

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

"CORRELACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y RESULTADO DE PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA CON 75 GR, EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE PADECER DIABETES MELLITUS TIPO 2".

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. BLANCA ESTHELA ANTOLÍN LÓPEZ

ASESOR:

DRA. MARÍA DE LOS ANGELES TAPIA GONZÁLEZ



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. JESUS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA".

DR. MANUEL DE JESUS VADILLO BUENFIL
JEFE DEL DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DRA. BLANCA ESTHELA ANTOLIN LOPEZ
RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA".

NÚMERO DE REGISTRO.

R-2011-3501-29

INDICE

I. TITULO -----	1
II. FIRMAS DE AUTORIZACION -----	2
III. INDICE -----	3
IV. RESUMEN -----	4
V. ABSTRACT-----	5
VI. ANTECEDENTES -----	6
VII. MATERIAL Y METODOS -----	14
VIII. RESULTADOS -----	16
IX. DISCUSION -----	23
X. CONCLUSIONES -----	25
XI. BIBLIOGRAFIA.-----	26

RESUMEN

CORRELACION ENTRE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y RESULTADO DE PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA CON 75 GR, EN PACIENTES CON ALTO RIESGO DE PADECER DIABETES MELLITUS TIPO 2.

OBJETIVOS: Determinar la proporción de pacientes en donde existe correlación de hemoglobina glucosilada A1c con resultados de prueba de tolerancia oral a la glucosa. Determinar las características demográficas de cada grupo: género, edad, índice de masa corporal, perfil de lípidos e insulina.

MATERIAL Y METODOS: *Estudio* retrospectivo, analítico, transversal y observacional, realizado en pacientes que acudieron al Servicio de Consulta Externa del Departamento Clínico de Endocrinología del Centro Medico Nacional “La Raza” del IMSS. Se incluyeron a pacientes de 18 a 70 años de edad, con factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 que fueron sometidos a prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr. y determinación hemoglobina glucosilada A1c. Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva, coeficiente de correlación de Spearman, empleando el programa informático SPSS-17. Se determinó la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud de las pruebas diagnósticas.

RESULTADOS: Se identificaron a 83 pacientes; 83% mujeres y 17% hombres. La prevalencia de diabetes fue de 8.43% mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa y de 20.48 % tomando el criterio de hemoglobina glucosilada. La prevalencia de intolerancia a carbohidratos y resultado normal tras prueba de reto fue de 33.74% y 57.83% respectivamente. Tomando el criterio de hemoglobina glucosilada, un 79.52% de pacientes se encontraron en riesgo de diabetes. La sensibilidad y especificidad de la PTOG y Hb A1c fueron de 80%, 96%, 71.43% y 84.21% respectivamente. Se mostró una escasa correlación entre las pruebas. Así como entre estas y el perfil de lípidos, insulina e índice de masa corporal.

CONCLUSIONES: La prevalencia de diabetes tras prueba de tolerancia oral a la glucosa fue 2.27% menor a la estimada a nivel nacional, tomando el valor de hemoglobina como criterio diagnóstico la prevalencia se duplica. En nuestro medio la prueba de tolerancia oral a la glucosa continua siendo la herramienta diagnóstica más útil para diabetes, reservando la determinación de hemoglobina glucosilada como prueba confirmatoria en el caso de que haya limitantes para la realización o interpretación de la prueba de reto pancreático.

Palabras clave: *Diabetes mellitus, prueba de tolerancia oral a la glucosa, hemoglobina glucosilada.*

SUMMARY

OBJECTIVES: To determine the proportion of patients where there is correlation between hemoglobin A1c test and oral tolerance test. Determine the demographic characteristics of each group: gender, age, body mass index, lipid profile and insulin.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, analytical, transversal and observational study of patients who attended the outpatient clinic of the Clinical Department of Endocrinology, National Medical Center "La Raza" IMSS. We included patients 18 to 70 years old with risk factors for type 2 diabetes mellitus who underwent oral tolerance test with 75 gr glucose and glycosylated hemoglobin A1c determination. The results were analyzed with descriptive statistics, Spearman correlation coefficient, using the SPSS-17. We determined the sensitivity, specificity and likelihood ratios of diagnostic tests.

