



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

DISEÑO DE UN MODELO PRONÓSTICO DE LA CONVERSIÓN DE  
PREDIABETES A DIABETES EN PREDIABÉTICOS DEL HOSPITAL CENTRAL  
SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:  
DR. SEIICHI SALVADOR SHIMIZU GUADARRAMA

TUTOR DE TESIS:  
DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

ASESORES DE TESIS:  
DR. MARTÍN CORONADO MALAGÓN  
DR. JOSÉ ROBERTO MENDOZA MARTÍNEZ

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS**  
Director Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Tutor de Tesis



**DR. JESÚS REYNA FIGUEROA**  
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación



**DR. MARTÍN CORONADO MALAGÓN**  
Jefe del Servicio y Profesor Titular del Curso  
Asesor de Tesis



**DR. JOSÉ ROBERTO MENDOZA MARTÍNEZ**  
Asesor Estadístico

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia Irma Guadarrama Espinosa, Jorge Hagime Shimizu Matsumoto y Harumi Mariana Shimizu Guadarrama, por su apoyo incondicional durante tantos años de estudio. Por su preocupación por todos los desvelos y entendimiento posterior a tantas noches de guardia y estudio. Por inculcarme siempre los valores que se requieren de un médico y un ser humano cabal. Uno no podría pedir una mejor familia.

A Sonia Estrella Roldán Contreras por su amor y palabras de tranquilidad ante las aparentes tormentas en mi mente. Por su presencia y abnegación incluso con el mismo peso sobre sus hombros.

Al Dr. Cesar Alejandro Arce Salinas, mi maestro, mi padre en la Medicina Interna, quien me educó e instruyó el pensamiento de médico en mi, siempre con las palabras necesarias. Para él, que explica las situaciones en el idioma de cada quien para lograr verdadero entendimiento y cambio. Gracias por las críticas y los obstáculos, sin ellos, no existiría este trabajo.

Al Dr. Martín Coronado Malagón por su apoyo y tranquilidad ante las situaciones adversas de la vida.

Al Dr. José Roberto Mendoza Martínez por la inspiración y ayuda para concebir la idea de ese trabajo y por aumentar las horas de su día para ayudarme con el análisis.

## DEDICATORIA

Para Estrellita, el amor de mi vida.

## EN MEMORIA

De Raúl Silva Ayala, compañero y amigo. Por siempre vivo en la biblioteca de medicina en esta tesis.

**A** human being should be able to change a diaper, plan an invasion, butcher a hog, conn a ship, design a building, write a sonnet, balance accounts, build a wall, set a bone, comfort the dying, take orders, give orders, cooperate, act alone, solve equations, analyze a new problem, pitch manure, program a computer, cook a tasty meal, fight efficiently, die gallantly. **Specialization** is for insects.

Robert A. Heinlein

## Contenido

Índice	1
Título	2
Planteamiento del Problema	3
Antecedentes	3
Marco Teórico	6
Justificación	7
Pregunta de Investigación	8
Hipótesis	8
Objetivos	8
Tipo de Estudio	9
Diseño	9
-Definición del Universo	9
-Población de estudio	9
-Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	9
-Métodos de selección de muestra	10
-Definición de variables	10
-Métodos	13
Consideraciones Éticas	14
Resultados	16
Discusión	26
Conclusiones	29
Referencias bibliográficas	29

Diseño de un modelo pronóstico de la conversión  
de prediabetes a diabetes en prediabéticos del  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad

## **Planteamiento del Problema**

La prediabetes es un estado en el que la población afectada se encuentra en un riesgo elevado de desarrollar diabetes mellitus y complicaciones cardiovasculares, comparados con sujetos sanos. En estudios de seguimiento, los pacientes con prediabetes pueden tener 3 desenlaces: progresar a diabetes mellitus, continuar con prediabetes o revertir a normoglicemia. En el mundo se han desarrollado diferentes modelos pronósticos de los desenlaces anteriores, que logran una buena predicción de transformación de prediabetes a diabetes, el más importante, es el de Yokota, et. al. en el 2017, el cual fue desarrollado en población japonesa, esta población es fundamentalmente diferente de la mexicana, en su modelo no se incorporan variables como el IMC, ya que no tiene tanta relevancia en japoneses como la tiene entre mexicanos. No se conoce en población mexicana ningún modelo pronóstico de la transformación de prediabetes a diabetes mellitus. Por lo tanto, hace falta el desarrollo de un modelo pronóstico con adecuada sensibilidad y especificidad para la predicción de transformación de prediabetes a diabetes mellitus en nuestra población.

## **Antecedentes**

Se conoce que en México, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM) se encuentra en 10.3% según datos de ENSANUT 2018, estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular aumentado que se ha equiparado con el riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica. La prediabetes es una condición de alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus (ADA 2019), la cual también tiene asociado un aumento del riesgo cardiovascular. Se ha reportado, que en Estados Unidos, la prevalencia de prediabetes

se encuentra entre 12.4 y 28.7% [1]. En México, según datos de ENSANUT 2016, la prevalencia de prediabetes fue 14.1%. En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad (HCSAE), existe una prevalencia del 33.1%, lo que representa más del doble de la prevalencia nacional; entre esta población de prediabéticos, se encontró una incidencia acumulada de DM de 4.5% en el primer año, con un riesgo relativo de desarrollo de DM entre prediabéticos de 7.7 (IC 95 % = 2.1-27.9)[2], esto quiere decir que los prediabéticos tienen 7 veces mayor riesgo de desarrollar DM comparado con sujetos normoglucémicos, en población del HCSAE. Entre esta población se han reportado riesgos relativos para cardiopatía isquémica de hasta 3.12 [3]. En el EPIC-NORFOLK, se encontró un riesgo relativo ajustado por edad de 2.13 (IC 1.35-3.35) para enfermedad arterial coronaria, 1.79 (IC 1.24-2.6) para eventos cardiovasculares y 1.8 (IC 1.13-2.86) para mortalidad por cualquier causa entre sujetos prediabéticos [4]. En la cohorte prospectiva de Paris, también se encontró una elevación al doble de la mortalidad entre estos individuos [5].

Se han hecho estudios sobre las variables que se encuentran asociadas a la progresión de prediabetes a DM. En una cohorte alemana se encontró que el IMC, perímetro abdominal, elevación de TGP y GGT, edad, antecedente familiar de DM e hipertrigliceridemia eran factores de progresión [6]. En otro estudio se encontraron como factores la glicemia en ayuno, HbA1c, presión arterial, IMC y triglicéridos elevado [7]. En población del HCSAE, Coronado et. al., reportó la glucosa basal y el IMC como los factores estadísticamente significativos para la progresión a DM [2].

