



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA**

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE  
PREDIABETES COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA EL DESARROLLO  
DE DIABETES MELLITUS 2. UN META-ANÁLISIS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA EN  
EPIDEMIOLOGÍA APLICADA**

**P R E S E N T A:**

**Dra. Martha Soledad Ramiro Mendoza**



**DIRECTOR DE TESIS:**

**Dr. Niels Agustín Hansen Wachter Rodarte**

**México D.F 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**LIBERACIÓN DE TESIS**

**TÍTULO:** SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PREDIABETES COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS 2. UN META-ANÁLISIS

**ALUMNO:** Martha Soledad Ramiro Mendoza

**DIRECTOR:** Dr. Niels Agustin Hansen Wachter Rodarte

**LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA**



**DR. CUICLÁHUAC RUIZ MATUS**  
DIRECTOR GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA Y PROFESOR TITULAR  
DE LA RESIDENCIA EN EPIDEMIOLOGÍA



**DR. JAVIER MONTIEL PERDOMO**  
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN OPERATIVA  
EPIDEMIOLÓGICA, DGAE, DGE, SSA



**DR. NIELS AGUSTIN HANSEN WACHER  
RODARTE**  
DIRECTOR DE LA TESIS

**MÉXICO D.F.; AGOSTO 2015**

**TÍTULO:** SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PREDIABETES COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS 2. UN META-ANÁLISIS

**ALUMNO:** Martha Soledad Ramiro Mendoza

**DIRECTOR:** Dr. Niels Agustín Hansen Wachter Rodarte

**ASESORA METODOLÓGICA:** Dra. Lizbeth Ixchel Diaz Trejo

**RESÚMEN**

**ANTECEDENTES:** La prediabetes se describe como un estado que precede al diagnóstico de diabetes tipo 2". Esta condición está en aumento; una detección oportuna con intervenciones adecuadas ha mostrado disminuir la progresión a DM2.

**MARCO TÓRICO:** El diagnóstico se establece con la medición de la concentración de glucosa en plasma. Los valores recomendados son: Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA): glucosa plasmática entre 140 y 199 mg/dl y Glucosa Alterada en Ayuno (GAA): glucosa plasmática después de un ayuno de 8 hr entre 100 y 125 mg/dl.

**OBJETIVO GENERAL:** Estimar la prueba o combinación de pruebas diagnósticas de prediabetes con mayor sensibilidad y especificidad global para el pronóstico de desarrollo de diabetes mellitus 2.

**METODOLOGÍA:** Revisión sistemática y meta-análisis de la literatura publicada sobre la sensibilidad y especificidad de las pruebas: hemoglobina glucosilada, glucosa en ayuno, curva de tolerancia a la glucosa a las 2 horas y glucosa capilar de estudios indexados de cohorte de cualquier nacionalidad publicados hasta el 9 de junio de 2014, utilizando los buscadores Ovid y PubMed.

**RESULTADOS:** Se identificaron 11,958 citas. La muestra final incluyó 31 artículos, representando 28 estudios independientes para meta-análisis. El factor más estudiado fue ( curva de tolerancia seguido de la hemoglobina glucosilada.

**CONCLUSIONES:**

La combinación de pruebas glucosa en ayuno o HbA1c, mostró ser la mejor combinación con una sensibilidad del 83% (IC<sub>95%</sub> 73-90%) y una especificidad del 67% (IC<sub>95%</sub> 61-72%), seguida de la glucosa en ayuno a un punto de corte de 100mg/dl. La glucosa en ayuno a un punto de corte de 110 mg/dl, reportó la mejor especificidad de todas las pruebas estudiadas E= 95%(IC<sub>95%</sub> 93-97%).

## **AGRADECIMIENTOS**

Doy gracias a vida por darme la oportunidad de estar donde ahora estoy.

Agradezco infinitamente a mi esposo (Pedro) y mi hijo (Ek Balam), por ser pacientes y tolerantes para que yo pueda cumplir con mis propósitos y por su confianza en mí y en cada una de las cosas que he decidido, por ser incondicionales y darme siempre su amor y apoyo.

Gracias a mis padres (Martha y Adrian) y hermanos (Adriana, Gerardo y Francisco), por su apoyo incondicional, por siempre tener palabras de aliento para mí y por nunca dejarme sola en cada etapa de mi vida.

Agradezco al Dr. Niels Agustin Wachter Rodarte y la Dra. Lizbeth Ixchel Díaz Trejo por aceptar apoyarme en la realización de este proyecto, gracias por sus enseñanzas, su confianza, su compromiso y su paciencia y en especial a Liz, gracias por tu amistad.

Gracias a mis amigos de la especialidad, por ser ustedes mi apoyo y compañía durante estos tres años en la que fuera y será siempre nuestra casa, la Dirección General de Epidemiología, aprendí mucho de ustedes.

Y gracias a todos los que han colaborado de alguna u otra forma en mi crecimiento profesional ya que todos ustedes han sido parte fundamental para finalizar este proyecto.

## Contenido

<b>Antecedentes</b> .....	1
<b>Marco teórico</b> .....	4
<b>Planteamiento del problema</b> .....	17
Pregunta de investigación .....	18
<b>Justificación</b> .....	18
<b>Objetivos de la investigación</b> .....	18
Objetivo General.....	18
Objetivo específico .....	18
<b>Hipótesis</b> .....	19
<b>Material y métodos</b> .....	19
Diseño de investigación y de estudio .....	19
Universo de estudio, tamaño y selección de la muestra. ....	19
Criterios de selección.....	19
Criterios de inclusión .....	19
Criterios de exclusión .....	19
Procedimiento .....	20
Estrategia de búsqueda .....	20
Variables .....	21
Instrumentos para recolección.....	22
Análisis de la información.....	22
Evaluación cualitativa de los artículos.....	23
Factibilidad .....	25
Limitaciones.....	25
Consideraciones éticas .....	25
<b>Resultados</b> .....	27
<b>Discusión</b> .....	47
<b>Conclusiones</b> .....	49
<b>Recomendaciones</b> .....	49
<b>Bibliografía</b> .....	50

# **SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PREDIABETES COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS 2. UN META-ANÁLISIS**

## **Antecedentes**

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina, o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. En el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes <sup>(1)</sup>. Se calcula que en el año 2012, fallecieron 1,5 millones de personas a causa de esta enfermedad y más del 80% de las muertes se registran en países de ingresos bajos y medios <sup>(2)</sup>. Actualmente la mayoría de las personas con diabetes tiene entre 40 y 59 años.

Los cálculos más recientes de la Federación Internacional de Diabetes (FID) indican que el 8,3% de los adultos (382 millones de personas), tienen diabetes, y el número de personas con la enfermedad se incrementará en más de 592 millones en menos de 25 años. Sin embargo, con 175 millones de casos no diagnosticados actualmente, una gran cantidad de personas con diabetes van a desarrollar progresivamente complicaciones de las que no son conscientes. Por otra parte, el 80% del número total de afectados viven en países de ingresos medios y bajos, donde la epidemia se está acelerando a un ritmo alarmante, considerando a la diabetes como una de las principales amenazas para el desarrollo mundial. La tendencia es un aumento en todos los tipos de diabetes, en particular la diabetes tipo 2, se espera que para el año 2035, la cifra de pacientes que la padezcan se duplique. Se estima que otros 21 millones de casos de niveles alterados de glucosa en el embarazo, contribuirán a la carga mundial de la diabetes <sup>(3)</sup>.

Dentro de los tipos de diabetes, la diabetes tipo 2 es el tipo más común. Por lo general ocurre en adultos, pero cada vez más aparece en niños y adolescentes. En la diabetes tipo 2, el cuerpo puede producir insulina, pero esta no es suficiente o bien, el cuerpo no puede responder a sus efectos, dando lugar a una acumulación de glucosa en sangre. En cuanto a la distribución por sexo, en el número global de personas con diabetes en 2013 o 2035, hay alrededor de 14 millones más de hombres que de mujeres con diabetes (198 millones de hombres frente a 184 millones de mujeres).

Sin embargo, se espera que esta diferencia aumente hasta 15 millones (305 millones de hombres frente a 288 millones de mujeres) en el 2035. Respecto a su distribución, hay cerca de 246 millones de personas con diabetes en zonas rurales y alrededor de 136 millones en zonas urbanas.

El número de personas con diabetes tipo 2 está creciendo rápidamente en todo el mundo. Este aumento está asociado al desarrollo económico, el envejecimiento de la población, la creciente urbanización, los cambios en la dieta, la poca actividad física y los cambios en otros patrones de estilo de vida<sup>(4)</sup>.

### **Glucosa Anormal en Ayunas y Tolerancia a la Glucosa alterada.**

Las personas con altos niveles de glucosa en sangre que no la tienen tan alta como las personas con diabetes, se dice que tienen tolerancia a la glucosa alterada (TGA) o glucosa anormal en ayunas (GAA). La TGA se define como altos niveles de glucosa en sangre después de comer; mientras que la GAA se define como la glucosa alta en sangre después de un período de ayuno<sup>(4)</sup>.

La tolerancia a la glucosa alterada, junto con la glucosa alterada en ayunas, es reconocida como una etapa que precede a la diabetes cuando los niveles de glucosa en sangre son más elevados de lo normal. Por lo tanto, las personas con TGA, corren un alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, aunque no todas las personas llegan a desarrollar la enfermedad. En más de un tercio de las personas con ITG, los niveles de glucosa en sangre vuelven a la normalidad después de un periodo de varios años. Se estima que alrededor de 316 millones de personas en el mundo presentan TGA (6,9% de los adultos) y que para el 2035, el número de personas aumentará a 471 millones (8% de la población adulta)<sup>(4)</sup>.

En México, entre los años 2000 y 2006, se duplicó la cantidad de pacientes diabéticos<sup>(5)</sup>. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012 (ENSANUT), estimó que 6.4 millones de adultos cuentan con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, cifra que representa el 9.2% de los adultos mexicanos, aunque en esta estimación, aún faltan por describirse los casos detectados en la encuesta y la prevalencia podría duplicarse<sup>(6)</sup>.

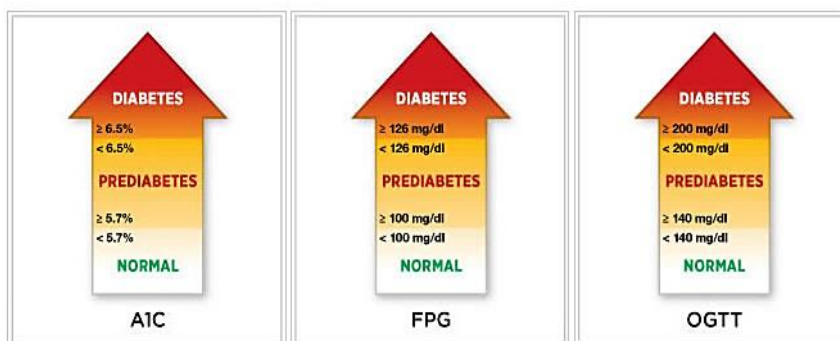


## Prediabetes

El comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1965 utilizó el término de prediabetes aplicándolo en forma retrospectiva a individuos con diabetes diagnosticada. En 1979, el Grupo Nacional de Datos en Diabetes (NDDG por su siglas en inglés), con los aportes del Comité de Expertos de la OMS, propusieron una clasificación en la que se definió la categoría clínica de intolerancia a la glucosa y las categorías estadísticas de anormalidad previa y anormalidad potencial a la tolerancia a la glucosa. Pese a que reconocían que estos diagnósticos identificaban individuos con alto riesgo a desarrollar diabetes, no usaron el término de prediabetes. En el 2003, la American Diabetes Association (ADA por sus siglas en inglés), en base a los resultados del Programa de Prevención de Diabetes, (DPP por sus siglas en inglés), toma una posición y propone una definición de la prediabetes, describiendola como: “Un estado que precede al diagnóstico de diabetes tipo 2”. Esta condición es común, está en aumento epidemiológico y se caracteriza por elevación en la concentración de glucosa en sangre más allá de los niveles normales sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes y que se puede identificar a través de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (tolerancia a la glucosa alterada, TGA) o a través de la glucemia en ayunas (glucosa alterada de ayuno, GAA). La mayoría de las personas con cualquiera de las dos condiciones desarrollará diabetes manifiesta dentro de un período de 10 años <sup>(7)</sup>.

En 2003, el Comité de Expertos de la American Diabetes Association (ADA), descendió el punto de corte para la glucemia basal alterada (GBA) a 100 mg/dl, sin embargo, la Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones siguen considerándolo en 110 mg/dl <sup>(8)</sup>.

**Figura 1.** Pruebas diagnósticas de prediabetes (ADA).



## Marco teórico

La diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva. Antes de su aparición clínica, hay un largo periodo asintomático que puede durar décadas. El desarrollo de esta enfermedad es un proceso de múltiples etapas que en gran medida depende de la predisposición genética <sup>(9)</sup> <sup>(10)</sup>. Se ha observado que un estilo de vida no saludable, puede desencadenar el desarrollo de resistencia a la insulina en un genotipo susceptible <sup>(10)</sup> que por lo general es seguida por deterioro de la tolerancia a la glucosa <sup>(11)</sup>. En este período denominado prediabetes, la resistencia a la insulina sigue siendo a menudo no reconocida, debido a que la secreción de insulina mantiene los niveles de glucosa dentro de los rangos normales <sup>(12)</sup>.

Dentro de la historia natural de la diabetes mellitus, se ha señalado un estado metabólico previo que no corresponde a diabetes pero que tampoco se ubica dentro de la normalidad, es decir, se trata de un estado intermedio que se ha redefinido como prediabetes. La importancia de este conocimiento se ha puesto de manifiesto porque en diversos estudios se ha demostrado que al identificar e intervenir en el estilo de vida a estos pacientes, es posible evitar su progresión a diabetes hasta en 58% de los casos. Se estima que la prediabetes señala una disminución de la reserva pancreática y que al momento de manifestarse el estado diabético, la reserva está reducida en un 50%. En teoría al intervenir a los pacientes en estado de prediabetes se podría evitar el deterioro progresivo de las células beta o por lo menos desacelerarlo, por lo tanto es razonable anticipar que la detección y tratamiento de la prediabetes, sea una estrategia eficiente para tratar de hacer frente a la epidemia de DM2 actual. Para numerosos individuos el diagnóstico de DM2 es un suceso tardío, relativo al entorno global de su salud y es frecuente que coexistan e incluso le antecedan otros factores de daño vascular que forman parte del síndrome metabólico, como la dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial e inclusive que haya presentado alguna complicación vascular antes del diagnóstico de DM2. Los argumentos mencionados constituyen la justificación para elaborar criterios de detección y tratamiento de prediabetes <sup>(13)</sup>.

La American Diabetes Association define a la prediabetes como un estado que precede al diagnóstico de diabetes tipo 2 <sup>(14)</sup>; mientras que en México, La NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus, define como caso de prediabetes, a la persona con antecedente de padre o madre o ambos con estado metabólico intermedio entre el estado normal y la diabetes y establece dentro de la prevención primaria el uso de la evidencia científica a través de monofármacos preventivos, que disminuyan el porcentaje de conversión a diabetes mellitus tipo 2, conforme a la Guía de recomendaciones para la promoción de la salud, prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la prediabetes <sup>(5)</sup>.

El término prediabetes se aplica a los casos tanto de Glucosa Anormal en Ayunas (GAA), como a la Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA), según los criterios diagnósticos en el Sistema Nacional de Salud. La Norma Oficial Mexicana, NOM-015 define a la resistencia a la insulina como la disminución de la efectividad de esta hormona ya sea exógena o endógena, en los tejidos muscular, hepático y adiposo la clasifica en fases de la siguiente manera:

**Glucosa anormal en ayuno:** glucosa de ayuno  $\geq 100$  y  $\leq 125$  mg/dl.

**Tolerancia a la glucosa alterada:** niveles de glucosa a las 2 horas post carga oral de 75 gramos de glucosa anhidra  $\geq 140$  y  $\leq 199$  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  $\geq 126$  mg/dl, una glucemia plasmática casual  $\geq 200$  mg/dl o una glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las 2 h después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua <sup>(15)</sup>.

A su vez, la normativa mexicana establece el diagnóstico de prediabetes cuando la glucosa de ayuno es igual o mayor a 100 mg/dl y menor o igual de 125 mg/dl (GAA) y/o cuando la glucosa dos horas postcarga oral de 75 g de glucosa anhidra es igual o mayor a 140 mg/dl y menor o igual de 199 mg/dl (TGA). Por otro lado, se establece el diagnóstico de diabetes si se cumple cualquiera de los siguientes criterios: presencia de síntomas clásicos y una glucemia plasmática casual  $> 200$  mg/dl; glucemia plasmática en ayuno  $> 126$  mg/dl; o bien glucemia  $> 200$  mg/dl a las dos hrs. después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua, sin olvidar que en la prueba

de ayuno o en la PTOG, o en ausencia de síntomas inequívocos de hiperglucemia, estos criterios se deben confirmar repitiendo la prueba en un día diferente <sup>(15)</sup>.

Conforme a las recomendaciones de la ADA, el diagnóstico de la prediabetes se establece con la medición de la concentración de glucosa en plasma. Los valores específicos recomendados son:

**Tolerancia a la glucosa alterada (TGA):** glucosa plasmática entre 140 y 199 mg/dl (7.8 a 11 mmol/l), medidos 2 horas después de una carga oral de 75 grs. de glucosa anhidra diluida en 300 ml de agua, debiéndose ingerir en menos de 5 minutos.

**Glucosa alterada en ayuno (GAA):** glucosa plasmática después de un ayuno de 8 hrs y que resulte entre 100 y 125 mg/dl, (6.1 y 6.9 mmol/l) de acuerdo a la recomendación publicada en 2003 por la ADA.

**Cuadro 1. Criterios diagnósticos de normalidad, Prediabetes y diabetes**

Diagnóstico metabólico	Glucosa plasmática (mg/dl)	
	Ayuno	2hr post-carga de glucosa
Normal	<100	<140
GAA*	100-125	<140
TGA**	<100	140-199
GAA* + TGA**	100-125	140-199
Diabetes	≥126	≥200

GAA: Glucosa alterada en ayuno

TGA: Tolerancia a la glucosa alterada

Fuente: Consenso de Prediabetes. Documento de posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).2010.