RESULTS: We identified 83 patients, 83% female and 17% male. The prevalence of diabetes was 8.43% by oral tolerance test glucose and 20.48% using the criterion of glycosylated hemoglobin. The prevalence of carbohydrate intolerance and normal result after challenge test was 33.74% and 57.83% respectively. Taking the criterion of glycosylated hemoglobin, a 79.52% of patients were at risk of diabetes. The sensitivity and specificity of the OGTT and HbA1c were 80%, 96%, 71.43% and 84.21% respectively. He was a weak correlation between tests. And between these and the lipid profile, insulin and body mass index.

CONCLUSIONS: The prevalence of diabetes after OGTT glucose tolerance was 2.27% lower than estimated at the national level, taking the value of hemoglobin as a diagnostic criterion prevalence doubles. In our setting tolerance test Oral glucose remains the most useful diagnostic tool for diabetes, reserving the determination of glycated hemoglobin as a confirmatory test in the case of limiting the execution or interpretation of the pancreatic challenge test.

Keywords: Diabetes mellitus, oral tolerance test glucose, glycated hemoglobin

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico heterogéneo, caracterizado por hiperglucemia, en el cual participan factores genéticos, diferencias raciales y de grupos étnicos. Su prevalencia se incrementa con la edad, sedentarismo, obesidad y con una distribución de grasa predominantemente abdominal (1).

Se ha estimado que a nivel mundial la diabetes afecta a más de 194 millones de personas y se espera que alcance los 333 millones en 2025. México ocupa el 9° lugar de diabetes en el mundo. La población de personas con diabetes fluctúa entre los 6.5 y los 10 millones: Prevalencia Nacional de 10.7% en personas entre 20 y 69 años, y en el grupo de 50 a 59 años dicha proporción llegó a 13.5%, 14.2% en mujeres y 12.7% en hombres. De esta población, 2 millones de personas no han sido diagnosticadas. Para el 2025 se calcula que en nuestro país tendremos una incidencia de 400 mil casos. En cuanto a mortalidad 13 de cada 100 muertes son provocadas por la diabetes, el grupo de edad con mayor mortalidad se ubica entre los 40 y los 55 años (2,3).

La hiperglucemia crónica esta asociada a disfunción y falla de varios órganos. La severidad de la anormalidad metabólica puede progresar, sufrir regresión o permanecer estable, dependiendo de lo extenso y severidad de los procesos metabólicos destructivos (4).

El Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus recomienda realizar pruebas de detección de diabetes mellitus en individuos mayores de 45 años de edad y de resultar negativas, repetirla cada 3 años y de forma más temprana o más frecuente para aquellos individuos que tengan una o más de las siguientes características: obesidad, un familiar de primer grado con diabetes, pertenencia a un grupo étnico de alto riesgo, antecedente diabetes gestacional y/o que hayan tenido producto macrosómico, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, prueba previa de glucosa alterada de ayuno o de intolerancia a la glucosa (5).

El síndrome metabólico, una constelación de factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares, predispone a diabetes mellitus tipo 2 (6). La presencia de prediabetes, definida como la determinación de glucosa alterada de ayuno o de intolerancia a la glucosa y diferentes grados de sensibilidad a la insulina, incrementa a corto plazo el riesgo absoluto de diabetes mellitus tipo 2 de 3 a 10 veces (7).

La resistencia a la insulina, uno de los principales componentes del síndrome metabólico, es una condición que tiene un origen tanto genético como defectos metabólicos adquiridos, en donde la respuesta de la hormona insulina en los tejidos diana se encuentra disminuida (8).

La resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2, se encuentran comúnmente asociadas a la denomina “tríada dislipidémica”, caracterizada por elevación de triglicéridos, descenso de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), un incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (9).

De acuerdo a lo observado en *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (10), aquellos individuos que habían progresado desde resistentes a insulina a diabéticos, tenían en ambos géneros mediciones más altas de triglicéridos en aproximadamente 60 mg/dL y de colesterol HDL 5 mg/dL menos en hombres y de 10 mg/dL menos en mujeres comparados con individuos de la misma edad no diabéticos. Los hombres diabéticos comparados con los que no lo eran, tuvieron un 50 vs 25% de partículas LDL tipo B pequeñas, mientras que las mujeres diabéticas comparadas con las no diabéticas se determinaron en 36 vs 6% respectivamente.