Existen estudios limitados en los que se describan modelos predictivos de la progresión de prediabetes a DM. En el 2017, Yokota et. al. publicó un modelo en población

japonesa utilizando un análisis de regresión logística multivariado, utilizando las variables de antecedente familiar, sexo masculino, tensión arterial, glucosa central, HbA1c y TGP, es importante poner atención en el hecho de que Yokota no incorporó IMC, variable que Coronado et. al. reporta, junto con la glucosa basal como predictor de transformación de prediabetes a diabetes en su estudio en población mexicana, esto es derivado de que en población japonesa, el porcentaje de sobrepeso y obesidad apenas alcanza el 30%, según datos de la OMS, mientras que en México la cifra asciende hasta el 70%, además en Japón las muertes asociadas a diabetes mellitus representan el 1% de la mortalidad general, mientras que en México ocupa el segundo lugar en causas de mortalidad, es por detalles como estos, que considero que las poblaciones son diferentes y un modelo que fue desarrollado y validado en población japonesa no es aplicable a nuestra población. El modelo de Yokota tuvo un área bajo la curva ROC de 0.8 (IC 0.7-0.87) con sensibilidad 80% y especificidad de 61.8% [8]. En el 2018, Nichols et. al., publicó un modelo basado únicamente en IMC y HbA1c, en el cual estratificó a los sujetos por cortes del IMC y de la HbA1c y por medio de seguimiento prospectivo, calculó el riesgo de desarrollar DM para cada estrato, Nichols no reporta área bajo la curva, sensibilidades ni especificidades de su modelo, únicamente riesgos, tampoco se valoraron otras variables con modelos de regresión logística, ni comenta la razón por la que utilizó únicamente 2 variables, por lo que considero que el modelo no tiene la calidad metodológica para ser aplicado en población general [9]. En el 2019, Cahn et. al., desarrollo un modelo de machine learning en población de Israel, utilizando un árbol de decisión, logró un área bajo la curva ROC de 0.865 (IC 0.860-0.869) con una sensibilidad de 60.5% y especificidad de

90.8%, en este modelo se utilizaron edad, glucosa, HbA1c, IMC, triglicéridos, TGP, leucocitos, uso de estatinas, HDL y uso de aspirina como variables de progresión, sin embargo, para que esta fuera una herramienta aplicable a pacientes de la consulta en un futuro, se requeriría tener el algoritmo electrónico y los datos previos que se utilizaron para construirlo instalados en cada computadora donde se fuera a usar, por lo que no es algo práctico [10]. Todos estos modelos se han desarrollado en poblaciones diferentes a la nuestra. No existe un modelo desarrollado ni validado en población mexicana.

### **Marco Teórico**

La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica caracterizada por la elevación de la glucosa sérica, Se estima que 366 millones de personas en todo el mundo la padecen. En México, según datos de la ENSANUT 2018 existe una prevalencia del 10.3%, la cual se ha incrementado en la última década. La diabetes es un grave problema de salud pública, ya que el costo global de la atención es de 3,872 millones de dólares al año, el gasto por persona es de aproximadamente 707 dólares al año. La diabetes mellitus aumenta el riesgo cardiovascular en los pacientes afectados. Según datos del INEGI, la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus, son las 2 principales causas de mortalidad en la población mexicana. Un porcentaje alto de los pacientes desconocen que tienen la enfermedad y tardan hasta 11 años en comenzar con un tratamiento, esto derivado de que este desequilibrio metabólico tarda en desarrollarse, se sabe que el diagnóstico de diabetes mellitus se encuentra subestimado debido al curso asintomático en etapas iniciales y previas de la enfermedad. La prediabetes, se define como un estado de riesgo elevado de progresión a diabetes mellitus (ADA 2019),

en el cual existen cifras de glucosa o hemoglobina glucosilada anormales, sin cumplir el diagnóstico de diabetes, sin embargo, a pesar de esto, el riesgo cardiovascular si se encuentra mas elevado en estos individuos comparado con sujetos normoglucémicos. Es característico de este estado, en comparación con la diabetes, la posibilidad de reversión a normoglucemia en pacientes que controlan sus factores de riesgo. Existen modelos que estiman el riesgo de presentar diabetes o prediabetes en la población en general, basadas en factores de riesgo metabólico, sin embargo, existe poco escrutinio en el primer nivel de atención y los diagnósticos se establecen de manera tardía una vez ya presente la diabetes, se estima según el estudio publicado por Coronado, et. al. en el 2009 que en la población mexicana, en los prediabéticos, existe una incidencia de 4.5% anual de diabetes, comparado con 0.72% entre normoglucémicos. El diagnóstico tardío se asocia a presencia temprana de complicaciones ya que existe descontrol crónico del metabolismo de carbohidratos previo, muchas de estas complicaciones, son susceptibles de ser prevenidas, sin embargo, no pueden ser revertidas una vez establecido el daño.

### **Justificación**

El desarrollar un modelo predictor del riesgo de progresión de pacientes prediabéticos a diabéticos sería útil para los médicos encargados del tratamiento de pacientes prediabéticos, (generales, familiares, internistas o endocrinólogos) para ser mas estrictos en el tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico, en aquellos pacientes que tengan mayor riesgo de conversión. Esto favorecería en los prediabéticos, teóricamente, una mayor tasa de retorno a normoglicemia y evitar desarrollar diabetes mellitus y sus complicaciones, así como la disminución del riesgo

cardiovascular que se asocia a la diabetes y en menor medida a la prediabetes. Los modelos existentes, incorporan variables significativas en las poblaciones en las que fueron desarrollados, un ejemplo claro es el de Yokota et. al., su modelo no incorpora el IMC ya que tienen una población en la que, según la OMS, el porcentaje de sobrepeso es del 26.5% y el de obesidad del 3.5%, únicamente 30% de los sujetos tienen un IMC alterado, a diferencia de México en donde el porcentaje de sobrepeso y obesidad es del 70%, en Japón las muertes relacionadas con la diabetes mellitus forman 1% del total de defunciones, en México es la primera causa. Por esta razón, los modelos desarrollados en poblaciones distintas no son útiles para los mexicanos y se requiere el desarrollo de un modelo nuevo.

### **Pregunta de Investigación**

¿El desarrollo de un modelo pronóstico podrá predecir significativamente la transformación de prediabetes a diabetes mellitus en población mexicana del Hospital Central Sur de Alta Especialidad?

### **Hipótesis**

El modelo de predicción logrará al menos un 80% de eficiencia en términos de AUC de ROC.

### **Objetivos**

Desarrollar un modelo estadístico que estime el riesgo de progresión de prediabetes a diabetes mellitus basado en factores de riesgo clínicos y bioquímicos.

Secundarios:

-Describir los factores riesgo junto con el riesgo relativo para desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con prediabetes de la población mexicana.

-Describir los factores protectores junto con el riesgo relativo para la reversión de prediabetes a normoglicemia en sujetos con prediabetes de la población mexicana.

### **Tipo de Estudio**

Se trata de un estudio observacional analítico retrospectivo longitudinal

### **Diseño**

#### **-Definición del Universo**

Pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos

#### **-Población de estudio**

Pacientes adultos de 18 a 75 años que acudieron al laboratorio clínico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad entre 2010 y 2015 con un resultado de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada o glucosa 2 horas posterior a carga oral de 75 gramos compatible con prediabetes y que contaban con análisis de laboratorio de pruebas de función hepática, pruebas de función renal, perfil de lípidos anual a lo largo del seguimiento, así como datos de historia clínica y somatometría en el expediente electrónico.

