



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD
SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PREDIABETES COMO FACTORES PRONÓSTICO
PARA EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS 2. UN META-ANÁLISIS

TESIS

Que para obtener el Grado como Especialista Médico en Epidemiología

PRESENTA

DRA. LIZBETH IXCHEL DÍAZ TREJO

DIRECTOR

DR. FERNANDO MENESES GONZÁLEZ

MEXICO D.F., JUNIO 2013

Facultad de Medicina



DGE
DIRECCIÓN GENERAL
DE EPIDEMIOLOGÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO: Pruebas diagnósticas de prediabetes como factores pronóstico para el desarrollo de diabetes mellitus 2. Un meta-análisis

ALUMNO: Dra. Lizbeth Ixchel Díaz Trejo

DIRECTOR: Dr. Fernando Meneses González

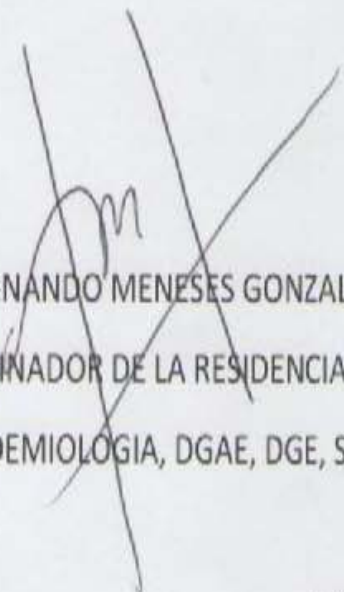
LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA




DR. CUITLAHUAC RUIZ MATUS

DIRECTOR GENERAL ADJUNTO DE EPIDEMIOLOGIA

Y PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN EPIDEMIOLOGIA



DR. FERNANDO MENESES GONZALEZ
COORDINADOR DE LA RESIDENCIA
EN EPIDEMIOLOGIA, DGAE, DGE, SSA



DR. FERNANDO MENESES GONZÁLEZ
DIRECTOR DE TESIS

MEXICO D.F., JULIO 2013

TÍTULO **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PREDIABETES COMO FACTORES PRONÓSTICO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS 2. UN META-ANÁLISIS**

ALUMNA Lizbeth Ixchel Díaz Trejo

DIRECTOR Dr. Fernando Meneses González
Coordinador de La Residencia en Epidemiología, DGAE, DGE, SSA

ASESORA Dra. Patricia del Carmen Bonequi Alvarado
Médica Especialista en Epidemiología

RESUMEN FINAL

INTRODUCCIÓN: El término prediabetes engloba tanto a la glucosa anormal en ayuno como a la intolerancia a la glucosa. Adicionalmente, la ADA (American Diabetes Association) considera los niveles de hemoglobina glucosilada de 5.7-6.4% en una categoría equivalente a la prediabetes. Dichas pruebas han demostrado diferente valor pronóstico para la progresión a diabetes mellitus.

OBJETIVO: Identificar la prueba diagnóstica de prediabetes asociada con un mayor valor pronóstico para el desarrollo de diabetes mellitus.

METODOLOGÍA: Revisión sistemática y meta-análisis de la literatura publicada sobre el valor pronóstico para diabetes mellitus tipo 2 de las pruebas diagnósticas de prediabetes. Dicha revisión se limitó a estudios de cohorte publicados entre el 12 de noviembre del 2003 y el 31 de diciembre del 2012. Para asegurar la validez de los estudios elegibles, dos autores revisaron, de manera independiente, los títulos y resúmenes de cada uno de los artículos encontrados.

RESULTADOS: Un total de 23 artículos publicados entre 2004 y 2011 fueron incluidos en este meta-análisis. Para la glucosa alterada en ayuno, el riesgo relativo global fue de 5.74 (IC_{95%} 3.82-8.53); a partir de los artículos considerados en dicho meta-análisis global, se realizaron dos meta-análisis estratificados dependiendo si el límite inferior de corte para esta prueba se aproximaba a 100 mg/dl o 110 mg/dl, para el meta-análisis con punto de corte cercano a 100 mg/dl el riesgo relativo global fue 7.46 (IC_{95%} 5.11-10.91) y para el meta-análisis con punto de corte cercano a 110 mg/dl el riesgo relativo global fue 7.14 (IC_{95%} 4.3-11.86). Respecto a la intolerancia a la glucosa, el riesgo relativo global fue de 3.72 (IC_{95%} 1.91-7.24). En relación con la hemoglobina glucosilada el riesgo relativo global fue de 5.27 (IC_{95%} 2.61-10.64).

CONCLUSIONES: La revisión sistemática que se llevó a cabo representa una actualización para englobar la evidencia existente respecto al pronóstico que brindan las pruebas diagnósticas de prediabetes para el desarrollo de diabetes. Por medio del meta-análisis se comprobó que la detección de prediabetes por cualquiera de las pruebas diagnósticas aumenta el riesgo de progresión a diabetes mellitus tipo 2.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la oportunidad de vivir y de servir al prójimo por medio de la epidemiología.

A mis padres por ese apoyo sin el cual no sería lo que soy.

A la Dra. Patricia del Carmen Bonequi Alvarado, por su paciencia y compromiso al asesorarme esta tesis.

Al Dr. Fernando Meneses González, por apoyar mi idea de realizar un meta-análisis sobre prediabetes.

A la Dra. Guadalupe Silvia García De la Torre por encauzarme por el camino de la epidemiología.

A todas las amistades que han contribuido en mi aprendizaje profesional o de la vida.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS	21
HIPÓTESIS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	22
Diseño del estudio	22
Universo del estudio, tamaño y selección de la muestra	22
Criterios de inclusión y exclusión	23
Procedimientos	24
Variables	25
Instrumentos para recolección	28
Análisis de la información	29
Cronograma	31
RECURSOS	32
CONSIDERACIONES ÉTICAS	32
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	56
CONCLUSIONES	61
RECOMENDACIONES	63
REFERENCIAS	64

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 afecta a más del 90% del total de adultos con diabetes; ⁽¹⁾ se estima que para el 2025 habrá 300 millones de diabéticos en el mundo y que más del 97% de ellos tendrán este tipo de diabetes. ⁽²⁾ A nivel nacional, entre 2000 y 2006, se duplicó la cantidad de enfermos por este padecimiento. ⁽³⁾ Esta enfermedad es el resultado de defectos tanto en la secreción de insulina como en la sensibilidad a esta hormona y entre las alteraciones funcionales ⁽⁴⁾ destaca la resistencia a la insulina. Esta última está dada por la predisposición genética y la influencia de factores ambientales.

La clasificación de los estadios de la resistencia a la insulina son glucosa anormal en ayuno, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). ⁽⁵⁾

El término prediabetes engloba tanto a la glucosa anormal en ayuno como a la intolerancia a la glucosa. Adicionalmente, la ADA (American Diabetes Association) considera los niveles de hemoglobina glucosilada de 5.7-6.4% en una categoría equivalente a la prediabetes. ⁽⁶⁾ Además, literatura reciente marca los 100 mg/dl de glucosa como límite inferior para considerar la glucosa anormal en ayuno.

La prevalencia de prediabetes varía dependiendo de la población estudiada y oscila entre 22.6 y 29.4%. ^{(7) (8) (9)} Alrededor del 10% de quienes presentan glucosa anormal en ayuno o intolerancia a la glucosa en un año progresarán a DM2 y si tienen ambas alteraciones, en el transcurso de 6 años el 65% desarrollará diabetes. ^{(10) (11)} Sin embargo, cambios en el estilo de vida en los prediabéticos pueden retrasar la aparición de la DM2 o incluso presentarse regresión a la normogluemia. ⁽¹²⁾

Las pruebas para diagnosticar prediabetes tienen su fundamento en diferentes aspectos fisiopatológicos, ^{(13), (14)} dependiendo del órgano donde se encuentre la resistencia a la

insulina. Las pruebas que se utilizan para diagnosticar prediabetes han demostrado diferente valor pronóstico para la progresión a diabetes mellitus. ^{(15) (16) (17) (18)}

El identificar a la prueba diagnóstica de prediabetes con un mayor pronóstico para diabetes mellitus permitiría diseñar estrategias de tamizaje oportunas y ser la base para futuras investigaciones.

La presente investigación es un meta-análisis de la literatura disponible acerca de las pruebas diagnósticas de prediabetes, consideradas como factores pronósticos para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

MARCO TEÓRICO

Metabolismo de la glucosa

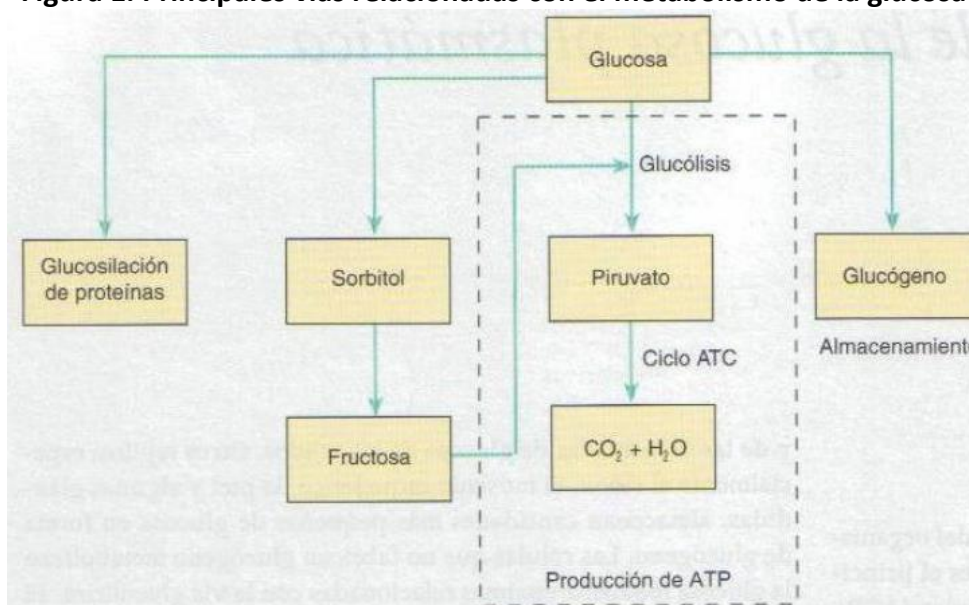
La glucosa en el ser humano es el más importante carbohidrato en sangre ⁽¹⁹⁾ y se obtiene principalmente por medio de la dieta.

Al ingerir glucosa, ésta se absorben por el tracto gastrointestinal y a través de la vena porta llega al hígado, el cual es capaz tanto de almacenarla en forma de glucógeno como de sintetizarla a partir de precursores no hidrocarbonados. Otros tejidos que almacenan glucosa en forma de glucógeno, aunque en pequeñas cantidades, son el riñón, el músculo esquelético, la piel y algunas glándulas. Si bien los riñones producen glucosa plasmática a partir de precursores no hidrocarbonados, esto sólo ocurre significativamente en épocas de ayuno, de manera que el hígado es la principal fuente de glucosa. Debido a la importancia de este carbohidrato para el metabolismo cerebral, la única hormona que provoca disminución de la glucosa plasmática es la insulina. ⁽²⁰⁾

Los niveles sanguíneos de glucosa normalmente fluctúan entre 70 y 140 mg por cada decilitro de sangre (4-8 mmol/L), a pesar de las constantes fluctuaciones de la ingesta dietética, lo cual se logra por medio de la regulación de tres procesos:

- Producción de glucosa en el hígado
- Captación y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos
- Acciones de la insulina y hormonas contrarreguladoras sobre la glucosa ⁽²¹⁾

Figura 1. Principales vías relacionadas con el metabolismo de la glucosa



ATC: Ácidos tricarboxílicos

Fuente: Pocock G, Richards CD. *Fisiología humana*. 2ed. Barcelona : Masson, 2005.

La concentración elevada de glucosa activa la vía de glucosilación de proteínas. Entre las proteínas que son glucosiladas destaca la hemoglobina, que se forma cuando el grupo aldehído de la glucosa se une espontáneamente a los grupos amino de los aminoácidos. ⁽²²⁾

De hecho, la fracción de hemoglobina que se espera encontrar glucosilada en un individuo normal es de 5%.

La vía del sorbitol es responsable de la formación de fructosa a partir de glucosa y su actividad aumenta directamente proporcional a la concentración de glucosa en cristalino, nervios periféricos y glomérulos renales.⁽²³⁾

Las células del organismo utilizan la glucosa como la principal fuente para producir energía celular en forma de ATP por medio del ciclo de los ácidos tricarboxílicos.⁽²⁰⁾

La síntesis de glucógeno se lleva a cabo en la presencia de altas concentraciones de glucosa y es favorecida por la insulina. Los órganos donde principalmente se lleva a cabo son el hígado y el músculo esquelético, siendo este último el sitio donde se almacena la mayor parte de la glucosa sanguínea después de un estímulo de insulina.⁽²⁴⁾

La insulina se almacena en los gránulos de las células β , las cuales se encuentran dentro de los islotes de Langerhans, que son pequeñas aglomeraciones de tejido endocrino dispersas por todo el páncreas. En individuos sanos, los niveles de glucemia en ayuno son mantenidos por la secreción basal de insulina⁽²⁵⁾ y una carga de glucosa activa la secreción de naturaleza bifásica de esta hormona. El primer aumento de la tasa de secreción (fase 1) refleja la liberación de insulina disponible, mientras que el incremento tardío se considera dependiente de la síntesis de insulina nueva como respuesta a la carga de glucosa (fase 2). De esta manera, la glucosa plasmática alcanza un valor máximo aproximadamente 1 h después de la ingesta; seguidamente disminuye hasta valores inferiores a los normales en ayunas, y finalmente se normaliza.

La ingestión de alimentos también estimula a las células neuroendócrinas del tracto gastrointestinal a liberar incretinas, entre las que destacan el péptido parecido a glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido insulínico sensible a glucosa (GIP). Las incretinas son hormonas encargadas de amplificar la secreción de insulina secundaria a la estimulación por glucosa y suprimen la secreción de glucagón.⁽²⁶⁾

La insulina tiene acción principalmente sobre células musculares, adiposas y hepáticas cuyos efectos se muestran en el siguiente cuadro.

Cuadro 1. Efectos metabólicos de la insulina sobre sus principales células diana ⁽²⁷⁾

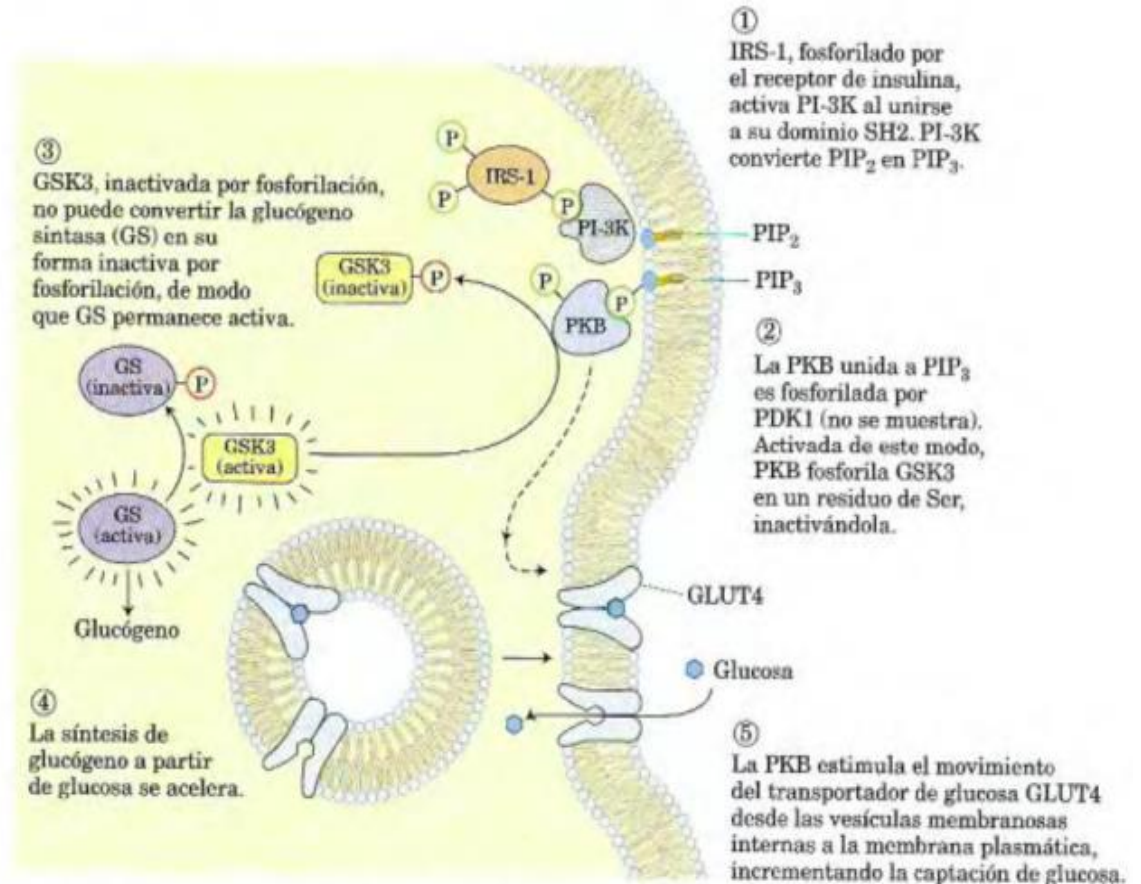
CÉLULAS DIANA	ACCIÓN DE LA INSULINA	
	ESTIMULA	INHIBE
Células musculares	<ul style="list-style-type: none"> • Captación de glucosa • Glucogénesis • Glucólisis • Captación de aminoácidos y síntesis de proteínas 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucogenólisis • Proteólisis
Células adiposas	<ul style="list-style-type: none"> • Captación de glucosa • Lipogénesis 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipólisis
Células hepáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Glucogénesis 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucogenólisis • Gluconeogénesis

Fuente: Sanders S. Lo esencial en sistema endocrino y aparato reproductor. 2 ed. Madrid: Elsevier; 2004.

Entre las acciones de la insulina en el hígado, destaca la inducción que tiene sobre la enzima glucocinasa, ⁽²⁸⁾ hexocinasa exclusiva del hígado que fosforila la glucosa cuando se encuentra en concentraciones elevadas permitiendo así la formación de glucógeno. ⁽²⁹⁾

La acción inmediata de la insulina en la captación de glucosa en tejidos como el adiposo y el muscular se debe al reclutamiento de los transportadores de glucosa GLUT4 del interior de la célula a la membrana plasmática. ⁽³⁰⁾

Figura 2. Acciones de la insulina sobre tejidos extrahepáticos



Fuente: Lehninger AL, Nelson LD, Cox MM. Principios de Bioquímica. 8 ed. Omega: 2003.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se presenta cuando cierta concentración de insulina no incrementa la utilización celular de glucosa, lo cual lleva a que la misma insulinemia provoque menor toma de glucosa circulante.⁽³¹⁾ Esta alteración está dada por la influencia de factores ambientales y la predisposición genética y una vez que se presenta, la hiperplasia compensatoria de las células β puede mantener la normoglucemia, pero finalmente se inicia la disfunción secretora de estas células.⁽³²⁾ Esta resistencia en tejidos sensibles a la insulina y los daños en la primera fase de secreción de insulina son predictores metabólicos de alteración de la tolerancia a la glucosa,⁽³³⁾ la cual lleva a hiperglucemia y finalmente a diabetes franca.