La obesidad, es reconocida como un significativo factor de riesgo para desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. El índice cintura/cadera es un predictor independiente para diabetes mellitus en hombres y mujeres. En el estudio denominado *The Nurse's Health Study*, que incluyó a más de 84,000 enfermeras seguidas por 16 años, el sobrepeso y la obesidad fue el predictor más importante para diabetes mellitus. El riesgo de desarrollo de diabetes se incremento 20.1 veces con un índice de masa corporal de 30.0 a 34.9 kg/m² y

más de 38 veces, con un índice de masa corporal de ≥ 35.0 kg/m² (12). En un estudio de cohorte realizado en Estados Unidos se observó, que el riesgo de diabetes mellitus se incrementó en un 9% por cada kilogramo de peso ganado en el reporte realizado de forma individual, y en un 4.5% por cada kilogramo de peso ganado en la media grupal (11).

De acuerdo al *The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*, la prevalencia de diabetes en hombres de 25 a 54 años de edad con un índice de masa corporal de 30.0 a 34.9 kg/m² fue 10.1 veces mayor que en hombres con peso normal (12).

Previo al año de 1979, había al menos 6 diferentes criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus. Con estos una persona podría reunir criterios para diagnóstico de diabetes mellitus, por una o más pruebas pero no para otra. Estos criterios se fundamentaron en métodos estadísticos para definir niveles anormales o altos de glucosa (13).

En 1979 “The National Diabetes Data Group”(14) establecieron los criterios diagnósticos para diabetes mellitus mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr. los cuales fueron modificados un año después por la Organización Mundial de la Salud (15). Estos criterios fueron seleccionados basados en los resultados de tres estudios prospectivos, en los cuales 1,213 sujetos sin retinopatía diabética fueron sometidos a una prueba de tolerancia oral a la glucosa y fueron seguidos de 3 a 8 años. Del total, 77 de ellos desarrollaron retinopatía diabética, por lo que basados en los valores de glucosa a las 2 horas de 200 mg/dL de estos individuos fue que se estableció la prueba y este nivel de corte como criterio diagnóstico. Se incluyó también un grupo intermedio, clasificado como intolerante a la glucosa.

La prueba de tolerancia oral a la glucosa considerada como la prueba de oro para el diagnóstico de diabetes mellitus, resultó una herramienta epidemiológica útil para determinar la prevalencia de la enfermedad, sin embargo dentro de sus limitaciones se encuentra que es poco reproducible, el paciente debe permanecer en ayuno y posteriormente ser sometido a un estrés no fisiológico y esperar dos horas antes de que la prueba concluya, además de ser susceptible a modificación posterior a cambios al estilo de vida (16,17).

En 1997, el *Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes* (18) re-examinó las bases para el diagnóstico de diabetes, fundamentó su abordaje en la observación de los niveles de glucosa y la presencia de complicaciones a largo plazo. Además de resumir datos que contradecían la hipótesis generalizada hasta entonces de que la prueba de tolerancia oral a la glucosa era el estándar de oro para diagnóstico de diabetes. Se examinaron datos de tres estudios epidemiológicos; emplearon la asociación entre retinopatía diabética y mediciones de glucosa plasmática de ayuno, glucosa tras prueba de tolerancia oral a la glucosa y hemoglobina glucosilada A1c. Los estudios demostraron niveles de glucosa debajo de los cuales había una pequeña prevalencia de retinopatía y niveles sobre los cuales la prevalencia de retinopatía se incrementaba con un aparente patrón lineal. Una de las dificultades de este abordaje es que existen diferentes valores de glucosa para las diversas complicaciones, además de que el nivel de corte de glucosa plasmática de ayuno que definía diabetes (126 mg/dl) no era perfectamente concordante con el valor de ≥ 200 mg/dl tras prueba de tolerancia oral a la glucosa. Recomendó también que el nivel de glucosa plasmática de ayuno más que la determinación de glucosa 2 horas después de carga oral de glucosa fuera la prueba diagnóstica preferida para diabetes. Aunque consideró la determinación de hemoglobina glucosilada como herramienta diagnóstica útil, no aprobó su uso debido sobre todo a la ausencia de métodos estandarizados para su medición. Además en ese mismo reporte se introdujo el término de glucosa alterada de ayuno (19).