#### **-Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

Inclusión:

-Pacientes con diagnóstico de prediabetes (Según la ADA): HbA1c entre 5.7 y 6.4%, glucosa central en ayuno entre 100 y 125 mg/dL y/o glucemia entre 140 y 199 mg/dL a las 2 horas de una carga oral de 75 gramos de glucosa

-Edad de 18 a 75 años.

Exclusión:

-Diagnóstico de diabetes mellitus o consumo de hipoglucemiantes orales

-Enfermedad de páncreas, tiroides, suprarrenales, hipófisis

-Consumo de esteroides

-Embarazo

Eliminación:

-No contar con información suficiente en expediente electrónico

### **-Métodos de selección de muestra**

Los pacientes del grupo de estudio serán pacientes con diagnóstico de prediabetes basado en la primera cifra de glucosa, HbA1c o carga de glucosa registrada en el expediente electrónico, la cual se registrará con fecha, además deberán contar con información suficiente tanto clínica como de laboratorio, incluyendo mediciones seriadas de glucosa o HbA1c, así como otros parámetros bioquímicos descritos en este protocolo en el seguimiento de 5 años, de las cuales se registrarán tanto valores como fechas de realización para determinar el tiempo de exposición, además deberán cumplir los criterios que se describen a continuación. Se registrará como diabetes, la fecha en la que el paciente cuente con su segunda medición de con cumplimiento de criterios establecidos por la ADA (HbA1c >6.5, glucosa en ayuno > 126, cifra de glucosa > 200 2 horas posterior a carga oral de 75 gramos) para dicha enfermedad.

### **-Definición de variables**

-Fecha de nacimiento: Fecha en día, mes y año del nacimiento del individuo

-Sexo: Sexo asignado al nacer en documentos legales.

-Glucosa en ayuno: Cifra de glucosa obtenida de muestra venosa con un mínimo de 8 horas de ayuno.

- HbA1c: Cifra del porcentaje de glucosilación de la cadena alfa 1 de la hemoglobina obtenida de muestra venosa
- Peso: Cifra de kilogramos obtenida de una báscula de consulta externa y reportada en el expediente clínico
- Talla: Medida de altura en metros obtenida mediante escalímetro y reportada en el expediente clínico
- IMC: Cifra obtenida de la división del peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros
- Tension arterial sistólica: Cifra de tension arterial obtenida en milímetros de mercurio en sístole y reportada en expediente clínico
- Tension arterial diastólica: Cifra de tension arterial obtenida en milímetros de mercurio en diástole y reportada en expediente clínico
- Perímetro abdominal: Cifra obtenida mediante la medición de abdomen con técnica estandarizada utilizando cinta métrica, reportada en centímetros en expediente clínico
- Colesterol total: Medición sérica de la cantidad total de colesterol en sangre.
- Triglicéridos: Determinación sérica de niveles de triglicéridos.
- HDL: Determinación sérica de niveles de colesterol de alta densidad.
- LDL: Determinación sérica de niveles de colesterol de baja densidad.
- Creatinina: Determinación sérica de niveles de creatinina en miligramos sobre decilitro.
- Tasa de filtrado glomerular: Estimado de la tasa de filtrado glomerular obtenido mediante la fórmula CKD-EPI.
- Transaminasa glutámico oxalacética: Determinación sérica de transaminasa glutámico oxalacética en muestra sanguínea.

- Transaminasa glutámico pirúvica: Determinación sérica de transaminasa glutámico pirúvica en muestra sanguínea.
- Deshidrogenasa láctica: Determinación sérica de la deshidrogenasa láctica en muestra sanguínea.
- Fosfatasa Alcalina: Determinación sérica de la fosfatasa alcalina en muestra sanguínea.
- Acido Úrico: Determinación sérica del ácido úrico en muestra sanguínea.
- Antecedente heredofamiliar de Madre con DM: Diagnóstico de diabetes mellitus en madre biológica.
- Antecedente heredofamiliar de Padre con DM: Diagnóstico de diabetes mellitus en padre biológico.
- DM gestacional: Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional corroborado con cumplimiento de criterios establecido por la ADA en cualquier embarazo previo.
- Ejercicio: Tiempo dedicado al día específicamente para la realización de actividad física.
- Etanol: Cantidad de alcohol bebido por la persona que va en proporción al tipo de bebida y la intensidad de consumo.
- Tabaco: Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo de tabaco.
- Comorbilidades: Presencia de cualquier diagnóstico adicional a pre diabetes.
- Medicamentos: Consumo de fármacos de manera crónica, para tratamiento de alguna enfermedad diagnosticada o síntoma, establecido por cualquier persona.

-Conversión de prediabetes a diabetes: Cambio de diagnóstico, basado en criterios bioquímicos establecidos por la ADA, con nuevo cumplimiento de criterios para diabetes mellitus.

-Reversión de prediabetes a normoglicemia: Cambio de diagnóstico, basado en criterios bioquímicos establecidos por la ADA, habiendo dejado de cumplir criterios de prediabetes y nuevamente con cifras bioquímicas dentro de parámetros normales.

### **-Métodos**

Se realizó la búsqueda de los pacientes con criterios previamente estipulados por la ADA de prediabetes en la base de datos del laboratorio clínico entre los años 2010 y 2015, se revisaron estudios previos para corroborar la ausencia de glucosa o HbA1c alteradas previamente en el historial del sistema, se tomó como punto 0 de prediabetes, la fecha de cumplimiento por primera vez de criterios de ADA de prediabetes, en este momento se realizó la primera evaluación y se revisó el expediente clínico en busca de las variables ya establecidas, se incluyeron de manera secuencial a los pacientes con presencia de mediciones seriadas en periodos anuales en 5 ocasiones de las variables bioquímicas descritas (HbA1c, colesterol total, HDL y LDL, creatinina, TGO, TGP, DHL, FA, ácido úrico), se revisaron notas en busca de variables cualitativas. Se buscaron los datos en periodos anuales por ser el tiempo recomendado por la ADA para el seguimiento de pacientes prediabéticos, se documentó fecha de la segunda cifra de glucosa con criterios de diabetes mellitus como punto 0 de dicho diagnóstico con fin del seguimiento para dicho paciente, de esta manera el desenlace de conversión a diabetes mellitus se evaluó por periodo de tiempo.

## **Consideraciones Éticas**

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justificaron su realización, nos comprometimos a mantener un estándar científico elevado para obtener información útil para la sociedad y salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, se puso el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos condujimos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

Considerando que se realizó un estudio con medidas no invasivas se ajustó al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud", Título segundo, Capítulo 1, Art. 13, 14 y 17, catalogando el presente estudio como "riesgo mínimo" que empleó datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos y diagnósticos rutinarios y utilización de medidas no farmacológicas.

### **Aspectos Éticos de la Investigación:**

De acuerdo con el Artículo 12 "De la información implicada en investigaciones de la NOM-012-SSA03-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, el cual cita que la información relacionada con cualquier investigación será clasificada como confidencial. Los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realiza la investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador

principal. Éste último junto con los Comités en materia de investigación para la salud, deben proteger la identidad y datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de la misma, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia.