Varios estudios han indicado discordancia entre los diagnósticos de GAA y TGA. Los 2 ejemplos más significativos son DECODE y NHANES III. En DECODE 28% de participantes con alteraciones en tolerancia a hidratos de carbono tienen las 2 alteraciones (GAA + TGA), 40% encajan en el grupo de GAA y 31% TGA. Por su parte, NHANES III estudió sujetos de 40 a 74 años de edad SIN diagnóstico previo de anormalidad en metabolismo de hidratos de carbono. De los sujetos investigados en quienes se demostró alguna alteración de metabolismo de hidratos de carbono, 44% tenían alteraciones combinadas (GAA + TGA), 14% tuvieron GAA aislada y 41% tuvieron TGA. Algunos datos de investigación sugieren que la GAA y la TGA son categorías diferentes de tolerancia a la

glucosa con fisiopatologías diversas. Los individuos con GAA tienen resistencia a la insulina más acentuada mientras que la TGA parece ser secundaria a deficiencia de secreción de insulina post-ingesta de glucosa (o alimentos). El riesgo de diabetes aumenta cuando ambas categorías de tolerancia a glucosa alterada coexisten. No sorpresivamente la concentración de glucosa en el período postingesta de glucosa se eleva en forma más acentuada en sujetos que presentan las 2 alteraciones que en aquellos que solo muestran una de estas alteraciones <sup>(7)</sup>.

La interpretación de los datos disponibles se complica aún más ya que ambos estados metabólicos representan un estado altamente dinámico. La GAA puede: 1-Revertir a un estado de glucemia en ayuno normal, 2-Progresar a TGA ó DM 2, 3-Mantenerse como GAA. La TGA puede: 1-Revertir a tolerancia a la glucosa normal, 2-Progresar a síndrome de resistencia a la insulina, 3-Progresar a DM 2 y 4-Mantenerse como TGA. Desafortunadamente, y debido a cambios ambientales negativos (obesidad, sedentarismo) la evolución más probable en ambos casos es hacia el deterioro metabólico con aparición de diabetes manifiesta en muy alta proporción de las personas con GAA o TGA <sup>(7)</sup>.

En el estudio Singapur de 2002, los investigadores documentaron que después de 8 años de observación, 14% de sujetos inicialmente tolerantes a la glucosa evolucionaron hacia la TGA y 4.3% a diabetes. Del total de sujetos que habían progresado a TGA, 41% revirtió a tolerancia normal, 23% permaneció en TGA y 35.1% progresó a diabetes manifiesta. En Cuba, Amador Perichetal, documentó la evolución de 114 sujetos con TGA por espacio de 18 años, al cabo de los cuales 78% permanecieron vivos. El 54% evolucionó a diabetes manifiesta, 23% revirtieron a tolerancia normal y el resto mantuvo TGA. El estudio HOORN incluyó 1428 individuos quienes fueron evaluados durante 6 años. De los casos incidentes de diabetes, 82% tuvieron intolerancia a carbohidratos antes de manifestar diabetes (40% TGA, 42% GAA) <sup>(7)</sup>.

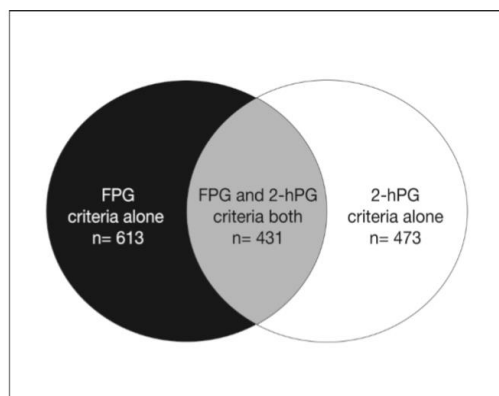
Datos recientemente publicados por investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" de México donde se investigó la validez del punto de corte de glucemia plasmática en ayuno propuesto por la ADA y la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés), (100-125 mg/dl) como valor predictivo de intolerancia a los hidratos de carbono en la curva de tolerancia oral a la glucosa. Los datos de este estudio y el análisis estadístico

apoyan un punto de corte más bajo de la glucemia en ayunas (alrededor de 95 mg/ ml). Este punto de corte tiene mayor poder predictivo de IGT que el valor actualmente recomendado por la ADA y la WHO (World Health Organization). La ventaja potencial de disminuir el punto de corte para diagnóstico de GAA radica en varios aspectos: 1) convergencia de diagnósticos de TGA y la GAA, 2) facilitación del abordaje de tamizaje y la vigilancia epidemiológica ya que la glucemia en ayunas es más económica para implementación en la población general que la curva de tolerancia a la glucosa (7). Reconociendo esta discordancia entre GAA y la TGA, la ADA recomienda a la glucemia en ayunas como la prueba preferida para la búsqueda del diagnóstico de anormalidad en metabolismo de hidratos de carbono. Otras organizaciones internacionales como la European Society of Cardiology y la European Association for the Study of Diabetes se inclinan más hacia la curva de tolerancia a la glucosa oral (7).

Cuando hay una combinación de la Glucosa Anormal en Ayuno y Tolerancia a la Glucosa Alterada, esto constituye un mayor riesgo 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 Tolerancia a la Glucosa Alterada, presentan también Glucosa Anormal en Ayuno y la mitad de quienes presentan Glucosa Anormal en Ayuno, tienen también Tolerancia Alterada a la Glucosa (16).

En un estudio realizado en 1,517 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, 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 a las 2 ; entre los phoras postcarga, los pacientes que cumplían el criterio de glucosa 2 horas 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 (17) (18) lo cual es extrapolable a los pacientes con prediabetes (figura 2).

## Figura 2. Interacción entre Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA) y Glucosa Alterada en Ayuno (GAA).



FPG: Glucosa plasmática en ayuno  
FPG and 2hPG: Glucosa plasmática en ayuno y glucemia a las 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.e1-64.

Muchos estudios prospectivos que utilizan la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para predecir la progresión a DM, demuestran una asociación fuerte y continua entre la HbA1c y la DM, por lo que es razonable considerar, dentro de la categoría de prediabetes a un tercer grupo de individuos: aquellos que presentan niveles de HbA1c de 5,7 a 6,4 %<sup>(19)</sup>.

Los individuos con GAA, IGT o HbA1c entre 5,7-6,4 % deben ser informados del riesgo de desarrollar DM y ECV, y aconsejados sobre estrategias preventivas. Las intervenciones deberían ser más intensivas en aquellos individuos con HbA1c > 6 %, por considerarles de muy alto riesgo<sup>(8)</sup>.

El valor de la hemoglobina glucosilada al inicio del estudio se asoció con diagnóstico reciente de diabetes y los resultados cardiovasculares. Para los valores de hemoglobina glucosilada de menos de 5,0%, 5,0 a menos de 5,5%, 5,5 a menos de 6,0%, 6,0 a menos de 6,5%, y 6,5% o mayor, las razones de riesgo-multivariable ajustado (con intervalos de confianza del 95%) para la diabetes diagnosticados fueron 0,52 (0,40-0,69), 1,00 (referencia), 1,86 (1,67-2,08), 4,48 (3,92-5,13), y 16,47 (14,22-19,08), respectivamente. Para la enfermedad coronaria, las razones de riesgo fueron 0,96 (0,74-1,24), 1,00 (referencia), 1,23 (1,07-1,41), 1,78 (1,48-2,15) y 1,95 (1,53-2,48), respectivamente. Los cocientes de riesgo para el accidente cerebrovascular fueron similares. En contraste, se

encontró que la hemoglobina glucosilada y muerte por cualquier causa a tener una curva de asociación en forma de J. Todas estas asociaciones permanecieron significativas después del ajuste por el nivel de glucosa en ayunas basal. La asociación entre los niveles de glucosa en ayunas y el riesgo de enfermedad cardiovascular o muerte por cualquier causa no fue significativa en los modelos con ajuste para todas las covariables, así como la hemoglobina glucosilada. Para la enfermedad coronaria, las medidas de discriminación riesgo mostraron una mejoría significativa cuando se añadió la hemoglobina glucosilada a los modelos que incluyen la glucosa en ayunas.

En un estudio realizado por Selvin y colaboradores diseñado para caracterizar y comparar las relaciones entre los valores de la hemoglobina glucosilada y la glucosa en ayunas, y el riesgo de diabetes, enfermedad coronaria, ictus isquémico y muerte por cualquier causa en una cohorte de base comunitaria de adultos de mediana edad sin antecedentes de diabetes, donde su hipótesis establecía que la prueba de hemoglobina glucosilada sería superior a la prueba de glucosa en ayunas como indicador de riesgo para el desarrollo de la diabetes, enfermedades cardiovasculares y la muerte, con las posibles diferencias en función de la raza o grupo étnico. Durante los 15 años de seguimiento del estudio; 2,251 participantes informaron de un diagnóstico de la diabetes o el uso de medicamentos para la diabetes. La incidencia acumulada de diabetes diagnosticada fue del 6%, 12%, 21%, 44 %, y 79% entre los participantes con un valor de hemoglobina glucosilada de menos de 5,0%; 5,0 a menos de 5,5%; 5,5 a menos de 6,0%; 6,0 a menos de 6,5%, y 6,5% o superior, respectivamente. Dentro de los resultados se mostró que los sujetos de raza negra, tenían valores significativamente más altos de hemoglobina glucosilada media (5,8%) que los sujetos de raza blanca (5,4%) ( $p < 0,001$ ). Para los valores de hemoglobina glucosilada de menos de 5,0%, 5,0 a menos de 5,5%; 5,5 a menos de 6,0%; 6,0 a menos de 6,5% y 6,5% o mayor, las razones de riesgo-multivariable ajustado ( $IC_{95\%}$ ) para la diabetes diagnosticados fueron 0,52 ( $IC_{95\%}$  0,40-0,69), 1,00 (referencia), 1,86 ( $IC_{95\%}$  1,67-2,08), 4,48 ( $IC_{95\%}$  3,92-5,13), y 16,47 ( $IC_{95\%}$  14,22-19,08), respectivamente, por lo que concluyen que la HbA1c basal es un predictor más fuerte de la diabetes y eventos cardiovasculares que la glucosa en ayunas <sup>(20)</sup>. Otros análisis sugieren que un A1C de 5,7% se asocia con un riesgo de diabetes similar a la de los participantes de alto riesgo en el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP) <sup>(21)</sup>.



Respecto a la glucosa capilar, en algunas regiones de América Latina, sólo se puede contar con la determinación de esta prueba como tamizaje y será esta una guía invaluable en la detección oportuna de nuevos casos. En un estudio realizado en 42 pacientes diagnosticados con DM2, a fin de evaluar en qué momento del día las glucemias capilares mostraban mejor correlación con las cifras de HbA1c y establecer puntos de corte de glucemia capilar para predecir cifras de HbA1c por encima o por debajo de 7,5%; se determinó que las glucemias que mostraban mejor correlación con las cifras de HbA1c eran las de antes de desayuno ( $r=0,44$ ;  $p=0,0047$ ) y las de antes de cena ( $r=0,44$ ;  $p=0,0041$ ). La curva ROC de glucemia en ayunas para predecir HbA1c con un punto de corte de 7,5%, tuvo un área bajo la curva de 0,694 (IC<sub>95%</sub> 0,524-0,833); el valor óptimo de glucemia capilar elegido fue de 145 mg/dl. La curva ROC de glucemia de antes de cena tuvo un área bajo la curva de 0,739 (IC<sub>95%</sub> 0,574-0,866); el valor glucémico elegido fue de 141 mg/dl; sin embargo la automonitorización mediante glucosa capilar debe considerarse orientativa, no sustitutiva, de la HbA1c <sup>(22)</sup>. A la fecha, pocos estudios han evaluado la glucemia capilar como prueba de escrutinio para prediabetes.

### **Diabetes mellitus**

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos cuya característica común es la hiperglucemia 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 <sup>(23)</sup>.

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>(24)</sup> 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 el 2025 serán 64 millones, de los cuales el 62% (40 millones) corresponderán a América Latina y el Caribe <sup>(25)</sup>. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 reportó que 6.4 millones de adultos mexicanos se conocen diabéticos, es decir, 9.2% de los adultos en México han recibido ya un diagnóstico de diabetes; sin embargo, el total de personas adultas con esta enfermedad podría ser del doble

debido a la evidencia previa de individuos que se desconocen con tal condición, además de un aumento en la prevalencia del 14 % del año 2012 con respecto al 2006 <sup>(26)</sup>.

En Europa, la escala de riesgo de DM más difundida es la escala FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score). Este cuestionario es una herramienta de evaluación práctica que permite estimar el riesgo de diabetes a 10 años en pacientes que se encuentran asintomáticos. La escala emplea un cuestionario sencillo, validado, de ocho apartados, que precisa información sobre edad, sexo, peso y talla, circunferencia de cintura, utilización de medicación para la presión arterial (PA), antecedentes personales de trastornos de glucemia, actividad física, antecedentes familiares de DM y sobre el consumo diario de fruta y verdura . Esta escala clasifica a los individuos con un puntaje que puede ir entre 0 y 26 puntos. Si la puntuación obtenida es alta (>14), se recomienda un análisis de sangre para detectar una posible DM <sup>(27)</sup>.

En estudio realizado por Schwarz y colaboradores, la escala de FINDRISC se correlacionó significativamente con la presencia de marcadores de resistencia a la insulina. El funcionamiento del receptor (área bajo la curva ROC) para la predicción de un modelo de homeostasis del índice de resistencia a la insulina para más de cinco años fue de 0,78 en la encuesta transversal y de 0,74 en la línea base del estudio de cohorte). Por otra parte, FINDRISC al inicio del estudio se asoció significativamente con la evolución de la enfermedad ( $P < 0,01$ ), que se define como el cambio de la tolerancia a la glucosa durante los 3 años de seguimiento <sup>(8)</sup>.

La Diabetes Mellitus puede clasificarse en cuatro categorías clínicas:

1. **DM tipo 1 (DM1):** debida a la destrucción de la célula beta y, en general, con déficit absoluto de insulina.
2. **DM tipo 2 (DM2):** debida a un déficit progresivo de secreción de insulina sobre la base de una insulinoresistencia.
3. **Otros tipos específicos de DM:** debidos a otras causas, como defectos genéticos en la función de las células beta o en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística) o inducidas farmacológica o químicamente (como ocurre en el tratamiento del VIH/sida o tras trasplante de órganos).

4. **Diabetes gestacional (DG):** DM diagnosticada durante el embarazo; no es una DM claramente manifiesta.

Algunos pacientes no pueden clasificarse claramente como tipo 1 o tipo 2 porque la presentación clínica es muy variable, pero el diagnóstico se hace más claro con el paso del tiempo <sup>(8)</sup>.

La diabetes mellitus tipo 2, es la más frecuente en la edad adulta <sup>(28)</sup> <sup>(29)</sup>, ya que en menores de 18 años de edad <sup>(30)</sup> 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 <sup>(31)</sup>.

**Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus**

- Hemoglobina glucosilada  $\geq 6,5$  % El test debe realizarse en un laboratorio que use un método certificado por el National Glicohemoglobin Standardized Program (NGSP) y estandarizado según el ensayo Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)\*, o
- Glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl\* o
- Glucemia plasmática a las dos horas después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de glucosa)  $\geq 200$  mg/dl\* o
- Glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia

El ayuno se define como la no ingesta calórica durante por lo menos ocho horas.

\*Una cifra diagnóstica de diabetes mellitus con cualquiera de las pruebas (salvo si hay síntomas de hiperglucemia o hiperglucemia severa) ha de confirmarse mediante una segunda determinación preferentemente con la misma prueba. En determinadas circunstancias, como hemoglobinopatías o situaciones con recambio de eritrocitos alterado (gestación, anemia ferropénica, hemólisis), el diagnóstico debe hacerse solo con los criterios de glucemia.

- En ocasiones se dispone de resultados de dos pruebas diferentes (p. ej., glucemia en ayunas y hemoglobina glucosilada) de un mismo paciente. Si los resultados de ambas están por encima del punto de corte, se establece el diagnóstico de diabetes. Si son discordantes, se debe repetir la que esté por

encima del punto de corte para poder confirmar el diagnóstico. Si esta segunda determinación estuviera por debajo del punto de corte de diagnóstico, se recomienda seguimiento del paciente y repetir la prueba en 3-6 meses.

Fuente: Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus <sup>(32)</sup>

## Pruebas diagnósticas

### Tamizaje

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define tamizaje como “el uso de una prueba sencilla en una población saludable, para identificar a aquellos individuos que tienen alguna patología, pero que todavía no presentan síntomas” <sup>(33)</sup>. Por su parte el Servicio de Fuerzas Preventivas de Estados Unidos (The U.S. Preventive Services Task Force), puntualiza que tamizaje son, “aquellas acciones preventivas en las cuales una prueba o examen sistematizado es usado, para identificar a los pacientes que requieren una intervención especial” <sup>(34)</sup>. El diseñar una nueva prueba de tamizaje para detectar una enfermedad, responde a una serie de estudios epidemiológicos propios de cada nación, que si responden favorablemente, se pueden volver pruebas de ámbito mundial (tamizaje) <sup>(35)</sup>. Los requisitos exigibles para a los programas de cribado son:

#### Cuadro 2. Requisitos exigibles a los programas de cribado

<p><b>Conocimiento de la enfermedad.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe ser un problema importante</li> <li>• Las etapas latentes o la sintomatología inicial deben ser detectables</li> <li>• La historia natural de la condición, incluyendo el desarrollo desde la fase de latencia a la de las manifestaciones debe comprenderse suficientemente</li> </ul>
<p><b>Conocimiento de la prueba</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prueba o examen debe ser válida y reproducible</li> <li>• La prueba es aceptable para la población</li> <li>• El proceso de búsqueda de casos debe ser continuo y no único</li> </ul>

<b>Tratamiento de la enfermedad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aceptable para los pacientes diagnosticados</li> <li>• Disponibilidad de recursos para el diagnóstico y tratamiento</li> <li>• Acuerdo sobre el tratamiento de los pacientes</li> </ul>
<b>Consideraciones económicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El coste de la detección (incluido el del diagnóstico y tratamiento de los positivos) debe ser equilibrado en relación con el conjunto del gasto sanitario</li> </ul>

Fuente: Requisitos exigibles a los programas de cribado <sup>(35)</sup>

En una revisión sistemática realizada por Bennett y colaboradores en el 2007, se determinó que la HbA1c y la glucosa plasmática en ayuno, son herramientas de detección igualmente eficaces para la detección de la diabetes tipo 2. La HbA1c > 6,1% fue el punto de corte óptimo recomendado para la HbA1c y a pesar de que los puntos de corte óptimos varían según la etnia, la edad, el género y la prevalencia poblacional de la diabetes, estudios anteriores han demostrado que la HbA1c tiene menos variación individual y predice mejor tanto las complicaciones micro como macrovasculares. Esta revisión sistemática no encontró pruebas claras que sugieren que una prueba, es superior a la otra en la detección de diabetes o intolerancia a la glucosa. En general, HbA1c mostró una sensibilidad ligeramente más baja, pero mayor especificidad que la glucosa plasmática en ayuno en la detección de diabetes, pero tampoco fue eficaz en la detección de intolerancia a la glucosa. Rara vez es posible en las pruebas de detección poder tener tanto una alta sensibilidad como una alta especificidad <sup>(36)</sup>. En el caso de la diabetes, la eficiencia de la detección depende de una alta sensibilidad.