La acumulación de productos glucosilados y la consecuente modificación estructural de la matriz extracelular, se reconoce como el mayor factor patogénico de las complicaciones microvasculares y por tanto su acumulación se correlaciona con el desarrollo de complicaciones funcionales de la diabetes (20).

La hemoglobina glucosilada A1c, el menor de los componentes, pero el más abundante de la hemoglobina, resulta de un proceso irreversible postransduccional, no enzimático, concentración sustrato-dependiente, de la combinación del grupo aldehído de la glucosa u otras hexosas con la cadena amino terminal de valina de la hemoglobina. El promedio de glucosa sanguínea

de los pasados 1, 2 y 3 meses contribuyen al 50%, 40% y 10% del resultado final de hemoglobina glucosilada respectivamente (22). Es por tanto considerado como un marcador confiable de la exposición global a glucosa y de su consecuencia directa, una excesiva tasa de glucosilación. Además es un integrador tanto de los niveles de glucosa de ayuno como posprandial (21).

En el reporte de Comité de 1997 (22), se señaló que la prevalencia de retinopatía se incrementa sustancialmente con niveles de hemoglobina glucosilada con valores entre 6% y 7%. Un análisis más reciente derivado de *DETECT-2* (23) examinó la asociación entre hemoglobina glucosilada y retinopatía, mostrando que en las diversas poblaciones analizadas se establece que el nivel de hemoglobina glucosilada que se asocia con un incremento moderado de prevalencia de retinopatía fue $\geq 6.5\%$, justificando este punto de corte para el diagnóstico de diabetes.

Comparado con la medición de glucosa en suero de ayuno la determinación de hemoglobina glucosilada A1c ofrece las siguientes ventajas: menor variabilidad biológica dentro del mismo sujeto (Variación día a día $< 2\%$ para A1c y de 12-15% para glucosa plasmática de ayuno), menor inestabilidad pre-analítica, clínicamente más conveniente ya que no requiere preparación del paciente, relativamente no afectada por condiciones agudas del sujeto, técnica sencilla de recolección de muestra. Por lo anterior se considera un índice biológico más estable (24,25).

De los diferentes sistemas de medición de hemoglobina glucosilada A1c, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés), es el método más comúnmente empleado ya que ofrece la más alta reproductibilidad y precisión, y no se ve afectada por las variantes de hemoglobina (26).

Entre las limitantes de la medición de hemoglobina glucosilada para diagnóstico de diabetes mellitus se describen tanto condiciones del paciente, como falta de instrumentación y métodos estandarizados para su medición. Los diferentes componentes de la hemoglobina interfieren con algunos métodos de análisis, así como cualquier condición que afecte el recambio de glóbulos rojos. Otros factores descritos son; el aparente incremento de los niveles de

hemoglobina glucosilada asociado con la edad, así como disparidades raciales cuya etiología y significado clínico aún no se han establecido claramente (27).

Un meta-análisis realizado en 1996 por Peters y cols. sugirieron que una única medición de hemoglobina glucosilada puede ser empleada en lugar de la prueba de tolerancia oral a la glucosa. En su análisis concluyeron una medición de hemoglobina glucosilada de 7% para diagnóstico de diabetes mellitus.

Zhang y cols.(28), realizaron un análisis sistemático de 16 estudios para identificar a personas de alto riesgo para desarrollo de diabetes mellitus examinando rangos de hemoglobina glucosilada concluyendo que: 1) El riesgo de diabetes incidental se incrementa considerablemente con mediciones de hemoglobina glucosilada A1c de 5.0 a 6.5%. 2) Determinaciones de hemoglobina glucosilada de 6.0 a 6.5% estaba asociado con un 25 a 50% de incidencia a 5 años de diabetes. 3) Hemoglobina glucosilada entre 5.5 a 6.0% se asoció con una incidencia a 5 años de diabetes de 9 a 25%. 4) Rangos de hemoglobina glucosilada de 5.0 a 5.5% estuvo asociado con una incidencia relativa similar a aquellos con menos de 5% de A1c, pero la incidencia absoluta a 5 años fue menor a 9%.