Los datos recabados del expediente electrónico de Petróleos Mexicanos fueron utilizados y almacenados solamente por el residente responsable de la tesis y el asesor o asesores de tesis; se evitó el uso de nombres o domicilio de los individuos que fueron incluidos en este proyecto, para dar cumplimiento a los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

**Medidas de Confidencialidad y Seguridad del Uso de la Información de los participantes:**

Se utilizó una computadora personal con contraseña como sitio físico para resguardo de los datos, se utilizó un folio consecutivo establecido para la recolección y utilización de datos, con el fin de proteger las identidades e historial clínico del expediente electrónico (nombre, comorbilidades, diagnóstico, tratamiento establecido, resultado de estudios realizados) de cada uno de los participantes incluidos en el estudio.

Solo el residente responsable y los asesores de tesis tuvieron acceso a la base de datos empleada en este estudio. Cito los nombres de los médicos que realizaron la intervención y recopilación de datos de cada uno de los participantes: Cesar Alejandro

Arce Salinas, Tutor, Director HCSAE, Seiichi Salvador Shimizu Guadarrama, Investigador, Residente, José Roberto Mendoza Martínez, Asesor, Analista estadístico CENAPRECE.

Una vez recabada la información solo se conservaron los folios de cada uno de los participantes, con el fin de resguardar las identidades y datos personales de cada uno. A la conclusión del proyecto, la base de datos quedó resguardada bajo la supervisión del Dr. Martin Coronado Malagon, Jefe de servicio de Medicina Interna en una computadora de escritorio con contraseña como sitio físico para resguardo, para continuar su enriquecimiento con futuros proyectos de residentes que continúen la línea de investigación, durante los próximos 10 años.

## Resultados

Se obtuvo una muestra total de 99 pacientes con una edad promedio de 58 años con una desviación estándar de 14 años. El 61% (60) de los pacientes eran mujeres y, complementariamente el 39% (39) eran hombres. En la tabla 1 se muestran las principales características de toda la muestra por categorías de nuestra variable de interés.

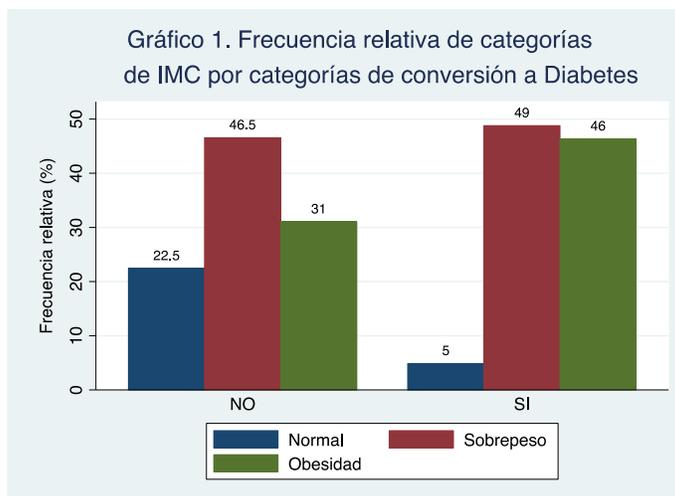
Tabla 1. Características generales por categorías de conversión a Diabetes					
Variable		Global 100% (99)	Sin conversión a DM 59% (58)	Conversión a DM 41% (41)	Valor p
Edad		58.5 ± 14.1	57.8 ± 13.4	59.4 ± 15.2	0.601*
Sexo	Mujer	61% (60)	60% (35)	61% (25)	0.950 <sup>Σ</sup>
	Hombre	39% (39)	40% (23)	39% (16)	
Antec. maternos de DM	No	74% (70)	68% (38)	82% (32)	0.122 <sup>Σ</sup>
	Sí	26% (25)	32% (18)	18% (7)	

<b>Antecedentes paternos de DM</b>	<i>No</i>	77% (73)	79% (44)	74% (29)	0.632 <sup>Σ</sup>
	<i>Sí</i>	23% (22)	21% (12)	26% (10)	
<b>Antec. Diabetes Gestacional</b>	<i>No</i>	97% (73)	100% (40)	94% (33)	0.125 <sup>Σ</sup>
	<i>Sí</i>	3% (2)	0	6% (2)	
<b>Ejercicio</b>	<i>No</i>	71% (70)	64% (37)	80.5% (33)	0.152 <sup>Σ</sup>
	<i>Leve</i>	19% (19)	21% (12)	17% (7)	
	<i>Moderado</i>	8% (8)	12% (7)	2.5% (1)	
	<i>Intenso</i>	2% (2)	3% (2)	0	
<b>Consumo de Etanol</b>	<i>Nunca</i>	57% (56)	52% (30)	65% (26)	0.166 <sup>Σ</sup>
	<i>Actual</i>	42% (41)	48% (28)	32.5% (13)	
	<i>Suspendido</i>	1% (1)	0	2.5% (1)	
<b>Tabaquismo</b>	<i>Nunca</i>	50% (49)	43% (25)	60% (24)	0.230 <sup>Σ</sup>
	<i>Actual</i>	24% (24)	29% (17)	17.5% (7)	
	<i>Suspendido</i>	26% (25)	28% (16)	22.5% (9)	
<b>IMC categoría</b>	<i>Normal</i>	15% (15)	22.5% (13)	5% (2)	<b>0.041<sup>Σ</sup></b>
	<i>Sobrepeso</i>	47% (47)	46.5% (27)	49% (20)	
	<i>Obesidad</i>	38% (37)	31% (18)	46% (19)	
<b>HAS</b>	<i>No</i>	45% (45)	50% (29)	39% (16)	0.280 <sup>Σ</sup>
	<i>Sí</i>	55% (54)	50% (29)	61% (25)	
<b>Dislipidemia</b>	<i>No</i>	64% (63)	59% (34)	71% (29)	0.217 <sup>Σ</sup>
	<i>Sí</i>	37% (36)	41% (24)	29% (12)	
*Significancia lograda en la prueba t de Student con igualdad de varianzas muestras independientes Σ Significancia lograda en una prueba de Independencia X <sup>2</sup> .					

Como primeros hallazgos se observó que no hay una diferencia en el promedio de la edad entre los que no tuvieron conversión a diabetes y los que sí tuvieron la conversión; las variables sexo, antecedentes maternos, antecedentes paternos,

antecedentes de diabetes gestacional, ejercicio, consumo de etanol, tabaquismo, hipertensión arterial y dislipidemia, no mostraron una asociación significativa, lo que nos indica que la frecuencia con la que se presentan los casos de conversión a Diabetes, de cada una de estas variables, no dependerá de las variables antes mencionadas, presentándose con similar frecuencia entre ambas categorías de conversión.

Respecto a la variable categorías de IMC se encontró una asociación estadísticamente significativa, lo que nos indica que la frecuencia con la que se presentaron los casos de conversión a Diabetes, depende de la categoría de IMC. En la categoría de IMC normal, encontramos una prevalencia de pacientes sin conversión del 22.5%, la cual, es mayor comparada con la prevalencia de pacientes que si tuvieron conversión a Diabetes (5%); en la categoría de IMC con sobrepeso, encontramos una prevalencia de pacientes sin conversión del 46.5%, la cuál menor que la prevalencia de pacientes con conversión con un 49%; en la categoría de IMC con obesidad encontramos una prevalencia de pacientes sin conversión del 31%, comparada con 46% de pacientes que si tuvieron conversión; estas distribución se muestra en el Gráfico 1.