La hiperglucemia es la concentración excesivamente alta de glucosa en sangre y puede ser peligrosa por sí misma a largo plazo ya que produce complicaciones en riñones, ojos, nervios y vasos sanguíneos, las cuales constituyen las causas principales de morbilidad y muerte por esta alteración.⁽³⁴⁾

Si bien existen numerosas técnicas para medir la resistencia a la insulina, son complicadas e imprácticas para aplicarse en poblaciones abiertas o en el ámbito clínico,⁽³⁵⁾ por lo que se recurre con más frecuencia a la curva de tolerancia a la glucosa y a la glucemia en ayunas para detectar el estadio de la historia natural de la diabetes. Sin embargo, existe controversia respecto a la curva de tolerancia a la glucosa como prueba diagnóstica.⁽³⁶⁾

Las fases de la resistencia a la insulina son clasificadas por la Norma Oficial Mexicana de la siguiente manera:

- **Glucosa anormal en ayuno.** Glucosa de ayuno ≥ 100 y ≤ 125 mg/dl.
- **Intolerancia a la glucosa.** Niveles de glucosa a las 2 horas post carga oral de 75 gramos de glucosa anhidra ≥ 140 y ≤ 199 mg/dl.
- **Diabetes mellitus tipo 2.** Persona que en el examen de detección presenta una glucemia capilar en ayuno >100 mg/dl o una glucemia capilar casual >140 mg/dl y que después de realizarse prueba de laboratorio confirmatoria se obtiene una glucemia plasmática de ayuno ≥ 126 mg/dl, una glucemia plasmática casual ≥ 200 mg/dl o una glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 h después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.⁽³⁾

Para los diagnósticos anteriores es necesario que la cifra de glucosa sea obtenida a partir de suero o plasma sanguíneo.

Prediabetes

El término prediabetes engloba tanto a la glucosa anormal en ayuno como a la intolerancia a la glucosa. Ambos son factores pronósticos independientes para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.⁽³⁷⁾ Además, la ADA considera los niveles de hemoglobina glucosilada de 5.7-6.4% en una categoría equivalente a la prediabetes.⁽⁶⁾ El cambio sugerido por la ADA el 11 de noviembre del 2003 para el umbral de diagnóstico de glucosa anormal en ayuno disminuyó de 110 mg/dl a 100 mg/dl,⁽³⁸⁾ con lo cual aumenta la prevalencia de glucosa anormal en ayuno.⁽³⁹⁾

Las pruebas utilizadas para diagnosticar prediabetes se basan en mecanismos fisiopatológicos diferentes:

- En la glucosa anormal en ayuno la resistencia a la insulina se da principalmente a nivel hepático. En esta alteración se ha descrito una primera fase de secreción de insulina menor que en los individuos con intolerancia a la glucosa aislada.^{(40) (41)} La ADA considera a esta alteración como la que expresa mayor resistencia a la insulina, sin embargo no le atribuye un valor pronóstico como tal.⁽⁴²⁾
- En la intolerancia a la glucosa la resistencia a la insulina se da en tejido extrahepático. Debido a que el músculo esquelético constituye el mayor órgano sensible a la insulina, es la resistencia a este nivel que tiene el mayor impacto en la homeostasis corporal de la glucosa.^{(43) (44)}
- La hemoglobina glucosilada se forma durante los 120 días de vida del eritrocito,⁽¹⁴⁾ de tal manera que es una medida indirecta del promedio de glucosa sanguínea en los 2 o 3 meses previos.⁽⁴⁵⁾

No todas las personas en estadios de disglucemia previos a la diabetes mellitus desarrollarán esta enfermedad, por lo que la progresión a diabetes a partir de dichas alteraciones puede ser expresada en términos de incidencia o de medidas de riesgo.⁽⁴⁶⁾

Alteraciones en la glucosa en ayuno, la curva de tolerancia a la glucosa a las 2 h o la

hemoglobina glucosilada (sin llegar a nivel de diabetes) se les atribuye diferente pronóstico para el desarrollo de diabetes ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁸⁾ y sólo se traslapan parcialmente: ⁽¹²⁾

- Glucosa anormal en ayuno. Se le ha atribuido un riesgo relativo entre 1.23 y 6.16 para desarrollo de diabetes, influido principalmente por el punto de corte a partir del cual se considera esta alteración que puede ser 100 ó 110 mg/dl.
- Intolerancia a la glucosa. Se han descrito riesgos relativos entre 1.27 y 12.2 para conversión a diabetes. Existen estudios que la señalan como mayor factor de riesgo al compararla con la glucosa anormal en ayuno, sin embargo no existe consenso al respecto.
- Hemoglobina glucosilada (valores 5.7-6.4% en personas sin diagnóstico previo de diabetes). Se le ha atribuido un riesgo relativo de 6.0 para la evolución a diabetes. Esta prueba ha sido descrita recientemente para el diagnóstico de prediabetes. Según la ADA, el valor pronóstico de esta prueba en un rango de 6.0-6.5% es 20 veces mayor, medido en términos de riesgo relativo, respecto a quienes presentan valores menores a 5%.

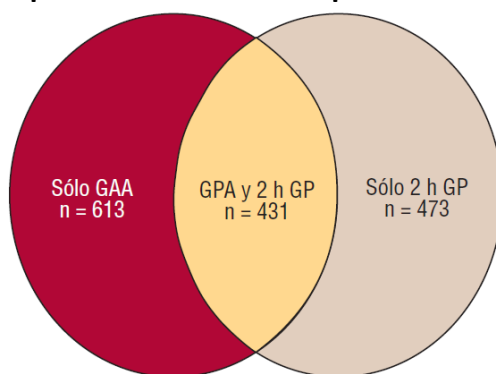
En caso de encontrarse más de una de las alteraciones anteriores de forma simultánea, se potencia el efecto:

- Hemoglobina glucosilada 5.7-6.4% y glucosa alterada en ayuno. Se le ha atribuido un riesgo relativo de hasta 31.9 para la progresión a diabetes.
- Glucosa alterada en ayuno e intolerancia a la glucosa. Se ha asociado con un riesgo de 16.6 para el desarrollo de diabetes.

La combinación de la glucosa anormal en ayuno y la intolerancia a la glucosa constituye un mayor pronóstico para el desarrollo de alteraciones severas en múltiples órganos. Estas entidades sólo se traslapan parcialmente, ya que alrededor de la cuarta parte de los individuos con intolerancia a la glucosa presentan también glucosa anormal en ayuno y la mitad de quienes presentan glucosa anormal en ayuno tienen también intolerancia a la glucosa. ⁽¹²⁾ En un estudio realizado en 1,517 pacientes con diabetes según la curva de tolerancia a la glucosa o la glucosa anormal en ayuno, se encontró que el 28% de los

pacientes cumplía ambos criterios, el 40% el de glucosa en ayunas y el 31% el de glucosa 2 h después de la sobrecarga; entre los pacientes que cumplían el criterio de glucosa 2 h después de la sobrecarga, el 52% no cumplía el criterio de glucosa en ayunas, y el 59% de los que cumplían el criterio de glucosa en ayunas no cumplía el de glucosa 2 h después de la sobrecarga, ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁴⁸⁾ lo cual es extrapolable a los pacientes con prediabetes (figura 3).

Figura 3. Diagnóstico de diabetes de 1,517 pacientes europeos por medio de glucemia en ayunas y de glucemia plasmática 2 horas después de la administración de glucosa



GAA: Glucemia alterada en ayunas

GPA: Glucemia plasmática en ayunas

GP: Glucemia plasmática (GP) 2 horas después de la administración de glucosa.

Fuente: Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ et al. Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares: versión resumida. Rev Esp Cardiol 2007;60(5):525.e1-e64.

Con un seguimiento mayor a 3 años entre cada toma de muestra, se ha encontrado que individuos sin alteración en la primera medición pueden virar a diabetes mellitus en la segunda muestra y en ellos se ha descrito una disminución en la secreción de insulina a las 2 h de una carga de glucosa, o bien resistencia a la insulina severa. Así, la hiperglucemia en estos sujetos sugiere una fase breve de intolerancia a la glucosa que desemboca finalmente en DM2 en un periodo aproximado de 3 años. ⁽⁴⁹⁾ En personas con glucosa anormal en ayuno o intolerancia a la glucosa el mayor riesgo para la progresión a diabetes se presenta durante el primer año de seguimiento. ⁽¹⁰⁾

Se ha descrito una densidad de incidencia para la progresión de IFG a DM2 de 11.8 por 100 años-persona, mientras que para la IGT es referido de 17 por 100 años-persona. ⁽¹⁰⁾ Para la presentación simultánea de IFG e IGT se ha señalado una incidencia de diabetes de hasta 65% en 6 años. ⁽¹¹⁾ Sin embargo, se ha mencionado que la medición conjunta de la HbA1c y la prueba de tolerancia a la glucosa oral ofrece la mejor capacidad para detectar a las personas con mayor riesgo de desarrollar DM2. ⁽⁵⁰⁾

El riesgo de complicaciones cardiovasculares empieza desde el estadio de prediabetes. De forma particular la intolerancia a la glucosa ha sido vinculada como un mayor factor pronóstico de enfermedad cardiovascular ⁽¹²⁾ ⁽⁵¹⁾ ⁽⁵²⁾ debido a que la hiperglucemia postprandial tiene un efecto más intenso sobre el endotelio y el sistema vascular que la glucosa anormal en ayuno. ⁽⁵³⁾ Además, se ha encontrado que con el cambio de umbral en el 2003 para la glucosa anormal en ayuno de 110 a 100 mg/dl, las nuevas personas que entran en esta categoría tienen menor riesgo cardiovascular en comparación con la clasificación anterior. ⁽⁵⁴⁾

El síndrome metabólico engloba hiperglucemia, obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica y presión sanguínea elevada ⁽⁵⁵⁾ y se diagnostica en caso de presentarse tres de estas alteraciones. ⁽⁵⁶⁾ Debido a que los factores implicados en el desarrollo de resistencia a la insulina son comunes con el origen del síndrome metabólico, el paciente prediabético puede reunir los criterios para este síndrome con lo cual aumenta aún más el riesgo de enfermedad cardiovascular. ⁽⁵⁷⁾ En especial, la coexistencia de prehipertensión y prediabetes potencia este riesgo. ⁽⁵⁸⁾

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos cuya característica común es la hiperglucemia, esta última como consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en

la acción de la misma o, más frecuentemente, de ambos. Los síntomas clásicos de la diabetes son poliuria, polidipsia, pérdida de peso y polifagia. ⁽⁵⁹⁾ De forma específica en México se ha presentado un aumento progresivo en la prevalencia de diabetes mellitus desde la última década del siglo XX. ⁽⁶⁰⁾

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽⁶¹⁾ en el mundo existen más de 346 millones de personas con diabetes y se estima que en el 2004 murieron a consecuencia de la hiperglucemia 3.4 millones de personas; así mismo, la OMS calcula que las muertes por diabetes se dupliquen entre 2005 y 2030. En el 2000 en América habían 35 millones de diabéticos, de los cuales el 54% (19 millones) vivían en América Latina y el Caribe; las proyecciones indican que en 2025 serán 64 millones, de los cuales el 62% (40 millones) corresponderán a América Latina y el Caribe. ⁽⁶²⁾ En México, la Encuesta Nacional de Salud 2000 encontró una prevalencia nacional de diabetes mellitus en adultos de más de 20 años de 7.5%, lo que representaba 3.6 millones de enfermos por este padecimiento; de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 la prevalencia aumentó a 14%, lo que implica que en nuestro país una población de 8 millones vive con esta enfermedad. ⁽³⁾

El tipo más frecuente de diabetes es el 2, que afecta a más del 90% del total de adultos con diabetes ⁽¹⁾ y se estima que para el 2025 habrá 300 millones de diabéticos en el mundo y que más del 97% de ellos tendrán diabetes mellitus tipo 2. ⁽²⁾ Este tipo de diabetes es más frecuente en la edad adulta, ⁽⁶³⁾ ⁽⁶⁴⁾ ya que en menores de 18 años de edad ⁽⁶⁵⁾ es difícil hacer la distinción con la diabetes mellitus tipo 1 debido a que en caso de sobrepeso es común encontrar aumento de autoantígenos y la cetoacidosis puede estar presente en ambos tipos de diabetes. ⁽⁶⁾

Existen factores de riesgo comunes tanto para DM2 como para complicaciones cardiovasculares, en particular enfermedad coronaria: la obesidad y la resistencia a la insulina son factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión. A su vez, la hipertensión,

la resistencia a la insulina y la obesidad son factores de riesgo para el desarrollo de DM2. ⁽⁶⁶⁾
⁽⁶⁷⁾

Prevención de la diabetes mellitus tipo 2

Los costos directos de las complicaciones atribuibles al control deficiente de la diabetes son de tres a cuatro veces mayores que los del buen control. ⁽⁶⁸⁾ Debido a las complicaciones y al elevado costo asociado a la diabetes mellitus, la prevención es la mejor estrategia. ⁽⁶⁹⁾ Cambios en el estilo de vida de individuos en riesgo han mostrado una reducción de la incidencia de diabetes entre 42 y 63%. ⁽⁷⁰⁾

Entre los posibles beneficios de la prevención de la diabetes mellitus están retardar la necesidad de tratamiento complejo, prevenir las complicaciones microvasculares y cardiovasculares y la preservación de la función de la célula β . ⁽⁷¹⁾ Estudios recientes muestran que el control intenso de la glucosa en personas con DM2 de larga evolución tiene efecto limitado en la disminución de los eventos cardiovasculares, mientras que la intervención más temprana en el transcurso de la enfermedad se ha asociado con un beneficio significativo micro y macrovascular. ⁽⁷²⁾

Es posible reducir la progresión de prediabetes a diabetes franca con intervenciones al estilo de vida e incluso con terapia farmacológica. ⁽⁷³⁾ En este último aspecto, al comparar la efectividad de la metformina (que es de los fármacos con mejores efectos sobre la resistencia a la insulina con mínimos efectos adversos) respecto a cambios en el estilo de vida, se ha encontrado que los cambios en el estilo de vida han sido más efectivos que la metformina para reducir la incidencia de diabetes en personas en alto riesgo. ⁽⁷⁴⁾ De esta manera, se recomienda el uso de medicamentos en los pacientes prediabéticos en caso de que presenten síndrome metabólico para tratar alteraciones específicas. ⁽⁷⁵⁾

La importancia de intervenir en el paciente prediabético radica en que el riesgo de enfermedad cardiovascular empieza desde este estadio y es frecuente que al momento del

diagnóstico de diabetes mellitus ya se encuentre daño tisular provocado por enfermedad vascular periférica y por complicaciones microvasculares. ⁽⁷⁶⁾ Otro de los aspectos que justifica la intervención en la prediabetes es que estos pacientes pueden desarrollar neuropatía que cede con la normalización de la glucemia. ⁽⁷⁷⁾

El gobierno federal de México desarrolla acciones para reducir la mortalidad por las “enfermedades crónicas no transmisibles”. ⁽⁷⁸⁾ Entre otras, se encuentra el Programa de Acción específico 2007-2012 para diabetes mellitus de la Secretaría de Salud que marca entre sus objetivos el fomentar una cultura por la salud que propicie cambios de actitudes saludables que permitan reducir los riesgos de padecer diabetes mellitus e incrementar la detección oportuna entre la población de riesgo para su control integral. ⁽⁷⁹⁾

Las acciones de salud pública que muestran mayor beneficio en la prevención de la diabetes mellitus es la reducción de peso en las personas con sobrepeso u obesidad e incrementar la actividad física, ⁽⁸⁰⁾ las cuales deben iniciarse a la brevedad en las personas prediabéticas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La glucosa en ayuno, la curva de tolerancia a la glucosa y la hemoglobina glucosilada miden alteraciones fisiológicas diferentes, por lo que cada una implica un factor pronóstico diferente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

Pregunta de investigación

¿De acuerdo con la evidencia disponible, la intolerancia a la glucosa, la glucosa alterada en ayuno y la hemoglobina glucosilada representan un valor pronóstico diferente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2?

JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad con impacto tanto mundial como continental. ⁽⁶¹⁾
⁽⁶²⁾ Se estima que para el 2025 habrá más de 291 millones de personas con DM2 en el mundo. ⁽²⁾ El control intenso de la glucosa en personas con DM2 puede tener efecto limitado cuando el daño cardiovascular ya se ha establecido, ⁽⁷²⁾ de manera que la prevención es la mejor estrategia para combatir la epidemia de diabetes. ⁽⁸¹⁾

La prediabetes es un estadio previo al desarrollo de diabetes mellitus y, en esta etapa, se puede retrasar la aparición de la DM2 o incluso presentarse regresión a la normoglucemia. ⁽¹²⁾ Además, los estadios de tolerancia a la glucosa alterada previos a la diabetes han demostrado ser factores de riesgo para complicaciones cardiovasculares e incluso para la presencia de neuropatía, ⁽⁷⁷⁾ lo cual pone de relieve la importancia de identificar a las personas en esta fase de la enfermedad para iniciar medidas preventivas adecuadas y diseñar programas de tamizaje.

Las pruebas diagnósticas utilizadas para el diagnóstico de prediabetes son la glucemia en ayuno, la glucemia a las 2 h de una carga oral de 75 gramos de glucosa anhidra o, de forma más reciente, por medio de valores de hemoglobina glucosilada de 5.7-6.4%. Estas tres pruebas han demostrado un diferente valor pronóstico para la progresión a diabetes mellitus. ^{(15) (16) (18)}

Por los motivos anteriormente expuestos, la prueba diagnóstica de prediabetes con un mayor pronóstico de desarrollo de diabetes mellitus permitiría identificar a la población con mayor susceptibilidad para desarrollar esta enfermedad y diseñar de esta manera estrategias preventivas de manera dirigida o como base para futuras investigaciones.

Un meta-análisis permite encontrar patrones entre medidas de asociación de diferentes estudios, así como las razones por las que se presentan las diferencias en las medidas estimadas. Debido a que transcurren años para que las personas prediabéticas desarrollen diabetes mellitus, es importante aprovechar los estudios de seguimiento ya realizados para

obtener un patrón en los riesgos relativos calculados para las diferentes pruebas diagnósticas de prediabetes.

Si bien ya existe un meta-análisis que analiza el papel de la intolerancia a la glucosa y la glucosa alterada en ayuno en el desarrollo de diabetes, ⁽⁸²⁾ éste no considera que se disminuyó el punto de corte para la glucosa anormal en ayuno de 110 a 100 mg/dl a finales del 2003, y que se sugirió, a principios de enero del 2010, la inclusión de la hemoglobina glucosilada en el diagnóstico de prediabetes si se encuentra entre 5.7-6.4% en una persona sin antecedente de diabetes. Debido a lo anterior es recomendable realizar un nuevo meta-análisis que incluya los artículos publicados sobre el tema hasta el momento.

OBJETIVOS

General

- Identificar la prueba diagnóstica de prediabetes asociada con un mayor valor pronóstico para el desarrollo de diabetes mellitus.

Específicos

1. Colectar artículos de cohortes de prediabéticos seguidos hasta el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.
2. Evaluar la calidad metodológica de los artículos que relacionen prediabetes con la progresión a diabetes.
3. Estimar las medidas de riesgo globales para la intolerancia a la glucosa, la glucosa anormal en ayuno y la hemoglobina glucosilada como prueba diagnóstica de prediabetes a partir de las medidas de riesgo individuales de cada artículo.

HIPÓTESIS

De acuerdo con la evidencia disponible, la intolerancia a la glucosa, la glucosa alterada en ayuno y la hemoglobina glucosilada representan un valor pronóstico diferente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Revisión sistemática y meta-análisis de la literatura publicada sobre el valor pronóstico para diabetes mellitus tipo 2 de las pruebas diagnósticas de prediabetes.

