetes Complications*. 2013; 27(4): 407–413.
178. Sox HC, Higgins MC, Owens DK. *Medical decision making* . 2013.
179. Masala G. Pattern recognition techniques applied to biomedical patterns. *Int J Biomed Sci*. 2006; 2:47–55.
180. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, Woodward M. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*. 2012; 98(9): 691-698.
181. Polikar R. Pattern recognition. *Wiley Encycl. Biomed. Eng.*2006; 1–22.
182. Brynjolfsson E, Rock D, Syverson C. Artificial intelligence and the modern productivity paradox: A clash of expectations and statistics. In *Economics of Artificial Intelligence*. University of Chicago Press.2017.
183. Ghahramani Z. Probabilistic machine learning and artificial intelligence. *Nature*. 2015; 521(7553): 452.
184. Benko A, Lányi CS. History of artificial intelligence. In *Encyclopedia of Information Science and Technology, Second Edition* (pp. 1759-1762). IGI Global.2009.
185. Gil Y, Greaves M, Hendler J, Hirsh H. Amplify scientific discovery with artificial intelligence. *Science*. 2014; 346(6206): 171-172.
186. Akrimi JA., RahimAhmad A, George LE, Aziz S. Review of Artificial Intelligence. *Int. J. Sci. Res*. 2013;2(2): 487-505.

187. Shortliffe, E. (Ed.). Computer-based medical consultations: MYCIN (Vol. 2). Elsevier.2012.
188. Jadhav MV, Sattikar A. REVIEW of Application of Expert Systems in the Medicine. Sinhgad Institute of Management and Computer Application (SIMCA).[Internet].2014.
189. Russell SJ, Norvi, P. Artificial intelligence: a modern approach. Malaysia; Pearson Education Limited,.2016.
190. Li B., Chui CK, Chang S, Ong SH. Integrating spatial fuzzy clustering with level set methods for automated medical image segmentation. Computers in biology and medicine. 2011; 41(1): 1-10.
191. McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of the ideas imminent in nervous activity. Bull Math Biophys 1943; 5: 115–33.
192. Rosenblatt F. The Perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. Psychol Rev 1958; 65: 386–408
193. Hopfield JJ. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. Proc Natl Acad Sci USA 1982; 79: 2554–8
194. Yu H, Xie T, Paszczynski S, Wilamowski BM. Advantages of radial basis function networks for dynamic system design. IEEE Transactions on Industrial Electronics. 2011; 58(12), :5438-5450.
195. Owens J, Hunter A. Application of the self-organising map to trajectory classification. In Visual Surveillance, 2000. Proceedings. Third IEEE International Workshop on (pp. 77-83). IEEE.2000.
196. Horsky J, Kuperman GJ, Patel VL. Comprehensive analysis of a medication dosing error related to CPOE: a case report. Journal of the American Medical Informatics Association 2005;12:377—82

197. Patel VL, Arocha JF, Zhang J. Thinking and reasoning in medicine. In: Holyoak K, Morrison RG, editors. *The Cambridge handbook of thinking and reasoning*. Cambridge University Press: Cambridge, UK; 2005:727—50
198. Patel VL, Zhang J, Yoskowitz NA, Green R, Sayan OR. Translational cognition for decision support in critical care environments: a review. *Journal of Biomedical Informatics* 2008;41(3):413—31
199. Soldatova LN, Clare A, Sparkes A, King RD. An ontology for a robot scientist. *Bioinformatics* 2006;22(14):e464—7
200. Stefanelli M. The socio-organizational age of artificial intelligence in medicine. *Artificial Intelligence in Medicine* 2001;23(1):25—47.
201. Pew Tan H, Plowman D, Hancock P. Intellectual capital and financial returns of companies. *Journal of Intellectual capital*. 2007; 8(1): 76-95.
202. Boon ME, Ouwkerk-Noordam E, Meijer-Marres E., Bontekoe TR. Switching from neural networks (PAPNET) to the Imager (Hologic) for computer-assisted screening. *Acta cytological*. 2011; 55(2): 163-166.
203. Lozano R. Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology. *Gynecologic oncology*. 2007; 104(1): 134-138.
204. Pouliakis, A., Karakitsou, E., Margari, N., Bountris, P., Haritou, M., Panayiotides, J., ... & Karakitsos, P. Artificial neural networks as decision support tools in cytopathology: past, present, and future. *Biomedical engineering and computational biology*. 2016; 7: BECB-S31601.
205. Kwong JS, Leithäuser B, Park JW, Yu CM. Diagnostic value of magnetocardiography in coronary artery disease and cardiac arrhythmias: a review of clinical data. *International journal of cardiology*. 2013; 167(5):1835-1842.