Lawrence y colaboradores en una cohorte realizada en población China en 530 sujetos no diabéticos elegidos de una población de Hong-Kong con factores de riesgo cardiovascular, reportaron que tras ocho años de seguimiento, la hemoglobina glucosilada mostró tener mayor sensibilidad y especificidad que la glucosa en ayunas en la predicción de incidencia de diabetes a 8 años <sup>(37)</sup>.

En México, como parte del Programa Nacional de Salud 2001-2006, la Secretaría de Salud instituyó el Programa de Acción Diabetes Mellitus (PADM-2) <sup>(38)</sup>, donde se realizó un tamizaje con dos

pruebas secuenciales. La primera prueba fue la aplicación de un cuestionario de factores de riesgo y la segunda prueba, la valoración de los niveles de la glucosa capilar y, finalmente, a los individuos identificados como sospechosos se les realizó la confirmación diagnóstica a través de la medición de glucosa sérica en ayuno. La clasificación de la glucemia capilar en ayuno o casual, se determinó de acuerdo con los criterios establecidos por la ADA. Al valorar la eficiencia del programa de detección de diabetes mellitus tipo 2, con únicamente la escala de riesgo se alcanzó una sensibilidad de 92,1% y una especificidad de 23,2%; al combinar la escala de riesgo con la presencia de síntomas, la sensibilidad aumentó a 98% y, la especificidad bajó a 18%. En ambos casos, el VPP fue de 7,7%. Para la población que únicamente manifestó sintomatología, la sensibilidad fue de 51,9%, la especificidad de 71,6%, y el VPP fue de 11,3%. Al valorar las dos pruebas en serie del esquema de tamizaje, con los criterios señalados en el programa de detección de diabetes mellitus tipo 2, se obtuvo una sensibilidad de 98%, una especificidad de 58,7%, y un VPP de 16,6%. Cuando se calcularon los VPP y VPN con distintas prevalencias para diabetes mellitus tipo 2 para la población estudiada, por ejemplo, para una prevalencia del 10% el VPP fue de 23,83% y el VPN fue de 99,61%, con una prevalencia de 12% el VPP fue de 24,48% y el VPN de 99,55%, y con la prevalencia del 14% el VPP fue de 33,46% y el VPN de 99,48%<sup>(39)</sup>.

### **Sensibilidad y especificidad**

En 1947, Yerushalmy introduce los términos de sensibilidad y especificidad como indicadores estadísticos que evalúan el grado de eficacia inherente a una prueba diagnóstica<sup>(40)</sup>.

La sensibilidad y la especificidad miden la discriminación diagnóstica de una prueba en relación a un criterio de referencia, que se considera la verdad. Estos indicadores permiten comparar directamente el eficacia de una prueba con el de otras y esperar resultados similares cuando son aplicadas en diferentes países, regiones o ámbitos.

La sensibilidad (S) indica la capacidad de la prueba para detectar a un sujeto enfermo, es decir, expresa cuan "sensible" es la prueba a la presencia de la enfermedad. Para cuantificar su expresión se utilizan términos probabilísticos: si la enfermedad está presente, ¿Cuál es la probabilidad de que el resultado sea positivo?. La respuesta es una expresión en términos de probabilidad condicional:

$S = P(T+/Enf)$  o sea, la sensibilidad es la probabilidad de que la prueba identifique como enfermo a aquél que efectivamente lo está.

La especificidad (E) indica la capacidad que tiene la prueba de identificar como sanos (no enfermos) a los que efectivamente lo son. Se define entonces también como la probabilidad condicional:  $E = P(T-/no\ Enf)$  es decir, la especificidad es la probabilidad de que la prueba identifique como no enfermo a aquél que efectivamente no lo está. T+ y T- indican, respectivamente, un resultado positivo o negativo de la prueba o test diagnóstico.

**Tabla 2. Resultados de la prueba y la existencia de la enfermedad.**

		Criterios de verad		Total
		Enfermos	Sanos	
Prueba diagnóstica	Positivo	a	b	a+b
	Negativo	c	d	c+d
Total		a+b	b+d	a+b+c+d

Donde:

a = número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la prueba.

b = número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la prueba.

c = número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la prueba.

d = número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la prueba.

Fuente: Evaluación de los procedimientos diagnósticos: Aspectos metodológicos <sup>(41)</sup>

Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications <sup>(42)</sup>

Métodos estadísticos para la investigación epidemiológica <sup>(43)</sup>

## Planteamiento del problema

La prediabetes constituye una entidad médica que es objeto de prevención y detección oportuna. Actualmente, existen diferentes pruebas diagnósticas que permiten al clínico identificar la prediabetes, actuar en ella y evitar su progresión a diabetes mellitus tipo 2. Conocer mediante la evidencia existente, cuál es la prueba diagnóstica de prediabetes más sensible y específica, permitiría a los prestadores de servicios de salud, identificar con certeza dicha entidad nosológica.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad global de las pruebas diagnósticas de prediabetes glucosa en ayunas, curva de tolerancia a la glucosa, hemoglobina glucosilada y glucosa capilar para el desarrollo de diabetes mellitus 2, según la literatura reportada?

## **Justificación**

La prediabetes es una categoría que engloba a las personas que obtienen resultados más altos de lo normal en las pruebas diagnósticas de diabetes, por lo que presentan mayor riesgo para el desarrollo posterior de diabetes mellitus <sup>(44)</sup>; sin embargo, se ha observado que dicha progresión puede evitarse, o al menos retrasarse, con intervenciones <sup>(45)</sup>. Evitar o retrasar el desarrollo de diabetes puede tener un importante impacto en los individuos y en la nación <sup>(46)</sup> pero, el primer paso, es la identificación de individuos de alto riesgo. En este sentido, la detección de alteraciones en pruebas diagnósticas puede lograr que el individuo se perciba como vulnerable para una enfermedad <sup>(47)</sup>, lo cual redundaría en una mejora en el autocuidado de la salud y una menor incidencia de diabetes mellitus <sup>(48)</sup>.

Los resultados que se obtendrán a partir de esta investigación pretenden describir mediante las investigaciones actuales, cual es la prueba o combinación de pruebas más adecuada para ser propuesta como tamizaje nacional en el diagnóstico de prediabetes y así dar las herramientas para actuar de manera oportuna y prevenir su progresión a diabetes mellitus, con sus subsecuentes complicaciones crónicas. Sumado a esto, los resultados podrían dar pauta a la realización de un estudio de costo efectividad de pruebas diagnósticas de prediabetes en México.

## **Objetivos de la investigación**

### **Objetivo General**

Estimar la prueba o combinación de pruebas diagnósticas de prediabetes con mayor sensibilidad y especificidad global para el pronóstico de desarrollo de diabetes mellitus 2.

### **Objetivo específico**

Obtener la sensibilidad y especificidad de la glucosa capilar, la glucosa en ayuno, la curva de tolerancia a la glucosa y la hemoglobina glucosilada, como pruebas diagnósticas de prediabetes respecto al pronóstico que brindan para el desarrollo de diabetes mellitus 2.



## **Hipótesis**

La combinación de las pruebas de glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada, dan la mayor sensibilidad y especificidad para realizar un cribado de personas con prediabetes.

## **Material y métodos**

### **Diseño de investigación y de estudio**

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

### **Universo de estudio, tamaño y selección de la muestra.**

Se realizó una búsqueda de estudios indexados de cohorte de cualquier nacionalidad publicados hasta el 9 de junio de 2014, en los que se pudiera calcular la sensibilidad y especificidad de alguna de las siguientes pruebas diagnósticas de prediabetes: hemoglobina glucosilada, glucosa en ayuno, curva de tolerancia a la glucosa a las 2 horas y glucosa capilar, para el desarrollo de diabetes mellitus 2, utilizando los buscadores Ovid y PubMed.

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

1. Estudios de cohorte que buscaran la incidencia de diabetes en individuos pre-diabéticos.
2. El seguimiento de los individuos debió ser de mínimo 1 año a partir de la detección de prediabetes.
3. El artículo debió permitir el cálculo de la sensibilidad y la especificidad, tomando como estándar de oro el desarrollo de diabetes mellitus.
4. Artículos de cualquier idioma y lugar de la publicación.

### **Criterios de exclusión**

1. Cohortes de individuos con diagnóstico previo de diabetes mellitus, presencia de embarazo o de alguna enfermedad aguda o crónica que por sí misma, representara una causa de alteración en el metabolismo de la glucosa al momento de la toma de muestras.
2. Edad de los sujetos de estudio menor a 18 años al inicio del seguimiento.

3. Revisiones, editoriales, cartas al editor, reportes de conferencias de consenso y guías de práctica clínica.
4. Artículos duplicados y aquellos con resultados basados en la misma población con múltiples publicaciones y con resultados traslapados, de los cuales sólo se incluyó la información de la publicación que más se apegara a la pregunta de investigación.

Para asegurar la validez de los estudios elegibles, dos autores revisaron de manera independiente los resúmenes de cada uno de los artículos encontrados en los dos buscadores. Cualquier desacuerdo fue resuelto por un tercer revisor que para el desarrollo de esta investigación se trató del director de tesis designado.

## **Procedimiento**

### **Estrategia de búsqueda**

La estrategia de búsqueda utilizó las mismas palabras clave tanto para PubMed como para Ovid. En el caso de PubMed se anexaron términos Mesh.

- PubMed:  
((risk OR "risk"[MeSH Terms] OR screening OR "mass screening"[MeSH Terms]) AND ((fasting plasma glucose) OR (impaired fasting glucose) OR HbA1c OR "hemoglobin a, glycosylated"[MeSH Terms] OR (haemoglobin A1c) OR (capillary blood glucose))) AND (prospective OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR incident) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR diabetes)
  
- Ovid  
((risk OR screening) AND ((fasting plasma glucose) OR (impaired fasting glucose) OR HbA1c OR (capillary blood glucose) OR (haemoglobin A1c))) AND (prospective OR cohort OR incident) AND diabetes.

## Variables

**Cuadro 3. Operacionalización de las variables**

CONSTRUCTO	DIMENSIÓN	VARIABLE	INDICADORES	CATEGORÍAS
Trastorno del metabolismo humano de carbohidratos	Prediabetes	Glucosa en ayuno	Glucosa plasmática 100-125 mg/dl en persona sin diabetes previa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normogluemia</li> <li>• Glucosa anormal en ayuno</li> </ul>
		Glucosa postcarga a las 2 horas	Glucosa plasmática 140-199 mg/dl a las 2 horas postcarga de 75 g de glucosa anhidra en persona sin diabetes previa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normogluemia</li> <li>• Intolerancia a la glucosa</li> </ul>
		Glucosa capilar	Glucosa en ayuno 100-125 mg/dl en persona sin diabetes previa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normogluemia</li> <li>• Probable glucosa anormal en ayuno</li> <li>• Probable diabetes mellitus tipo 2</li> </ul>
			Glucosa plasmática 140-199 mg/dl a las 2 horas postcarga de 75 g de glucosa anhidra en persona sin diabetes previa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normogluemia</li> <li>• Probable intolerancia a la glucosa</li> <li>• Probable diabetes mellitus tipo 2</li> </ul>
			Glucosa plasmática casual 100-199 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normogluemia</li> <li>• Probable prediabetes</li> <li>• Probable diabetes mellitus tipo 2</li> </ul>
	Hemoglobina glucosilada	5.7-6.4% A1c	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normogluemia</li> <li>• Prediabetes</li> <li>• Diabetes</li> </ul>	
Diabetes	Diabetes mellitus tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa en ayuno <math>\geq 126</math> mg/dl</li> <li>• Glucosa postcarga <math>\geq 200</math> mg/dl</li> <li>• Hemoglobina glucosilada <math>\geq 6.5\%</math></li> </ul>	Sí/No	
Efectividad	Sensibilidad		Porcentaje de casos de DM, como positivos por la prueba	
	Especificidad		Porcentaje de personas sin diabetes, detectados por la prueba como sanos.	
		Prevalencia de DM2	Casos de diabetes mellitus 2 a nivel nacional	
		Edad	Edad cumplida en años al momento del inicio del seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 19-&lt;39 años</li> <li>• 40-59 años</li> <li>• <math>\geq 60</math> años</li> </ul>

## 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® (Cuadro 5).

## Análisis de la información

- Se realizó un meta-análisis para obtener estimaciones promedio combinadas de sensibilidad y especificidad con su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC<sub>95%</sub>) de la intolerancia a la glucosa, glucosa alterada en ayunas y hemoglobina glucosilada y combinaciones reportadas en al menos cuatro estudios, utilizando el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian and Laird, asumiendo intra e intervariación de los efectos de exposición debido al azar.
- Se calculó el error estándar para el logaritmo natural 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 se evaluó utilizando la prueba de significancia estadística  $\chi^2$  de heterogeneidad (estadístico Q) y se cuantificó 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.<sup>(49) (50)</sup>
- Para identificar visualmente los artículos principales que contribuyen a una moderada o alta heterogeneidad, se utilizaron gráficos de Galbraith<sup>(51)</sup>. Los datos posicionados por encima o debajo del intervalo de confianza al 95% de la línea de regresión, fueron definidos como valores extremos.
- Se realizaron gráficos 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 y el rango de ambas medidas globales.

- Se realizó el análisis de sesgo de publicación por medio del gráfico en embudo o “funnel plot” y las pruebas de Begg <sup>(52)</sup> y Egger, en esta última se consideró presencia de sesgo de publicación con un valor de  $p < 0.1$  <sup>(53)</sup>.
- Se realizó meta-regresión para explorar el papel de covariantes en la heterogeneidad <sup>(54)</sup>.

Los meta-análisis fueron realizados con el paquete estadístico de Stata versión 14 (StataCorp, College Station, TX) utilizando una combinación de macros publicados; entre los cuales se incluyen midas, metareg, galbr y metabias <sup>(54)</sup> <sup>(55)</sup>. 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 se realizaron a dos colas.

### **Evaluación cualitativa de los artículos**

La evaluación cualitativa de los artículos se realizó por medio de un instrumento que se creó a partir del QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) <sup>(56)</sup> y la iniciativa STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) <sup>(57)</sup>.

En caso de alta heterogeneidad en la sensibilidad y especificidad global según el estadístico  $I^2$  para alguna de las pruebas, se probaron meta-análisis que excluyan los estudios que con valores extremos en el gráfico de Gallbraith y con posibilidad de sesgo a partir de la evaluación cualitativa.

### Cuadro 5. Ejemplo de hoja de captura

pmid	titulo	pais	prevalencia	raza	autor	tiempo	sexo	COHOR	diferencia	imc1	familiares1	riesgo1	def_dm2	imc2	familiares2	actividad2	riesgo2	muestra	factor	categoria	tp	fp	referencia	fn	tn
1453485	Ten-year follow-up of Japanese overweight subjects with impaired glucose tolerance: identification of a diabetes-prone subpopulation	Japón	7,6		Yamada	5				28.8(±2.2)(promedio±desviación estándar)	11%	% mujeres: 30	Glucosa en ayuno 214.4 o glucosa 2 horas postcarga >198	27.9(promedio)(±2.5)(desviación estándar)	4%		% mujeres: 17	94	5	Glucosa en ayuno >108- <144; o glucosa 1 hora postcarga <162.1; o 2 horas postcarga >126.1- <198	15	55	Glucosa en ayuno <108; glucosa 1 hora postcarga <162.1 y 2 horas postcarga <126.1	0	24
1453485	Ten-year follow-up of Japanese overweight subjects with impaired glucose tolerance: identification of a diabetes-prone subpopulation	Japón	7,6		Yamada	10				28.8(±2.2)(promedio±desviación estándar)	11%	% mujeres: 30	Glucosa en ayuno 214.4 o glucosa 2 horas postcarga >198	27.9(promedio)(±2.5)(desviación estándar)	4%		% mujeres: 17	64	5	Glucosa en ayuno >108- <144; o glucosa 1 hora postcarga <162.1; o 2 horas postcarga >126.1- <198	16	34	Glucosa en ayuno <108; glucosa 1 hora postcarga <162.1 y 2 horas postcarga <126.1	0	14
3206716	Risk factors for NIDDM in white population. Paris prospective study	Francia	7,17		Charles	3				No diabéticos: 27 ± 3(promedio±desviación estándar); diabéticos: 49.1 ± 1.6(promedio±desviación estándar)	No diabéticos 9%; diabéticos 6%	Edad(años): no diabéticos 48.4 ± 1.8(promedio±desviación estándar); diabéticos: 49.1 ± 1.6(promedio±desviación estándar); Triglicéridos (mmol): no diabéticos 1.5 ± 1.0(promedio±desviación estándar); diabéticos: 1.2 ± 0.4(promedio±desviación estándar)	Glucosa en ayuno 2140.5 o 2 horas postcarga 2199.9 en 2 mediciones sucesivas	No diabéticos: 26 ± 3(promedio±desviación estándar); diabéticos: 27 ± 4(promedio±desviación estándar)	No diabéticos 18%	Edad(años): no diabéticos: 48.4 ± 2.0(promedio±desviación estándar); diabéticos: 48.4 ± 2.0(promedio±desviación estándar); Triglicéridos (mmol): no diabéticos 1.4 ± 1.2(promedio±desviación estándar); diabéticos: 1.9 ± 1.1(promedio±desviación estándar)	5042	5	Glucosa en ayuno 109.8- <140.5 y 2 horas postcarga <140.5	15	461	Glucosa en ayuno <109.8 y glucosa 2 horas postcarga <140.5	23	4079	
3206716	Risk factors for NIDDM in white population. Paris prospective study	Francia	7,17		Charles	3				No diabéticos: 27 ± 3(promedio±desviación estándar); diabéticos: 29 ± 4(promedio±desviación estándar)	No diabéticos 10%; diabéticos 12%	Edad(años): no diabéticos 48.4 ± 1.9(promedio±desviación estándar); diabéticos: 48.2 ± 1.8(promedio±desviación estándar); Triglicéridos (mmol): no diabéticos 1.7 ± 1.1(promedio±desviación estándar); diabéticos: 1.9 ± 1.2(promedio±desviación estándar)	Glucosa en ayuno 2140.5 o 2 horas postcarga 2199.9 en 2 mediciones sucesivas	No diabéticos: 26 ± 3(promedio±desviación estándar); diabéticos: 27 ± 4(promedio±desviación estándar)	No diabéticos 18%	Edad(años): no diabéticos: 48.4 ± 2.0(promedio±desviación estándar); diabéticos: 48.4 ± 2.0(promedio±desviación estándar); Triglicéridos (mmol): no diabéticos 1.4 ± 1.2(promedio±desviación estándar); diabéticos: 1.9 ± 1.1(promedio±desviación estándar)	5042	5	Glucosa en ayuno <109.8 y glucosa 2 horas postcarga 140.5- <199.9	25	439	Glucosa en ayuno <109.8 y glucosa 2 horas postcarga <140.5	23	4079	
3206716	Risk factors for NIDDM in white population. Paris prospective study	Francia	7,17		Charles	3				IFG (No diabéticos: 27 ± 3(promedio±desviación estándar); diabéticos: 49.1 ± 1.6(promedio±desviación estándar)); IGT (No diabéticos: 27 ± 3(promedio±desviación estándar); diabéticos: 29 ± 4(promedio±desviación estándar))	IFG (No diabéticos 9%; diabéticos 6%); IGT (No diabéticos 10%; diabéticos 12%)	IFG (Edad(años): no diabéticos 48.4 ± 1.8(promedio±desviación estándar); diabéticos: 49.1 ± 1.6(promedio±desviación estándar); Triglicéridos (mmol): no diabéticos 1.5 ± 1.0(promedio±desviación estándar); IGT (Edad(años): no diabéticos 48.4 ± 1.9(promedio±desviación estándar); diabéticos: 48.2 ± 1.8(promedio±desviación estándar); Triglicéridos (mmol): no diabéticos 1.7 ± 1.1(promedio±desviación estándar); diabéticos: 1.9 ± 1.2(promedio±desviación estándar))	Glucosa en ayuno 2140.5 o 2 horas postcarga 2199.9 en 2 mediciones sucesivas	No diabéticos: 26 ± 3(promedio±desviación estándar); diabéticos: 27 ± 4(promedio±desviación estándar)	No diabéticos 18%	Edad(años): no diabéticos: 48.4 ± 2.0(promedio±desviación estándar); diabéticos: 48.4 ± 2.0(promedio±desviación estándar); Triglicéridos (mmol): no diabéticos 1.4 ± 1.2(promedio±desviación estándar); diabéticos: 1.9 ± 1.1(promedio±desviación estándar)	5042	5	Glucosa en ayuno 109.8- <140.5 o 2 horas postcarga 140.5- <199.9	40	900	Glucosa en ayuno <109.8 y glucosa 2 horas postcarga <140.5	23	4079	
8233778	Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects	Finlandia	8,9		Mykkanen	3,5							Glucosa en ayuno 2140.5 o 2 horas postcarga 2199.9					802	3	Glucosa 2 horas postcarga 140.5- <199.9	19	51	Glucosa 2 horas postcarga <140.5	11	242