Universo del estudio, tamaño y selección de la muestra

Se realizó una búsqueda de estudios de cohorte y ensayos clínicos, publicados en cualquier país, del 12 de noviembre del 2003 al 31 de diciembre del 2012, evaluando el valor pronóstico para el desarrollo de diabetes mellitus 2 de las pruebas de intolerancia a la glucosa, glucosa alterada en ayunas y hemoglobina glucosilada, mediante PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda, MD, U.S.A). Se utilizó un solo buscador debido a que en éste son publicadas las investigaciones más relevantes del ámbito.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

- Artículos publicados entre el 12 de noviembre del 2003 y al 31 de diciembre del 2012.
- La revisión se limitó a estudios de cohorte y estudios experimentales que estudiaron la incidencia de diabetes en individuos pre-diabéticos. En los estudios experimentales sólo se tomaron en cuenta los grupos control. El seguimiento de los individuos debió ser de mínimo 1 año a partir de la detección de intolerancia a la glucosa, glucosa anormal en ayuno o hemoglobina glucosilada con valores de 5.7-6.4%.
- El artículo debía proporcionar el riesgo relativo calculado al final del seguimiento para la intolerancia a la glucosa, la glucosa alterada en ayuno o la hemoglobina glucosilada diagnóstica de prediabetes. En caso de que no contuviera explícitamente esta medida, deberían poderse calcular directa o indirectamente mediante los siguientes datos:
 - Incidencia en expuestos. Total de individuos con intolerancia a la glucosa, glucosa alterada en ayuno o hemoglobina glucosilada diagnóstica de prediabetes y el número de individuos con esa alteración que desarrollaron diabetes mellitus al final del seguimiento.
 - Incidencia en no expuestos. Total de individuos sin alteración de la glucemia al inicio del seguimiento y el número de ellos que desarrollaron diabetes mellitus al final del periodo.
- La búsqueda no tomó en cuenta el idioma ni el lugar de la publicación, no obstante sólo se encontraron artículos publicados en inglés.

Exclusión:

- Estudios cuya cifra de glucosa para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa o glucosa anormal en ayuno no hubiera sido obtenida de suero o plasma sanguíneo.

- Cohortes de individuos con diagnóstico previo de diabetes mellitus o presencia de alguna enfermedad aguda al momento de la toma de muestras, en caso de ser especificado por el estudio.
- Edad de los sujetos de estudio menor a 18 o mayor a 75 años ⁽⁸³⁾ al inicio del seguimiento.
- Revisiones, editoriales, cartas al editor, reportes de conferencias de consenso y guías de práctica clínica.
- Artículos duplicados y aquellos con resultados basados en la misma población con múltiples publicaciones y con resultados traslapados, de los cuales sólo fue incluida la información de la publicación más reciente.
- En caso de no encontrarse un mínimo de 5 artículos para alguna de las pruebas diagnósticas, no se realizó meta-análisis para ésta.

Procedimientos

Para identificar estudios en PubMed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

((((impaired glucose regulation) OR dysglyc* OR prediabet* OR pre-diabet* OR (fasting hyperglycaemia) OR (postprandial hyperglycemia) OR (impaired fasting gl*) OR (impaired glucose tolerance) OR IFG/IGT OR IGT/IFG OR i-IFG OR i-IGT OR ("Glucose Intolerance"[Mesh])) AND ((2-h post-load glucose) OR (2-hour plasma glucose) OR 2-HPG OR (elevated blood glucose levels) OR (fasting blood glucose) OR (fasting plasma glucose) OR FPG OR (postchallenge plasma glucose) OR (post-load plasma glucose) OR ("Hemoglobin A, Glycosylated"[Mesh]) OR A1C OR HbA1c OR (glycated hemoglobin)) AND (risk OR predict* OR predispose OR marker OR precursor OR precede OR prodrome OR develop* OR increase OR future OR conversion OR onset OR (prognostic value)) AND (("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR (T2D*)) AND (cohort OR prospective OR (follow up) OR trial OR inciden*)) AND ("2003/11/12"[PDAT]: "2012/12/31"[PDAT]))

Para asegurar la validez de los estudios elegibles, dos autores revisaron, de manera independiente, los títulos y resúmenes de cada uno de los artículos encontrados. Cualquier desacuerdo fue resuelto consultando un tercer autor, quien resolvió la controversia.

Variables

Cuadro 1. Variables que se incluyeron en meta-análisis

Variable: escala de medición	Definición	Operacionalización	Indicadores
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Glucosa anormal en ayuno: cualitativa politómica	Niveles de glucosa plasmática en ayuno de 100 mg/dL (5.6 mmol/L) a 125 mg/dL (6.9 mmol/L) en una persona sin diagnóstico previo de diabetes.		<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa anormal en ayuno aislada. Si a los sujetos se les tomó también curva de tolerancia a la glucosa o hemoglobina glucosilada y sólo se encontró alterada la glucosa en ayuno. • Glucosa anormal en ayuno no aislada. Si sólo se tomó medición de glucosa en ayuno sin curva de tolerancia a la glucosa ni hemoglobina glucosilada.
Intolerancia a la glucosa: cualitativa politómica	Valor a las 2 h en la curva de tolerancia a la glucosa de 140 mg/dL (7.8 mmol/L) a 199 mg/dL (11 mmol/L).		<ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia a la glucosa aislada. Si a los sujetos se les tomó también glucosa en ayuno o hemoglobina glucosilada y sólo se encontró alterada la curva de tolerancia a la glucosa a las 2 h. • Intolerancia a la glucosa no aislada. Si sólo se tomó medición de glucosa en ayuno sin curva de tolerancia a la glucosa ni hemoglobina glucosilada.
Hemoglobina glucosilada: cualitativa politómica	Hemoglobina A con un residuo de glucosa sobre la valina aminoterminal de la cadena β . ⁽⁸⁴⁾	Valores de 5.7 a 6.4% de hemoglobina glucosilada en una persona sin diagnóstico previo de diabetes.	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glucosilada aislada. Si a los sujetos se les tomó también glucosa en ayuno o curva de tolerancia a la glucosa y sólo se encontró alterada la hemoglobina glucosilada. • Hemoglobina glucosilada no aislada. Si sólo se tomó hemoglobina glucosilada sin

			glucosa en ayuno ni curva de tolerancia a la glucosa.
Combinación de diversas pruebas alteradas para prediabetes	Identificación simultánea de valores diagnósticos de prediabetes en más de una de las pruebas. ⁽⁸²⁾		<ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia a la glucosa y glucosa anormal en ayuno. Identificación simultánea de ambos criterios en un mismo sujeto. • Hemoglobina diagnóstica de prediabetes y glucosa anormal en ayuno. Identificación simultánea de ambos criterios en un mismo sujeto. • Hemoglobina diagnóstica de prediabetes e intolerancia a la glucosa. Identificación simultánea de ambos criterios en un mismo sujeto. • Hemoglobina diagnóstica de prediabetes, intolerancia a la glucosa y glucosa anormal en ayuno. Identificación simultánea de los tres criterios en un mismo sujeto.
Prediabetes	Grupo de individuos cuyos niveles de glucosa, aunque no reúnen los criterios para diabetes, están demasiado altos para ser considerados normales. ⁽⁶⁾	Persona, sin antecedentes de diabetes mellitus, en la que se encuentre al menos una de las siguientes alteraciones: intolerancia a la glucosa, glucosa alterada en ayuno hemoglobina glucosilada de 5.7-6.44%.	<ul style="list-style-type: none"> • Presente o ausente
VARIABLE DEPENDIENTE			
Diabetes mellitus tipo 2: cualitativa dicotómica	Diabetes en la que se presenta resistencia a la insulina y en forma concomitante una deficiencia en su producción. ⁽³⁾	<p>Obtener en más de una ocasión alguno de los siguientes resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina glucosilada mayor o igual a 6.5%. • Glucosa en plasma o suero de 126 mg/dL (7 mmol/L) o más después de 8 h de ayuno. • Glucosa en plasma o suero de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) a las 2 horas por la prueba de la curva de tolerancia a la glucosa. • Medición casual de 200 mg/dL o más de glucosa en 	<ul style="list-style-type: none"> • Presente o ausente al final del periodo de seguimiento.

plasma o suero en un paciente con poliuria, polidipsia y polifagia.

Debido a que la glucosa en suero o plasma sanguíneo puede ser expresada en mg/dl o en mmol/l, se homogeneizaron las cifras reportadas por los artículos a mg/dl, de manera que si se reportaba en mmol la cifra era dividida entre 0.0551. ⁽⁸⁵⁾

Uno de los revisores evaluó los potenciales sesgos. Dicha evaluación se realizó por medio de una adaptación de la herramienta propuesta por Cochrane para dicho fin (cuadro 2). Las discrepancias que surgieron con el segundo revisor fueron resueltas por consenso. Los sesgos evaluados fueron de selección, de resultado incompleto, reporte selectivo de información y algún otro tipo de sesgo; la posibilidad de sesgo fue clasificada como alta, baja o indeterminada.

Cuadro 2. Evaluación de potenciales sesgos de los estudios que se incluyeron en el meta-análisis

ASPECTO	RIESGO DE SESGO	ELEMENTOS
Sesgo de selección	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo: Participantes e investigadores que reclutan a los participantes contribuyen a que la muestra contenga individuos cuyas variables independientes se distribuyan aleatoriamente. • Alto: Cuando la selección de la muestra conlleva individuos cuyas características distintivas afectan el resultado. • Indeterminado: Cuando el método de obtención de la muestra no está descrito en suficiente detalle. 	Citas que sustenta la clasificación del riesgo de sesgo y comentario
Resultado incompleto	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo: <ul style="list-style-type: none"> -Los datos perdidos no están relacionadas con la variable de resultado. -Los datos perdidos están balanceados tanto en el grupo con la variable de interés como en el grupo de comparación. • Alto: <ul style="list-style-type: none"> -Los datos perdidos probablemente están relacionados con el resultado. -La proporción de datos perdidos en el grupo con la variable de riesgo es suficiente para introducir un sesgo clínicamente relevante. -Aplicación potencialmente inapropiada de remplazo de datos perdidos. • Indeterminado: Reporte insuficiente de datos perdidos/observaciones excluidas que permitan evaluar el riesgo bajo o alto de sesgo. 	Citas que sustenta la clasificación del riesgo de sesgo y comentario
Reporte selectivo	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo: <ul style="list-style-type: none"> -El protocolo del estudio está disponible y los resultados primarios y secundarios de interés en la revisión han sido reportados de este modo predeterminado. 	Citas que sustenta la clasificación del riesgo de

	<p>-El protocolo del estudio no está disponible, pero es claro que los reportes publicados incluyen todos los resultados esperados, incluyendo los predeterminados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alto: <ul style="list-style-type: none"> -No todos los resultados primarios predeterminados del estudio han sido reportados. -Uno o más resultados primarios reportados no fueron predeterminados (a menos que se proporcione una clara justificación para su reporte). -Uno o más resultados de interés en la revisión fueron reportados incompletamente de modo que no pueden ser considerados en el meta-análisis. • Indeterminado: Insuficiente información que permita la evaluación de este riesgo. 	<p>sesgo y comentario</p>
<p>Otros sesgos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo: El estudio aparenta estar libre de otras fuentes de sesgo. • Alto: Hay al menos un riesgo importante de sesgo. <ul style="list-style-type: none"> -Potenciales fuentes de sesgo relacionadas con el diseño de estudio utilizado. -Algún otro problema. • Indeterminado: <ul style="list-style-type: none"> -Información insuficiente para evaluar si existe algún riesgo de sesgo importante. -Evidencia insuficiente de que un problema identificado introduzca sesgo. 	<p>Citas que sustenta la clasificación del riesgo de sesgo y comentario</p>

Fuente: Adaptado de Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 . The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: <http://www.cochrane-handbook.org/>. Acceso el 11 de octubre 2012.

Instrumentos para recolección

Para coleccionar y organizar la información, los datos del texto completo de cada artículo elegido fueron extraídos en una hoja de cálculo de Microsoft Office Excel®, en donde se registraron las siguientes variables: país o área, características del estudio (año de publicación, apellido del primer autor, tipo de estudio, periodo de estudio y riesgo de sesgos), características de la población de estudio (rango de edad, tamaño de muestra, total de casos que desarrollaron diabetes mellitus), la prueba diagnóstica de prediabetes (intolerancia a la glucosa, glucosa alterada en ayuno, hemoglobina glucosilada en rango de prediabetes), estimaciones de medidas de riesgo (riesgo relativo: RR; intervalo de confianza al 95%: IC_{95%}) y la incidencia de diabetes mellitus en la muestras. La hoja de captura de datos se procesó en el programa de Office, Excel.

Cuadro 3. Ejemplo de hoja de captura

Revisor	Meta-análisis	Ajustado	PMID_Pubmed	Año publicación	Referencia
LIDT		Sí	21947790	2011	Eur J Epidemiol 2011 Oct;26(10):779-87
PCBA		Sí	21947790	2011	Eur J Epidemiol 2011 Oct;26(10):779-88
Consenso	IFG	Sí	21947790	2011	Eur J Epidemiol 2011 Oct;26(10):779-89

Análisis de la información

- Se realizó la revisión sistemática bajo los criterios anteriormente estipulados y se extrajeron los riesgos relativos, con sus respectivos intervalos de confianza, de los artículos identificados por medio de esta estrategia.
- Se realizó un meta-análisis para obtener estimaciones promedio combinadas del riesgo relativo, con su correspondiente intervalo de confianza al 95%, de la asociación de diabetes mellitus con la intolerancia a la glucosa, glucosa alterada en ayunas y hemoglobina glucosilada reportadas en al menos cinco estudios, utilizando el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian and Laird, asumiendo intra e intervariación de las efectos de exposición debido al azar.

Se calculó el error estándar (se) para el logaritmo natural del Riesgo Relativo (RR), utilizando la siguiente fórmula:

$$se = \frac{\ln(\text{upper limit}) - \ln(\text{lower limit})}{2 * Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}}$$

Para un intervalo de confianza al 95%, $Z_{1-\alpha/2}$ es igual a 1.96.

- La heterogeneidad entre los estudios fue evaluada utilizando la prueba de significancia estadística χ^2 de heterogeneidad (estadístico Q) y cuantificada mediante el estadístico I^2 . La heterogeneidad se clasificó en cuatro categorías como nula (<25%), baja (25-50%), moderada (50.1-74.9%) y alta ($\geq 75\%$), de acuerdo con el porcentaje de variación atribuida a la heterogeneidad. ^{(86) (87)}

- Se realizó un gráfico de “forest plot” para la representación esquemática de la estimación puntual y el intervalo de confianza correspondiente de cada estudio, así como de la estimación global del efecto.
- Para identificar visualmente los artículos principales que contribuyeron a una moderada o alta heterogeneidad, se utilizaron gráficos de Galbraith.⁽⁸⁸⁾ Los datos posicionados por encima o debajo del intervalo de confianza al 95% de la línea de regresión fueron definidos como valores extremos y se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de dichos estudios para evaluar su influencia en la medida de efecto global.
- Se realizó el análisis de sesgo de publicación por medio del gráfico en embudo “funnel plot” y las pruebas de Begg⁽⁸⁹⁾ y Egger, en esta última se consideró presencia de sesgo de publicación con un valor de $p < 0.1$.⁽⁹⁰⁾
- Se realizó meta-regresión para explorar el papel de covariantes en la heterogeneidad⁽⁹¹⁾, obteniéndose los siguientes valores:
 - τ^2 : Estima la varianza entre estudios.
 - r^2 ajustada: Es la proporción de la varianza entre estudios explicada por las covariantes.
 - I^2 residual: Es el porcentaje de la variación residual que es atribuible a la herogeneidad entre estudios.

Los estudios que presentaron sesgo alto en alguno de los rubros (elección de muestra, datos de resultado incompletos o reporte selectivo de información) no fueron tomados en cuenta para el meta-análisis.

Los meta-análisis fueron realizados con el paquete estadístico de Stata versión 11.1 (StataCorp, College Station, TX) utilizando una combinación de macros publicados, entre los cuales se incluyeron metan, metareg, galbr, metafunnel and metabias.⁽⁹¹⁾ Un valor de p menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo para todas las pruebas

excepto para la prueba de heterogeneidad de Egger, para la cual se consideró significativo un valor de $p < 0.10$. Todas las pruebas estadísticas fueron a dos colas.

Cuadro 4. Cronograma

	Revisión de protocolo	Evaluación del protocolo por el Comité de Ética	Búsqueda de artículos y evaluación cualitativa de los mismos	Extracción de datos	Análisis estadístico	Redacción de tesis	Redacción de artículo para publicación	Trámites de titulación oportuna
jul-2012	■							
ago-2012	■							
sep-2012	■							
oct-2012	■							
nov-2012	■							
dic-2012	■							
ene-2013		■	■					
feb-2013			■	■				
mar-2013				■	■			
abr-2013						■		
may-2013						■		
jun-2013							■	
jul-2013								■
ago-2013								■

RECURSOS

- Computadora personal
- Biblioteca de la Dirección General Adjunta de Epidemiología con convenio con diversas revistas para la adquisición de artículos.
- Biblioteca Médica Digital de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- Director de tesis y un asesor

El costo aproximado de la investigación fue de \$6,000 00/MN debido a la adquisición de artículos que no fue posible obtener por medio de la biblioteca de la Dirección General Adjunta de Epidemiología o de la Biblioteca Médica Digital.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación se clasificó como sin riesgo para los individuos de estudio, ⁽⁹²⁾ ya que se trata de una revisión sistemática de artículos ya publicados. Se garantizó no violar los derechos de autor.

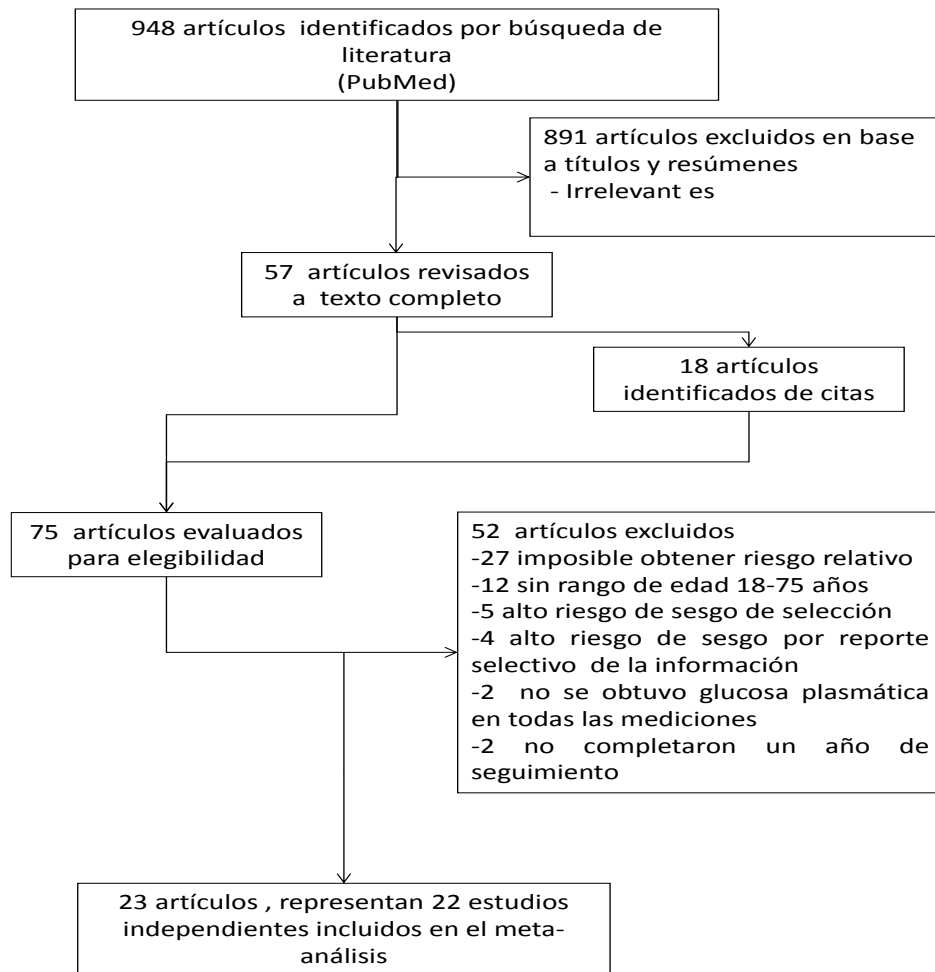
RESULTADOS

La búsqueda de literatura identificó un total de 948 artículos de PubMed, después de excluir 891 irrelevantes, 57 artículos de texto completo fueron examinados. Se identificaron 18 publicaciones adicionales a partir de las referencias bibliográficas de estos artículos (figura 4). Por tanto, se evaluaron 75 artículos, de los cuales 32 exploraron glucosa en ayuno y curva de tolerancia a la glucosa; 17 sólo glucosa en ayuno; 13 glucosa en ayuno, curva de tolerancia a la glucosa y hemoglobina glucosilada; 11 glucosa en ayuno y hemoglobina glucosilada y 2 únicamente hemoglobina glucosilada.