206. Kara S, Okandan, M. Atrial fibrillation classification with artificial neural networks. *Pattern Recognition*. 2007; 40(11): 2967-2973.
207. Dassen WR, Karthaus VL, Talmon JL, Mulleneers RG, Smeets JL, Wellens HJ. Evaluation of new self-learning techniques for the generation of criteria for differentiation of wide-QRS tachycardia in supraventricular tachycardia and ventricular tachycardia. *Clin Cardiol* 1995; 18(2): 103–8
208. Aslan K, Bozdemir H, Şahin C, Oğulata SN, Erol R. A radial basis function neural network model for classification of epilepsy using EEG signals. *Journal of medical systems*. 2008;32(5): 403-408.
209. Långkvist M, Karlsson L, Loutfi A. Sleep stage classification using unsupervised feature learning. *Advances in Artificial Neural Systems*, 2012, 5.
210. Ceylan M, Ceylan R, Dirgenali F, Kara S, Özbay Y. Classification of carotid artery Doppler signals in the early phase of atherosclerosis using complex-valued artificial neural network. *Computers in Biology and Medicine*. 2007; 37(1): 28-36.
211. Wills MJ, Sarnikar S, El-Gayar OF, Deokar AV. *Communications of the Association for Information Systems*.
212. Shameer K, Johnson KW, Glicksberg BS, Dudley JT, Sengupta PP. Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? *Heart*. 2018 Jul;104(14):1156-1164.
213. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, Ashley E, Dudley JT. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 12;71(23):2668-2679.

214. Gandhi S, Mosleh W, Shen J, Chow CM. Automation, machine learning, and artificial intelligence in echocardiography: A brave new world. *Echocardiography*. 2018 Jul 5. doi: 10.1111/echo.14086.
215. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, Aydar M, Kitai T. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 30;69(21):2657-2664.
216. Motwani M, Dey D, Berman DS, Germano G, Achenbach S, Al-Mallah MH, Andreini D, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury RC, Delago A, Gomez M, Gransar H, Hadamitzky M, Hausleiter J, Hindoyan N, Feuchtner G, Kaufmann PA, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Marques H, Pontone G, Raff G, Rubinshtein R, Shaw LJ, Stehli J, Villines TC, Dunning A, Min JK, Slomka PJ. Machine learning for prediction of all-cause mortality in patients with suspected coronary artery disease: a 5-year multicentre prospective registry analysis. *Eur Heart J*. 2017 Feb 14;38(7):500-507.
217. Amato F, Amato F, López A, María FP, et al., "Artificial neural networks in medical diagnosis," *Journal of Applied Biomedicine*. 2013; 11(2):47-58.
218. Kavakiotis I, Tsave O, Salifoglou A, Maglaveras N, Vlahavas I, Chouvarda I, Machine Learning and Data Mining Methods in Diabetes Research. *Comput Struct Biotechnol J*. 2017 Jan 8;15:104-116.
219. Contreras I, Vehi J. Artificial Intelligence for Diabetes Management and
220. Decision Support: Literature Review. *J Med Internet Res*. 2018 May 30;20(5):e10775

221. Zainuddin Z, Pauline O, Ardil C. "A neural network approach in predicting the blood glucose level for diabetic patients," *International Journal of Computational Intelligence*, 2009; 5(1):72-79, 2009
222. Lagani V, Koumakis L, Chiarugi F, Lakasing E, Tsamardinos I. "A systematic review of predictive risk models for diabetes complications based on large scale clinical studies." *J Diabetes Complications*. 2013 Jul-Aug;27(4):407-13.