A continuación, se muestra en la Tabla 2 las diferentes determinaciones bioquímicas comparadas entre los grupos de Conversión o no a Diabetes; se observa que no se encontró diferencia estadísticamente significativa para las variables creatinina, tasa de filtrado glomerular (TFG), ácido úrico, colesterol total, HDL, LDL, transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA) y hemoglobina glucosilada (Hb1Ac1); lo que nos indica que estas variables presentaron concentraciones similares en ambos grupos.

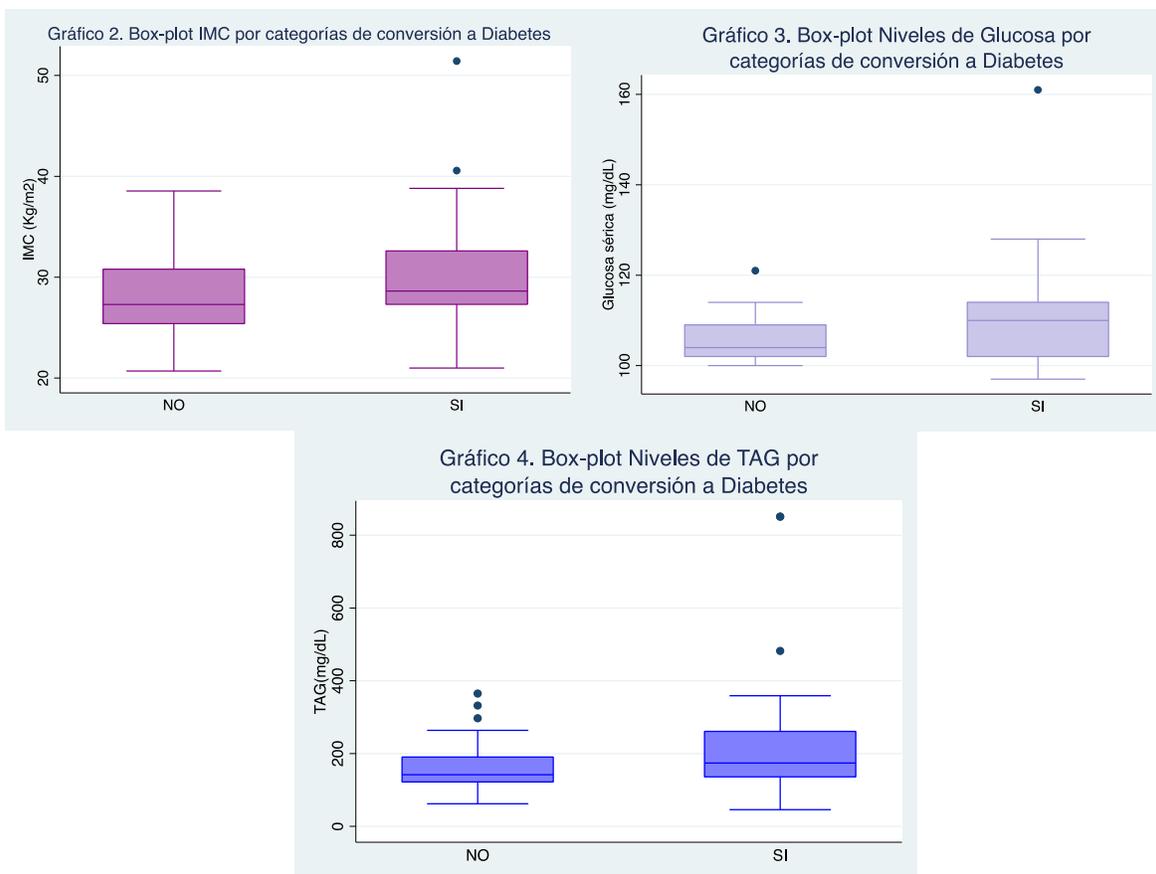
<b>Tabla 2. Determinaciones bioquímicas en la primer consulta por categorías de conversión a Diabetes</b>				
	<b>Global 100% (99)</b>	<b>Sin conversión a DM 59% (58)</b>	<b>Conversión a DM 41% (41)</b>	<b>Valor p</b>
<b>IMC</b>	28.1 (26 – 32)	27.2 (25.3 – 30.7)	28.6 (27.3 – 32.6)	<b>&lt;0.001<sup>Δ</sup></b>
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	106 (102 – 111)	104 (102 – 109)	110 (102 – 114)	<b>0.015<sup>Δ</sup></b>
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.89 (0.72 – 0.96)	0.85 (0.73 – 0.99)	0.9 (0.72 – 0.95)	0.959 <sup>Δ</sup>
<b>TGF (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	83.1 ± 17.3	83.1 ± 18.5	83.1 ± 15.6	0.999*
<b>Ácido Úrico (mg/dL)</b>	5.9 ± 1.6	5.7 ± 1.17	6.1 ± 2.17	0.436*
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	205 (186 – 244)	203 (189 – 247)	212 (186 – 244)	0.957 <sup>Δ</sup>
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	158 (126 – 229)	142 (122 – 190)	174 (136 – 261)	<b>0.029<sup>Δ</sup></b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	43 (36 – 54)	44 (37 – 54)	43 (36 – 59)	0.584 <sup>Δ</sup>
<b>LDL (mg/dL)</b>	127 (108 – 151)	129 (108 – 163)	126 (105 – 146)	0.431 <sup>Δ</sup>
<b>TGO (mg/dL)</b>	24 (22.5 – 31)	23 (22 – 27)	28 (23 – 38)	0.115 <sup>Δ</sup>
<b>TGP (mg/dL)</b>	31.2 ± 14.1	29.3 ± 15.3	33.1 ± 13.0	0.498*
<b>DHL (mg/dL)</b>	315 (191 – 370)	202 (191 – 360)	336 (145 – 497)	0.492 <sup>Δ</sup>
<b>FA (mg/dL)</b>	76 (70 – 77)	77 (70 – 80.5)	75 (75 – 76)	0.534 <sup>Δ</sup>
<b>HbA1C (%)</b>	5.8 (5.6 – 6.1)	5.8 (5.6 – 5.8)	6.1 (6.1 – 6.1)	0.185 <sup>Δ</sup>

\*Significancia lograda en la prueba t de Student con igualdad de varianzas muestras independientes  
<sup>Δ</sup>Significancia lograda en una prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes

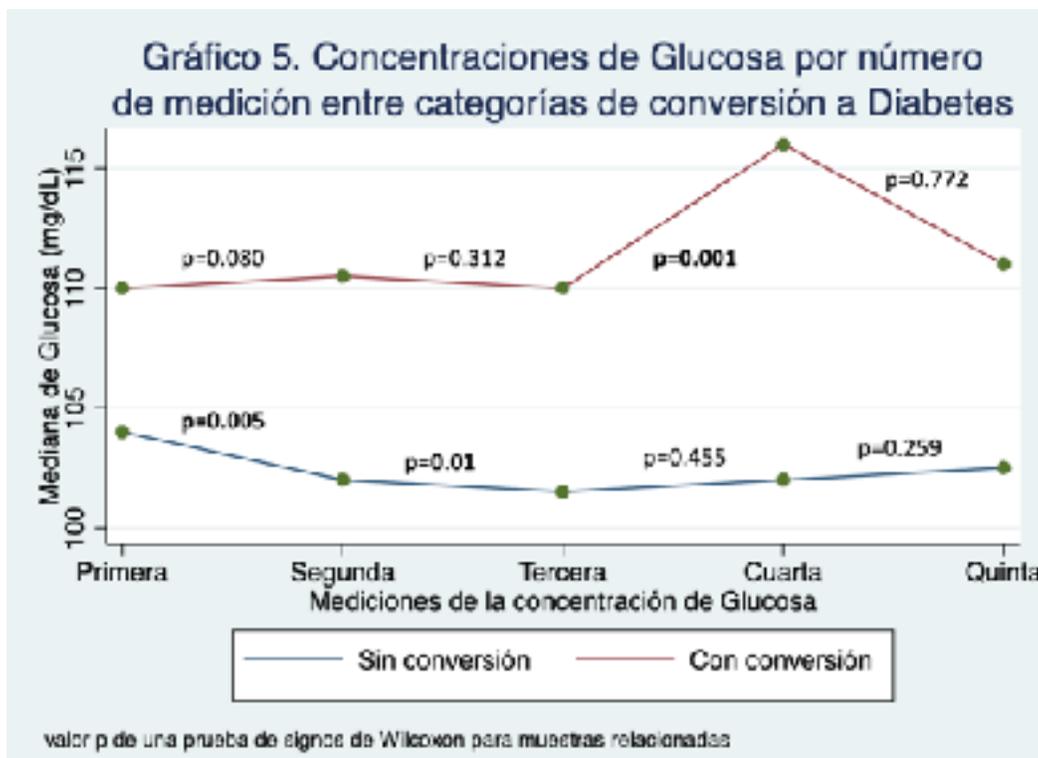
Destaca que, para la variable IMC se encontró una diferencia estadísticamente significativa para su distribución entre las categorías de conversión o no a Diabetes, con una mediana de 28.6 (27.3 – 32.6) en el grupo de conversión a DM la cual es mayor comparada con una mediana de 27.2 (25.3 – 30.7) en el grupo sin conversión a DM.

De igual forma, para las variables Glucosa y Triglicéridos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución entre las categorías de conversión o no a Diabetes, con una mediana mayor de estas variables en el grupo de conversión comparado con el grupo sin conversión.

Se muestra a continuación, en los Gráficos del 2 al 4, las variables bioquímicas que mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre ambas categorías de estudio.



Posteriormente, en la búsqueda de variables que nos ayuden a construir un modelo que identifique correctamente a las personas en las que habrá conversión a Diabetes, se analizó la variación de la glucosa en ayuno en las consultas subsecuentes. Se presenta a continuación el Gráfico 5, en el cual se muestran las medianas de las concentraciones de Glucosa determinadas en las diferentes consultas, estas determinaciones se comparan entre los grupos de conversión y no conversión a Diabetes. Se encontró una diferencia bien definida entre las medianas de ambos grupos, para el grupo de conversión, las medianas se encuentran por arriba del valor de 110 mg/dL, lo cual persistió al lo largo de las cinco determinaciones. En cambio, para el grupo sin conversión a Diabetes, las medianas de la concentración de glucosa se encontraron por debajo de 105 mg/dL en las cinco determinaciones.



A su vez, se presentan los valores p logrados en las pruebas de signos de Wilcoxon, las cuales se aplicaron para evaluar la posible diferencia entre las concentraciones de glucosa entre una consulta y la subsecuente. Se encontró que para el grupo de conversión, no existen cambios estadísticamente significativos de las concentraciones de glucosa en las primeras tres consultas, encontrando un cambio abrupto entre la tercera y cuarta consulta ( $p=0.001$ ). En cambio, para el grupo sin conversión a Diabetes, las concentraciones de glucosa muestran una diferencia estadísticamente significativa para las primeras tres consultas.

Para caracterizar esta transición se construyeron, mediante la diferencia de las fechas de las determinaciones de glucosa, intervalos de tiempo para determinar la diferencia entre la primera toma de glucosa y las subsecuentes. Se construyeron 5 periodos, el primero fue menor a un año y los siguientes con un intervalo anual.

**Tabla 3. Deltas de cambio entre diferentes periodos de tiempo por categorías de conversión a Diabetes**

<b>Global</b>	<b>Global 100% (99)</b>	<b>Sin conversión a DM 59% (58)</b>	<b>Conversión a DM 41% (41)</b>	<b>Valor p</b>
<i>&lt; 1 año*</i>	-1.5 (-6.5 – 1)	-1 (-7 – 5)	-2 (-6 – 1)	0.6805 $\Delta$
<i>1 año**</i>	-1 (-5 – 4)	-4 (-7 – 2)	2.5 (-2 – 9.5)	<b>&lt;0.001<math>\Delta</math></b>
<i>2 años***</i>	-5 (-6 – 10)	-8 (-12 – -1)	1 (-6 – 10)	<b>&lt;0.001<math>\Delta</math></b>
<i>3 años****</i>	-1 (-8 – 4)	-3 (-11 – -1)	4.5 (0 – 13)	<b>&lt;0.001<math>\Delta</math></b>
<i>4 años*****</i>	-2 (-7 – 6)	-3 (-7 – 3)	8.5 (-5 – 11)	<b>0.025<math>\Delta</math></b>

*\*Diferencia entre la primera toma de muestra y la subsecuente con menor tiempo a 1 año*

*\*\*Diferencia entre la primera toma de muestra y la subsecuente con tiempo igual a 1 año*

*\*\*\*Diferencia entre la primera toma de muestra y la subsecuente con tiempo igual a 2 años*

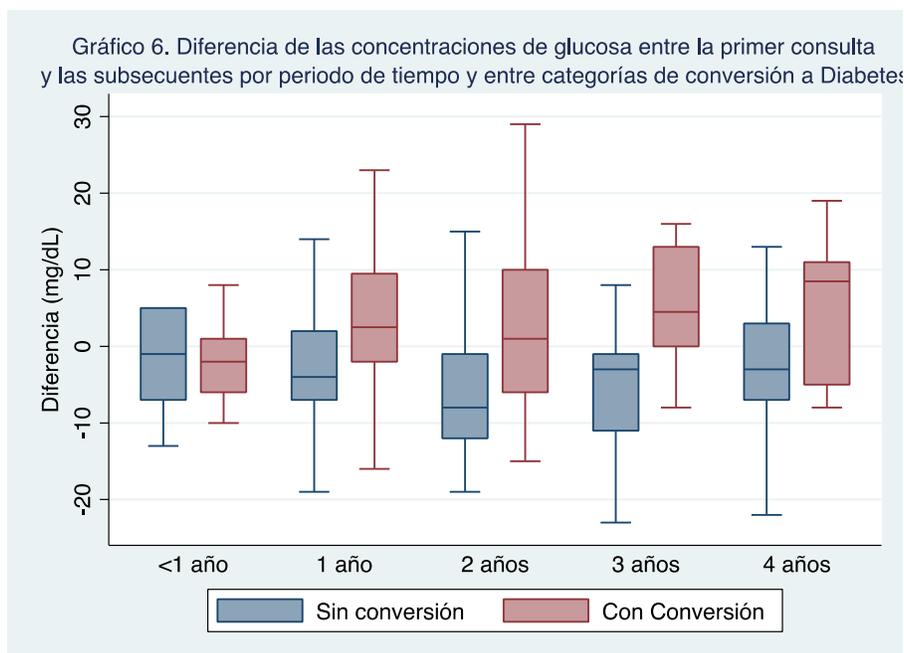
*\*\*\*\*Diferencia entre la primera toma de muestra y la subsecuente con tiempo igual a 3 años*