Se excluyó un total de 52 artículos por los siguientes motivos: no fue posible calcular el riesgo relativo de las pruebas estudiadas (n=27), la edad de los sujetos incluidos fue menor a 18 años o mayor 75 años (n=12), alto riesgo de sesgo de selección (n=5), alto riesgo de reporte selectivo de información (n=4), no se obtuvo glucosa plasmática en todas las mediciones de los sujetos (n=2) y el tiempo de seguimiento fue menor a un año (n=2).

Por tanto, un total de 23 artículos publicados entre 2004 y 2011 fueron incluidos en este meta-análisis, los cuales representan 22 estudios independientes (figura 4); dos de los artículos provienen del “Estudio Asturias”, pero los factores pronóstico publicados son diferentes en ambos artículos. Todos fueron estudios de cohortes, sólo dos siguieron exclusivamente a sujetos prediabéticos y el resto incluyó, además, personas normoglucémicas (figura 4).

FIGURA 4. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS



Respecto al país de publicación de los estudios, cinco se realizaron en Japón, cuatro en Estados Unidos, tres en China, dos en Australia, dos en Finlandia y uno en cada uno de los países mencionados a continuación: Alemania, España, Francia, Korea, México y Tailandia. Los artículos seleccionados están escritos en inglés, sin embargo el idioma no fue un criterio de exclusión. El periodo de realización de los estudios tuvo lugar entre 1987 y 2008. En términos de tamaño de muestra, cinco estudios incluyeron menos de 1,000 sujetos, seis entre 1,000 y 4000, nueve entre 4,001 y 7,000 y uno siguió a 27,882 sujetos. En cuanto al sexo de las cohorte, una fue exclusiva de mujeres, 4 de hombres y el resto mixtas (cuadro 5).

CUADRO 5. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS DE COHORTE INCLUIDOS EN EL META-ANÁLISIS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PREDIABETES COMO FACTORES PRONÓSTICO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS 2

PAÍS	PRIMER AUTOR (REFERENCIA)	PERIODO DEL ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	FACTORES PRONÓSTICO ESTUDIADOS			TAMAÑO DE COHORTE	CASOS DM2	TIPO DE COHORTE	RANGO DE EDAD (O PROMEDIO), AÑOS	HOMBRES, %
				IFG*	IGT**	HbA1c***					
Alemania	Schöttker ⁽⁹³⁾	2000-2007	Cohorte	100-125 mg/dl		5.7-6.4%	6803	802	Prediabéticos	50-74	43.2%
Australia	Cugati ⁽⁹⁴⁾	1992-2004	Cohorte	5-6.97 mmol/l			1953	165	Normoglucémicos/Prediabéticos	>49	41.5%
	Magliano ⁽⁹⁵⁾	1999-2005	Cohorte	6.1-6.9 mmol/l	7.8-<11.1 mmol/l		5842	224	Normoglucémicos/Prediabéticos	55.8	45.7%
China	Liu ⁽⁹⁶⁾	2001-2006	Cohorte	100-<126 mg/dl			1844	95	Normoglucémicos/Prediabéticos	35-74	42.7%
	Qian ⁽⁹⁷⁾	2002-2007	Cohorte	6.1-6.9 mmol/l	7.8-11 mmol/l		1042	42	Normoglucémicos/Prediabéticos	63	42.0%
	Wang ⁽⁹⁸⁾	1999-2004	Cohorte	6.1-7.0 mmol	6.67-7.7 mmol/l		308	70	Normoglucémicos/Prediabéticos	49	49.1%
España	Valdés ⁽⁹⁹⁾	1998-2005	Cohorte	100-125 mg/dl			630	44	Normoglucémicos/Prediabéticos	30-75	No especificado
	Valdés ⁽¹⁰⁰⁾	1998-2005	Cohorte			3.4-6.9%	630	44	Normoglucémicos/Prediabéticos	30-75	No especificado
	Nichols ⁽¹⁰¹⁾	1994-2003	Cohorte	110-125 mg/dl			5452	164	Prediabéticos	59.7	49.1%
Estados Unidos de América	Pradhan ⁽¹⁰²⁾	1992-2002	Cohorte			5-≥7%	27882	1238	Normoglucémicos/Prediabéticos	40-74	0.0%
	Wilson ⁽¹⁰³⁾	1992-2000	Cohorte	5.4-6.9 mmol/l	7.8-11.0 mmol/l		3127	146	Normoglucémicos/Prediabéticos	Edad media	No especificado
	Wang ⁽¹⁰⁴⁾	1993-1999	Cohorte	100-<126 mg/dl	140-<200 mg/dl		716	180	Normoglucémicos/Prediabéticos	45-74	42.7%
Finlandia	Hu ⁽¹⁰⁵⁾	1987-1992	Cohorte	110-126 mg/dl en ayunas o 140-299mg/dl a las 2 h curva de tolerancia			4369		Normoglucémicos/Prediabéticos	45-64	46.2%
	Cederberg ⁽¹⁰⁶⁾	1996-2008	Cohorte	6.1-6.9 mmol/l	7.8-11.0 mmol/l	5.7-6.4%	384	64	Normoglucémicos/Prediabéticos	61-63	41.3%
Francia	Lecomte ⁽¹⁰⁷⁾	1995-2002	Cohorte	6.4-6.9 mmol/l			753	127	Normoglucémicos/Prediabéticos	44.5	100.0%
	Nakanishi ⁽¹⁰⁸⁾	1994-2001	Cohorte	110-125 mg/dl			5588	436	Normoglucémicos/Prediabéticos	35-59	100.0%
	Inoue ⁽¹⁰⁹⁾	1995-2002	Cohorte	5.55-6.99mmol/l		≥5.8%	449	17	Normoglucémicos/Prediabéticos	45.6	76.2%
Japón	Sato ⁽¹¹⁰⁾	2000-2005	Cohorte	100-125 mg/dl			6804	1318	Normoglucémicos/Prediabéticos	40-75	100.0%
	Noda ⁽¹¹¹⁾	1998-2005	Cohorte	80-125 mg/dl			2207	132	Normoglucémicos/Prediabéticos	51-70	37.2%
	Moriuchi ⁽¹¹²⁾	2001-2008	Cohorte	110-125 mg/dl			4165	109	Normoglucémicos/Prediabéticos	25-55	53.5%
Korea	Park ⁽¹¹³⁾	1999-2005	Cohorte	100-125 mg/dl			5296	156	Prediabéticos	31-44	100.0%
México	Ferrannini ⁽¹⁷⁾	1998-1992	Cohorte	5.6-6.9 mmol	7.8-11.1 mmol		1941	165	Normoglucémicos/Prediabéticos	47	41.2%
Tailandia	Jiamjarasrangi ⁽¹¹⁴⁾	1999-2003	Cohorte	100-<126 mg/dl			6924	96	Normoglucémicos/Prediabéticos	35-60	31.2%

*IFG: Glucosa alterada en ayuno

**IGT: Intolerancia a la glucosa

***HbA1c: Hemoglobina glucosilada

Glucosa alterada en ayuno

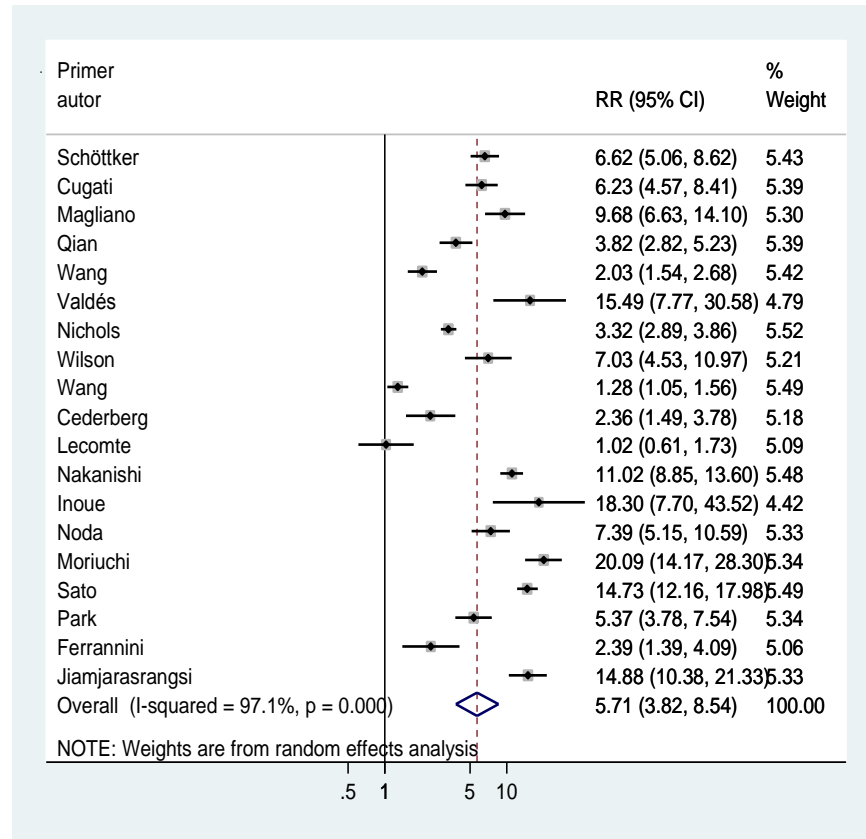
Se obtuvieron 19 artículos de los que fue posible extraer el riesgo relativo para la progresión de glucosa alterada en ayuno a diabetes mellitus 2. ^{(17) (93) (94) (95) (97) (98) (99) (104) (103) (104) (106) (107) (108) (112) (110) (111) (112) (113) (114)}.

El nivel de exposición fue definido con glucosa en ayuno entre 98 y 125 mg/dl, tomando como referencia a los sujetos que tuvieron cifras en un rango menor de 98 a 116.1 mg/dl, lo cual varió dependiendo del estudio. El riesgo relativo obtenido para el mayor nivel de glucosa en ayuno comparado al menor, fue de 1.02 a 20.09 en los diferentes estudios. El riesgo relativo global fue de 5.71 (IC_{95%} 3.82-8.54) para el desarrollo de diabetes mellitus (cuadro 6).

CUADRO 6. RESULTADOS GRÁFICOS DEL META-ANÁLISIS PARA LA GLUCOSA ANORMAL EN AYUNO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

Exposición Efectos aleatorios estimados e intervalo de confianza al 95% para diabetes mellitus 2

Mayor Referencia
(mínimo a (mínimo a
máximo) máximo)
90.7/125 <98/116.1
mg/dl mg/dl

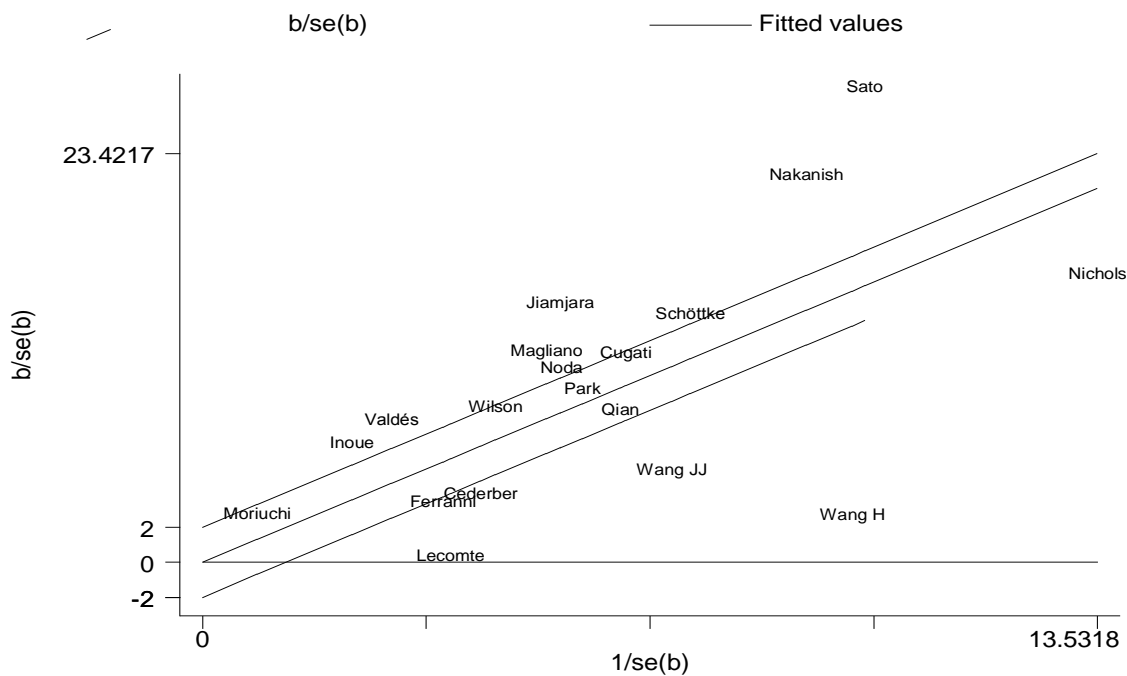


El gráfico de Galbraith mostró siete estudios con valores extremos y después de su exclusión el riesgo relativo global aumentó a 6.8 (IC_{95%} 4.82-9.59) (cuadro 7).

CUADRO 7. HETEROGENEIDAD DEL META-ANÁLISIS PARA LA GLUCOSA ANORMAL EN AYUNO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

RR* global	I ²	Valores extremos	Después de eliminar valores extremos	
			I ²	RR*(IC _{95%})**
5.714 (3.824-8.538)	97.1%	Sato	89.1%	6.808 (4.829-9.598)
		Nakanishi		
		Nichols		
		Wang H		
		Wang JJ		
		Jiamjarasrangi		
		Lecomte		

Gráfico de Galbraith



*RR: riesgo relativo

**IC95%: intervalo de confianza al 95%

Se detectó una alta heterogeneidad (97.1%) entre los artículos, encontrándose en la meta-regresión el tamaño de muestra como el único factor relacionado, explicando el 41.75% de

la variabilidad entre los riesgos relativos, sin embargo la heterogeneidad residual controlando por dicha variable es de 94.35% (cuadro 8).

CUADRO 8. META-REGRESIONES PARA LA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

VARIABLE	COVARIANTE	tau ²	r ² ajustada	I ² residual	p
	Ninguna	0.7070		96.76%	
	Prevalencia comparativa de diabetes (%), estándar de la OMS	0.4578	35.25%	94.88%	0.095
	Tiempo de seguimiento (años)	0.6570	7.08%	96.45%	0.359
IFG*	Punto de corte (mg/dl)	0.7653	-8.24%	96.92%	0.334
	Tamaño de muestra	0.4118	41.75%	94.35%	0.022
	Tipo de cohorte (estática/dinámica)	0.7301	-3.69%	96.85%	0.551
	Tipo de paciente (prediabéticos/prediabéticos+normoglucémicos)	0.7316	-3.91%	96.83%	0.478

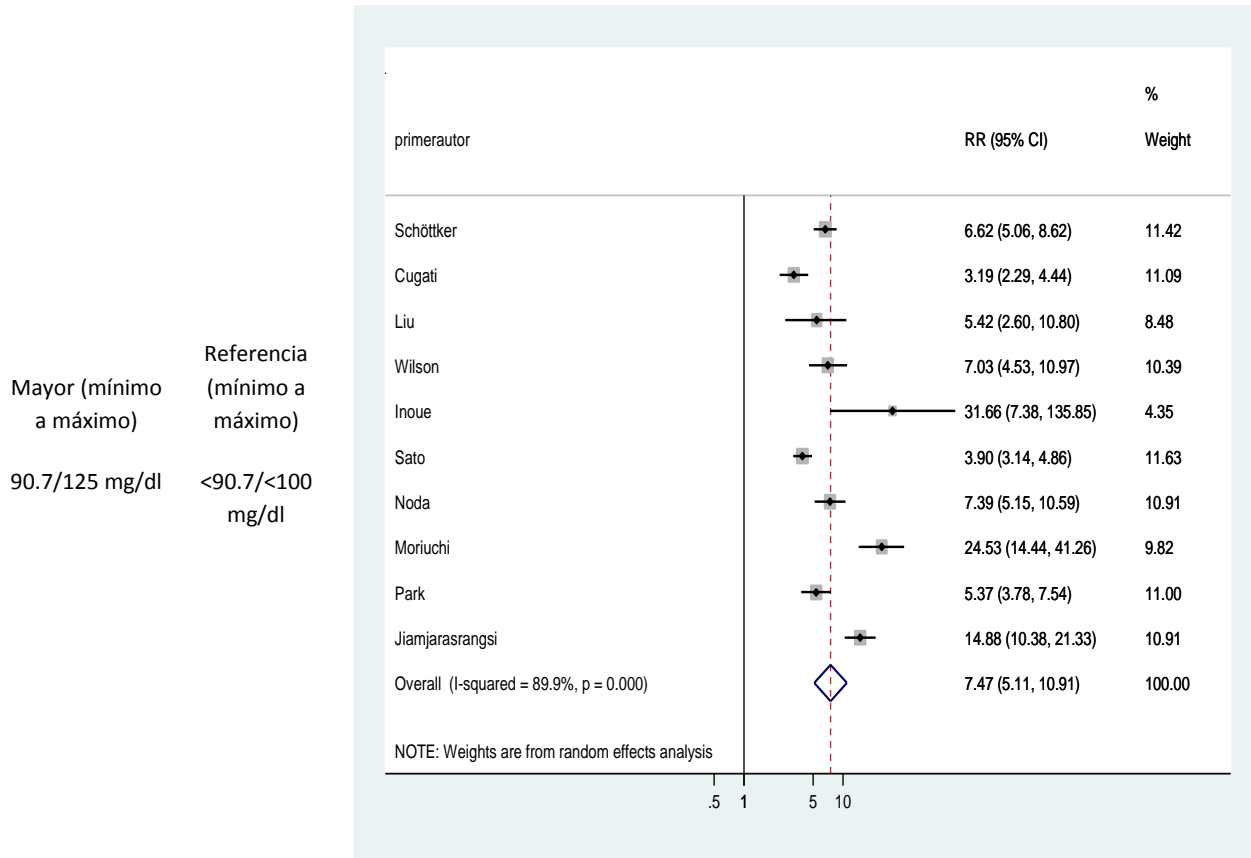
*Glucosa alterada en ayuno

A partir de los artículos considerados en el meta-análisis global para la glucosa en ayuno, se realizaron dos meta-análisis estratificados dependiendo si el límite inferior de corte para esta prueba se aproximaba a 100 mg/dl o 110 mg/dl.

Para el meta-análisis con punto de corte cercano a 100 mg/dl se identificaron 12 artículos. (93) (94) (99) (98) (107) (109) (110) (111) (112) (113) (114) En los que fue posible obtener el riesgo relativo para la glucosa en ayuno, se consideró como exposición valores en el rango de 90.7 a 125 mg/dl, y las categorías de referencia tuvieron valores menores a 90.7-100 mg/dl. El riesgo relativo global fue 7.47 (IC_{95%} 5.11-10.91) (cuadro 9).