- \*diferencia: El artículo especifica alguna diferencia entre los factores de riesgo para desarrollar diabetes en el grupo de estudio
- \*familiares1: Antecedentes heredofamiliares de diabetes en prediabéticos
- \*actividad1: Actividad física en prediabéticos (si el artículo especifica diferencia con el grupo de normoglucémicos)
- \*riesgo1: Otro factor de riesgo en prediabéticos
- \*imc2: Índice de masa corporal en el grupo de referencia
- \*familiares2: Antecedentes heredofamiliares de diabetes en el grupo de referencia
- \*factor: Factor pronóstico estudiado
- \*categoria: Definición del artículo de prediabetes
- \*tp: Casos de diabetes mellitus de los pacientes prediabéticos
- \*referencia:
- \*fn: Casos de diabetes mellitus en la categoría de referencia
- \*tn: No casos de diabetes mellitus en la categoría de referencia

### **Factibilidad**

- Esta investigación se consideró factible. En caso de que un artículo no se encontrara de forma gratuita para su consulta, se solicitó apoyo a las bibliotecas de la Dirección General de Epidemiología, biblioteca de la Facultad de Medicina de la UNAM y biblioteca del Centro Médico Nacional siglo XXI.
- Para la doble revisión de los artículos a elegir, se contó con el apoyo de dos personas (investigador y revisor 2), en caso de no unificar criterios, se contó con el apoyo de un tercer revisor (director de tesis).

### **Limitaciones**

- Los artículos revisados se limitaron sólo a artículos publicados.
- El tiempo planeado no fue suficiente para poder anexar más artículos para revisión.
- No se encontraron suficientes artículos que cumplieran los criterios de inclusión de la prueba de glucosa capilar, para realizar el cálculo de los estadísticos determinados.

### **Consideraciones éticas**

Esta investigación se realizó de acuerdo con el título quinto, artículos 96 y 100 de la Ley General de Salud, así como acorde a la normativa estipulada en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud. De acuerdo con el capítulo I, título segundo, artículos 13 al 18, y al capítulo II, artículos 28, 29 y 30, de esta Ley esta investigación se considera sin riesgo para los sujetos participantes.

Los sujetos de investigación son artículos publicados y no personas, en consecuencia no hay riesgo y no se requiere de solicitar consentimiento informado, como los artículos no revelan individuos la confidencialidad es irrelevante.

## Cronograma

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES						
	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
Elaboración de protocolo de tesis						
Sometimiento a Comité de ética e investigación de la DGAE						
Revisión sistemática						
Captura de artículos						
Meta-análisis						
Redacción de resultados						



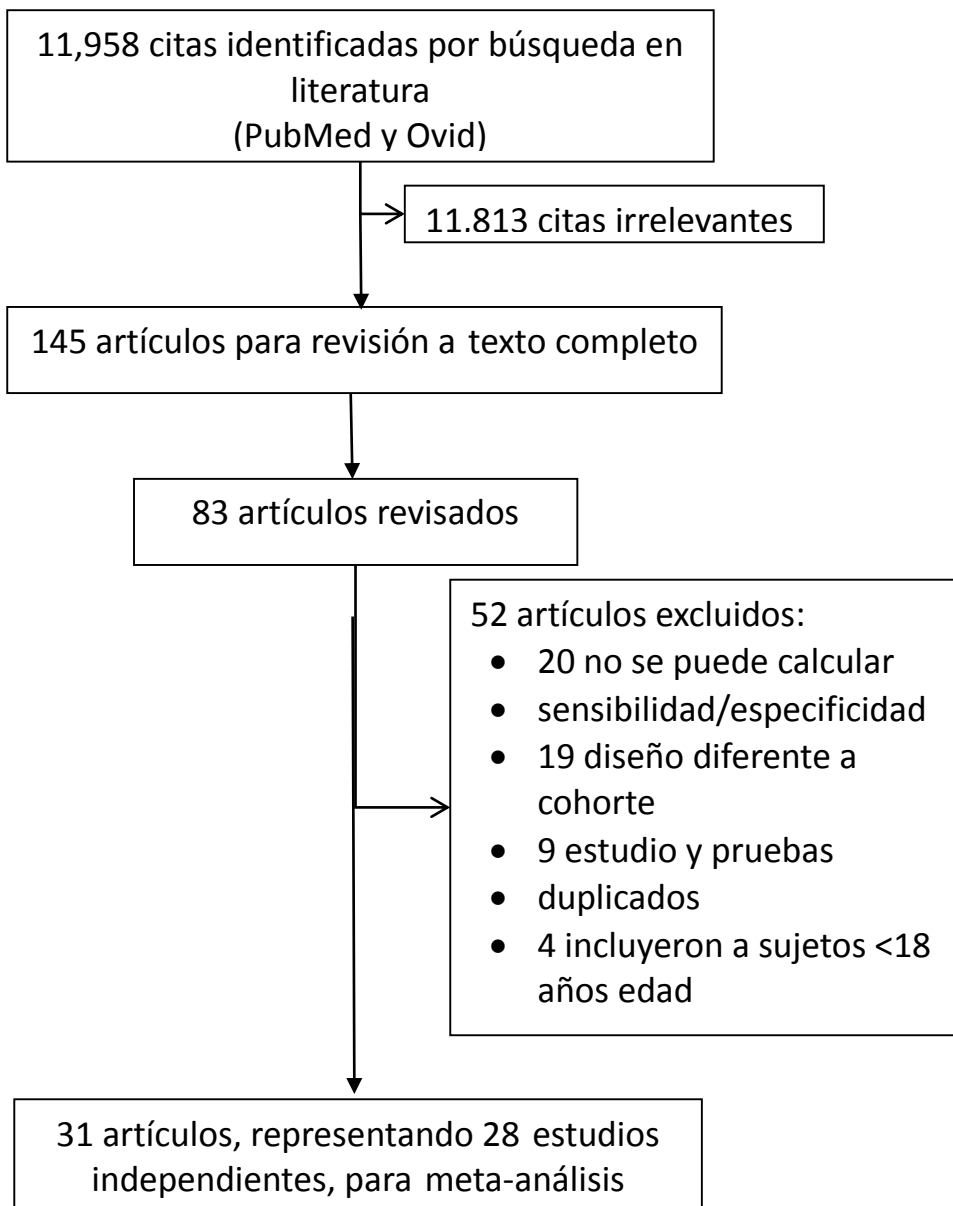
## Resultados

Durante la búsqueda de artículos de cohorte dedectados mediante los dos buscadores utilizados, se identificaron 11,958 citas de las cuales, 11,813 fueron irrelevantes y 145 se eligieron para revisión a texto completo. No se identificaron publicaciones adicionales a partir de las referencias bibliográficas de estos artículos. De los 145 artículos, fueron revisados a texto completo 83 (ver apartado de limitaciones), y se excluyeron 52 artículos por los siguientes motivos: imposibilidad para el cálculo de la sensibilidad y especificidad de la(s) pruebas a estudiar (n=20), tener un diseño de estudio diferente al indicado en los criterios de selección (n=19), ser estudios duplicados (n=9) y por incluir en el estudio a sujetos menores de 18 años de edad (n=4), de esta manera la muestra final incluyó 31 artículos, representando 28 estudios independientes para meta-análisis (figura 3).

Respecto a los artículos seleccionados, (n=11) fueron artículos realizados en Japón, (n=4) en Estados Unidos, (n=3) en Corea, Alemania e Italia, (n=2) en China, Holanda y Hong Kong y (n=1) artículo en cada uno de los siguientes países: Finlandia, Francia, Israel, Mauricio, México y Suecia. Respecto al año de publicación tienen un rango de 1991-2011.

En cuanto al tamaño de muestra el intervalo fue de 94-13,189. El factor más estudiado fue (n=11) curva de tolerancia, (n=9) hemoglobina glucosilada, (n=8) glucosa en ayuno, (n=5) glucosa capilar + curva tolerancia (n=2), glucosa a las 2 horas postcarga, (n=1) glucosa capilar + curva tolerancia.

**Figura 3. Diagrama de flujo de la búsqueda de artículos**



**Tabla 6. Características de los estudios de cohorte incluidos en el meta-análisis**

FACTORES ESTUDIADOS								
PAIS	AUTOR	PUBLICACIÓN	FACTOR	CATEGORÍA	MUESTRA	DM2	EDAD	%HOMBRES
Alemania	Muhammad	2011	Hemoglobina glucosilada	Hemoglobina glucosilada >5.65	624	34	Promedio 54 años ± 0.4 desviación estándar	0.54
	Schöttker	2011	Glucosa en ayuno + A1c	Glucosa ayuno 100-125 o hemoglobina glucosilada 5.7-6.4%	5773	306	50-74 años	0.50
	Von Eckardstein	2000	Glucosa en ayuno	Glucosa ayuno 109.8 < 126.1	3737	200	36-60 años	1
China	Chou	1998	Curva tolerancia	Glucosa en ayuno 100.8 < 140.5 y glucosa 2 horas postcarga < 140.5	481	39	≥ 30 años	0.70
	Qian	2012	Curva tolerancia	Glucosa ayuno 109.8 < 124.3 y glucosa 2 horas postcarga 140.5 < 199.9	1042	377	21-75 años	0.69
Corea	Bae	2011	Hemoglobina glucosilada	Hemoglobina glucosilada 5.7-6.4%	9723	601	Promedio 44.8 años	0.74
	Choi	2011	Hemoglobina glucosilada	Hemoglobina glucosilada 5.7-6.6%	5945	895	40-69 años	0.47
	Ryu	2006	Glucosa en ayuno	Glucosa ayuno 110-125	13189	190	30-59 años	1
Estados Unidos	Cheng	2011	Hemoglobina glucosilada	Hemoglobina glucosilada 5.5-6.4%	12375	3329	18.5-101.5 años	0.95
	Dinneen	1998	Glucosa en ayuno	Glucosa ayuno 100-139	7567	778 con 126-139 mg/dl, 513 ≥ 140 mg/dl	≥ 40 años	0.38
	Lipska	2008	Glucosa en ayuno + A1c	Glucosa ayuno 100-125 y hemoglobina glucosilada < 5.7%	1690	183	70-79 años	0.46
	Lorenzo	2012	Curva tolerancia	Glucosa ayuno 100.8 < 126.1 y glucosa 2 horas postcarga < 140.5	3015	267	25-64 años	0.37
Finlandia	Mykkänen	1993	Glucosa a las 2 horas postcarga	Glucosa 2 horas postcarga 140.5 < 199.9	892	79	65-74 años	0.36
Francia	Charles	1991	Curva tolerancia	Glucosa ayuno 109.8 < 140.5 y 2 horas postcarga < 140.5	5042	63	43-54 años	1
Holanda	De Vegt	2001	Glucosa en ayuno	Glucosa ayuno 110-126	1342	82 por criterio OMS, 112 por criterio ADA	50-74 años	0.45
	De Vegt	2001	Curva tolerancia	Glucosa ayuno 110-126 y 2 horas postcarga 140-200	1342	82 por criterio OMS, 112 por criterio ADA	50-74 años	0.45

**Tabla 6. Características de los estudios de cohorte incluidos en el meta-análisis**

FACTORES ESTUDIADOS								
PAIS	AUTOR	PUBLICACIÓN	FACTOR	CATEGORÍA	MUESTRA	DM2	EDAD	%HOMBRES
Hong Kong	Ko	2000	Curva tolerancia	Glucosa ayuno 109.8-<126.1	208	44	35.0±7.7 años (promedio±desviación estándar)	0.12
	Ko	2000	Glucosa en ayuno + A1c	Glucosa ayuno <109.8 y hemoglobina glucosilada≥6.1%	208	44	35.0±7.7 años (promedio±desviación estándar)	0.12
Israel	Lerner	2014	Hemoglobina glucosilada	Hemoglobina glucosilada 5.5-6.5%	10201	368	≥20 años	0.30
Italia	Bonora	2004	Curva tolerancia	Glucosa ayuno 109.8-<126.1 o glucosa 2 horas postcarga 140.5-<199.9	837	64	40-79 años	0.50
	Bonora	2011	Hemoglobina glucosilada	Hemoglobina glucosilada 5.5-6.49%	842	63	40-79 años	0.50
	Vaccaro	1999	Curva tolerancia	Glucosa ayuno<100 y glucosa 2 horas postcarga 120-179	560	108	40-59 años	0.76
Japón	Heianza	2011	Glucosa en ayuno + A1c	Glucosa ayuno<100.8 y hemoglobina glucosilada 5.7-6.4%	6241	1684	24-82 años	0.74
	Inoue	2008	Glucosa en ayuno + A1c	Glucosa ayuno 100.8-125 y hemoglobina glucosilada<5.5%	10042	368	19-86 años	0.51
	Kabeya	2012	Glucosa en ayuno	Glucosa ayuno 110-125	901	87	40 años	1.039.956
	Kato	2009	Glucosa en ayuno	Glucosa ayuno 110-125	11369	712	40-79 años	.2915824
	Kato	2012	Hemoglobina glucosilada	Hemoglobina glucosilada 5.7-6.4%	11271	860	40-79 años	.2909236
	Mukai	2012	Glucosa en ayuno	Glucosa ayuno 101-<126	1982	295	40-79 años	.4071645
	Mukai	2012	Glucosa a las 2 horas postcarga	Glucosa 2 horas postcarga 142-<200	1982	295	40-79 años	.4071645
	Mukai	2012	Hemoglobina glucosilada	Hemoglobina glucosilada ≥5.7	1982	295	40-79 años	.4071645
	Oda	2013	Glucosa en ayuno	Glucosa ayuno 102-<126	2034	32	24-82 años	.6342183
	Oda	2013	Hemoglobina glucosilada	Hemoglobina glucosilada≥5.8%	2034	32	24-82 años	.6342183
	Yamada	1992	Curva tolerancia	Glucosa ayuno >108-<144; o glucosa 1 hora postcarga>162.1; o 2 horas postcarga >126.1-<198	94	15 (5 años de seguimiento) y 21 (10 años de seguimiento)	Promedio(desviación estándar): 53.1(7.2)	.1489362
Mauricio	Shaw	1999	Curva tolerancia	Glucosa ayuno 109.8-<126	3229	297	25-74 años	.4620626
México	Ferrannini	2009	Curva tolerancia	Glucosa 2 horas postcarga 140.5-<199.9	1941	165	35-64 años	.4157651
Suecia	Rolandsson	2001	Glucosa capilar + curva tolerancia	Glucosa capilar≥140.5 y glucosa 2 horas postcarga 160.3-<219.7	2278	42	≥30 años	.4942932

**Tabla 7. Resultado del meta-análisis de las pruebas diagnósticas de prediabetes como factor pronóstico para el desarrollo de diabetes mellitus 2**

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PREDIABETES COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS 2								
FACTOR PRONÓSTICO	DEFINICIÓN DE PREDIABETES	NORMOGLUCÉMICOS	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	P <sub>Q</sub> PARA HETEROGENEIDAD	I <sup>2</sup> Sensibilidad(%)	I <sup>2</sup> Especificidad (%)	P <sub>EGGER</sub> PARA SESGO DE PUBLICACIÓN
GLUCOSA EN AYUNO (punto de corte de 100mg/dl)	100-<126	<100/<102	67% (59-74)	82% (75-88)	P<0.01	95	100	0.448
GLUCOSA EN AYUNO (punto de corte de 110mg/dl)	109.8-<126	<109.8-<112	34%(25-43)	95%(93-97)	P<0.01	95	99	0.615
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	5.7-6.4%	<5.7/<5.8%	67%(59-74)	76%(66-84)	P<0.01	98	100	0.536
CURVA DE TOLERANCIA	Glucosa ayuno 100/109.8 o glucosa 2 horas postcarga 120/<199.9	Glucosa ayuno <100/109.8 y glucosa 2 horas postcarga <120/<199.9	62%(42-78)	80%(66-89)	P<0.01	93	99	0.484
GLUCOSA EN AYUNO o A1C	Glucosa ayuno 100/109.8-124.3/<126.1 o hemoglobina glucosilada 5.7-6.4%	Glucosa ayuno <100-<109.8 y hemoglobina glucosilada <5.7-<6.4%	83%(73-90)	67%(61-72)	P<0.01	92	99	0.707

### **GLUCOSA EN AYUNO (punto de corte de 100 mg/dl)**

Se consideró como prediabético a aquellos que tuvieran alteración en esta prueba a un punto de corte de 100-126 mg/dl. Se incluyeron seis estudios, los cuales mostraron un intervalo de sensibilidad para la predicción de diabetes mellitus de 52-71%, mientras que la sensibilidad global fue del 67% (IC<sub>95%</sub> 59-74%). Respecto a la especificidad identificada en los diferentes estudios, ésta tuvo un intervalo del 66-91%; la especificidad global obtenida fue del 82% (IC<sub>95%</sub> 75-88%). En cuanto a la heterogeneidad, ésta fue alta para ambas medidas globales (sensibilidad  $I^2=95.08\%$ , IC<sub>95%</sub> 92.50-97.66%,  $p<0.01$ ; especificidad  $I^2=99.55\%$ , IC<sub>95%</sub> 99.44-99.66%,  $p<0.01$ ) (figura 4). El análisis de metarregresión no identificó variables que explicaran la heterogeneidad atribuida a las medidas globales.