*\*\*\*\*\*Diferencia entre la primera toma de muestra y la subsecuente con tiempo igual a 5 años*

$\Delta$ Significancia lograda en una prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes

Se observa en el Gráfico 6, complementando con los plasmado en la Tabla 3, que el tiempo en el que encontramos una evidente diferencia entre los dos grupos de interés

ocurre al año de la detección de la primera determinación alterada de glucosa ( $p < 0.001$ ), y persiste a lo largo del tiempo durante los 4 años subsecuentes. Es en este punto en el que encontramos una variable de interés para construir el modelo, dicha variable se denominó “Diferencia positiva de Glucosa al año de seguimiento (DP1)” y se definió como la presencia de una diferencia positiva entre la primera determinación de glucosa y la segunda al año de seguimiento, se muestra en la Tabla 4 su construcción y su prueba  $X^2$  de independencia.



**Tabla 4. Asociación entre la variable DP1 y la conversión a Diabetes**

Variable	Global 100% (99)		Sin conversión a DM 59% (58)	Conversión a DM 41% (41)	Valor p
	Diferencia positiva de Glucosa al año de seguimiento (DP1)	No	52% (51)	65.5% (38)	
	Sí	48% (48)	34.5% (20)	68% (28)	

<sup>Σ</sup> Significancia lograda en una prueba de Independencia  $X^2$ .

Respecto a la variable DP1 existe una asociación estadísticamente significativa, lo que indica que la frecuencia con la que se presentan los casos de conversión a Diabetes, depende de la presencia o ausencia de DP1; en la categoría No hay una prevalencia de no conversión del 65.55%, comparada con una prevalencia de conversión del 32%; en la categoría Sí existe una prevalencia de no conversión del 34.5%, comparada con un 68% de conversión a Diabetes.

### **Fase Inferencial**

Se emplearon las variables anteriores para crear un modelo de clasificación:

-Se ingresaron las siguientes variables:

1. Concentración de glucosa medida en la primera determinación (Glu1)
2. Índice de Masa Corporal en categorías (imc\_cat) y
3. DP1

El modelo quedó representado de la siguiente forma:

$$\ln \left[ \frac{\pi(\text{Conversión} = 1)}{1 - \pi(\text{Conversión} = 1)} \right] = \beta_0 + \beta_1(\text{Glu1}) + \beta_2(\text{imc\_cat}) + \beta_3(\text{DP1})$$

En la tabla 5 se muestran los resultados del modelo de regresión logística, se describe un modelo con un tamaño de muestra de 99 personas, todas las variables ingresadas en el modelo resultaron altamente significativas, se muestran las Razones de Momios (RM) correspondientes a cada una de ellas; se encontró una Pseudo R<sup>2</sup> de aproximadamente el 23%

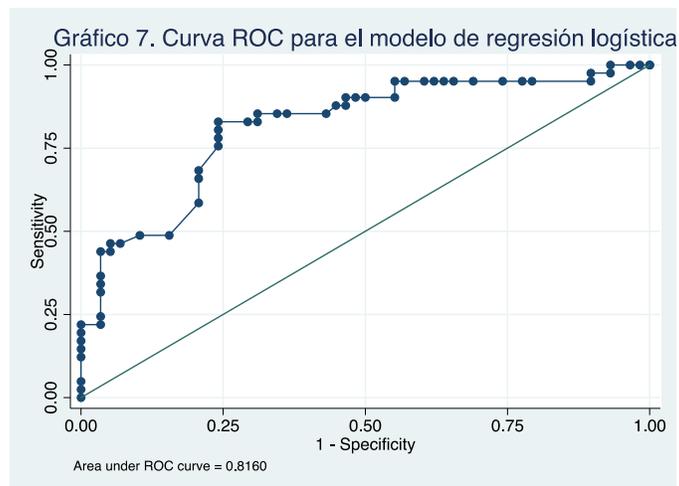
**Tabla 5. Modelos de regresión logística para la variable Conversión a Diabetes**

Parámetros		Resultados		Valor p
<b>Glu1</b>	RM (IC 95%)	1.12 (1.03 – 1.23)		<b>&lt;0.001*</b>
<b>Imc_cat</b>	RM (IC 95%)	<b>Sobrepeso</b>	6.9 (1.16 – 41.4)	<b>0.034*</b>
		<b>Obesidad</b>	9.2(1.48 – 57.7)	<b>0.017*</b>
<b>DP1</b>	RM (IC 95%)	<b>Sí</b>	7.2 (2.5 – 20.6)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Constante</b>	RM (IC 95%)	9.79e-08 (4.54e-12 - .002113)		<b>0.002</b>
<b>Bondad de ajuste</b>	<b>Razón de Verosimilitud<sup>Δ</sup></b>	31.08		<b>&lt;0.001</b>
	<b>Pseudo-R<sup>2</sup></b>	0.2314		

\*Significancia en la prueba de Wald.

<sup>Δ</sup> Significancia lograda en la prueba X<sup>2</sup>

Y en la Tabla 6 se muestran los resultados para el rendimiento de clasificación del modelo de regresión logística, acorde a los valores predichos por el modelo y para un punto de corte que maximice la sensibilidad y especificidad, siendo -0.295194.



**Tabla 5. Análisis discriminante para la variable Diagnóstico Histopatológico**

	<b>Modelo</b>
<b><i>AUC (IC 95%)</i></b>	0.816 (0.729 - 0.903)
<b><i>Sensibilidad</i></b>	80.5%
<b><i>Especificidad</i></b>	75.9%
<b><i>VPP</i></b>	70.2%
<b><i>VPN</i></b>	84.6%
<b><i>Correctamente clasificados</i></b>	78.78%

## **Discusión**

En este estudio inicialmente se buscaron las variables significativas para la conversión de prediabetes a diabetes mellitus mediante la selección de factores de riesgo previamente reportados. Se encontró una incidencia de conversión de 41% en 4 años de seguimiento, lo cual es un porcentaje muy alto, diferente a lo descrito previamente por Coronado et. al. Las variables significativas para la conversión a diabetes mellitus fueron: la primera determinación de glucosa central en ayuno, IMC, triglicéridos y el cambio positivo de la glucosa central en ayuno al año de la primera determinación. Lo anterior concuerda con lo reportado por Coronado et. al. en el 2009, quien encontró la glucosa central en ayuno y el IMC como determinantes significativos de la conversión de prediabetes a diabetes mellitus en población mexicana. En comparación con estudios previos, se encuentran diferencias con los factores de riesgo reportados en otros países por Yokota et. al. quien no incluyó el IMC en su modelo predictivo, ya que la población japonesa tiene un somatotipo muy diferente al mexicano, además, tampoco encontraron significancia estadística en los niveles de triglicéridos, los cuales si fueron significativos en el estudio de Paprott et. al. en Alemania, Nichols et. al. en