CUADRO 9. RESULTADOS GRÁFICOS DEL META-ANÁLISIS PARA LA IFG100* COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

Exposición **Efectos aleatorios estimados e intervalo de confianza al 95% para diabetes mellitus 2**



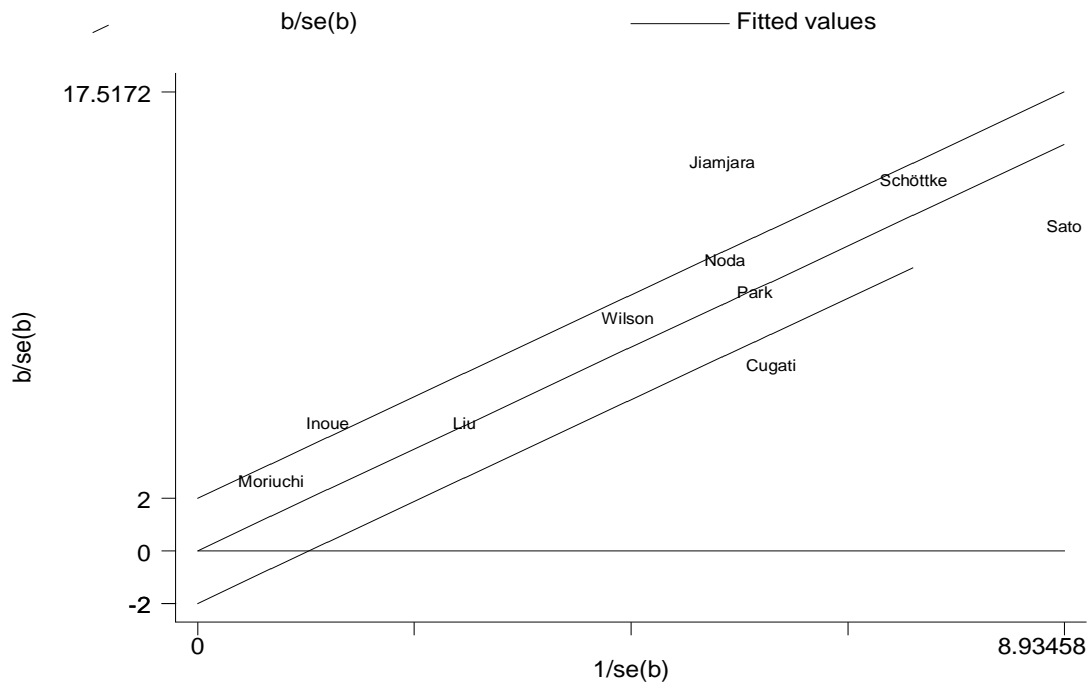
*IFG100: Glucosa alterada en ayuno con punto de corte cercano a 100 mg/dl.

La heterogeneidad entre los artículos fue alta (89.9%), por medio del gráfico de Galbraith se observaron tres artículos con valores extremos, excluyendo a éstos el riesgo relativo global disminuyó a 6.76 (IC_{95%} 4.71-9.7) (cuadro 10).

CUADRO 10. HETEROGENEIDAD DEL META-ANÁLISIS PARA LA IFG100* COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

RR** global	I ²	Valores extremos	Después de eliminar valores extremos	
			I ²	RR**(IC _{95%})***
7.469 (5.111-10.915)	89.9%	Jiamjarasrangi	87.2%	6.768 (4.718-9.709)

Gráfico de Galbraith



*IFG100: Glucosa alterada en ayuno con punto de corte cercano a 100 mg/dl.

**RR: riesgo relativo

***IC95%: intervalo de confianza al 95%

En la meta-regresión para valorar las posibles causas de heterogeneidad para el riesgo relativo global de la glucosa anormal en ayuno con punto de corte aproximado a 100 mg/dl, no se encontró alguna variable que explicara dicha heterogeneidad (cuadro 11).

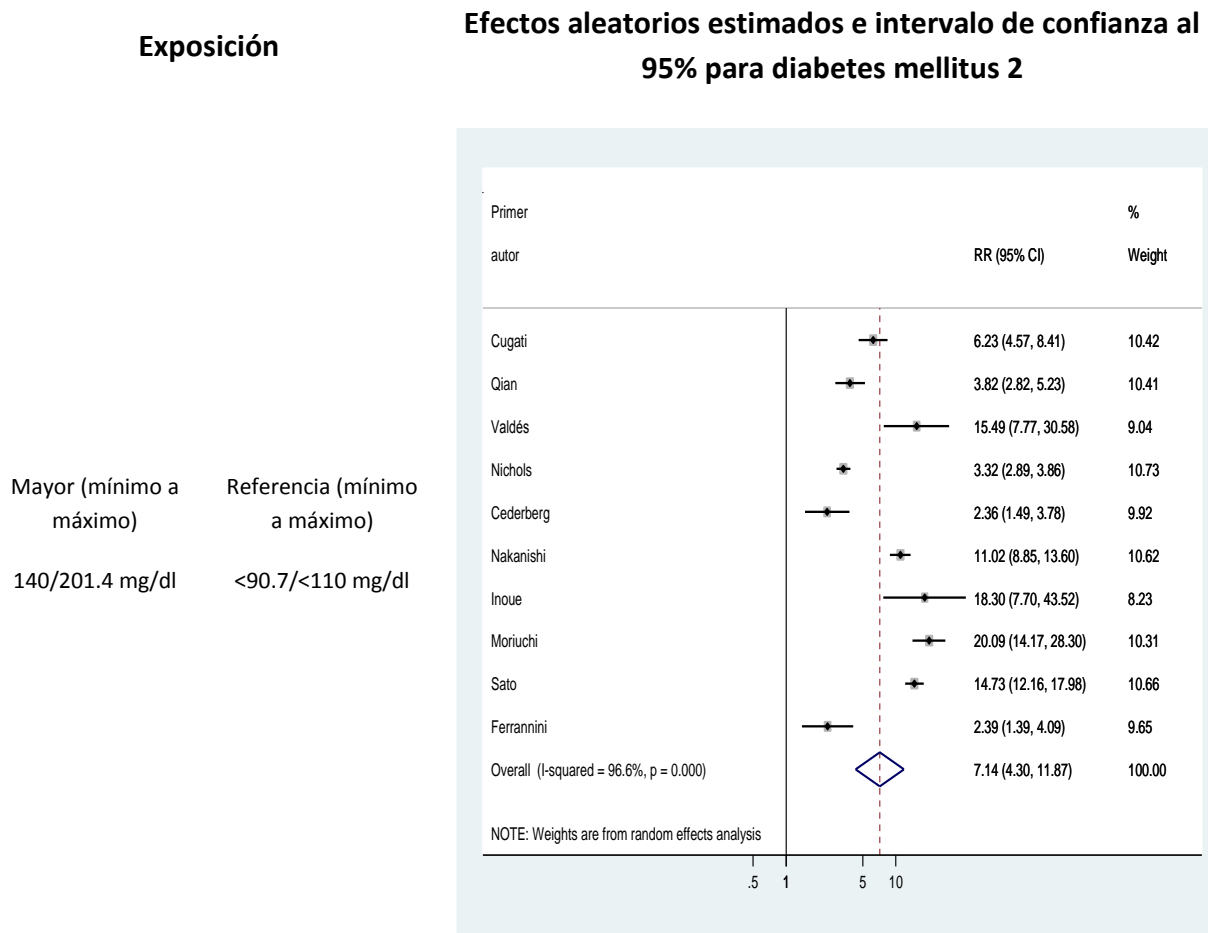
CUADRO 11. META-REGRESIONES PARA LA IFG100* COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

FACTOR PRONÓSTICO	COVARIANTE	tau²	r² ajustada	I² residual	P
	Ninguna	0.3853		90.86%	
IFG100*	Prevalencia comparativa de diabetes (%), estándar de la OMS	0.4295	11.46%	91.31%	0.460
	Tiempo de seguimiento (años)	0.4443	15.31%	91.69%	0.593
	Punto de corte (mg/dl)	0.1973	7.81%	83.54%	0.137
	Tamaño de muestra	0.3415	11.36%	89.33%	0.191
	Tipo de cohorte (estática/dinámica)	0.7301	-3.69%	96.85%	0.551
	Tipo de paciente (prediabéticos/prediabéticos+normoglucémicos)	0.7316	-3.91%	96.83%	0.478

*IFG100: Glucosa alterada en ayuno con punto de corte cercano a 100 mg/dl.

Fueron 10 los artículos que consideraron la categoría de exposición con un punto de corte cercano a 110 mg/dl para la glucosa en ayuno ^{(17) (94) (97) (99) (101) (106) (108) (109) (110) (112)} obteniéndose valores para la exposición entre 108.8-125 mg/dl y de referencia menores a 90.7-110 mg/dl. El riesgo relativo global fue de 7.14 (IC_{95%} 4.3-11.86) (cuadro 12).

CUADRO 12. RESULTADOS GRÁFICOS DEL META-ANÁLISIS PARA LA IFG110* COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2



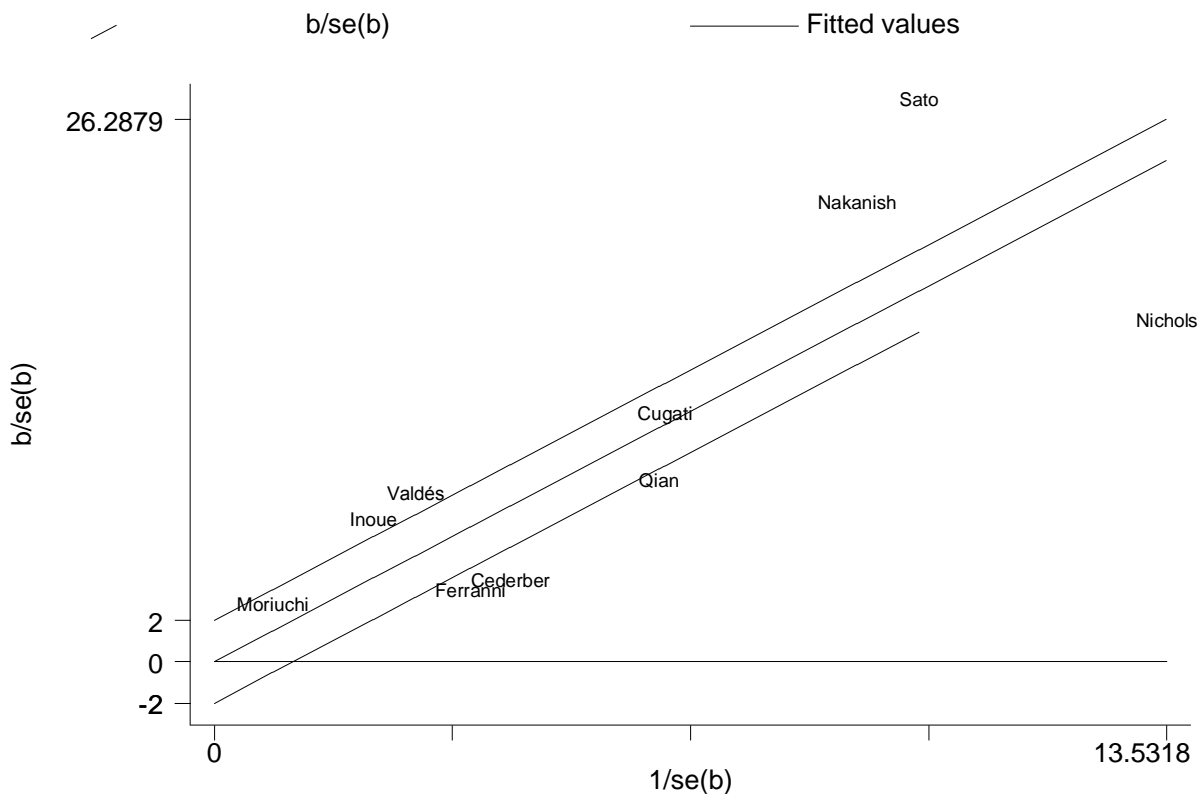
*IFG110: Glucosa alterada en ayuno con punto de corte cercano a 110 mg/dl.

Se encontró alta heterogeneidad (96.6%) para la medida de riesgo global para la glucosa en ayuno con punto de corte cercano a 110 mg/dl. Se detectaron dos artículos con valores extremos por medio del gráfico de Galbraith, después de la exclusión de éstos el riesgo relativo global fue muy similar al obtenido originalmente (7.17, IC_{95%} 4.17-12.34) (cuadro 13).

CUADRO 13. HETEROGENEIDAD DEL META-ANÁLISIS PARA LA IFG110* COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

RR** global	I ²	Valores extremos	Después de eliminar valores extremos	
			I ²	RR**(IC _{95%})***
7.144 (4.300-11.868)	96.6%	Sato	93.8%	7.177 (4.172-12.346)
		Nichols		

Gráfico de Galbraith



*IFG110: Glucosa alterada en ayuno con punto de corte cercano a 110 mg/dl.

**RR: riesgo relativo

***IC95%: intervalo de confianza al 95%

Se detectó, por medio de meta-regresión, a la prevalencia comparativa de diabetes entre los países como el único factor relacionado, el cual explica el 58.7% de la variabilidad entre los riesgos relativos de la glucosa alterada en ayuno con punto de corte cercano a 110 mg/dl, sin embargo la heterogeneidad residual al controlar por dicha variable fue de 89.87% (cuadro 14).

CUADRO 14. META-REGRESIONES PARA LA IFG110* COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

FACTOR PRONÓSTICO	COVARIANTE	tau ²	r ² ajustada	I ² residual	p
IFG110*	Ninguna	0.5662		96.01%	
	Prevalencia comparativa de diabetes (%), estándar de la OMS	0.2339	58.70%	89.87%	0.047
	Tiempo de seguimiento (años)	0.6040	-6.67%	96.07%	0.294
	Punto de corte (mg/dl)	0.5943	-4.96%	96.26%	0.357
	Tamaño de muestra	0.5610	0.92%	95.85%	0.498
	Tipo de cohorte (estática/dinámica)	0.6541	-11.12%	96.09%	0.645
	Tipo de paciente (prediabéticos/prediabéticos+normoglucémicos)	0.4427	24.80%	92.10%	0.092

*IFG110: Glucosa alterada en ayuno con punto de corte cercano a 110 mg/dl.

Intolerancia a la glucosa

Se identificaron seis artículos ^{(16) (95) (98) (103) (104) (106)} en los que se obtuvo el riesgo relativo para la progresión de intolerancia a la glucosa, a diabetes mellitus 2. La categoría de exposición se definió como 110.7-201.4 mg/dl a las 2 horas en una prueba de curva de tolerancia a la glucosa y como categoría de referencia valores menores a 110.7-141.5 mg/dl en la misma medición. El riesgo relativo global fue de 3.72 (IC_{95%} 1.91-7.24) (cuadro 15).

CUADRO 15. RESULTADOS GRÁFICOS DEL META-ANÁLISIS PARA LA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

Efectos aleatorios estimados e intervalo de confianza al 95% para diabetes mellitus 2

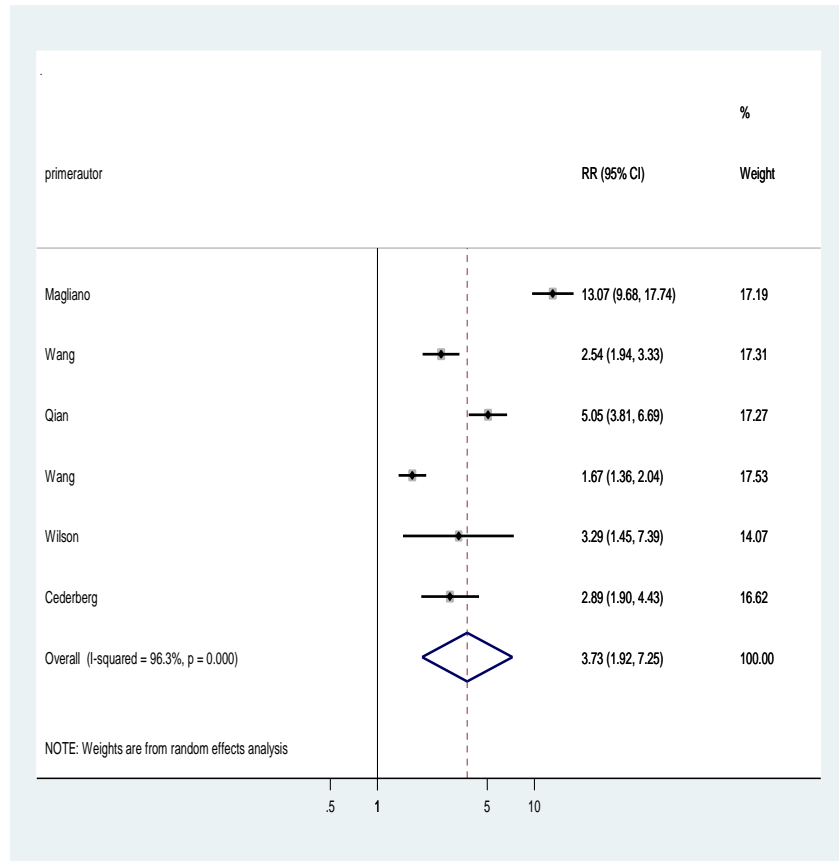
Exposición

Mayor
(mínimo a
máximo)

110.7/125
mg/dl

Referencia
(mínimo a
máximo)

<140/<141.5
mg/dl

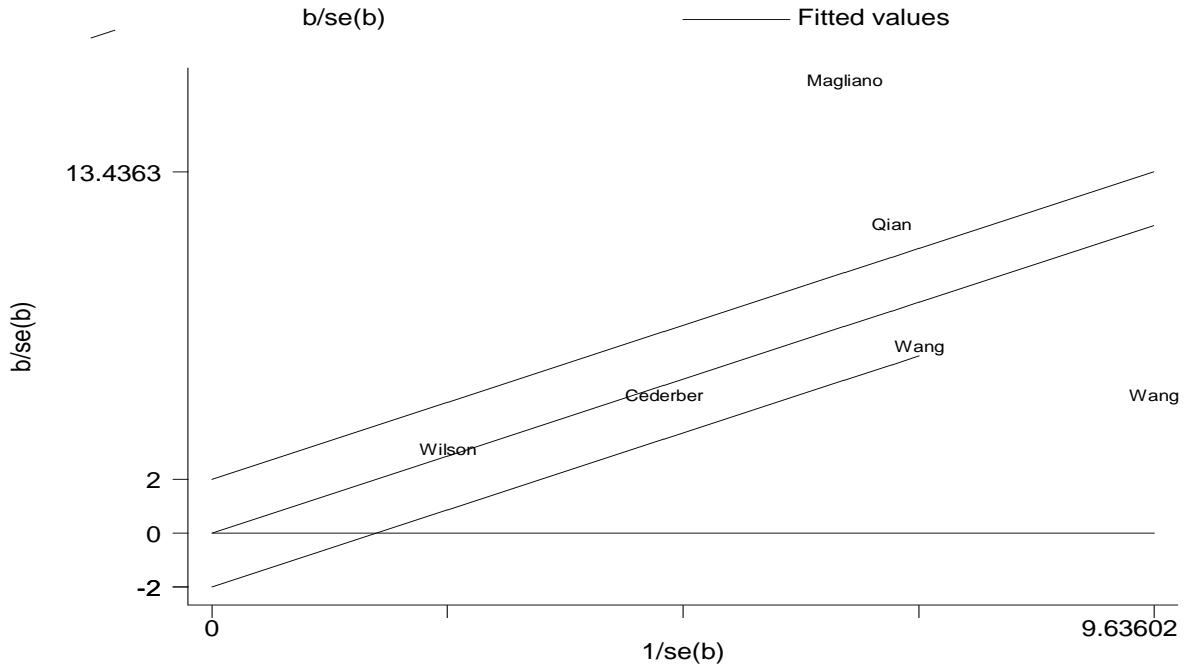


La heterogeneidad entre los estudios fue alta (96.3%). El gráfico de Galbraith mostró un estudio con valor extremo y después de su exclusión el riesgo relativo global disminuyó a 2.84 (IC_{95%} 1.8-4.51) (cuadro 16).