Por medio del gráfico de Galbraith se detectaron tres estudios con valores extremos para la sensibilidad <sup>(58)</sup> <sup>(59)</sup> <sup>(60)</sup> y cuatro para la especificidad <sup>(59)</sup> <sup>(60)</sup> <sup>(61)</sup> <sup>(62)</sup>, de los cuales se excluyeron los estudios <sup>(59)</sup> <sup>(60)</sup>, disminuyendo la sensibilidad a 60% (IC<sub>95%</sub> 50-68%),  $I^2 = 90.80\%$  (IC<sub>95%</sub> 84.43-98.17%) y una especificidad del 80% (IC<sub>95%</sub> 60-87%),  $I^2 = 99.17\%$  (IC<sub>95%</sub> 98.85-99.48%), ambos con un valor de  $Q = p<0.01$  (ver tabla 9).

### **GLUCOSA EN AYUNO (punto de corte de 110mg/dl)**

Se consideró como prediabético a aquellos que tuvieran alteración en esta prueba a un punto de corte de  $109.8 \leq 126$  mg/dl. Se incluyeron siete estudios, los cuales mostraron un intervalo de sensibilidad para la predicción de diabetes mellitus de 21-49%, mientras que la sensibilidad global fue del 34% (IC<sub>95%</sub> 25-43%). Respecto a la especificidad identificada en los diferentes estudios, ésta tuvo un intervalo de 90-98%; la especificidad global obtenida fue del 95% (IC<sub>95%</sub> 93-97%). En cuanto a la heterogeneidad, ésta fue alta para ambas medidas globales (sensibilidad  $I^2=95.26\%$ , IC<sub>95%</sub> 93.02-97.51%,  $p<0.01$ ; especificidad  $I^2=98.63\%$ , IC<sub>95%</sub> 98.20-99.07%,  $p<0.01$ ) (figura 5). El análisis de metarregresión no identificó variables que explicaran la heterogeneidad atribuida a las medidas globales.

Por medio del gráfico de Galbraith se detectaron cuatro estudios con valores extremos para la sensibilidad <sup>(63)</sup> <sup>(64)</sup> <sup>(59)</sup> <sup>(60)</sup> y dos para la especificidad <sup>(64)</sup> <sup>(59)</sup>, de los cuales, se excluyeron los estudios

<sup>(63)</sup> <sup>(64)</sup> <sup>(60)</sup>, resultando en una sensibilidad de 34% (IC<sub>95%</sub> 23-49%), I<sup>2</sup>= 94.62% (IC<sub>95%</sub> 90.91-98.32%), y una especificidad del 97% (IC<sub>95%</sub> 95-98%), I<sup>2</sup>= 97.91% (IC<sub>95%</sub> 96.82-98.99%), ambos con un valor de Q= p<0.01 (ver tabla 10).

## **HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c)**

Se obtuvieron nueve estudios sobre esta prueba. Se consideró prediabético a quien mostrara un valor de hemoglobina glucosilada a un punto de corte de 5.7-6.4%; se encontró que la sensibilidad para la predicción de diabetes mellitus varió en los diferentes estudios entre 47 y 81% mientras que la sensibilidad global de la prueba fue del 67% (IC<sub>95%</sub> 59-74%). Respecto a la especificidad identificada, ésta osciló entre 30 y 92%; la especificidad global obtenida fue del 76% (IC<sub>95%</sub> 66-84%) (figura 6). En cuanto a la heterogeneidad, ésta fue alta para ambas medidas globales (sensibilidad I<sup>2</sup>=98.31%, IC<sub>95%</sub> 97.81-98.81%, p<0.01; especificidad I<sup>2</sup>=100%, IC<sub>95%</sub> 99.83-99.87%, p<0.01). El análisis de metarregresión no identificó variables que explicaran la heterogeneidad atribuida a las medidas globales.

En cuanto a los valores extremos, el gráfico de Galbraith detectó cinco estudios con valores extremos <sup>(65)</sup> <sup>(66)</sup> <sup>(67)</sup> <sup>(61)</sup> <sup>(68)</sup> <sup>(69)</sup> para la sensibilidad y siete para la especificidad <sup>(70)</sup> <sup>(65)</sup> <sup>(66)</sup> <sup>(67)</sup> <sup>(68)</sup> <sup>(69)</sup> <sup>(62)</sup>, de los cuales, se excluyeron los estudios <sup>(61)</sup> <sup>(68)</sup> <sup>(62)</sup> <sup>(69)</sup>, mostrando un ligero aumento en la sensibilidad con un valor del 69% (IC<sub>95%</sub> 58-77%), I<sup>2</sup>= 97.64% (IC<sub>95%</sub> 96.56-98.74%) y un descenso en la especificidad al 73% (IC<sub>95%</sub> 62-82%), I<sup>2</sup>= 99.69% (IC<sub>95%</sub> 99.62-99.77%), ambos con un valor de Q= p<0.01 (ver tabla 12).

## **CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA**

Se obtuvieron ocho estudios. La curva de tolerancia a la glucosa a un punto de corte Glucosa ayuno 100/109.8 o glucosa a las 2 horas postcarga de 120/<199.9 mg/dl, considerándose prediabético quien mostrara alteración en cualquiera de las dos pruebas, se encontró que la sensibilidad para la predicción de diabetes mellitus varió en los diferentes estudios entre 33 y 100%, mientras que la sensibilidad global de la prueba fue del 62% (IC<sub>95%</sub> 42-78%). Respecto a la especificidad identificada en los diferentes estudios, ésta osciló entre 30 y 92%; la especificidad global obtenida

fue del 80% (IC<sub>95%</sub> 66-89%). En cuanto a la heterogeneidad, ésta fue alta para ambas medidas globales (sensibilidad I<sup>2</sup>=93%, IC<sub>95%</sub> 90-97%, p<0.01; especificidad I<sup>2</sup>=99%, IC<sub>95%</sub> 98-99%, p<0.01) (figura 7). El análisis de metarregresión no identificó variables que explicaran la heterogeneidad atribuida a las medidas globales.

En cuanto a los valores extremos, el gráfico de Galbraith detectó cuatro estudios con valores extremos para la sensibilidad <sup>(71) (72) (70) (73)</sup> y seis para la especificidad <sup>(72) (70) (73) (74) (75) (76)</sup> de los cuales, se excluyeron tres estudios <sup>(71) (72) (73)</sup>; sin embargo, el cambio de los valores globales no fue significativo 61% (IC<sub>95%</sub> 26-87), I<sup>2</sup>= 94.62% (IC<sub>95%</sub> 90.91-98.32%), y una especificidad del 80% (IC<sub>95%</sub> 62-92%), I<sup>2</sup>= 97.91% (IC<sub>95%</sub> 96.82-98.99%), con un valor para ambos de Q=p<0.01 (ver tabla 11).

### **GLUCOSA EN AYUNO O HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c)**

Se obtuvieron 5 estudios con la combinación de ambas pruebas. Al realizarse de forma simultánea la prueba de glucosa en ayuno, a un punto de corte 100/109.8-124.3/<126.1 mg/dl, y hemoglobina glucosilada, a un punto de corte de 5.7-≥6.1%, considerándose prediabético quien mostrara alteración en cualquiera de las dos pruebas, se encontró que la sensibilidad para la predicción de diabetes mellitus varió en los diferentes estudios entre 59 y 93%, mientras que la sensibilidad global para la combinación de dichas pruebas fue del 83% (IC<sub>95%</sub> 73-90%). Respecto a la especificidad identificada en los diferentes estudios, ésta osciló entre 55 y 72%; la especificidad global obtenida fue del 67% (IC<sub>95%</sub> 61-72%). En cuanto a la heterogeneidad, ésta fue alta para ambas medidas globales (sensibilidad I<sup>2</sup>=92%, IC<sub>95%</sub> 86.68-97.39%, p<0.01; especificidad I<sup>2</sup>=99%, IC<sub>95%</sub> 98.66-99.36%, p<0.01) (figura 8). El análisis de metarregresión identificó a la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, como el único factor relacionado que explicó la heterogeneidad atribuida a las medidas globales obteniendo un leve descenso en la heterogeneidad con una I<sup>2</sup>=80% y un aumento marcado en la sensibilidad al 97% (IC<sub>95%</sub> 83-99%).

Por medio del gráfico de Galbraith se detectaron dos estudios con valores extremos <sup>(77) (78)</sup> para la sensibilidad y cuatro <sup>(77) (78) (79) (80)</sup> para la especificidad, de los cuales, se excluyó un estudio <sup>(78)</sup>, aumentando la sensibilidad a 86% (IC<sub>95%</sub> 80-91%), I<sup>2</sup>= 88.83% (IC<sub>95%</sub> 78.42-98.29) y la especificidad a 67% (IC<sub>95%</sub> 60-73%), I<sup>2</sup>= 99.26% (IC<sub>95%</sub> 95.99-99.53), ambos con una Q=p<0.01 (ver tabla 13).



Figura 4. Meta-análisis de sensibilidad y especificidad global de la pruebas glucosa en ayuno con un punto de corte de 100 mg/dl como factor pronóstico para el desarrollo de DM2 en prediabéticos

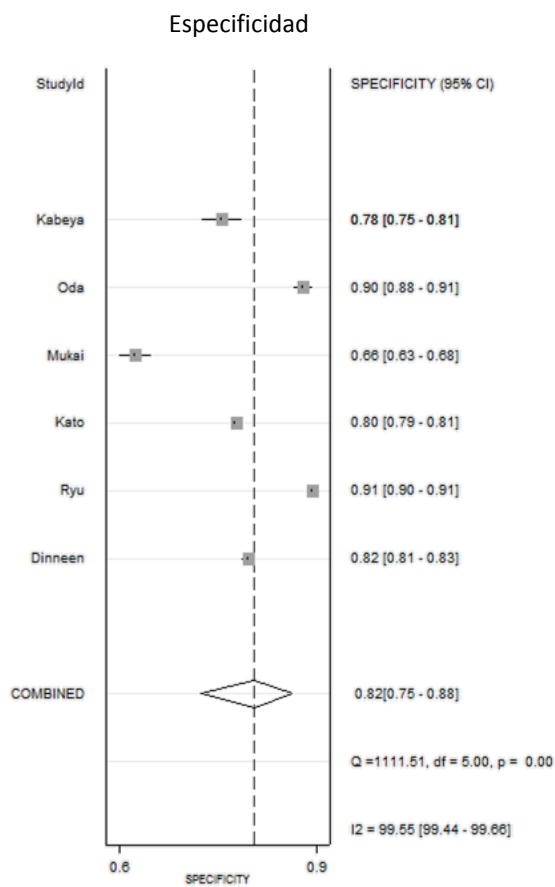
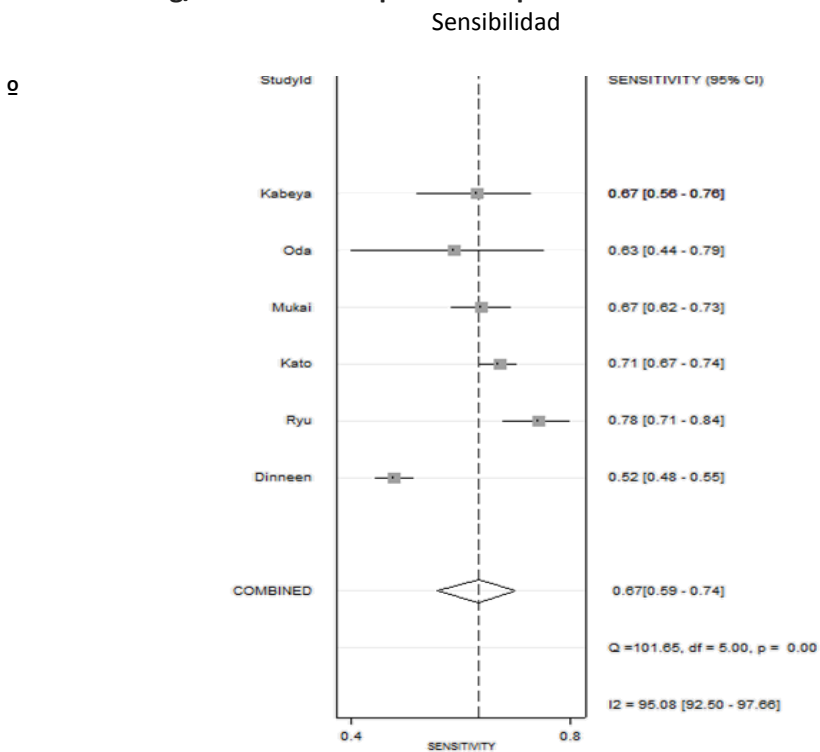
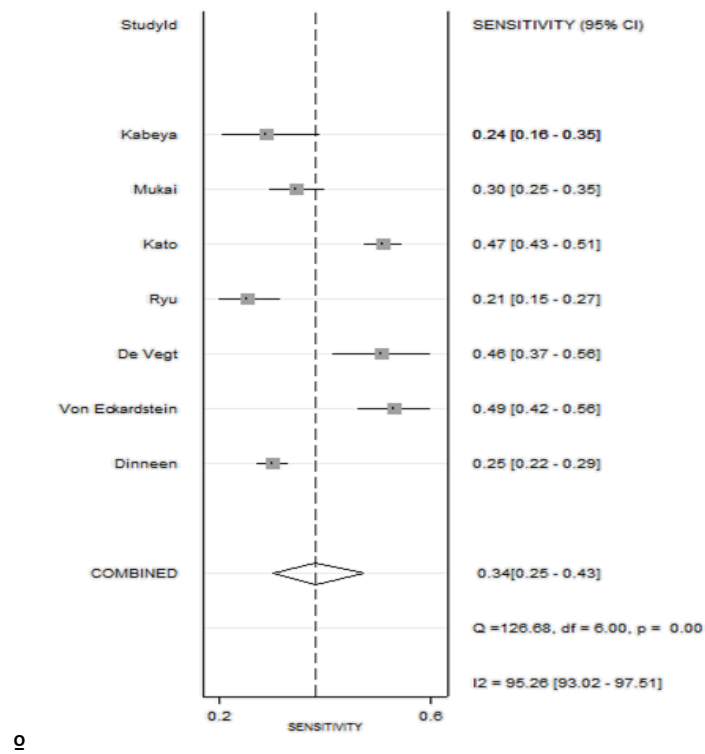
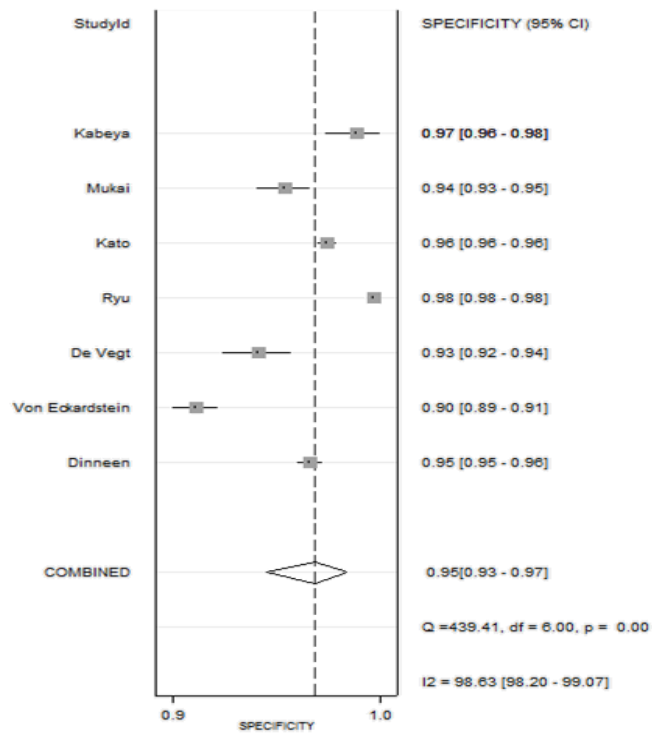


Figura 5. Meta-análisis de sensibilidad y especificidad global de la pruebas glucosa en ayuno con un punto de corte de 110 mg/dl como factor pronóstico para el desarrollo de DM2 en prediabéticos