Material y métodos

1. Ishihara M, et al. "Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance?". *European heart journal*, 2006;27(20): 2413-2419.
2. Kosiborod M, et al. "Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk." *Circulation*. 2008 Feb 26;117(8):1018-27.
3. American Diabetes Association, "Standards of Medical Care in Diabetes-2018: Classification and Diagnosis of Diabetes." *Diabetes Care*, January 2018; 41; Supplement 1: S13-S27.
4. Hoelzel W, et al. "IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study." *Clin Chem* 2004;50: 166-174.
5. Gayoso-Diz, P et al. "Insulin Resistance (HOMA-IR) Cut-off Values and the Metabolic Syndrome in a General Adult Population: Effect of Gender and

- Age: EPIRCE Cross-Sectional Study.” *BMC Endocrine Disorders* 13 (2013): 47.
6. Tang Q et als. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther.* 2015 Dec;9(6):380-5.
 7. Katz A et als. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul;85(7):2402-10.
 8. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, 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; 120:1640.
 9. Meigs J. Metabolic syndrome and risk for type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrin Metab* 2006; 1:57. Table 1. Updated data from the International Diabetes Federation, 2006.
 10. Gladitz, J. Barnett, V. & Lewis, T.: *Outliers in Statistical Data*, John Wiley & Sons, Chichester–New York–Brisbane–Toronto–Singapore, 1984, XIV, 463 S., 26 Ab, ISBN 0471905070. *Biometrical Journal*, 1988, vol. 30, no 7, p. 866-867.

11. De Maesschalck, R., Jouan-Rimbaud, D., & Massart, D. L. The mahalanobis distance. *Chemometrics and intelligent laboratory systems*, 2000, vol. 50, no 1, p. 1-18.
12. Rudnicki, Witold R., Mariusz Wrzesień, and Wiesław Paja. "All relevant feature selection methods and applications." *Feature Selection for Data and Pattern Recognition*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2015. 11-28.
13. Alghamdi M, Al-Mallah M, Keteyian S, Brawner C, Ehrman J, Sakr S. Predicting diabetes mellitus using SMOTE and ensemble machine learning approach: The Henry Ford Exercise Testing (FIT) project. *PLoS One*. 2017 Jul 24;12(7)
14. KURSA, Miron B., et al. Feature selection with the Boruta package. *J Stat Softw*, 2010, vol. 36, no 11, p. 1-13.
15. KURSA, Miron B.; JANKOWSKI, Aleksander; RUDNICKI, Witold R. Boruta—a system for feature selection. *Fundamenta Informaticae*, 2010, vol. 101, no 4, p. 271-285.
16. Friedman, Jerome H. "Multivariate adaptive regression splines." *The annals of statistics* (1991): 1-67.
17. Kooperberg, Charles. "Multivariate Adaptive Regression Splines." *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online* (2014).
18. Friedman, Jerome H., and Charles B. Roosen. "An introduction to multivariate adaptive regression splines." (1995): 197-217.