CUADRO 16. HETEROGENEIDAD DEL META-ANÁLISIS PARA LA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

RR* global	I ²	Valores extremos	Después de eliminar valores extremos	
			I ²	RR*(IC _{95%})**
3.729(1.918-7.247)	96.3%	Magliano	90.0%	2.84(1.80-4.51)

Gráfico de Galbraith



*RR: riesgo relativo

**IC95%: intervalo de confianza al 95%

En la meta-regresión para explorar potenciales variables que explicaran la heterogeneidad del riesgo relativo global para la intolerancia a la glucosa, el tamaño de muestra fue el único factor relacionado, explicando el 67.88% de la variabilidad entre los riesgos relativos, con una heterogeneidad residual de 89.06% (cuadro 17).

CUADRO 17. META-REGRESIONES PARA LA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

FACTOR PRONÓSTICO	COVARIANTE	tau²	r² ajustada	I² residual	p
Intolerancia a la glucosa	Ninguna	0.6450		96.30%	
	Prevalencia comparativa de diabetes (%), estándar de la OMS	0.7506	-16.37%	97.02%	0.690
	Tiempo de seguimiento (años)	0.6799	-5.41%	96.34%	0.519
	Punto de corte (mg/dl)	0.5190	19.54%	95.10%	0.271
	Tamaño de muestra	0.2072	67.88%	89.06%	0.047
	Tipo de cohorte (estática/dinámica)	0.5182	19.66%	94.26%	0.289

Hemoglobina glucosilada

Se examinaron seis artículos ^{(93) (100) (106) (109) (102) (110)} en los que fue posible la obtención del riesgo relativo asociado a diabetes mellitus 2. La categoría de exposición fue de 6.9-5.5%, considerando de referencia a valores menores de 5.4-6.5%, lo cual varió dependiendo del artículo. El riesgo relativo para la categoría mayor respecto a la menor fue de 2.02 a 10.10 en los diferentes artículos. El riesgo relativo global fue de 5.27 (IC_{95%}2.61-10.64) (cuadro 18).

CUADRO 18. RESULTADOS GRÁFICOS DEL META-ANÁLISIS PARA LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

Exposición **Efectos aleatorios estimados e intervalo de confianza al 95% para diabetes mellitus 2**

Mayor Referencia
(mínimo a (mínimo a
máximo) máximo)

6.9/5.5% ≤5.4/≤6.5%

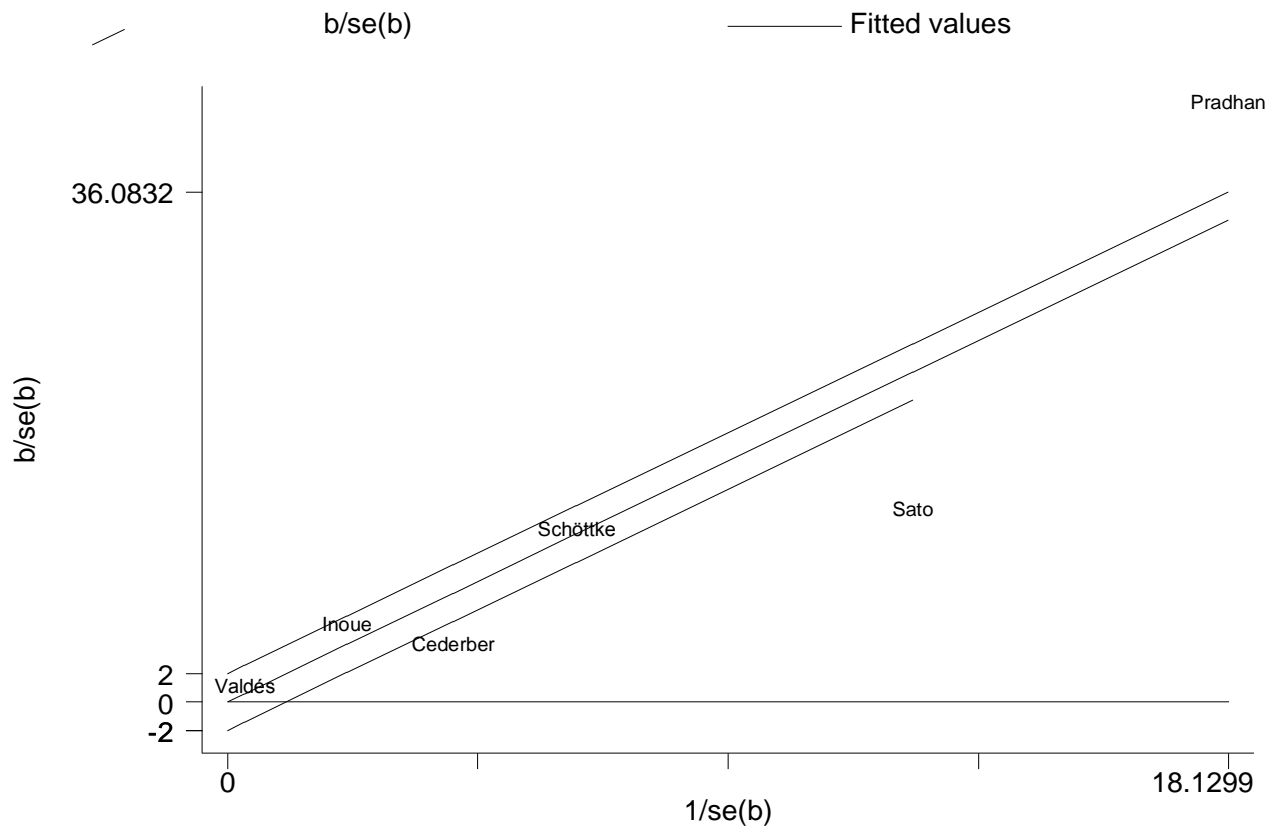


Fue detectada una alta heterogeneidad entre los riesgos relativos de los estudios (97.3%). Por medio del gráfico de Galbraith se encontró un estudio con valor extremo, una vez eliminado éste el riesgo relativo global sufrió una atenuación a 4.24 (IC_{95%} 2.48-7.23) (cuadro 19).

CUADRO 19. HETEROGENEIDAD DEL META-ANÁLISIS PARA LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

RR* global	I ²	Valores extremos	Después de eliminar valores extremos	
			I ²	RR*(IC95%)**
5.274 (2.614-10.641)	97.3%	Prahan	85.3%	4.242 (2.487-7.234)

Gráfico de Galbraith



*RR: riesgo relativo

**IC95%: intervalo de confianza al 95%

En meta-regresión no fue posible encontrar algún factor que explicara la heterogeneidad atribuida al riesgo relativo global que brinda la hemoglobina glucosilada para la progresión a diabetes mellitus (cuadro 20).

CUADRO 20. META-REGRESIONES PARA LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

FACTOR PRONÓSTICO	COVARIANTE	tau²	r² ajustada	I² residual	p
	Ninguna	0.5958		97.27%	
Hemoglobina glucosilada	Prevalencia comparativa de diabetes (%), estándar de la OMS	0.2233	62.53%	83.68%	0.225
	Tiempo de seguimiento (años)	0.4318	27.52%	91.21%	0.724
	Punto de corte (proporción del total de hemoglobina)	0.7379	-23.86%	97.81%	0.826
	Tamaño de muestra	0.2359	60.40%	86.10%	0.213
	Tipo de cohorte (estática/dinámica)	0.1025	82.80%	73.79%	0.085
	Tipo de paciente (prediabéticos/prediabéticos+normoglucémicos)	0.7378	-23.82%	97.81%	0.825

Sesgos

Respecto a los artículos en los que el sesgo se clasificó como indeterminado, fueron un total de 13 repartidos de la siguiente manera: 1 (7.69%) sólo se encontró indeterminado el sesgo de reporte, 1 (7.69%) sólo el sesgo de selección, 3 (23.07%) el sesgo de seguimiento y de reporte y 8 (61.53%) sólo el sesgo de seguimiento.

Respecto a la evaluación matemática de sesgo de publicación (mayor posibilidad de publicación de artículos con resultados estadísticamente significativos) que pudiera afectar los riesgos relativos globales obtenidos, se encontró lo siguiente:

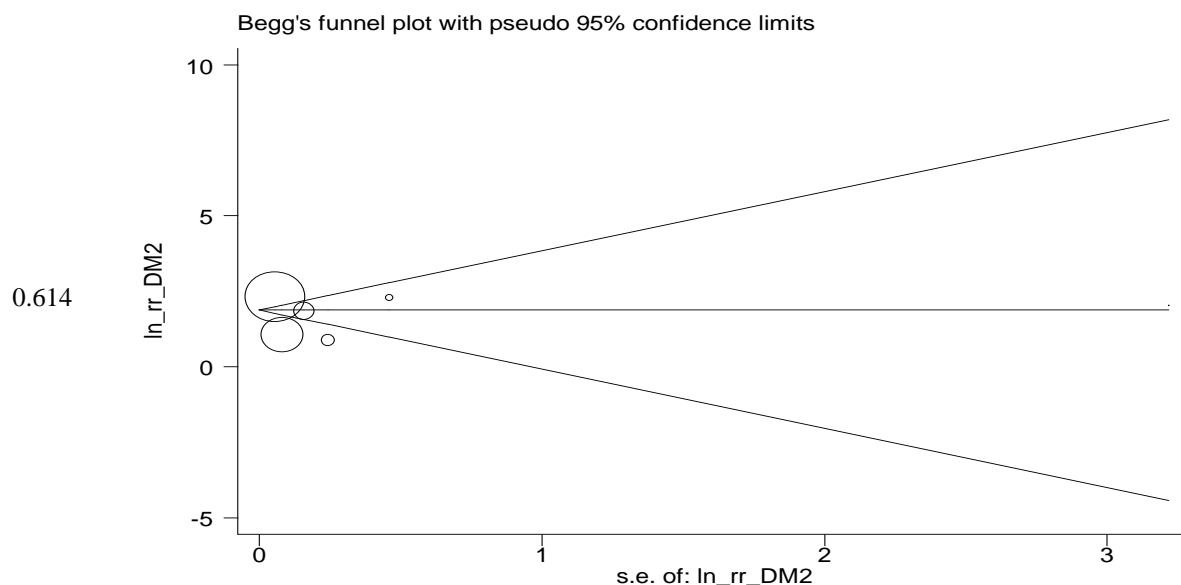
- Los valores de p para la prueba de Egger fueron mayores de 0.10 para todos los factores pronóstico.
- Los gráficos de embudo no muestran una asimetría importante.

Por tanto, se concluye que no se encontró evidencia de sesgo de publicación (cuadros 21A-E).

CUADRO 21A. EVALUACIÓN DE SESGO DE PUBLICACIÓN PARA LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

P_{Egger}

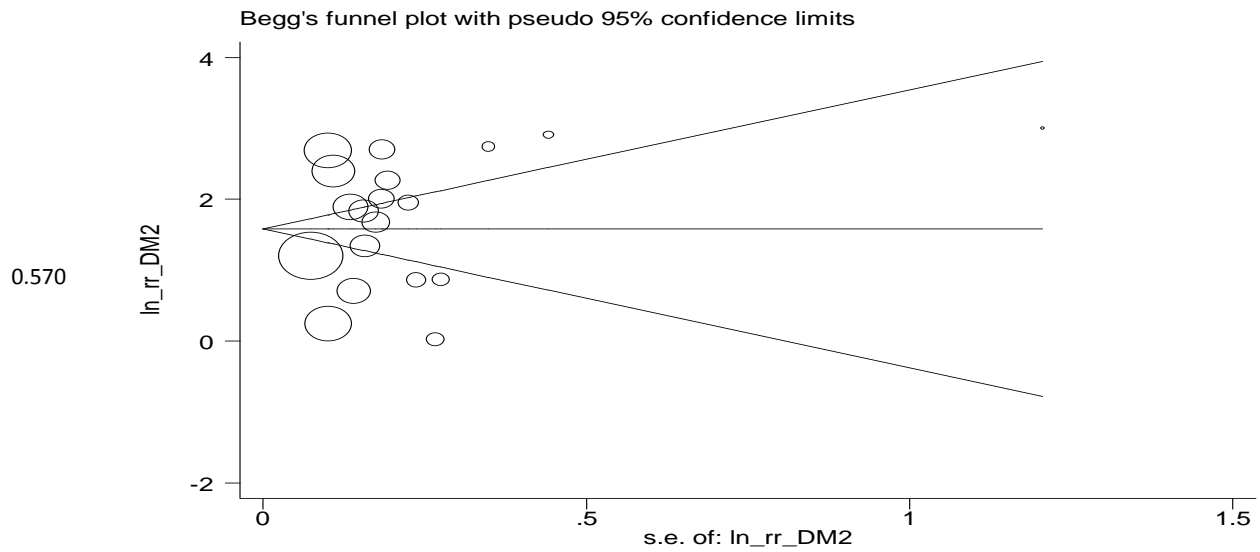
Gráfico de Begg



CUADRO 21B. EVALUACIÓN DE SESGO DE PUBLICACIÓN PARA IFG* COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

P_{Egger}

Gráfico de Begg

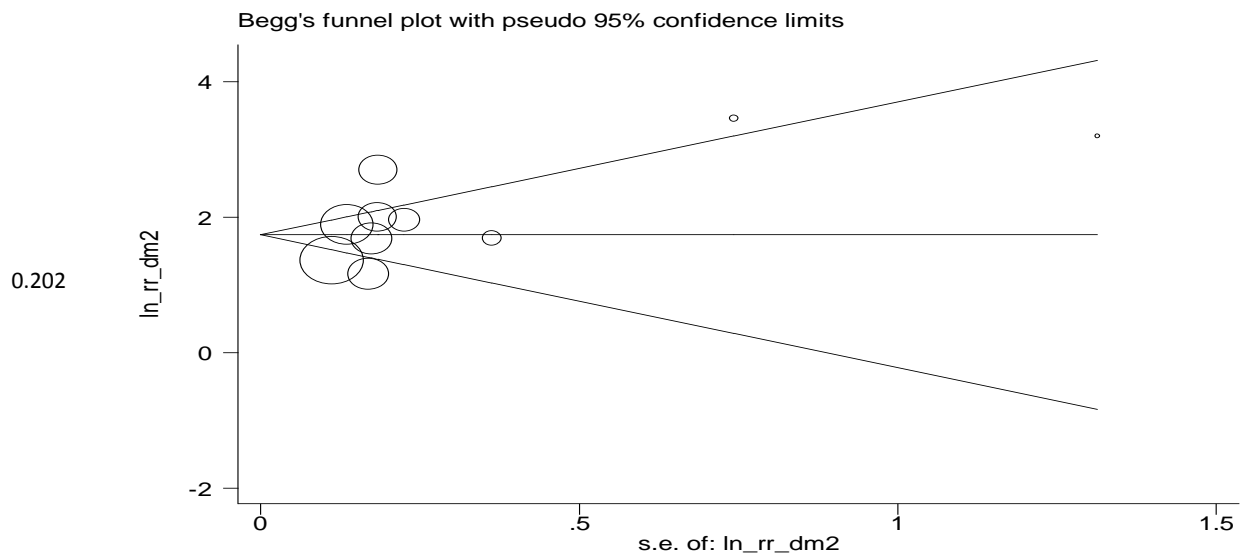


*IFG: Intolerancia a la glucosa

CUADRO 21C. EVALUACIÓN DE SESGO DE PUBLICACIÓN PARA IFG100* COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

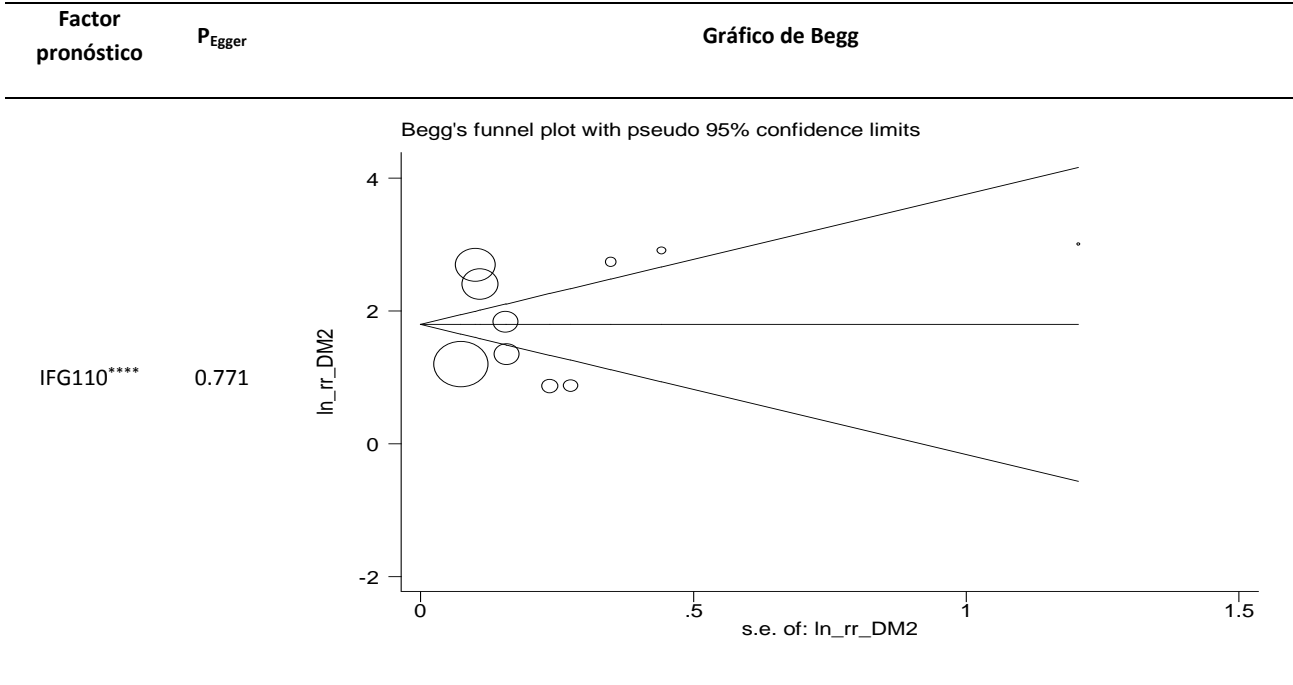
P_{Egger}

Gráfico de Begg



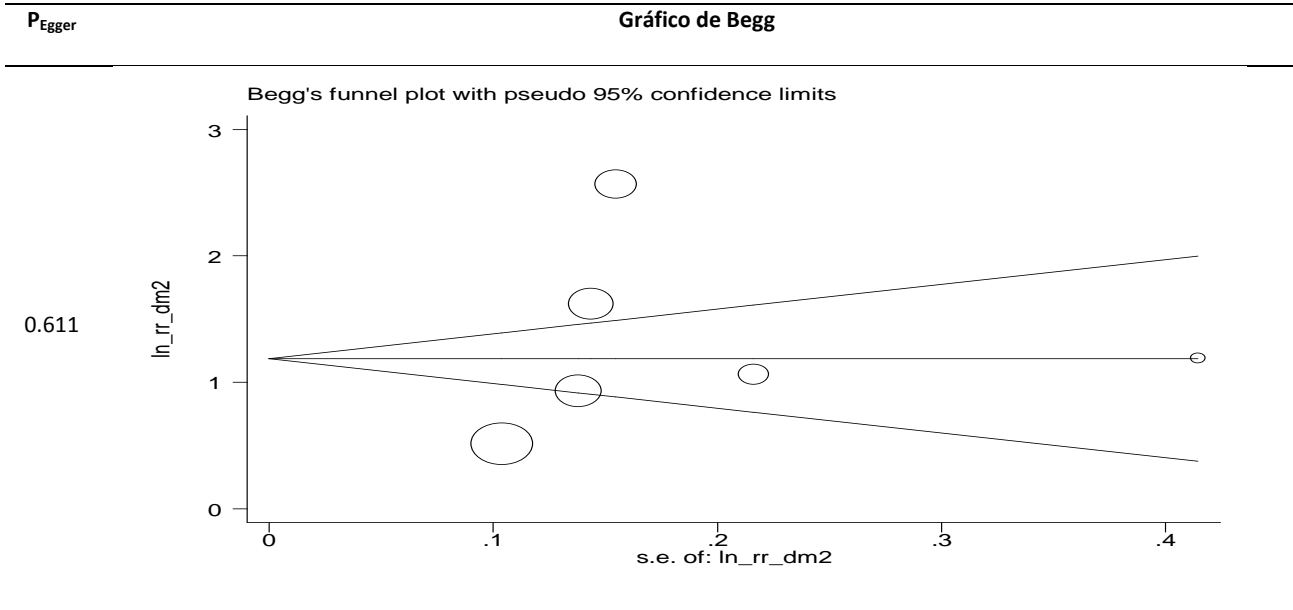
*IFG100: Intolerancia a la glucosa con punto de corte a 100 mg/dl.