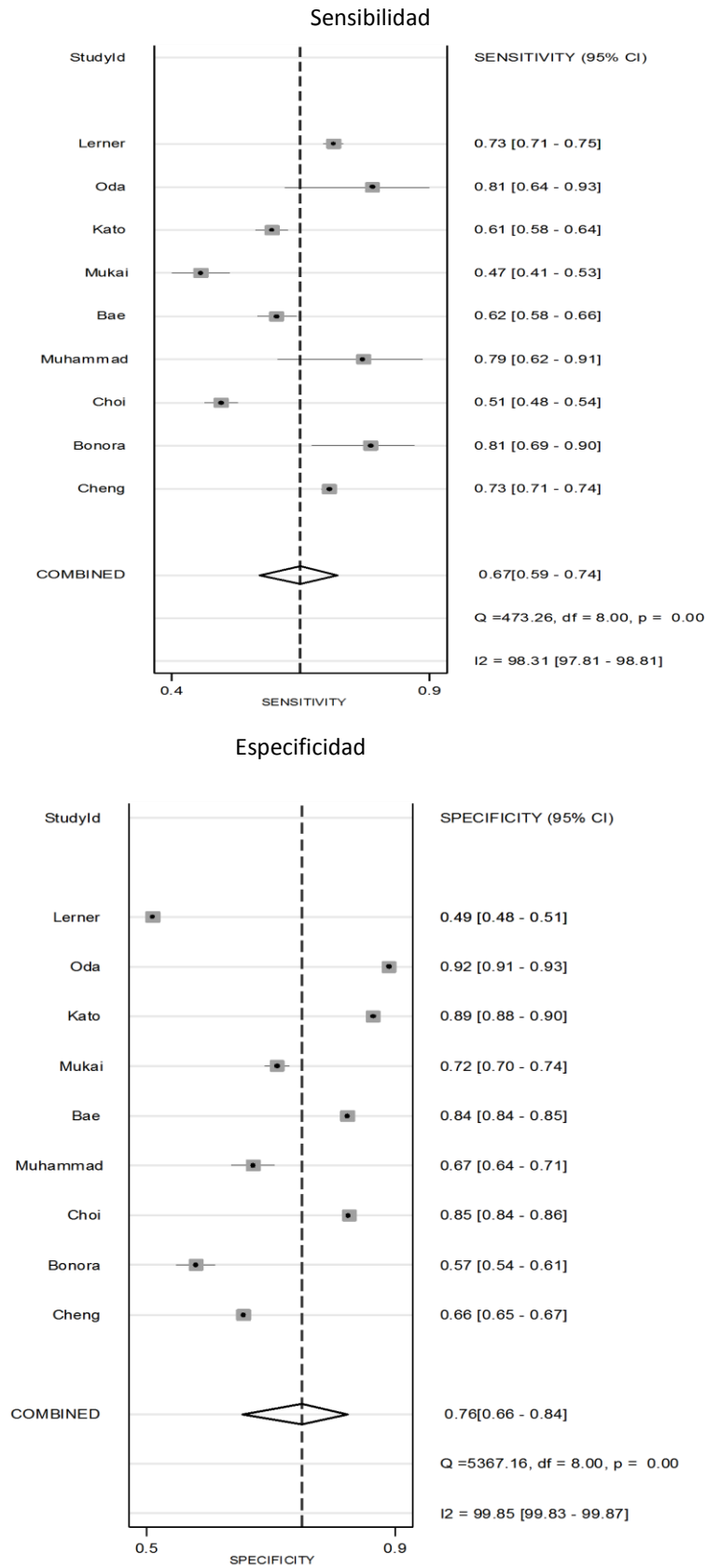


o

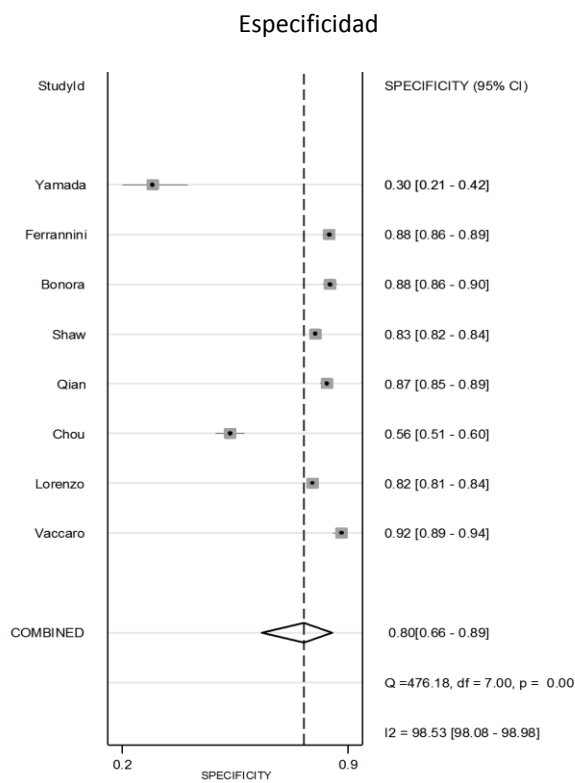
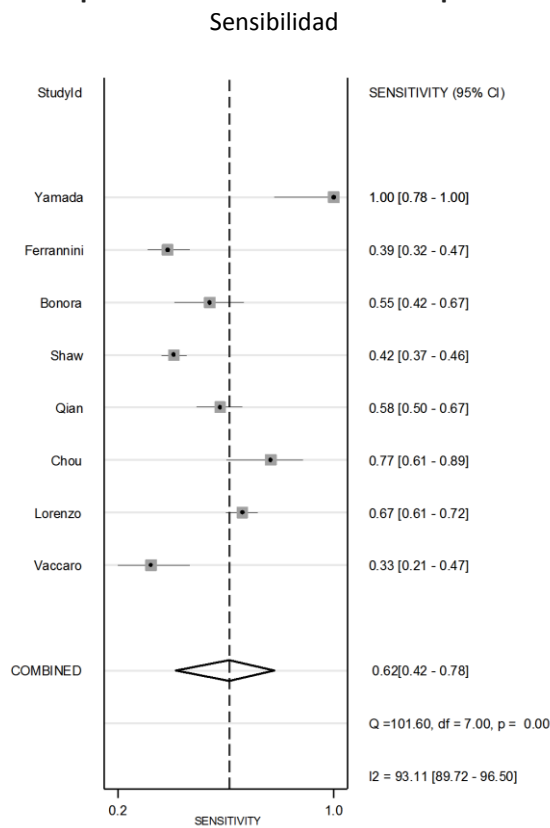
Especificidad



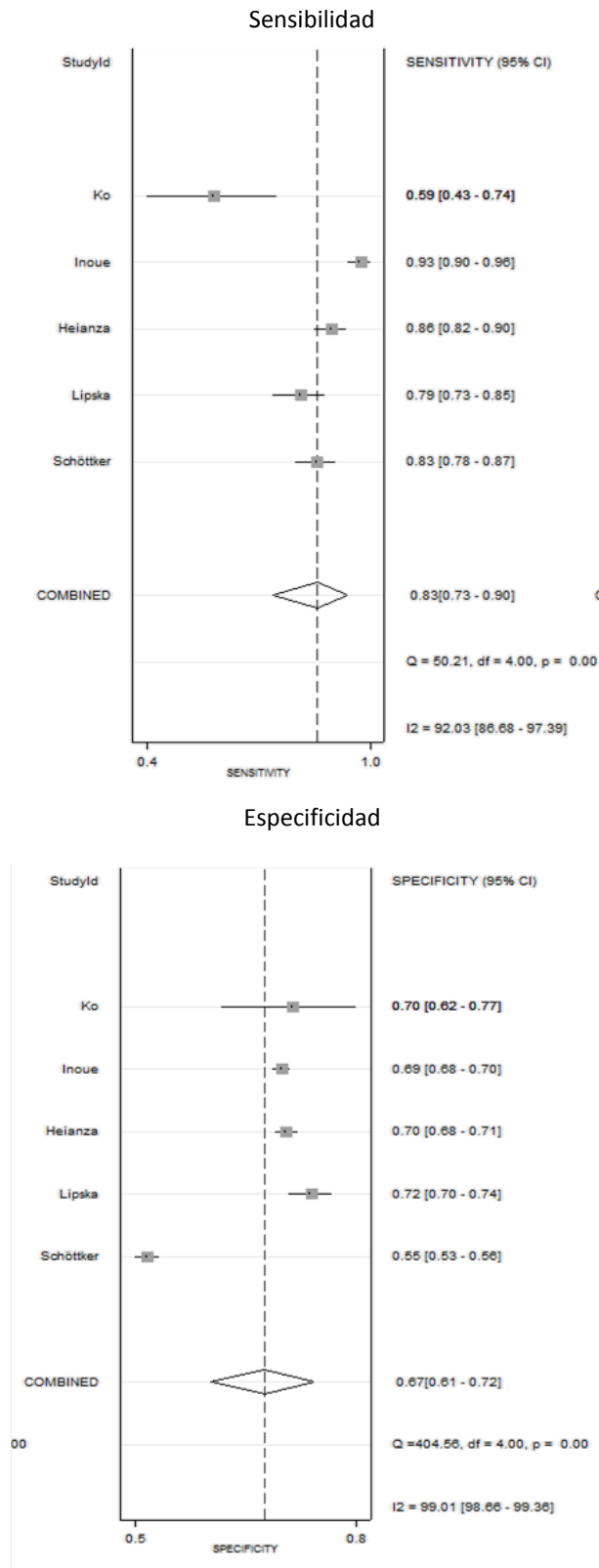
**Figura 6. Meta-análisis de sensibilidad y especificidad global de Hemoglobina glucosilada (HbA1c) como factor pronóstico para el desarrollo de DM2 en prediabéticos**



**Figura 7. Meta-análisis de sensibilidad y especificidad global de curva de tolerancia ala glucosa como factor pronóstico para el desarrollo de DM2 en prediabéticos**



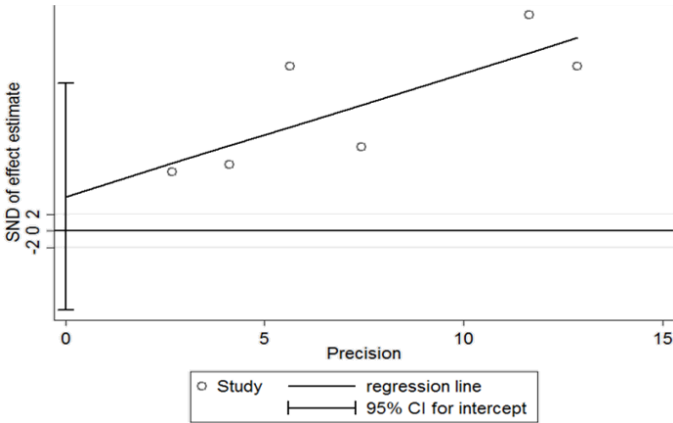
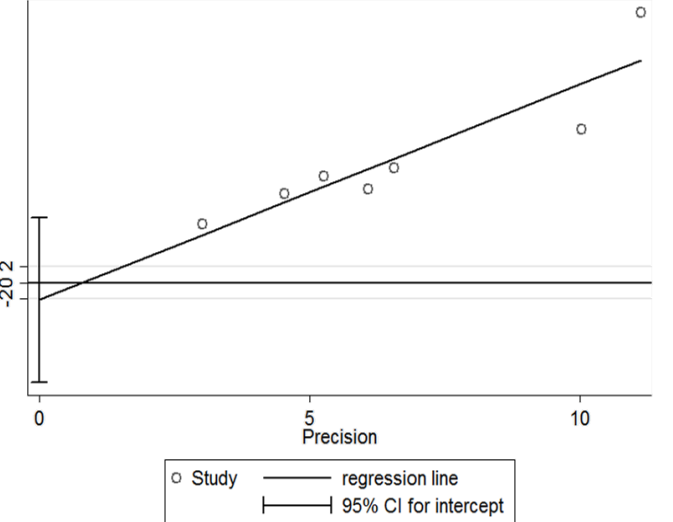
**Figura 8. Meta-análisis de sensibilidad y especificidad global de la combinación de pruebas glucosa en ayuno o HbA1c como factor pronóstico para el desarrollo de DM2 en prediabéticos**



## Evaluación de sesgos de publicación

No se detectó sesgo de publicación, los valores de p para la prueba de sesgo de publicación de Egger fueron mayores que 0,10 para todas las pruebas diagnósticas de prediabetes evaluadas y los gráficos en embudo encontraron la figura en forma de embudo espera (tabla 8).

**Tabla 8. Evaluación de sesgos de publicación**

Prueba de prediabetes	Prueba de Egger	Gráfico en embudo o de Funnel plot
Glucosa en ayuno con un punto de corte de 100mg/dl	0.448	
Glucosa en ayuno con un punto de corte de 110mg/dl	0.615	

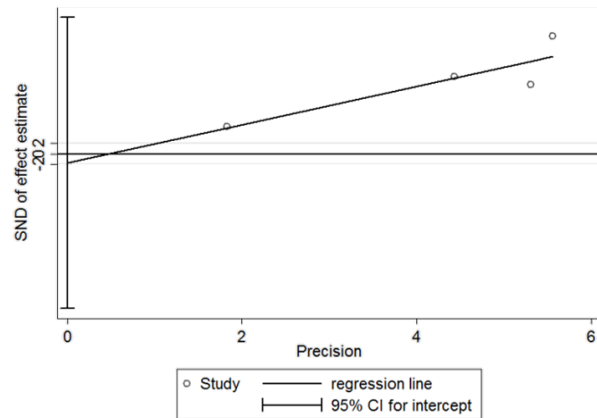
Prueba de prediabetes

Prueba de Egger

Gráfico en embudo o de Funnel plot

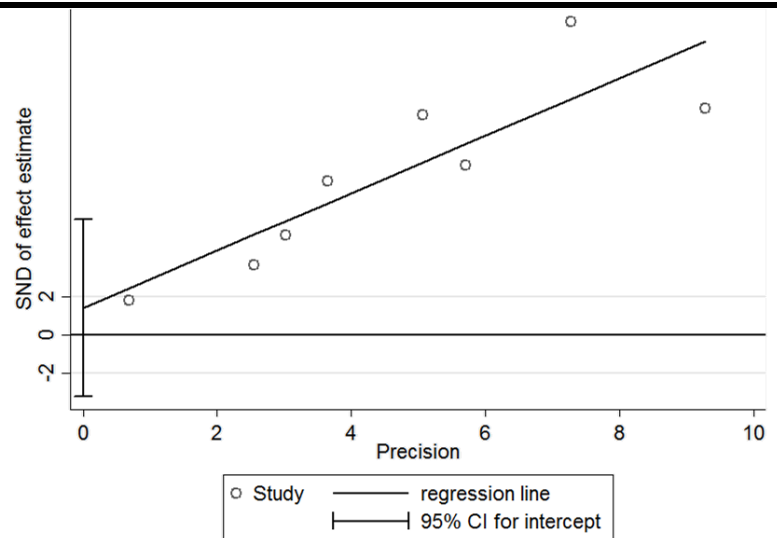
Hemoglobina glucosilada  
5.7-6.4%

0.536



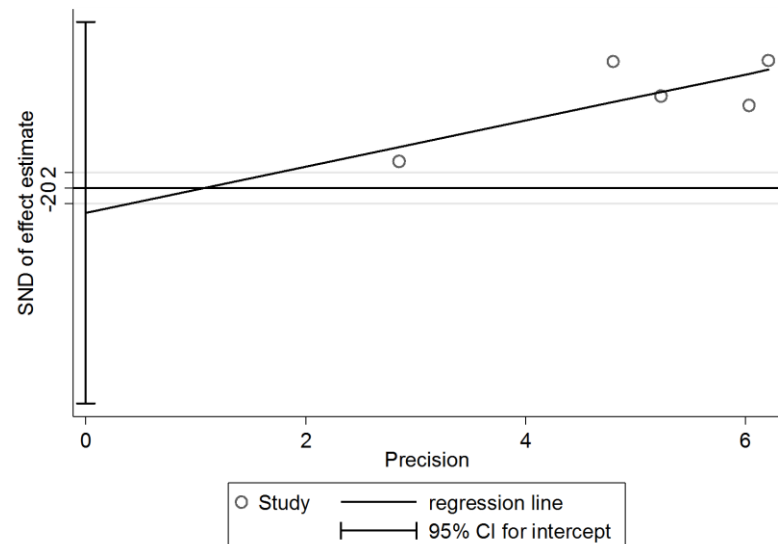
Curva de tolerancia a la  
glucosa  
(Glucosa ayuno  
100/109.8 o glucosa 2  
horas postcarga  
120/<199.9)

0.484



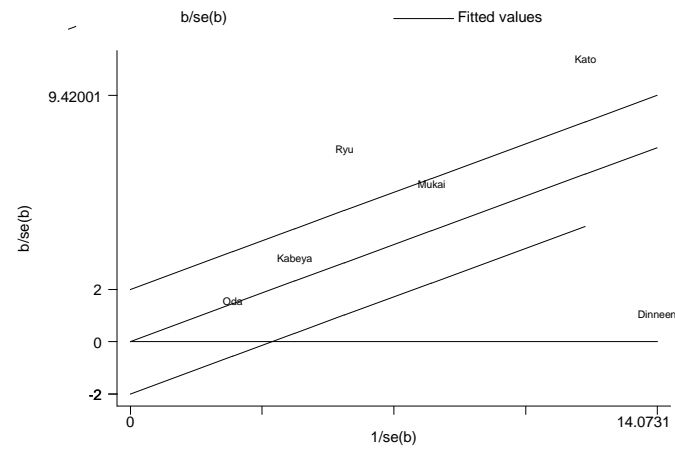
Glucosa ayuno  
100/109.8-124.3/<126.1  
o hemoglobina  
glucosilada 5.7-6.4%

0.707



**Tabla 9. Glucosa en ayuno con un punto de corte de 100mg/dl eliminando valores extremos**

Gráfico de Galbraith (Sensibilidad)	Estudios excluidos	I <sup>2</sup>	Estadístico Q	Sensibilidad global
-------------------------------------	--------------------	----------------	---------------	---------------------

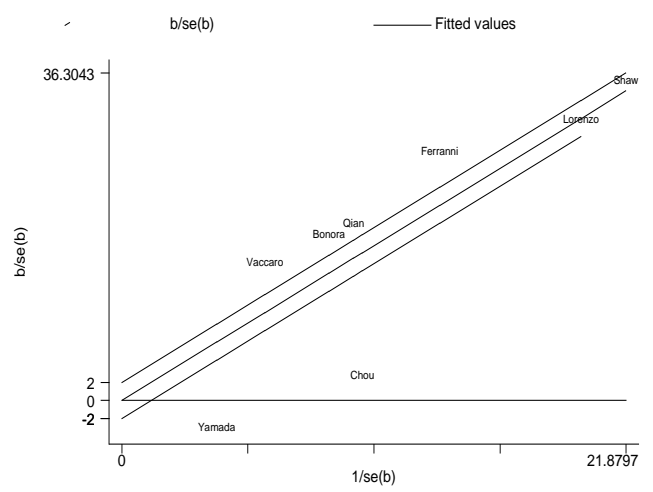


90.80%  
(IC<sub>95%</sub> 83.43-98.17%)

P<0.01

60% (IC<sub>95%</sub> 50-98%)

**Gráfico de Galbraith (Especificidad)**



**Ryu**

I<sup>2</sup>

Estadístico Q

Especificidad global

**Kato**

99.17%  
(IC<sub>95%</sub> 98.85-99.48%)

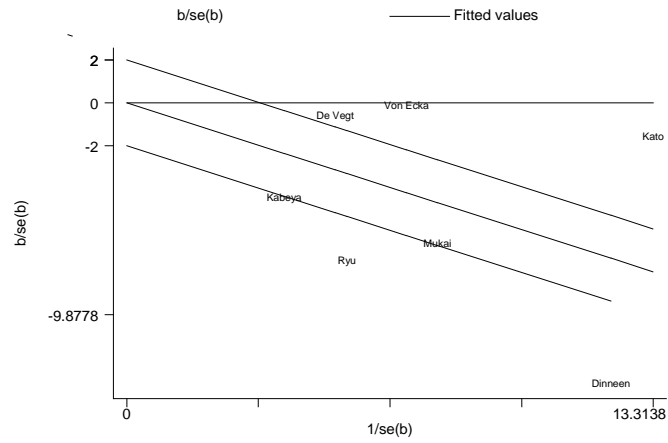
P<0.01

80%  
(IC<sub>95%</sub> 70-87%)



**Tabla 10. Glucosa en ayuno con un punto de corte de 110mg/dl eliminando valores extremos**

Gráfico de Galbraith (Sensibilidad)	Estudios excluidos	I <sup>2</sup>	Estadístico Q	Sensibilidad global
-------------------------------------	--------------------	----------------	---------------	---------------------