Estados Unidos y Cahn et. al. en Israel, todos ellos también utilizaron el IMC al desarrollar sus modelos; el nivel de triglicéridos está asociado estadísticamente con el sobrepeso y la obesidad, por lo que es consistente que aquellos que utilizaron como variable significativa el IMC, también hayan encontrado significancia en los triglicéridos, mientras que Yokota et. al. no encontró significancia en ninguna de éstas 2 variables. Ningún modelo anterior había incorporado la variable del cambio en la glucosa central en ayuno como se hizo en este estudio, esta nueva variable presenta al clínico con una buena herramienta para tomar en cuenta en el seguimiento de los pacientes prediabéticos. Además de lo anteriormente descrito, las variables que resultaron significativas en este trabajo ponen de manifiesto la importancia de la constelación de hallazgos del síndrome metabólico como factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus, por lo que encontrar estos trastornos debe ser un foco rojo para el tratamiento intensivo en este tipo de pacientes.

No existe actualmente, en población mexicana una herramienta objetiva para pronosticar la conversión de prediabetes a diabetes mellitus, una herramienta como ésta, podría ser de gran utilidad para el clínico para ser intensivo en el tratamiento de los pacientes prediabéticos que sean más susceptibles de desarrollar diabetes mellitus. En relación al modelo que se desarrolló en este trabajo, tiene un buen desempeño para la clasificación de individuos que van a convertir de prediabetes a diabetes mellitus, se cumplió la hipótesis de alcanzar al menos 0.8 de área bajo la curva. En comparación con modelos previamente publicados, tiene mejor desempeño que el modelo de Yokota et. al. quien reporta un área bajo la curva de 0.8 con IC (0.7 a 0.87), con sensibilidad de 86% y especificidad de 61.8% y logró una sensibilidad mejor que el modelo de machine

Learning de Cahn et. al. quien reporta área bajo la curva de 0.86 IC (0.860 a 0.869) con sensibilidad de 60.5% y especificidad de 90.8%. En resumen, el modelo que se desarrolló tiene un desempeño ligeramente mejor para el tamizaje que los modelos ya descritos en otras poblaciones, sin embargo, completamente aplicable a población mexicana. Por lo tanto, este modelo es una buena propuesta para continuar su estudio y realizar la validación en la población general. Posterior a su validación el modelo podría ser una herramienta útil ya que se compone de dos factores de riesgo modificables en los pacientes que se detecten con prediabetes, el IMC y la glucosa al año de seguimiento. Al conocer la glucosa central en ayuno inicial y el IMC del individuo se podría clasificar en alto o bajo riesgo de conversión y ser enérgicos en los cambios necesarios en el individuo para tener un desenlace favorable respecto a la conversión a diabetes mellitus.

Las fortalezas del estudio son la descripción de una nueva variable estadísticamente significativa con la conversión de prediabetes a diabetes mellitus y el desarrollo exitoso de un modelo predictivo de la conversión a diabetes mellitus de individuos prediabéticos. La principal limitación se encuentra en el diseño del estudio, ya que se trata de un estudio retrospectivo, en donde pueden existir sesgos al recabar la información del expediente clínico, además de un sesgo de selección ya que se incluyeron a los pacientes que tenían seguimiento anual, esto puede explicar el porcentaje tan alto de conversión a diabetes mellitus observado en este estudio. Aun se requiere de la validación del modelo propuesto para su aplicación, sin embargo, se trata de un paso en la dirección de una herramienta útil para brindar mejora atención a los pacientes.

## **Conclusiones**

Se encontraron variables significativas para la conversión a diabetes mellitus en sujetos prediabéticos ya descritas en otros estudios por lo que se da validez a las mismas. Se desarrolló un modelo predictivo de conversión de prediabetes a diabetes mellitus con buen desempeño, por lo que se requiere únicamente de validación del mismo para tener una herramienta con parámetros clínicos y bioquímicos ampliamente disponibles y que forman parte del seguimiento de cualquier individuo con estas características, que ayude a la clasificación y tratamiento oportuno de sujetos prediabéticos en población mexicana.

## **Referencias bibliográficas**

1. Middelbeek, Roeland J.w., and Martin J. Abrahamson. "Diabetes, Prediabetes, and Glycemic Control in the United States: Challenges and Opportunities." *Annals of Internal Medicine*, vol. 160, no. 8, 2014, p. 572., doi: 10.7326/m14-0539.
2. Coronado Malagón, Martín, et al. "Progresión De Prediabetes a Diabetes Mellitus Tipo 2 En Mexicanos. Evaluación En Una Cohorte." *Gaceta Médica De México*, vol. 145, no. 4, Aug. 2009, pp. 269–272.
3. Tai, E. S., et al. "Lowering the Criterion for Impaired Fasting Glucose: Impact on Disease Prevalence and Associated Risk of Diabetes and Ischemic Heart Disease." *Diabetes Care*, vol. 27, no. 7, 2004, pp. 1728–1734., doi: 10.2337/diacare.27.7.1728.
4. Khaw, Kay-Tee, et al. "Association of Hemoglobin A1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk."

Annals of Internal Medicine, vol. 141, no. 6, 2004, p. 413.,  
doi:10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00006.

5. Balkau, B, et al. “Risk Factors for Early Death in Non-Insulin Dependent Diabetes and Men with Known Glucose Tolerance Status.” Bmj, vol. 307, no. 6899, 1993, pp. 295–299., doi:10.1136/bmj.307.6899.295.

6. Paprott, Rebecca, et al. “Determinants of Change in Glycemic Status in Individuals with Prediabetes: Results from a Nationwide Cohort Study in Germany.” Journal of Diabetes Research, vol. 2018, 2018, pp. 1–12., doi:10.1155/2018/5703652.

7. Leal, Jose, et al. “Decision Models of Prediabetes Populations: A Systematic Review.” Diabetes, Obesity and Metabolism, vol. 21, no. 7, 2019, pp. 1558–1569., doi:10.1111/dom.13684.

8. Yokota, N., et al. “Predictive Models for Conversion of Prediabetes to Diabetes.” Journal of Diabetes and Its Complications, vol. 31, no. 8, 2017, pp. 1266–1271., doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.01.005.

9. Nichols, Gregory. “A Simple Model for Predicting Two-Year Risk of Diabetes Development in Individuals with Prediabetes.” The Permanente Journal, vol. 22, no. 17, 2018, doi:10.7812/tpp/17-050.

10. Cahn, Avivit, et al. “Prediction of Progression from Pre-Diabetes to Diabetes: Development and Validation of a Machine Learning Model.” Diabetes/Metabolism Research and Reviews, vol. 36, no. 2, 2020, doi:10.1002/dmrr.3252.