CUADRO 21D. EVALUACIÓN DE SESGO DE PUBLICACIÓN PARA IFG110* COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2



*IFG110: Intolerancia a la glucosa con punto de corte a 110 mg/dl.

CUADRO 21E. EVALUACIÓN DE SESGO DE PUBLICACIÓN PARA LA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2



Resumen de las pruebas diagnósticas de prediabetes como factores pronóstico de diabetes mellitus 2

Se encontró que, de las pruebas exploradas, la que presentó un mayor riesgo relativo global fue la glucosa alterada en ayuno con punto de corte a los 100 mg/dl, seguida por la glucosa alterada en ayuno con punto de corte a 110 mg/dl (cuadro 22).

CUADRO 22. RESUMEN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PREDIABETES COMO FACTORES PRONÓSTICO DE DIABETES MELLITUS 2

FACTOR PRONÓSTICO	CATEGORÍAS DE EXPOSICIÓN		NÚMERO DE ESTUDIOS POR TIPO DE REFERENTE		RIESGO RELATIVO GLOBAL (INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%)	P _Q PARA HETEROGENEIDAD	I ² PARA HETEROGENEIDAD, %	P _{Egger} PARA SESGO DE PUBLICACIÓN
	Mayor (mínimo a máximo)	Referencia (mínimo a máximo)	NG*	PD**				
IFG***	98/125 mg/dl	<98/<116.1 mg/dl	15	4	5.71(3.82-8.54)	<0.001	97.1	0.570
IFG100****	90.7/125 mg/dl	<90.7/<100 mg/dl	10	2	7.47(5.11-10.91)	<0.001	89.9	0.202
IFG110*****	108.8/125 mg/dl	<90.7/<110 mg/dl	8	2	7.14(4.3-11.86)	<0.001	96.6	0.771
HbA1c*****	6.9/5.5%	≤5.4/≤6.5%	5	1	5.27(2.61-10.64)	<0.001	97.3	0.614
IGT*****	110.7/201.4 mg/dl	<110.7/<141.5 mg/dl	6		3.72(1.91-7.24)	<0.001	96.3	0.602

*NG: Normoglucémicos

**PD: Prediabéticos

***IFG: Glucosa anormal en ayuno (*Impaired Fasting Glucose*)

****IFG100: Glucosa anormal en ayuno con punto de corte 100 mg/dl

*****IFG110: Glucosa anormal en ayuno con punto de corte 110 mg/dl

*****HbA1c: Hemoglobina glucosilada

*****IGT: Intolerancia a la glucosa (*Impaired Glucose Tolerance*)

DISCUSIÓN

Las pruebas diagnósticas necesitan ser ampliamente evaluadas antes de utilizarse para tamizaje ⁽¹¹⁵⁾ y, entre otros aspectos a considerar, destaca su costo-efectividad. Cuando existen múltiples estudios acerca de una misma prueba, el método preferido es el meta-análisis para encontrar una probabilidad que pueda ser utilizada en un análisis de decisión, y este último servir como el primer paso para un análisis de costo-efectividad ⁽¹¹⁶⁾ que, a su vez, redunde en decisiones estratégicas basadas en la evidencia. ⁽¹¹⁷⁾

El presente meta-análisis muestra un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en las personas que presentan una alteración en la glucosa detectada por medio de la glucosa en ayunas, la curva de tolerancia a la glucosa o la hemoglobina glucosilada. Sólo existe un meta-análisis similar, ⁽⁸²⁾ en el cual se exploraron la glucosa en ayuno y la curva de tolerancia a la glucosa en artículos publicados entre 1979 y 2004. Debido a que la hemoglobina glucosilada fue incorporada como prueba para la detección de prediabetes en los estándares de la ADA en el 2010 ⁽¹¹⁸⁾ y previamente no había un acuerdo homogéneo al respecto, éste es el primer meta-análisis que la examina como factor pronóstico para diabetes. Se ha señalado que los estudios que cuantifican el riesgo relativo asociado a la glucosa alterada en ayuno dependen fuertemente del punto de corte que se utilice, ⁽¹²⁾ por lo que es de considerarse que en noviembre de 2003 se estableció que la glucosa alterada en ayuno inicia a partir de 100 mg/dl, en comparación a 110 mg/dl que era anteriormente la cifra considera para tal fin, de manera que no se habían realizado revisiones sistemáticas que indagaran dicho efecto en el riesgo relativo asociado a la progresión a diabetes.

En este meta-análisis se encontró que la glucosa alterada en ayuno (sin considerar el punto de corte) está asociada a 5.74 veces el riesgo para desarrollar diabetes mellitus respecto a las personas que no presentan dicha alteración, lo cual es mayor a lo obtenido en el meta-análisis previo; ⁽⁸²⁾ esta asociación es incluso superior (RR 6.80, IC_{95%} 4.82-9.56) eliminando los valores extremos. Se detectó una alta heterogeneidad, pudiendo ser explicada parcialmente por el tamaño de muestra que osciló de 308 a 6,924 sujetos. Se ha descrito que los individuos con glucosa alterada en ayuno tienen resistencia a la insulina severa a nivel hepático y cerca de lo normal a nivel de músculo esquelético ⁽¹³⁾, lo cual confirma la plausibilidad de esta asociación.

Los estudios que conjuntamos muestran que la glucosa alterada en ayuno considerada a partir de 100 mg/dl conlleva 7.46 veces el riesgo de desarrollar diabetes mellitus respecto a quienes presentan cifras menores, mientras que si se considera dicha alteración a partir de 110 mg/dl se asocia con 7.14 veces el riesgo de desarrollar diabetes mellitus en relación con quienes presentan cifras menores de glucosa. Se ha descrito que al considerar a la glucosa alterada en ayuno a partir de 100 mg/dl, se incluye a individuos con menor riesgo de desarrollar diabetes, ⁽⁵⁴⁾ de manera que el encontrar con mayor riesgo de diabetes a los sujetos que tienen 100-125 mg/dl que a los que presentan cifras de 110-125 mg/dl, podría deberse a ciertos valores extremos en los riesgos relativos combinados, ya que al eliminar dichos valores, la glucosa en ayuno de 100-125 mg/dl se asoció con 6.76 veces el riesgo de diabetes, mientras que a de 110-125 mg/dl se mantuvo relativamente estable con 7.17 veces el riesgo; sin embargo, incluso al comprar el riesgo relativo global de 6.76 y 7.17 proporcionados respectivamente por cada punto de corte, no se encuentra una diferencia marcada entre ambos, por lo que se concluye que puede ser adecuado considerar a la glucosa alterada en ayuno con valores entre 100 y 125 mg/dl con la finalidad de captar a más individuos en riesgo.

El riesgo relativo global para la glucosa alterada en ayuno con punto de corte 110 mg/dl es similar al encontrado para la glucosa alterada en ayuno aislada en el meta-análisis publicado en 2007, ⁽⁸²⁾ lo cual es debido a que la mayoría de los estudios incluidos en dicho meta-análisis consideraban a la glucosa alterada en ayuno a partir de 110 mg/dl. En nuestro meta-análisis, parte de la heterogeneidad entre los riesgos relativos de los estudios combinados que consideraron glucosa alterada en ayuno desde 110 mg/dl, podría deberse a la prevalencia de diabetes mellitus en relación con el estándar de la OMS de los países de origen de los estudios (meta-regresión $p=0.047$), ya que dicha prevalencia varió de 5.12 a 15.59%.

La intolerancia a la glucosa se relacionó con 3.72 veces el riesgo de desarrollar diabetes mellitus respecto a quienes no presentan dicha alteración, lo cual es menor a lo reportado para la dicha alteración aislada en el meta-análisis previo. ⁽⁸²⁾ El tiempo de seguimiento parece influir en el número de individuos detectados como diabéticos y se ha considerado que existen conversores rápidos que en periodos menores a 3.25 años adquieren la intolerancia a la glucosa y viran a diabetes mellitus. ⁽⁴⁹⁾ En los artículos incluidos en este meta-análisis el tiempo de seguimiento fue de 5 a 10 años, mientras que en el meta-análisis previo ⁽⁸²⁾ fue de 5 a 6.4 años, por lo que, debido a la inclusión de artículos con un tiempo de seguimiento mayor en el presente meta-análisis, esto pudo influir en una menor detección de individuos que adquirieron el estado de intolerancia a la glucosa posterior a su primera medición y que progresaron a diabetes en menos de 3.25 años. Si bien se encontró alta heterogeneidad en el riesgo relativo global, parece influir parcialmente el tamaño de muestra (meta-regresión $p=0.47$), dicho tamaño osciló de 308 a 5,842 individuos. Se ha descrito que los individuos con intolerancia a la glucosa aislada tienen resistencia a la insulina predominantemente a nivel de tejidos periféricos, de los cuales destaca el músculo esquelético, ⁽¹³⁾ con lo cual se corrobora la plausibilidad biológica de la asociación. Si bien de las pruebas diagnósticas de prediabetes la curva de tolerancia a la glucosa proporcionó el menor riesgo como factor pronóstico de diabetes mellitus, se ha

descrito que existen poblaciones con mayor proporción de individuos con intolerancia a la glucosa aislada que con glucosa alterada en ayuno, en cuyo caso podría identificar a una mayor cantidad de individuos que progresan a diabetes mellitus. ⁽¹²⁾

La medición de glucosa plasmática es la prueba diagnóstica más ampliamente utilizada para el diagnóstico de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, sin embargo esto supone ciertos inconvenientes. La medición de la glucosa en ayuno implica que en caso de ingestión de alimentos, ya no puede ser medida ⁽¹¹⁹⁾ y la curva de tolerancia a la glucosa implica dos horas de espera y es costosa ⁽¹²⁾. En este contexto la hemoglobina glucosilada cobra importancia debido a que no requiere una preparación previa y brinda un promedio de la glucosa plasmática en los 2-3 meses anteriores. ⁽¹¹⁹⁾ En este meta-análisis encontramos que la hemoglobina glucosilada se asocia con 5.27 veces el riesgo de desarrollar diabetes mellitus en relación con quienes no presentan ninguna alteración en esta prueba, lo cual coloca a la hemoglobina glucosilada en un nivel intermedio entre el pronóstico que brinda la glucosa en ayuno y la curva de tolerancia a la glucosa (cuadro 22). Diversos estudios consideran a esta prueba como un complemento de la glucosa en ayuno o de la curva de tolerancia a la glucosa ⁽⁴⁵⁾ ⁽¹²⁰⁾ para una mejor predicción de la progresión a diabetes mellitus. La formación de hemoglobina glucosilada a niveles de los eritrocitos que se ve favorecida con niveles altos de glucemia, brinda la plausibilidad biológica a la asociación encontrada. ⁽²²⁾

Se encontró una alta variabilidad entre los riesgos relativos reportados por los diferentes artículos para pruebas diagnósticas estudiadas, la cual no pudo ser explicada satisfactoriamente con la eliminación de valores extremos (cuadros 7, 10, 13 y 16) o con las variables incluidas en la meta-regresión debido a que, incluso cuando se encontraron variables asociadas estadísticamente, aun controlando por éstas siguió presentándose una alta heterogeneidad residual (cuadros 8, 11, 14 y 17). Este hallazgo coincide con lo encontrado en el meta-análisis publicado en 2007. ⁽⁸²⁾ Los aspectos que pudieron llevar a la heterogeneidad en nuestro meta-análisis son los siguientes:

- Prevalencia diferencial en poblaciones al interior de un país. Si bien se exploró el papel de la prevalencia de diabetes mellitus por país de publicación, no es posible tener dicha prevalencia para la población fuente de donde se obtuvo la muestra de cada estudio.
- Grupos de referencia para la obtención de riesgos relativos. En el caso de este meta-análisis, no se encontró el suficiente número de estudios para evaluar la intolerancia a la glucosa, la glucosa alterada en ayuno o la hemoglobina glucosilada aisladas, es decir, que se comprobara por más de una prueba que los sujetos de referencia no presentaban alteración en el metabolismo de la glucosa. ⁽¹²¹⁾
- Existen variables que pueden influir en la progresión a diabetes mellitus, por ejemplo antecedentes heredofamiliares, obesidad y actividad física, sólo cinco estudios presentaron riesgos relativos ajustados por dichas variables. ^{(96) (105) (106) (108) (114)}
- Diferencias en la evaluación del resultado debido a carencia de un procedimiento estándar. ^{(122) (123)}. La detección de diabetes (variable de resultado) puede ser obtenida por curva de tolerancia o glucosa en ayuno, pero no está estipulado si es necesario realizar ambas o sólo una para el diagnóstico. ⁽⁵⁾

La posibilidad de sesgo de publicación en los resultados de este meta-análisis, evaluada por medio del gráfico de Begg y la prueba de Egger, es baja. Esto sería congruente con los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la elevación de la glucemia en ayunas, postprandial o en promedio, tal como lo detectan las pruebas diagnósticas exploradas ^{(12) (13) (17) (49)} dado que se esperaría que los estudios realizados al respecto presenten resultados positivos de asociación.

CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática aborda el pronóstico que podrían tener las pruebas diagnósticas de prediabetes anticipándose al diagnóstico de una diabetes mellitus. Los dos resultados que resaltan de este trabajo son:

- El riesgo relativo global obtenido (RR= 7.46) de la pruebas diagnóstica de glucosa anormal en ayuno con punto de corte a 100 mg/dl anticipatorio al desarrollo de la diabetes mellitus resulta ser un mejor predictor que el punto de corte de 110 mg/dl (RR= 7.14); aun cuando al quitar los valores extremos en el análisis el riesgo se reduzca (RR= 6.76), con este dato podemos sugerir que en la atención médica que se oferta en las unidades de primer nivel se considere que cuando un sujeto tenga el valor de 100 mg/dl en la glucosa en ayuno más factores de riesgo ya conocidos para diabetes como son sobrepeso y obesidad, se inicie un proceso de prevención con modificación de estilos de vida de los sujetos a fin de retrasar la aparición de diabetes mellitus.
- El riesgo relativo a progresión a diabetes mellitus tipo 2 utilizando la hemoglobina glucosilada como prueba diagnóstica resulta en 5.27 y con ello hay que dar una lectura de que es un mejor predictor que la prueba diagnóstica de intolerancia a la glucosa que reportó un riesgo relativo menor (RR= 3.72). Realizar como prueba diagnóstica la hemoglobina glucosilada en las unidades de primer nivel tiene más ventajas en comparación con la prueba de intolerancia a la glucosa tanto en tiempo, costo a largo plazo y aceptabilidad por parte de los pacientes, por lo que sugerimos que se incorpore en la práctica cotidiana en las unidades de primer nivel como prueba diagnóstica de prediabetes.

Los riesgos relativos obtenidos en este trabajo contribuyen en el análisis de decisión y costo-efectividad ⁽¹²⁴⁾ para el tamizaje de prediabetes, especialmente en las unidades de primer nivel de atención que son el punto de contacto primario para la detección oportuna y anticipada de diabetes mellitus tipo 2.

Los resultados son compatibles con los ya publicados por ejemplo, la alta heterogeneidad en los riesgos relativos globales reportados se asemeja a lo publicado por Gerstein (2007).

Por otro lado, se abre ventanas de oportunidad académica ya que continuar con este tipo de análisis requiere información como es la prevalencia nacional de prediabetes por cada prueba diagnóstica; información que no se cuenta a nivel país, sin embargo sí ha sido reportada por Ferranini⁽¹⁷⁾ en mexicanos donde la fracción etiológica poblacional (FEP) de la glucosa en ayuno alterada con punto de corte a 100 mg/dl contribuye a que el 19% de esa población estudiada desarrollará diabetes mellitus tipo 2, en comparación con la intolerancia a la glucosa que se mostró una FEP de 40%. Para obtener dicha fracción en meta-análisis, es necesaria la prevalencia⁽¹²⁵⁾ nacional de prediabetes por prueba, la cual se desconoce, por lo que sería conveniente un estudio transversal.

Finalmente, los resultados que aporta esta tesis quedan para la discusión e incorporación en futuras políticas públicas dirigidas a población en riesgo de progresión a diabetes mellitus tipo 2 y con ello contribuir en la prevención de esta enfermedad.

RECOMENDACIONES

- Realizar un análisis de decisión acerca del uso de la glucosa en ayuno, la curva de tolerancia y la hemoglobina glucosilada como factores pronóstico para la progresión de prediabetes a diabetes mellitus.
- Una vez realizado el análisis de decisión, obtener un análisis de costo-efectividad para plantear la conveniencia de utilizar las pruebas diagnósticas de prediabetes como tamizaje general para la población mexicana.
- Obtener la prevalencia de prediabéticos a nivel nacional por medio de un estudio transversal en individuos no diabéticos que sean tamizados con glucosa en ayuno, curva de tolerancia a la glucosa y hemoglobina glucosilada en una muestra representativa de la población mexicana.
- En base a la evidencia, plantear la conveniencia de cambiar las políticas de salud hacia el tamizaje y tratamiento de individuos prediabéticos para prevenir su progresión a diabetes mellitus tipo 2.

REFERENCIAS

1. Grupo de Trabajo sobre Diabetes y Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad para el Estudio de Diabetes. *Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares*. Rev Esp Cardiol. 2007;60(5):525.e1-e64.
2. Adegate E, Schattner P, Dunn E. *An Update on the Etiology and Epidemiology of Diabetes Mellitus*. Ann N Y Acad Sci. 2006 Nov;1084:1-29. págs. 1-29.
3. *Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus*.
4. Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Médeau V, Kervorkian JP. *Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus*. Diabetes & Metabolismo 2008;23:S43-8.
5. Diario Oficial de la Federación. *NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus*.
6. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2012*. Diabetes 2012;35(1 Suppl):S11-63.
7. Benjamin SM, Valdez R, Geiss LS, Rolka DB, Venkat-Narayan KM. *Estimated Number of Adults With Prediabetes in the U.S. in 2000*. Diabetes Care 2003 March;26(3):645-649.
8. Castellanos-Hernández, AR. *Frecuencia de prediabetes en derechohabientes adscritos a una unidad de primer nivel*. (tesis). México, Distrito Federal: Universidad Autónoma de México; 2008.
9. Shaikh S, Hanif G, Kashif Humera M. *Frequency of prediabetes and influence of various risk factors on the development of prediabetes: a tertiary care hospital experience*. Int J Diabetes Dev Ctries 2011 April-June;31(2):65-69.
10. Rasmussen SS, Glümer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. *Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark*. Diabetologia 2008;51:249-257.
11. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bermn DA, Blomgarden ZT, Fonseca V et al. *Diagnosis and Management of Prediabetes in the Continuum of Hyperglycemia - When do the the risk of siabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. Endocr Pract 2008;14(7):933-946.
12. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti GMM. *Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention*. Diabetis Medicine 2002;19:708-23.
13. Abdul-Ghani M, DeFrozo RA. *Pathophysiology of prediabetes*. Current Diabetes Reports 2009;9:193-9.
14. Franklin-Bunn H, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. *The Biosynthesis of Human Hemoglobin A1C*. The Journal of Clinical Investigation 1976;57:1952-9. págs. 1652-1659.
15. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwata K, Tsuji H et al. *HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study*. Lancet 2011; 378: 147-55.
16. Qiao Q, Lindström J, Valle TT, Tuomilehto J. *Progression to clinically diagnosed and treated diabetes from impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia*. Diabetic Medicine 2003; 20: 1027-1033.
17. Ferrannini E, Massari M, Nannipieri M, Natali A, López-Ridaura R, González-Villalpando C. *Plasma glucose levels as predictors of diabetes: the Mexico City diabetes study*. Diabetologia 2009;52:818-824.
18. Söderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J, Courten M, Dowse GK, Chitson P. *High incidence of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius*. Journal of Internal Medicine 2004; 256: 37-47.
19. A, Carábez. *Metabolismo de los carbohidratos*. En: Laguna J, Piña E, Editores. Bioquímica de Laguna. México, D.F.: Manual Moderno; 2003.
20. Pocock G, Richards CD. *Fisiología humana*. 2 ed. Barcelona: Masson; 2005.
21. Maitra A, Abbas AK. *El sistema endocrino*. En: Patología estructural y funcional. Madrid: Elsevier; 2005.
22. Rocha, H. *Bioquímica*. Facultad de Medicina Universidad de la Frontera. Chile. Disponible en: http://www.med.ufro.cl/clases_apuntes/cs_basica/bioquimica_dr_rocha/bioquimica_dr_rocha.htm. (Consultado 24/06/2012).
23. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper Bioquímica ilustrada*. 14 ed. México, D.F.: Manual Moderno: 2005.
24. Schinner S, Scherbaum WA, Borstein SR, Barthel A. *Molecular mechanisms of insulin resistance*. Diabetic Medicine 2005;22:674-82.
25. C, Arguedas. *Insulinoterapia*. San José : EDNASSS-CCSS, 2009.
26. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. United States of America: MacGraw-Hill; 2008.
27. Sanders, S. *Metabolismo*. 2 ed. Madrid: Elsevier; 2004. (Cursos Crash).