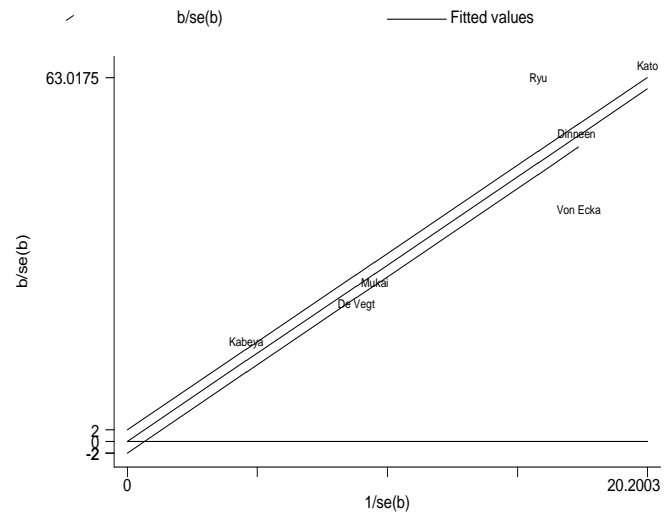
94.62%  
(IC<sub>95%</sub> 90.91-98.32%)

P<0.01

34%  
(IC<sub>95%</sub> 24-49%)

**Dinneen**

**Gráfico de Galbraith (Especificidad)**



**Von**

I<sup>2</sup>

Estadístico Q

Especificidad global

**Eckardstein**

**Kato**

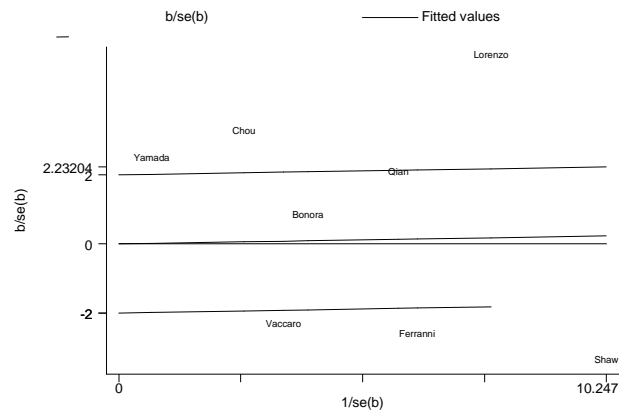
97.91%  
(IC<sub>95%</sub> 96.82-98.99%)

P<0.01

97%  
(IC<sub>95%</sub> 95-98%)

**Tabla 11. Curva de tolerancia a la glucosa eliminando valores extremos**

Gráfico de Galbraith (Sensibilidad)	Estudios excluidos	I <sup>2</sup>	Estadístico Q	Sensibilidad global
-------------------------------------	--------------------	----------------	---------------	---------------------



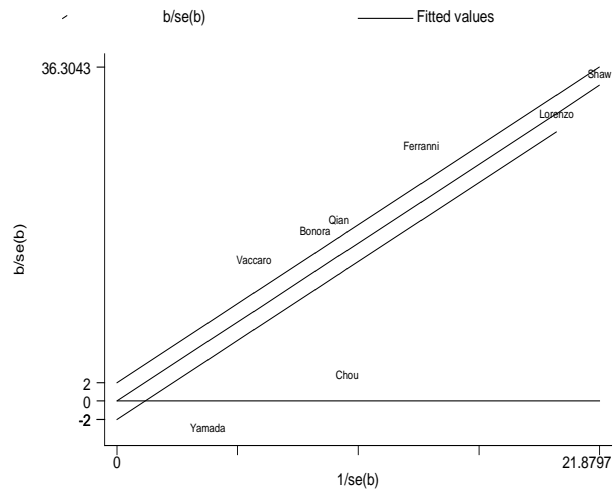
94.62%  
(IC<sub>95%</sub> 90.91-98.32%)

P<0.01

61%  
(IC<sub>95%</sub> 26-87%)

**Lorenzo**

**Gráfico de Galbraith (Especificidad)**



**Chou**  
**Ferranni**

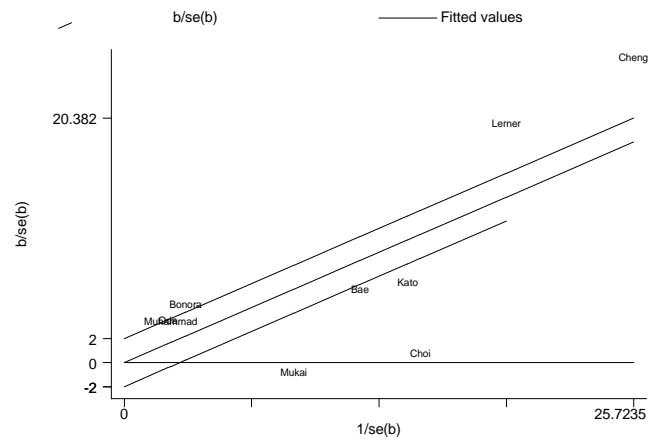
97.91%  
(IC<sub>95%</sub> 96.82-98.99%)

P<0.01

80%  
(IC<sub>95%</sub> 60-92%)

**Tabla 12. Hemoglobina glucosilada eliminando valores extremos**

Gráfico de Galbraith (Sensibilidad)	Estudios excluidos	I <sup>2</sup>	Estadístico Q	Sensibilidad global
-------------------------------------	--------------------	----------------	---------------	---------------------



97.64%  
(IC<sub>95%</sub> 96.56-98.74%)

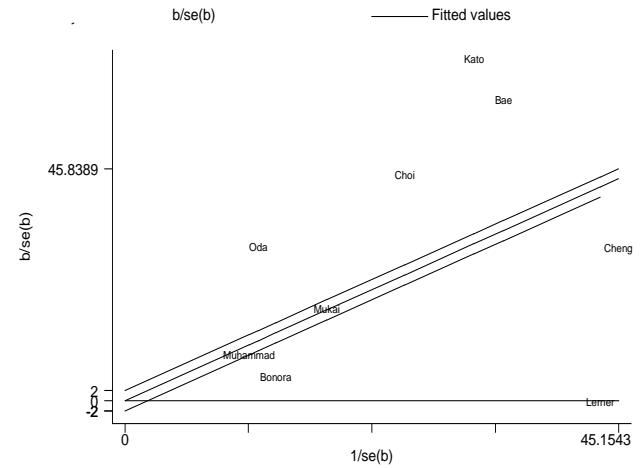
P<0.01

69%  
(IC<sub>95%</sub> 58-77%)

**Mukai**

**Kato**

**Gráfico de Galbraith (Especificidad)**



99.69%  
(IC<sub>95%</sub> 99.62-99.77%)

P<0.01

73%  
(IC<sub>95%</sub> 62-82%)

**Oda**

**Lerner**

**Tabla 13. Glucosa en ayuno o HbA1c eliminando valores extremos**

Gráfico de Galbraith (Sensibilidad)	Estudios excluidos	$I^2$	Estadístico Q	Sensibilidad global
	Ko	88.83% (IC <sub>95%</sub> 78.42-98.29%)	P<0.01	86% (IC <sub>95%</sub> 80-91%)
Gráfico de Galbraith (Especificidad)	$I^2$	Estadístico Q	Especificidad global	
	99.26% (IC <sub>95%</sub> 95.99-99.53%)	P<0.01	67% (IC <sub>95%</sub> 60-72%)	

## Discusión

Los criterios diagnósticos para prediabetes han cambiado desde su reconocimiento, de igual manera la introducción de pruebas diagnósticas como en el caso de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), la cual fue incorporada dentro de los estándares de la ADA en el año 2010 <sup>(81)</sup>. En la mayoría de bibliografía actual sobre diagnóstico de prediabetes, se sugiere la aplicación de sólo una prueba diagnóstica de las antes mencionadas; sin embargo, investigaciones han indicado discordancia entre los diagnósticos de GAA y TGA (7) y que a cada prueba se le atribuyen diferentes pronósticos para el desarrollo de diabetes <sup>(80) (82) (83)</sup>.

A la 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; en nuestro estudio comparamos la prueba de glucosa en ayuno a dos puntos de corte: a 100 y 110 mg/dl; observando que a un punto de corte de 100mg/dl, la prueba detectaría al 67% de pacientes prediabéticos correctamente y al 82% de los pacientes sin prediabetes; en contraste, a un punto de corte de 110 mg/dl, la prueba tectaría al 34% de los prediabéticos y al 95% de los sujetos sanos. Con este resultado se sustenta el que investigaciones previas apoyan, que a un punto de corte más bajo de la glucemia en ayunas (alrededor de 95 mg/ ml), se tiene mayor posibilidad de detectar pacientes con alteraciones de la glucosa en fase de prediabetes.

La concordancia entre la glucosa plasmática en ayunas y la glucosa a las 2 horas postcarga es imperfecta, al igual que la concordancia entre HbA1C y cualquiera de las pruebas de medición de glucosa. Datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES por sus siglas en inglés), indican que a un punto de 6,5%, la HbA1c identificó a menos de un tercio de los casos de diabetes no diagnosticada con la prueba de glucosa en ayunas a un corte de 126mg/dl (7,0 mmol/l) <sup>(84)</sup>. Numerosos estudios han confirmado que, comparado con los puntos de HbA1c y glucosa plasmática en ayuno, la glucosa plasmática a las 2 horas post-carga diagnostica más personas con diabetes. Es de destacar que la menor sensibilidad de HbA1C a un punto de corte de 6,5%, puede ser compensado por la facilidad del uso de la prueba. Durante este análisis se identificó que la sensibilidad de la hemoglobina glucosilada fue del 67% y la especificidad del 76%; comparada con la

glucosa a las dos horas postcarga, esta es 4% más sensible; sin embargo, la glucosa a las dos horas postcarga es mucho más específica que la HbA1c. A pesar de que la ADA incluyó la hemoglobina glucosilada como prueba de prediabetes, las investigaciones muestran diferencias en la definición de los puntos de corte; por lo que es importante realizar más investigaciones para sustentar el mejor punto de corte de esta prueba para el diagnóstico de prediabetes. Algunos estudios han comparado la glucosa en ayunas con la glucosa a las 2 horas; cuando en la práctica cotidiana se realiza glucosa en ayunas o la prueba completa; es decir, la curva de tolerancia a la glucosa con valores basal y 2 h.

La combinación de la glucosa anormal en ayuno y la hemoglobina glucosilada parecería tener la mejor sensibilidad para identificar futuros casos de diabetes, la sensibilidad global reportada fue del 83% con una especificidad del 67%, y ya que lo que se propone es una prueba o combinación de pruebas de escrutinio de prediabetes, esta resultó ser la más recomendable debido a que obtuvo la mayor sensibilidad en nuestros estudios. En cuanto a el por qué resultó ser más sensible la combinación de estas dos pruebas que cada una por separado, esto es probablemente debido al hecho de que ambas están más cerca del evento final; es decir, que aunque los casos de intolerancia a la glucosa ya señalan una anomalía, la diabetes requiere que ocurran cambios más extremos a las 2 horas ( $\geq 200$  mg) y el paciente con TGA aún puede tener más reserva pancreática que quien tiene GAA, lo cual coincide con lo que investigación sugieren, que la GAA y la TGA son categorías diferentes de tolerancia a la glucosa con fisiopatologías diversas. Los individuos con GAA tienen resistencia a la insulina más acentuada mientras que la TGA parece ser secundaria a deficiencia de secreción de insulina post-ingesta de glucosa (o alimentos) y que el riesgo de diabetes aumenta cuando ambas categorías de tolerancia a glucosa alterada coexisten <sup>(7)</sup>. En este sentido, sería de importancia comparar los costos de las estrategias; pero, este objetivo excede los límites del trabajo propuesto, por lo que se sugiere un posterior estudio de costo-efectividad.

Un problema metodológico de este tipo de estudios es que resulta muy difícil definir el estándar de oro y la mayoría de las referencias se limitan a comparar prevalencia de anormales con una y otra prueba; sin embargo, la fortaleza de esta investigación reside en el hecho de que sólo se incluyeron estudios con seguimiento y que el estándar de oro fue el diagnóstico final de diabetes.

## Conclusiones

La combinación de pruebas glucosa en ayuno o HbA1c, mostró ser la mejor combinación de pruebas con una sensibilidad del 83% (IC<sub>95%</sub> 73-90%) y una especificidad del 67% (IC<sub>95%</sub> 61-72%), seguida de la glucosa en ayuno a un punto de corte de 100mg/dl y hemoglobina glucosilada. La glucosa en ayuno a un punto de corte de 110 mg/dl, fue la prueba que mostró menor sensibilidad 34% (IC<sub>95%</sub> 25-43%); sin embargo, reportó la mejor especificidad de todas las pruebas estudiadas E= 95%(IC<sub>95%</sub> 93-97%).

Respecto a la prueba de glucosa capilar, no se obtuvieron suficientes estudios para realizar un meta- análisis de esta prueba.

## Recomendaciones

1. Realizar un estudio de costo-efectividad de las pruebas de diagnóstico de prediabetes actualmente recomendadas.
2. Reunir mayor evidencia para sustentar un posible cambio en las políticas de salud dirigidas al diagnóstico y tratamiento de pacientes prediabéticos, con el fin de evitar su progresión de la enfermedad.

## Bibliografía

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. *National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants*. s.l. : Lancet 2011;378(9785).
2. *Health statistics and information systems. Cause-specific mortality. Estimates for 2000-2012*.
3. *Atlas de la Diabetes de la FID*. s.l. : Federación Internacional de Diabetes 2013;6:5-153.
4. **Organization, World Health**. *Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group*. s.l. : World Health Organization 1994;844.
5. *Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus*.
6. **Hernández AM, Gutiérrez JP**. *Diabetes mellitus: La urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control*. s.l. : Instituto Nacional de Salud Pública. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/DiabetesMellitus.pdf> [Consultado 22 abril 2014].
7. **Rosas GJ, Calles JF, Lara EA, Suverza A, Campuzano R**. *Consenso de Prediabetes. Documento de Posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes-ALAD*. s.l. : ALAD XVII 2009;4:146-58.
8. **Rosario Iglesias González, Lourdes Barutell Rubio, Sara Artola Menéndez, Rosario Serrano Martín**. *Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus*.
9. **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*. s.l. : Eur J Epidemiol 2011;26:779-87.
10. **Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP**. *Decreased insulin secretion and increased insulin resistance independently related to the 7 year risk of NIDDM in Mexican-Americans*. s.l. : Diabetes 1995;44:1386-91.
11. **Johanson EH, Jansson PA, Lonn L, Matsuzawa Y, Funahashi T, Taskinm, Smith U et al**. *Fat distribution, lipid accumulation, and exercise capacity in the liver*.
12. **m**. *Not explain insulin resistance in healthy males with a family history for type 2 diabetes*. s.l. : Clin Endocrinol Metab 2007;88:4232-38.
13. vvv.
14. **American Diabetes Association**. *Standards of Medical Care in Diabetes-2010*. s.l. : Diabetes Care 2010 January;33(Suppl. 1):S11-61.
15. *Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus*.
16. **Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti GMM**. *Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention*. s.l. : Diabetis Medicine 2002;19:708-23.
17. **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*. s.l. : Rev Esp Cardiol 2007;60(5):525.e1-e64.
18. **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*. s.l. : BMJ 1998;317:371.



19. **Rosas-Guzmán J, Calles J.** *Consenso de Prediabetes.* s.l. : Documentos Selectos de Posición y Consenso de ALAD. Disponible en: <http://www.alad-latinoamerica.org/DOCConsenso/PREDIABETES.pdf> [Consultado 21 diciembre 2012].
20. **Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht W, Pankow J, et al.** *Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults.* s.l. : New England Journal of Medicine 2010;362(9):800-11.
21. **Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW.** *Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c: National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006.* s.l. : American journal of preventive medicine 2011;40(1):11-17.
22. **Gimeno OJ, Rodríguez AM, Enciso CL, Bosque LP, Boned JB.** *Automonitorización de glucemia capilar como predictor de hemoglobina glicada.* s.l. : Medifam 2011;11(6):31-8.
23. **Otero J, Suárez AM, Céspedes L, Reboredo W.** *Diabetes mellitus. Diagnóstico positivo.* s.l. : Rev Cubana Med Gen Integr 2006;22(1):1-7.
24. **Organización Mundial de la Salud.** *Diabetes.* s.l.: Media centre. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>.
25. **Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.** *La Diabetes en las Américas.* s.l. : Boletín Epidemiológico 2001 junio;22(2). Disponible en: [http://www.paho.org/spanish/sha/be\\_v22n2-diabetes.htm](http://www.paho.org/spanish/sha/be_v22n2-diabetes.htm) [Consultado 27/09/2012].
26. **Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP.** *Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control.* s.l. : Instituto Nacional de Salud Pública. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/DiabetesMellitus.pdf> [Consultado 22 abril 2014].
27. **Iglesias GR, Barutell RL, Artola MS, Serrano MN.** *Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus.* s.l. : Diabetes Práctica 2014;05(Supl Extr 2):1-24, 2014.
28. **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.* s.l. : Int J Diabetes Dev Ctries 2011;31(2):82–90. págs. 82-90.
29. **Hillier TA, Pedula KL.** *Characteristics of an Adult Population With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes.* s.l. : Diabetes Care 2001;24(7):1522–27.
30. **Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, et al.** *Characteristics of Asolescents and Youth with Recent-Onset Type 2 Diabetes: The TODAY Cohort at Baseline.* s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011;96(1):159–67.
31. *Standards of Medical Care in Diabetes-2012.* s.l. : American Diabetes Association 2012;35(1 Suppl):S11-63.
32. **R, Iglesias.** *Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus.* s.l. : Diabetes Práctica 2014;5:1-24.
33. *World Health Organization. Screening and Early Detection of Cancer.* Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/en>. Accesado: 13 de Febrero de 2015.
34. *U.S. Preventive Services Task Force. Screening.* Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/ajpmsuppl/harris1.htm> Accesado: 13 de Febrero de 2015.
35. **Wilson JMG, Junger G.** *The principles and practice of screening for disease (1968).* Public Health Papers:WHO.34.
36. **C. M. Bennett, M. Guo and S. C. Dharmage.** *HbA1c as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review.* . s.l. : Department of Public Health, School of Population Health, The University of Melbourne, Australia. Septiembre 2006.