19. Austin PC. A comparison of regression trees, logistic regression, generalized additive models, and multivariate adaptive regression splines for predicting AMI mortality. *Stat Med*. 2007 Jul 10;26(15):2937-57.
20. Chen, Xing, et al. "Egbmmda: extreme gradient boosting machine for mirna-disease association prediction." *Cell death & disease* 9.1 (2018): 3.
21. Chen, Tianqi, Tong He, and Michael Benesty. "Xgboost: extreme gradient boosting." R package version 0.4-2 (2015): 1-4.
22. Chen, Tianqi, and Carlos Guestrin. "Xgboost: A scalable tree boosting system." *Proceedings of the 22nd international conference on knowledge discovery and data mining*. ACM, 2016.
23. Hastie, Trevor J. "Generalized additive models." *Statistical models in S*. Routledge, 2017. 249-307.
24. Breiman, Leo. "Random forests." *Machine learning* 45.1 (2001): 5-32.
25. Chen, Chao, Andy Liaw, and Leo Breiman. "Using random forest to learn imbalanced data." *University of California, Berkeley* 110 (2004): 1-12.
26. Grömping, Ulrike. "Variable importance assessment in regression: linear regression versus random forest." *The American Statistician* 63.4 (2009): 308-319.
27. Fushiki, T. Estimation of prediction error by using K-fold cross-validation. *Statistics and Computing*, 2011, vol. 21, no 2, p. 137-146.
28. Molinaro AM, Simon R, Pfeiffer RM. Prediction error estimation: a comparison of resampling methods. *Bioinformatics*. 2005;21:3301 – 3307.

Discusión

1. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41 (Supplement 1): S13-S27.
2. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care*. 2009; 32: 1327-34. *ClinBiochem Rev.* 2009;30:197–200.
3. 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: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboratio. *Eur Heart J.* 2013;34:3035–87.
4. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62.
5. Colagiuri S. Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus--practical implications. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;93:312–3.
6. Ribeiro, A., Baptista, S. B., Faustino, M., Alves, P., Farto, P., Gil, V. M., &Morais, C. (2017). Diabetes Screening in Patients with Macrovascular Coronary Disease: Are the New European Guidelines a Step Backwards?. *Acta medica portuguesa*, 30(6), 434-442.
7. Higgins T. HbA1c for screening and diagnosis of diabetes mellitus. *Endocrine.* 2013 Apr;43(2):266-73.

8. Sattar N, Preiss D. Screening for diabetes in patients with cardiovascular disease: HbA1c trumps oral glucose tolerance testing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jul;4(7):560-2.
9. Xu N, Wu H, Li D, Wang J. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin compared with oral glucose tolerance test for diagnosing diabetes mellitus in Chinese adults: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Oct;106(1):11-8
10. Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Sundvall J, Tuomilehto J, Wood D, Rydén L; EUROASPIRE IV Investigators. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV--a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2015 May 14;36(19):1171-7.
11. BAPTISTA, Sergio; ABREU, Pedro; GIL, Victor. Impact of glycosylated hemoglobin evaluation on the diagnosis of glucose metabolism abnormalities in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, vol. 59, no 13 Supplement, p. E1665
12. de la Hera JM, Delgado E, Hernández E, García-Ruiz JM, Vegas JM, Avanzas P, Lozano I, Barriales-Villa R, Hevia S, Martín JS, Alvarez F, Morís C. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2009 Nov;30(21):2614-21.
13. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004;25:1990.

14. Doerr R, Hoffmann U, Otter W, Heinemann L, Hunger-Battefeld W, Kulzer B, et al. Oral glucose tolerance test and HbA(1)c for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: [corrected] the Silent Diabetes Study. *Diabetologia*. 2011;54:2923–30.
15. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343–50.
16. Icks A, Haastert B, Gandjour A, John J, Löwel H, Holle R, Giani G, Rathmann W; KORA Study Group. Cost-effectiveness analysis of different screening procedures for type 2 diabetes: the KORA Survey 2000. *Diabetes Care*. 2004 Sep;27(9):2120-8.
17. Lee CMY, Versace VL, Malo JA, Shaw JE, Dunbar JA, Colagiuri S. Screening for diabetes prevention with diabetes risk scores - A balancing act. *Diabetes Res ClinPract*. 2018 Jan;135:120-127.
18. Schaufler TM, Wolff M. Cost effectiveness of preventive screening programmes for type 2 diabetes mellitus in Germany. *Appl Health Econ Health Policy*. 2010;8(3):191-202.
19. Jiménez-Navarro MF, Garcia-Pinilla JM, Garrido-Sanchez L, Alonso-Briales JH, Pérez-Cabeza A, Ortiz-García C, et al. Poor reproducibility of the oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes during percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology* 2010;142:245–9
20. Ye Y, Xie H, Zhao X, Zhang S. The oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus in patients during acute coronary syndrome

hospitalization: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *CardiovascDiabetol*. 2012 Dec 27;11:155

21. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2007;28:88–136.
22. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2011 Nov 28;343
23. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, Kivimäki M, Tabák A, Jørgensen ME, Færch K. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. *Diabetes Care*. 2018 Apr;41(4):899-906.
24. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K, Curb JD. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care*. 1999 Aug;22(8):1262-5.
25. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Nov 23;355:i5953.
26. Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, Horton E, Kitabchi A, Larkin M, Montez MG, Thayer D, Orchard TJ, Hamman RF, Goldberg RB; Diabetes Prevention Program Research Group. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the

- Diabetes Prevention Program outcomes study. *Diabetes Care*. 2014 Sep;37(9):2622-31.
27. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engलगau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jun;2(6):474-80.
 28. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart* 2012.
 29. Criqui, M. H., & Aboyans, V. (2015). Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research*, 116(9), 1509-1526.
 30. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res*. 17 de marzo de 2006;98(5):596-605.
 31. Jackson M, Austin D, Kwok CS, Rashid M, Kontopantelis E, Ludman P, de Belder M, Mamas MA, Zaman A. The impact of diabetes on the prognostic value of left ventricular function following percutaneous coronary intervention: Insights from the British Cardiovascular Intervention Society. *Catheter CardiovascInterv*. 2018 May 4.
 32. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657.

33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
34. Goldstein BA, Navar AM, Carter RE. Moving beyond regression techniques in cardiovascular risk prediction: applying machine learning to address analytic challenges. *Eur Heart J*. 2017 Jun 14;38(23):1805-1814.
35. Anderson JP, Parikh JR, Shenfeld DK, Ivanov V, Marks C, Church BW, Laramie JM, Mardekian J, Piper BA, Willke RJ, Rublee DA. Reverse Engineering and Evaluation of Prediction Models for Progression to Type 2 Diabetes: An Application of Machine Learning Using Electronic Health Records. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Dec 20;10(1):6-18. Dec 20;10(1):6-18.
36. Casanova R, Saldana S, Simpson SL, Lacy ME, Subauste AR, Blackshear C, Wagenknecht L, Bertoni AG. Prediction of Incident Diabetes in the Jackson Heart Study Using High-Dimensional Machine Learning. *PLoS One*. 2016 Oct 11;11(10):e0163942.
37. Alghamdi M, Al-Mallah M, Keteyian S, Brawner C, Ehrman J, Sakr S. Predicting diabetes mellitus using SMOTE and ensemble machine learning approach: The Henry Ford Exercise Testing (FIT) project. *PLoS One*. 2017 Jul 24;12(7):e0179805.
38. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation*. 2015 Nov 17;132(20):1920-30.
39. de la Hera JM, Vegas JM, Hernández E, Lozano I, García-Ruiz JM, Fernández-Cimadevilla OC, Carro A, Avanzas P, Torres F, Bayón J,

- Menéndez T, Jiménez-Navarro M, Delgado E. [Performance of glycosylated hemoglobin and a risk model for detection of unknown diabetes in coronary patients]. *Rev EspCardiol*. 2011 Sep;64(9):759-65.
40. Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Rydén L. Time-saving screening for diabetes in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV. *BMJ Open*. 2016 Dec 8;6(12):e013835.
 41. Arora S, Gordon MB. High incidence of impaired glucose regulation in patients with no known history of diabetes mellitus but with hyperglycemia after undergoing a cardiac surgical procedure. *EndocrPract*. 2009 Jul-Aug;15(5):425-30.
 42. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007;370:667–75.
 43. Jepson C, Hsu JY, Fischer MJ, Kusek JW, Lash JP, Ricardo AC, Schelling JR, Feldman HI; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Incident Type 2 Diabetes Among Individuals With CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2018 Aug 31. pii: S0272-6386(18)30823-0
 44. Riserus U, Arnlov J, Berglund L. Long-term predictors of insulin resistance: role of lifestyle and metabolic factors in middle-aged men. *Diabetes Care* 2007;30: 2928e33.
 45. Gupta AK, Dahlof B, Dobson J, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients

- randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes trial e blood pressure lowering arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care* 2008;31:982e8.
46. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M. The triglyceride- to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care* 2011;34:1869e74.
 47. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *The New England Journal of Medicine* 2011;364:818–28.
 48. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, De Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *The New England Journal of Medicine* 2010;363:1410–8.
 49. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jan 30;348(5):383-93.
 50. Kraus WE, Yates T, Tuomilehto J, Sun JL, Thomas L, McMurray JJV, Bethel MA, Holman RR. Relationship between baseline physical activity assessed by pedometer count and new-onset diabetes in the NAVIGATOR trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018 Jul 19;6(1):e000523.
 51. De la Hera JM, Delgado E, Martínez-Cambor P, Vegas JM, García-Ruiz JM, Rodríguez-Lambert JL. Oral glucose tolerance test as a tool for patient improvement after percutaneous coronary intervention. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(11):1054-6.

52. Lauritzen T, Sandbaek A, Carlsen AH, Borch-Johnsen K. All-cause mortality and pharmacological treatment intensity following a high risk screening program for diabetes. A 6.6 year follow-up of the ADDITION study, Denmark. *Prim Care Diabetes*. 2012 Oct;6(3):193-200.
53. Lauritzen T, Sandbaek A, Skriver MV, Borch-Johnsen K. HbA1c and cardiovascular risk score identify people who may benefit from preventive interventions: a 7 year follow-up of a high-risk screening programme for diabetes in primary care (ADDITION), Denmark. *Diabetologia*. 2011 Jun;54(6):1318-26.
54. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *EndocrinolMetabClin North Am*. 2004 Jun;33(2):283-303.
55. Varounis C, Rallidis LS, Franco OH, Lekakis J. Prevalence of metabolic syndrome and association with burden of atherosclerotic disease in patients with stable coronary artery disease. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jun;32(6):1175-81.
56. Milionis HJ, Kalantzi KJ, Papathanasiou AJ, Kosovitsas AA, Doumas MT, Goudevenos JA. Metabolic syndrome and risk of acute coronary syndromes in patients younger than 45 years of age. *Coron Artery Dis*. 2007 Jun;18(4):247-52.
57. Timóteo AT, MotaCarmo M, Cruz Ferreira R. Prevalence of metabolic syndrome and diabetes on a high-risk population with suspected coronary artery disease. *Acta Med Port*. 2012 Mar-Apr;25(2):83-90.
58. Brown TM, Vaidya D, Rogers WJ, Waters DD, Howard BV, Tardif JC, Bittner V. Does prevalence of the metabolic syndrome in women with coronary

- artery disease differ by the ATP III and IDF criteria? *J Womens Health (Larchmt)*. 2008 Jun;17(5):841-7.
59. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3153-9.
 60. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Cacciatori V, Santi L, Targher G, Bonadonna R, Muggeo M. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2002 Jul;25(7):1135-41.
 61. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002 Jul;25(7):1177-84.
 62. Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*. 2014; 383(9922): 1068-1083.
 63. Contreras I, Vehi J. Artificial Intelligence for Diabetes Management and Decision Support: Literature Review. *J Med Internet Res*. 2018 May 30;20(5):e10775.
 64. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, Ashley E, Dudley JT. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 12;71(23):2668-2679.

65. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361–387.
66. Pavlou M, Ambler G, Seaman S, De Iorio M, Omar RZ. Review and evaluation of penalised regression methods for risk prediction in low-dimensional data with few events. *Stat Med* 2015;35:1159–1177.
67. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE Jr., Habbema JD. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med* 2000;19:1059-79.
68. Senn S. Dichotomania: an obsessive compulsive disorder that is badly affecting the quality of analysis of pharmaceutical trials. Presented at: 55th Session of the International Statistical Institute; 2005, Sydney, Australia.