28. L, Cardellá-Hernández. *Bioquímica Médica. Metabolismo intermediario y su regulación*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1999.
29. Mathews CK, Van Holde KE, Ahern KG. *Biochemistry*. 3 ed. Disponible en: <http://www.pearsonhighered.com/mathews/> (Consultado 24/06/2012).
30. Lehninger AL, Nelson LD, Cox MM. *Principios de Bioquímica*. 8 ed. Omega: 2003.
31. Costa B, Cabré JJ, Martín F. *Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes. ¿Qué se oculta bajo la punta del iceberg?* Aten Primaria 2003;31(7):436-45.
32. Vinay K, Nelso F, Abul A. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: WB Saunders/Elsevier; 2005.
33. Osel K, Gaillard T, Rhinesmith S, Schuster D. *Impaired Insulin Sensitivity, Insulin Secretion, and Glucose Effectiveness Predict Future Development of Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes in Pre-Diabetic African Americans*. Diabetes Care;27(6):1439-46.
34. Fox, SI. *Fisiología humana*. España: MacGraw-Hill; 2004.
35. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. *Identification of Individuals With Insulin Resistance Using Routine Clinical Measurements*. Diabetes 2005;54:333-9.
36. Sánchez A, Libman J, Menichini AC, Parma R. *Revista Médica de Rosario* 2004;70(Suplemento):S9-S24.
37. Carnevale-Schianca GP, Colli E, Onolfo S, Pedrazzoli R, Fra GP, Bartoli E. *Identification of different metabolic phenotypes in normal glucose tolerance test*. Acta Diabetol 2010;47:167-172. págs. 167-172.
38. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care 2003;26(11):3160-7.
39. Pérez J, Reza A, González A, Olay G, Fagundo R, Cortez R. *Importancia de la actualización en México del criterio de glucosa en ayuno alterada*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2009;47(4):357-62. págs. 357-362.
40. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Haensen T, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. *Natural History of Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in the Progression From Normal Glucose Tolerance to Impaired Fasting Glycemia and Impaired Glucose Tolerance: The Inter99 Study*. Diabetes Care 2009;32(3):439-44. págs. 439-444.
41. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Glümer C, Pedersen O, Borch-Johnsen. *Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action*. Diabetologia 2008; 51: 853-861.
42. Rosas-Guzmán J, Calles J. *Consenso de Prediabetes*. Documentos Selectos de Posición y Consenso de ALAD. Disponible en: <http://www.alad-latinoamerica.org/DOCConsenso/PREDIABETES.pdf> [Consultado 21 diciembre 2012].
43. Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. *From Receptor to Effector: Insulin Signal Transduction in Skeletal Muscle from Type II Diabetic Patients*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2002;967:120-34.
44. Bock G, Chittilapilly E, Basu R, Toffolo G, Cobelli C, Chandramouli V et al. *Contribution of Hepatic and Extrahepatic Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Fasting Glucose*. Diabetes 2007;56:1703-11. págs. 1703-1711.
45. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA et al. *Use of HbA1C in Predicting Progression to Diabetes in French Men and Women*. Diabetes Care 2006;29:1619-25. págs. 1619-1625.
46. Gillett M, Royle P, Snaith A, Scotland G, Poobalan A, Imamura M. *Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation*. Health Technology Assessment 2012;6(33):1-235.
47. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ et al. *Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares: versión resumida*. Rev Esp Cardiol 2007;60(5):525.e1-e64.
48. 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.
49. Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, Gonzales C, Haffner SM, Stern MP. *Mode of Onset of Type 2 Diabetes from Normal or Impaired Glucose Tolerance*. Diabetes 2004;53:160-5.
50. Makrilakis K, Katsilambros N. *Prediction and prevention of type 2 diabetes*. Hormones 2003;2(1):22-34. págs. 22-34.
51. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Kimiki I, Takeo K, Sekikawa A. *Impaired Glucose Tolerance Is a Risk Factor for Cardiovascular Disease, but Not Impaired Fasting Glucose*. Diabetes Care 1999;22(6):920-4.
52. *Desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada: seguimiento de 18 años*. Perich Amador P, González Suárez R, Valdés Ramos E, Arranz Calzado MC. 2, 2002, Rev Cubana Endocrinol, Vol. 13.
53. Raghavan V, Garber AJ. *Postprandial hyperglycemia*. En: Feinglos MN, Bethel MA. Type 2 Diabetes Mellitus: An Evidence-Based Approach to Practical Management. Totowa: Humana Press; 2008.
54. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A. *Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnosis criteria for impaired fasting glycaemia*. Diabetologia 2004;47:1396-1402. págs. 1396-1402.
55. Ma J, King AC, Wilson SR, Xiao L, Stafford RS. *Evaluation of lifestyle interventions to treat elevated cardiometabolic risk in primary care: a randomized controlled trial*. BMC Family Practice 2009;10(71):1-12.
56. Chew GT, Khee-Gan S, Watts GF. *Revisiting the metabolic syndrome*. Med J Aust 2006 Oct 16;185(8):445-9.

57. Lara C, Garvey T. *Role of Nutrition in the Pathophysiology, Prevention, and Treatment of Type 2 Diabetes and the Spectrum of Cardiometabolic Disease*. En: Bendich A, Deckerbaum RJ. Preventive Nutrition. Nutrition and Health; 2010.
58. Wu J, Yan W, Qiu L, Chen X, Guo X, Wu W et al. *High prevalence of coexisting prehypertension and prediabetes among healthy adults in northern and northeastern China*. BMC Public Health 2011;11(794):1-8.
59. Otero J, Suárez AM, Céspedes L, Reboredo W. *Diabetes mellitus. Diagnóstico positivo*. Rev Cubana Med Gen Integr 2006;22(1):1-7.
60. Ríos JM, Rull JA, Olaiz G, Rojas R, Gómez-Pérez F, Valles V et al. *Prevalence of Diabetes in Mexico. Results from the National Survey of Chronic Diseases*. Diabetes 1996;45:1035.
61. Organización Mundial de la Salud. *Diabetes*. Media centre. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>.
62. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. *La Diabetes en las Américas*. Boletín Epidemiológico 2001 junio;22(2). Disponible en: http://www.paho.org/spanish/sha/be_v22n2-diabetes.htm [Consultado 27/09/2012].
63. Misra R, Misra A, Kamalamma N, Vikram NK, Gupta S, Charma S et al. *Difference in prevalence of diabetes, obesity, metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors in a rural area of Tamil Nadu and an urban area of Delhi*. Int J Diabetes Dev Ctries 2011;31(2):82-90. págs. 82-90.
64. Hillier TA, Pedula KL. *Characteristics of an Adult Population With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes*. Diabetes Care 2001;24(7):1522-27.
65. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K et al. *Characteristics of Adolescents and Youth with Recent-Onset Type 2 Diabetes: The TODAY Cohort at Baseline*. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(1):159-67.
66. Nakanishi N, Nishina K, Yoshida H, Matsuo Y, Nagano K, Nakamura K. *Hours of work and the risk of developing impaired fasting glucose or type 2 diabetes mellitus in Japanese male office workers*. Occup Environ Med 2001;58:569-574. págs. 569-574.
67. Kametani T, Koshida H, Nagaoka T, Miyakoshi H. *Hypertriglyceridemia is an Independent Risk Factor for Development of Impaired Fasting Glucose and Diabetes Mellitus: a 9-year Longitudinal Study in Japanese*. Internal Medicine 2002;41:516-21. págs. 516-521.
68. Organización Mundial de la Salud. *Adherencia a los tratamientos a largo plazo, pruebas para la acción*. Washington: OMS; 2004.
69. Karam JG, McFarlane SI. *Update on the Prevention of Type 2 Diabetes*. Curr Diab Rep 2011;11:56-63. págs. 56-63.
70. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Giugliano D. *Lifestyle Approach for Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome*. Current Atherosclerosis Reports 2008;10:523-528. págs. 523-528.
71. Duffy H, Brown-Friday JO, Walker EA. *Prevention: Educating Those at Risk for Diabetes*. En: Weinger K, Carver CA. Contemporary Diabetes: Educating Your Patient with Diabetes. Estados Unidos de América: Springer; 2008.
72. Webb DR, Khunti K, Srinivasan B, Gray LI, Taub N, Campbell S et al. *Rationale and design of the ADDITION-Leicester study, a systematic screening programme and Randomised Controlled Trial of multi-factorial cardiovascular risk intervention in people with Type 2 Diabetes Mellitus detected by screening*. Trials 2010;11(16):1-12.
73. Bastarrachea RA, Laviada-Molina H, Vázquez-Chávez C. *Análisis crítico de los nuevos criterios que sustentan el diagnóstico de prediabetes*. Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12(2):90-6. págs. 90-96.
74. Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin*. N Engl J Med 2002;346(6):393-403.
75. Sullivan SD, Ratner RE. *Should the Metabolic Syndrome Patient with Prediabetes Be Offered Pharmacotherapy?* Curr Diab Rep 2011;11:91-8. págs. 91-98.
76. Ambady R, Chamukattan S. *Early diagnosis and prevention of diabetes in developing countries*. Rev Endocr Metab Disord 2008;9:193-201. págs. 193-201.
77. Singleton JR, Smith AG. *Neuropathy Associated with Prediabetes: What Is New in 2007?* Current Diabetes Reports 2007;7:420-4. págs. 420-424.
78. Córdova JA, Barriguete JA, Lara A, Barquera S, Rosas M, Hernández M et al. *Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral*. Salud Publica Mex 2008;50:419-27. págs. 419-427.
79. *Programa de Acción Específico 2007-2012 Diabetes Mellitus*. Secretaría de Salud. México, D.F.: SSA; 2008.
80. Modl, P. *Importance and Benefits of Lifestyle Changes Versus Diabetes Drugs in Effective Management of Diabetes*. En: Watson, RR. Nutrients, Dietary Supplements, and Nutraceuticals: Cost Analysis Versus Clinical Benefits, Nutrition and Health. Springer Science+Business Media; 2011.
81. Chiason JL, Rabasa-Lhoret R. *Prevention of Type 2 Diabetes Insulin Resistance and beta-cell Function*. Diabetes 2004;53(suppl 3):S34-8.
82. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D et al. *Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: A systematic overview and meta-analysis of prospective studies*. Diabetes Research and Clinical Practice 2007; 78: 305-312.

83. Rhee MK, Ziemer DC, Kolm P, Phillips LS. *Postchallenge glucose rises with increasing age even when tolerance is normal*. *Diabetic Medicine* 2006;23:1174-1179.
84. Henry, JB. *Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio*. México, D.F.: Masson-Salvat Medicina; 1994 .
85. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K , Wagenknecht W, Pankow J et al. *Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults*. *N Engl Med* 2010;362(9):800-11.
86. Higgins JPT, Thompson SG. *Quantifying heterogeneity in a meta-analysis*. *Statist. Med.* 2002;21:1539-58.
87. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327:557-60.
88. Anzures-Cabrera J, Higgins JPT. *Graphical displays for meta-analysis: An overview with suggestions for practice*. *Res. Syn. Meth.* 2010;166-80.
89. Begg CB, Mazumdar M. *Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias*. *Biometrics* 1994;50:1088-101.
90. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. *British Medical Journal* 1997;315(7109):629-34.
91. Sterne JAC, Bradburn MJ, Egger M. *Meta-analysis in Stata*. StataCorp College Station, TX .Disponible en: <http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/systreviews/pdfs/chapter18.pdf>. [Consultado 12 octubre 2012].
92. Diario Oficial de la Federación. *Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud*. Disponible en: http://cnb-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinacional/10._NAL._Reglamento_de_Investigacion.pdf. Acceso el 26 de agosto 2012.
93. Schöttker B, Raum E, Rothenbacher D, Müller H, Brenner H. *Prognostic value of haemoglobin A1c and fasting plasma glucose for incident diabetes and implications for screening*. *Eur J Epidemiol* 2011;26:779-87.
94. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. *Ten-year incidence of diabetes in older Australians: the Blue Mountains Eye Study*. *MJA* 2007;186:131-5.
95. Magliano DJ, Barr ELM, Zimmet PZ, Cameron AJ, Dunstan DW, Colagiuri S et al. *Glucose Indices, Health Behaviors, and Incidence of Diabetes in Australia*. *Diabetes Care* 2008;31(2):267-72.
96. Liu SJ, Guo ZJ, Hu XS, Wu M, Chen FM, Kang GD et al. *Risks for type-2 diabetes associated with the metabolic syndrome and the interaction between impaired fasting glucose and other components of metabolic syndrome the study from Jiangsu, China of 5 years follow-up*. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008;81:117- 23.
97. Qian Q, Li X, Huang X, Fu M, Meng Z, Chen M et al. *Glucose metabolism among residents in Shanghai: Natural outcome of a 5-year follow-up study*. *J. Endocrinol. Invest.* 2012;35:453-8.
98. Wang JJ, Yuan SY, Zhub LX, Fub HJ, Li HB, Hua G et al. *Effects of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance on predicting incident type 2 diabetes in a Chinese population with high post-prandial glucose*. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004;66:183-91.
99. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadórnia F. *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 Clinical and Experimental* 2008;57:399-403.
100. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadórnia F. *HbA1c in the prediction of type 2 diabetes compared with fasting and 2-h post-challenge plasma glucose: The Asturias study (1998-2005)*. *Diabetes & Metabolism* 2011;37:27-32.
101. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. *Progression From Newly Acquired Impaired Fasting Glucose to Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care* 2007;30:228-33.
102. Pradhan AD, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. *HbA1c Predicts Diabetes but not Cardiovascular Disease in Non-Diabetic Women*. *Am J Med.* 2007 August;120(8):720-27.
103. Wilson PWF, D'Agostino RB, Fox CS, Sullivan LM, Meigs JB. *Type 2 Diabetes Risk in Persons with Dysglycemia: The Framingham Offspring Study*. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 April ;92(1):124-7.
104. Wang H, MD1, Nawar M. SWang H, Shara NM, Calhoun D, Umans JG, Lee ET, Howard BV. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010 July; 26(5):378-85.
105. Hu G, Liindström J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K et al. *Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Type 2 Diabetes in Patients With Normal or Impaired Glucose Regulation*. *Arch Intern Med.* 2004;164:892-6.
106. Cederberg H, Saukkonen T, Laakso M, Jokelainen J, Härkönen P et al. *Postchallenge Glucose, A1C, and Fasting Glucose as Predictors of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease*. *Diabetes Care* 2010 September;33(9):2077-83.
107. Lecomte P, Vol S, Cacès E, Born C, Chabrolle C, Lasfargues G et al. *Five-year predictive factors of type 2 diabetes in men with impaired fasting glucose*. *Diabetes & Metabolism* 2007;33:140-7.
108. Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, Shirai K, Li W, Okamoto M et al. *Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men*. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004;64:59-70.
109. Inoue K, Matsumoto M, Kobayashi Y. *The combination of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin predicts type 2 diabetes in Japanese workers*. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;77:451-8.

110. Sato KK, Hayashi T, Harita N, Yoneda T, Nakamura Y, Endo G et al. *Combined Measurement of Fasting Plasma Glucose and A1C Is Effective for the Prediction of Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:644–6.
111. Noda M, Kato M, Takahashi Y, Matsushita Y, Mizoue T, Inoue M. *Fasting plasma glucose and 5-year incidence of diabetes in the JPHC diabetes study — suggestion for the threshold for impaired fasting glucose among Japanese*. *Endocrine Journal* 2010;57(7):629–37.
112. Moriuchi T, Oka R, Yagi K, Miyamoto S, Nomura H, Yamagishi M et al. *Diabetes Progression from “High-Normal” Glucose in School Teachers*. *Inter Med* 2010;49:1271–6.
113. Park YW, Chang Y, Sung KC, Ryu S, Sung E, Kim WS. *The sequential changes in the fasting plasma glucose levels within normoglycemic range predict type 2 diabetes in healthy, young men*. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;73:329–35.
114. Jiamjarasrangsi W, Aekplakorn W. *Incidence and Predictors of Type 2 Diabetes among Professional and Office Workers in Bangkok, Thailand*. *J Med Assoc Thai* 2005;88:1896–904.
115. Yarnell, J. *Epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press Inc.; 2007.
116. Petitti, DB. *Meta-Analysis Decision Analysis and Cost-Effectiveness Analysis*. New York: Oxford University Press; 1994.
117. Anderson LM, Brownson RC, Fullilove MT, Teustsch SM, Novick LF, Fielding J et al. *Evidence-Based Public Health Policy and Practice: Promises and Limits*. *Am J Prev Med* 2005;28(5S):226–30.
118. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2010*. *Diabetes Care* 2010 January;33(Suppl. 1):S11–61.
119. Tankova T, Chakarova N, Dakavska L, Atanassova I. *Assessment of HbA1c as a diagnostic tool in diabetes and prediabetes*. *Acta Diabetol* 2011 October;49(5):371–8.
120. Ramachandran A, Snehalatha C, Samith-Shetty A, Nanditha A. *Predictive value of HbA1c for incident diabetes among subjects with impaired glucose tolerance—analysis of the Indian Diabetes Prevention Programmes*. *Diabet. Med.* 2012;29:94–8.
121. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim BI, Melby KK. *Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case–control studies*. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2009;88:1190–200.
122. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer BV, Donovan L. *Benefits and Harms of Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research*. *Annn Intern Med.* 2013;159:1–8.
123. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. *Screening Tests for Gestational Diabetes: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. *Ann Intern Med.* 2013;159:w1–5.
124. Hemingway H, Henriksson M, Chen R, Damant J, Fitzpatrick N, Abrams K, et al. *The effectiveness and cost-effectiveness of biomarkers for the prioritisation of patients awaiting coronary revascularisation: a systematic review and decision model*. *Health Technol Assess* 2010;14(9):iii–178.
125. Zheng H, Ehrlich F, Amin J. *Economic evaluation of the direct healthcare cost savings resulting from the use of walking interventions to prevent coronary heart disease in Australia*. *Int J Health Care Finance Econ* 2010;10:187–201.