37. **Law LC, Tso AW, Tam S, Wat NM, Cheung BM, Lam KS.** *Haemoglobin A1c is superior to fasting glucose in predicting the incidence of diabetes over 8 years among Chinese.* *Diabetic Research and Clinical Practice* 2010;9:1e53-e56. s.l. : Elsevier, 2010.
38. *Secretaría de Salud. Programa sectorial de salud 2007-2012. Disponible en [http://portal.salud.gob.mx/contenidos/programa\\_nacional/programa\\_07.html](http://portal.salud.gob.mx/contenidos/programa_nacional/programa_07.html).*
39. *Consideraciones sobre el programa de detección de diabetes mellitus en población mexicana: el caso del Distrito Federal.* s.l. : Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro 2010: 26(2);299-310, Alvear MG y Laurell AC.
40. **J, Yerushalmy.** *Statistical problems in assessing methods of medical diagnosis, with special reference to X-ray techniques.* s.l. : Pub Health Rep 1947;62:1432-49.
41. **Fescina RH, Belitzky R.** *Evaluación de los procedimientos diagnósticos: Aspectos metodológicos.* s.l. : In Tecnologías perinatales. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano 1988:69-90.
42. **Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P.** *Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications.* s.l. : Annals of Internal Medicine 1981;94(4 Pt 2): 557.
43. **LC, Silva.** *Métodos estadísticos para la investigación epidemiológica.* s.l. : Instituto Vasco de Estadística 1988.
44. **P, Aschner.** *Guías alad de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.* s.l. : Asociación Latinoamericana de Diabetes, 2010.
45. **Diabetes Prevention Program Research Group.** *Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin.* s.l. : N Engl J Med 2002;346(6):393-403.
46. **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.* s.l. : Diabetes Care;27(6):1439-46.
47. **Weinstein, N.** *Perceived probability, perceived severity and health protective behaviour.* s.l. : Health psychology, 2000; 19:65-74.
48. **Karam JG, McFarlane SI.** *Update on the Prevention of Type 2 Diabetes.* s.l. : Curr Diab Rep 2011;11:56-63.
49. **Higgins JPT, Thompson SG.** *Quantifying heterogeneity in a meta-analysis.* s.l. : Statist. Med. 2002;21:1539-58.
50. **Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG.** *Measuring inconsistency in meta-analyses.* s.l. : BMJ 2003;327:557-60.
51. **Anzures-Cabrera J, Higgins JPT.** *Graphical displays for meta-analysis: An overview with suggestions for practice.* s.l. : Res. Syn. Meth. 2010;166-80.
52. **Begg CB, Mazumdar M.** *Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias.* s.l. : Biometrics 1994;50:1088-101.
53. **Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C.** *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.* s.l. : British Medical Journal 1997;315(7109):629-34.
54. **Sterne JAC, Bradburn MJ, Egger M.** *Meta-analysis in Stata.* s.l. : StataCorp College Station, TX .Disponible en: <http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/systreviews/pdfs/chapter18.pdf>. [Consultado 12 octubre 2012].
55. **B, Dwamena.** *MIDAS: Stata module for meta-analytical integration of diagnostic test accuracy studies.* s.l. : Statistical Software Components S456880. Boston College Department of Economics

- 2007; Disponible en <http://econpapers.repec.org/software/bocbocode/s456880.htm> [Consultado 16 julio 2015].
56. **University of Bristol.** *QUADAS-2.* s.l. : Disponible en <http://www.bris.ac.uk/quadas/quadas-2/> [Consultado 7 marzo 2014].
57. **Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al.** *Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative.* s.l. : Clinical Chemistry 2003;49(1):1-6.
58. **Dinneen SF, Maldonado D, Leibson CL, Klee GG, Li H, Melton LJ, et al.** *Effects of changing diagnostic criteria on the risk of developing diabetes.* s.l. : Diabetes Care 1998;21(9):1408-13.
59. **Ryu S, Shin H, Chang Y, Sung KC, Song J, Lee SJ.** *Should the lower limit of impaired fasting glucose be reduced from 110 mg/dL in Korea?* s.l. : Metabolism 2006;55(4):489-93.
60. **Kato M, Noda M, Suga H, Matsumoto M, Kanazawa Y.** *Fasting plasma glucose and incidence of diabetes---implication for the threshold for impaired fasting glucose: Results from the population-based omiya ma cohort study.* s.l. : Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2010;16(6):857-61.
61. **Mukai N, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Fukuhara M, Iwase M, et al.** *Cut-off values of fasting and post-load plasma glucose and HbA1c for predicting Type 2 diabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study.* s.l. : Diabetic Medicine 2012;29(1):99-106.
62. **Oda E, Aizawa Y.** *Metabolic syndrome is a poor predictor of diabetes in a Japanese health screening population.* s.l. : Internal Medicine 2013;52(7):721-5.
63. **Dinneen SF, Maldonado D, Leibson CL, Klee GG, Li H, Melton LJ, et al.** *Effects of changing diagnostic criteria on the risk of developing diabetes.* s.l. : Diabetes Care 1998;21(9):1408-3.
64. **Von EA, Schulte H, Assmann G.** *Risk for diabetes mellitus in middle-aged Caucasian male participants of the PROCAM study: implications for the definition of impaired fasting glucose by the American Diabetes Association.* s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000;85(9):3101-8.
65. **Cheng P, Neugaard B, Foulis P, Conlin P.** *Hemoglobin A1c as a predictor of incident diabetes.* s.l. : Diabetes Care 2011;34(3):610-5.
66. **Choi SH, Kim TH, Lim S, Park KS, Jang HC, Cho NH.** *Hemoglobin A1c as a Diagnostic Tool for Diabetes Screening and New-Onset Diabetes Prediction A 6-year community-based prospective study.* s.l. : Diabetes Care 2011;34(4):944-9.
67. **Bae JC, Rhee EJ, Lee WY, Park SE, Park CY, Oh KW, et al.** *Optimal range of HbA1c for the prediction of future diabetes: a 4-year longitudinal study.* s.l. : Diabetes Research and Clinical Practice 2011;93(2):255-9.
68. **Kato M, Noda M, Suga H, Nakamura T, Matsumoto M, Kanazawa Y.** *Haemoglobin A1c cut-off point to identify a high risk group of future diabetes: results from the Omiya MA Cohort Study.* s.l. : Diabetic Medicine 2012;29(7):905-10.
69. **Lerner N, Shani M, Vinker S.** *Predicting type 2 diabetes mellitus using haemoglobin A1c: A community-based historic cohort study.* s.l. : The European journal of General Practice 2014;20(2):100-6.
70. **Bonora, E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Muggeo M.** *Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in White individuals The Bruneck Study.* s.l. : Diabetes 2004;53(7):1782-9.
71. **Lorenzo C, Lee R, Haffner SM.** *Impaired Glucose Tolerance and Obesity as Effect Modifiers of Ethnic Disparities of the Progression to Diabetes The San Antonio Heart Study.* Diabetes Care 2012;35(12):2548-52.

72. **Chou P, Li C, Wu GS, Tsai ST.** *Progression to Type 2 Diabetes Among High-Risk Groups in Kin-Chen, Kinmen: Exploring the natural history of type 2 diabetes.* s.l. : Diabetes Care 1998; 21(7):1183-87.
73. **Ferrannini E, Massari M, Nannipieri M, Natali A, Ridaura RL, Gonzales VC.** *Plasma glucose levels as predictors of diabetes: the Mexico City diabetes study.* s.l. : Diabetologia 2009;52(5):818-24.
74. **Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese A, Riccardi G.** *Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis.* s.l. : Diabetes Care 1999;22(9):1490-3.
75. **Qian Q, Li X, Huang X, Fu M, Meng Z, Chen M, Feng B.** *Glucose metabolism among residents in Shanghai: Natural outcome of a 5-year follow-up study.* s.l. : J. Endocrinol. Invest 2012;35(5):453-8.
76. **Yamada T, Aizawa T, Nagasawa Y, Ishihara M, Komatsu M, Komiya I, et al.** *Ten-year follow-up of Japanese overweight subjects with impaired glucose tolerance: identification of a diabetes-prone subpopulation.* s.l. : Internal Medicine 1992;31(7):877-84.
77. **Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K.** *Fasting plasma glucose and HbA1c as risk factors for type 2 diabetes.* s.l. : Diabetic Medicine 2008;25(10):1157-63.
78. **Ko GT, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS.** *Combined use of fasting plasma glucose and HbA1c predicts the progression to diabetes in Chinese subjects.* s.l. : Diabetes Care 2000;23(12):1770-3.
79. **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.* s.l. : Eur J Epidemiol 2011;26(10):779-87.
80. **Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara 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.* s.l. : The Lancet 2011;378(9786):147-55.
81. **American Diabetes Association.** *Standards of Medical Care in Diabetes-2010.* s.l. : Diabetes Care 2010 January;33(Suppl. 1):S11-61.
82. **Qiao Q, Lindström J, Valle TT, Tuomilehto J.** *Progression to clinically diagnosed and treated diabetes from impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia.* s.l. : Diabetic Medicine 2003; 20: 1027-1033.
83. **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.* s.l. : Journal of Internal Medicine 2004; 256: 37–47.
84. **Picón MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández GJ, Gomez HR, Tinahones FJ.** *Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening.* s.l. : Diabetes Care 2012;35(8):1648-53.
85. **Diario Oficial de la Federación.** *Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus.* s.l. : México, D.F.: Secretaría de Salud; 2010. NOM-015-SSA2-2010.
86. **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.* s.l. : Rev Esp Cardiol. 2007;60(5):525.e1-e64.
87. **Adeghate E, Schattner P, Dunn E.** *An Update on the Etiology and Epidemiology of Diabetes Mellitus.* s.l. : Ann N Y Acad Sci. 2006 Nov;1084:1-29. págs. 1-29.
88. **Consenso de Prediabetes.** *Documento de Posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).* 2010.
89. **Porta, M.** *A Dictionary of Epidemiology.* s.l. : 5 ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
90. **Moreno-Altamirano, L.** *Epidemiología clínica.* s.l. : 3 ed. México, D.F.: McGraw Hill; 2013.

91. **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.* s.l. : Lancet 2011; 378: 147–55.
92. **Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Médeau V, Kervorkian JP.** *Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus.* s.l. : Diabetes & Metabolismo 2008;23:S43-8.
93. **Diario Oficial de la Federación.** *NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.*
94. **Benjamin SM, Valdez R, Geiss LS, Rolka DB, Venkat-Narayan KM.** *Estimated Number of Adults With Prediabetes in the U.S. in 2000.* s.l. : Diabetes Care 2003 March;26(3):645-649 .
95. **Castellanos-Hernández, AR.** *Frecuencia de prediabetes en derechohabientes adscritos a una unidad de primer nivel.* s.l. : (tesis). México, Distrito Federal: Universidad Autónoma de México; 2008.
96. **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.* s.l. : Int J Diabetes Dev Ctries 2011 April–June;31(2):65–69.
97. **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.* s.l. : Diabetologia 2008;51:249–257.
98. **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.* s.l. : Endocr Pract 2008;14(7):933-946.
99. **Abdul-Ghani M, DeFrozo RA.** *Pathophysiology of prediabetes.* s.l. : Current Diabetes Reports 2009;9:193–9.
100. **Franklin-Bunn H, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM.** *The Biosynthesis of Human Hemoglobin A1C.* s.l. : The Journal of Clinical Investigation 1976;57:1952-9. págs. 1652-1659.
101. **Ferrannini E, Massari M, Nannipieri M, Natali A, López-Ridaura R, González-Villalpando C.** *Plama glucose levels as predictors of diabetes: the Mexico City diabetes study.* s.l. : Diabetologia 2009;52:818–824.
102. **A, Carábez.** *Metabolismo de los carbohidratos.* s.l. : En: Laguna J, Piña E, Editores. Bioquímica de Laguna. México, D.F.: Manual Moderno; 2003.
103. **Pocock G, Richards CD.** *Fisiología humana.* s.l. : 2 ed. Barcelona: Masson; 2005.
104. **Maitra A, Abbas AK.** *El sistema endocrino.* s.l. : En: Patología estructural y funcional. Madrid: Elsevier; 2005.
105. **Rocha, H.** *Bioquímica.* s.l. : 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](http://www.med.ufro.cl/clases_apuntes/cs_basica/bioquimica_dr_rocha/bioquimica_dr_rocha.htm). (Consultado 24/06/2012).
106. **Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW.** *Harper Bioquímica ilustrada.* s.l. : 14 ed. México, D.F.: Manual Moderno: 2005.
107. **Schinner S, Scherbaum WA, Borstein SR, Barthel A.** *Molecular mechanisms of insulin resistance.* s.l. : Diabetic Medicine 2005;22:674-82.
108. **C, Arguedas.** *Insulinoterapia.* San José : EDNASSS-CCSS, 2009.
109. **Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL et al.** *Harrison's Principles of Internal Medicine.* s.l. : United States of America: MacGraw-Hill; 2008.
110. **Sanders, S.** *Metabolismo.* s.l. : 2 ed. Madrid: Elsevier; 2004. (Cursos Crash).

111. **L, Cardellá-Hernández.** *Bioquímica Médica. Metabolismo intermediario y su regulación.* s.l. : La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1999.
112. **Mathews CK, Van Holde KE, Ahern KG.** *Biochemistry.* s.l.: 3 ed. Disponible en: <http://www.pearsonhighered.com/mathews/> (Consultado 24/06/2012).
113. **Lehninger AL, Nelson LD, Cox MM.** *Principios de Bioquímica.* s.l. : 8 ed. Omega: 2003.
114. **Costa B, Cabré JJ, Martín F.** *Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes. ¿Qué se oculta bajo la punta del iceberg?* s.l. : Aten Primaria 2003;31(7):436-45.
115. **Vinay K, Nelso F, Abul A.** *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* s.l. : Philadelphia: WB Saunders/Elsevier; 2005.
116. **Fox, SI.** *Fisiología humana.* s.l. : España: MacGraw-Hill; 2004.
117. **Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP.** *Identification of Individuals With Insulin Resistance Using Routine Clinical Measurements.* s.l.: Diabetes 2005;54:333-9.
118. **Sánchez A, Libman J, Menichini AC, Parma R.** s.l.: Revista Médica de Rosario 2004;70(Suplemento):S9-S24.
119. **Carnevale-Schianca GP, Colli E, Onolfo S, Pedrazzoli R, Fra GP, Bartoli E.** *Individuation of different metabolic phenotypes in normal glucose tolerance test.* s.l. : Acta Diabetol 2010;47:167-172. págs. 167-172.
120. **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** *Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus.* s.l. : Diabetes Care 2003;26(11):3160-7.
121. **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.* s.l.: Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2009;47(4):357-62. págs. 357-362.
122. **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.* s.l.: Diabetes Care 2009;32(3):439-44. págs. 439-444.
123. **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.
124. **Zierath JR, Wallberg-Henriksson H.** *From Receptor to Effector: Insulin Signal Transduction in Skeletal Muscle from Type II Diabetic Patients.* s.l. : Ann. N.Y. Acad. Sci. 2002;967:120-34.
125. **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.* s.l. : Diabetes 2007;56:1703-11. págs. 1703-1711.
126. **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.* s.l. : Diabetes Care 2006;29:1619-25. págs. 1619-1625.
127. **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 regularion: a systematic review and economic evaluation.* s.l. : Health Technology Assessment 2012;6(33):1-235.
128. **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.* s.l. : Diabetes 2004;53:160-5.
129. **Makrilakis K, Katsilambros N.** *Prediction and prevention of type 2 diabetes.* s.l. : Hormones 2003;2(1):22-34. págs. 22-34.

130. **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.* s.l. : Diabetes Care 1999;22(6):920-4.
131. *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.
132. **Raghavan V, Garber AJ.** *Postprandial hyperglycemia.* s.l. : En: Feinglos MN, Bethel MA. Type 2 Diabetes Mellitus: An Evidence-Based Approach to Practical Management. Totowa: Humana Press; 2008.
133. **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.* s.l. : Diabetologia 2004;47:1396–1402. págs. 1396-1402.
134. **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.* s.l. : BMC Family Practice 2009;10(71):1-12.
135. **Chew GT, Khee-Gan S, Watts GF.** *Revisiting the metabolic syndrome.* s.l. : Med J Aust 2006 Oct 16;185(8):445-9.
136. **Lara C, Garvey T.** *Role of Nutrition in the Pathophysiology, Prevention, and Treatment of Type 2 Diabetes and the Spectrum of Cardiometabolic Disease.* s.l. : En: Bendich A, Deckelbaum RJ. Preventive Nutrition. Nutrition and Health; 2010.
137. **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.* s.l. : BMC Public Health 2011;11(794):1-8.
138. **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.* s.l. : Diabetes 1996;45:1035.
139. **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.* s.l. : Occup Environ Med 2001;58:569–574. págs. 569-574.
140. **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.* s.l. : Internal Medicine 2002;41:516-21. págs. 516-521.
141. **Organización Mundial de la Salud.** *Adherencia a los tratamientos a largo plazo, pruebas para la acción.* s.l. : Washington: OMS; 2004.
142. **Karam JG, McFarlane SI.** *Update on the Prevention of Type 2 Diabetes.* s.l. : Curr Diab Rep 2011;11:56–63. págs. 56-63.
143. **Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Giugliano D.** *Lifestyle Approach for Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome.* s.l. : Current Atherosclerosis Reports 2008;10:523–528. págs. 523-528.
144. **Duffy H, Brown-Friday JO, Walker EA.** *Prevention: Educating Those at Risk for Diabetes.* s.l. : En: Weinger K, Carver CA. Contemporary Diabetes: Educating Your Patient with Diabetes. Estados Unidos de América: Springer; 2008.
145. **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.* s.l. : Trials 2010;11(16):1-12.

146. **Bastarrachea RA, Laviada-Molina H, Vázquez-Chávez C.** *Análisis crítico de los nuevos criterios que sustentan el diagnóstico de prediabetes.* s.l.: Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12(2):90-6. págs. 90-96.
147. **Sullivan SD, Ratner RE.** *Should the Metabolic Syndrome Patient with Prediabetes Be Offered Pharmacotherapy?* s.l.: Curr Diab Rep 2011;11:91-8. págs. 91-98.
148. **Ambady R, Chamukattan S.** *Early diagnosis and prevention of diabetes in developing countries.* s.l.: Rev Endocr Metab Disord 2008;9:193-201. págs. 193-201.
149. **Singleton JR, Smith AG.** *Neuropathy Associated with Prediabetes: What Is New in 2007?* s.l.: Current Diabetes Reports 2007;7:420-4. págs. 420-424.
150. **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.* s.l.: Salud Publica Mex 2008;50:419-27. págs. 419-427.
151. *Programa de Acción Específico 2007-2012 Diabetes Mellitus. Secretaría de Salud.* s.l.: México, D.F.: SSA; 2008.
152. **Modl, P.** *Importance and Benefits of Lifestyle Changes Versus Diabetes Drugs in Effective Management of Diabetes.* s.l.: En: Watson, RR. Nutrients, Dietary Supplements, and Nutraceuticals: Cost Analysis Versus Clinical Benefits, Nutrition and Health. Springer Science+Business Media; 2011.
153. **Chiason JL, Rabasa-Lhoret R.** *Prevention of Type 2 Diabetes Insulin Resistance and beta-cell Function.* s.l.: Diabetes 2004;53(suppl 3):S34-8.
154. **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.* s.l.: Diabetes Research and Clinical Practice 2007; 78: 305-312.
155. **Rhee MK, Ziemer DC, Kolm P, Phillips LS.** *Postchallenge glucose rises with increasing age even when tolerance is normal.* s.l.: Diabetic Medicine 2006;23:1174-1179.