De los resultados de dos estudios: *The Meta-Analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin* y del *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*, Davidson y cols. en el año 2000, realizaron un análisis de la distribución de mediciones de hemoglobina glucosilada en individuos a los que se les realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas, para identificar a aquellos con niveles normales versus valores elevados de hemoglobina glucosilada. Los resultados fueron que 2/3 de los pacientes con concentraciones de glucosa tras prueba de tolerancia oral entre 200-239 mg/dl, tuvieron valores normales de hemoglobina glucosilada (Limite superior normal definido como +2 desviaciones estándar del promedio). Mientras que un 60-80% de aquellos con glucosa mayor a 240 mg/dl tras prueba de tolerancia tuvieron niveles elevados de hemoglobina glucosilada. Concluyendo que la determinación de hemoglobina glucosilada es la herramienta que refleja de forma más precisa los niveles de glucosa a largo plazo.

En el estudio realizado en el año 2000 por Raman y cols. que incluyó a 135 pacientes: 100 de ellos pertenecientes a grupo de alto riesgo y 35 controles. El objetivo fue determinar la mejor prueba de escrutinio para el diagnóstico de diabetes mellitus; prueba de tolerancia oral a la glucosa o hemoglobina glucosilada. Los criterios para definir diabetes fueron los sugeridos por la Organización Mundial de la Salud de 1980 para prueba de tolerancia oral a la glucosa y un valor de hemoglobina glucosilada medida mediante cromatografía $\geq 7\%$. Los resultados fueron que 17% de los pacientes fueron diabéticos mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa y 49% mediante el criterio de hemoglobina glucosilada. La sensibilidad y especificidad de la prueba de tolerancia oral a la glucosa y de la hemoglobina glucosilada fue de 24.5%, 90.2%, 89.5%, 56.6% respectivamente. La conclusión fue que la determinación de hemoglobina glucosilada es más sensible que la prueba de tolerancia oral a la glucosa, pero carece de especificidad. Mientras que la prueba de tolerancia oral a la glucosa es más específica. En su estudio sugieren que en pacientes de alto riesgo, la prueba de escrutinio es la determinación de hemoglobina glucosilada y la prueba confirmatoria para diagnóstico de diabetes mellitus será la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Los criterios actuales para definir diabetes mellitus se establecen de acuerdo a los sugeridos por la Asociación Americana de Diabetes: glucosa plasmática de ayuno mayor o igual a 126 mg/dl. (7.0 mmol/L) ó síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y disminución inexplicable de peso) y una glucosa plasmática casual mayor o igual a 200 mg/dl (11.1 mmol/L) ó la presencia de glucosa plasmática mayor o igual a 200 mg/dl dos horas después de una curva de tolerancia a la glucosa con 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua. Más recientemente y derivado del análisis de los diversos estudios se estableció que la determinación de hemoglobina glucosilada puede ser empleada como prueba diagnóstica de diabetes en individuos con factores de riesgo, así como para identificar a aquellos con un alto riesgo de desarrollo de diabetes en el futuro. Se definió un nivel de hemoglobina glucosilada igual o mayor a 6.5% como diagnóstica de diabetes mellitus., punto de corte que, al igual que la prueba de tolerancia oral a la glucosa esta asociado a la presencia y prevalencia de retinopatía diabética. En este reporte, se estableció que la

hemoglobina glucosilada como prueba diagnóstica, debía ser determinada con el empleo de un método certificado por el *Programa Nacional de Estandarización de glucohemoglobina* o mediante la prueba de referencia del DCCT (29). En este reporte se hace la acotación de que a pesar de las ventajas de la determinación de hemoglobina glucosilada, su empleo debe ser contrapunteado con sus limitantes y considera la necesidad de futuras investigaciones con las diferentes pruebas diagnósticas. Consideran que la decisión acerca de cual criterio diagnóstico emplear, depende del contexto clínico del paciente, la disponibilidad de las pruebas y el juicio medico, enfatizando como lo más importante *“Realizar la prueba diagnóstica, cuando este indicada”*.

MATERIALES Y METODOS

Se trato de un estudio observacional, transversal, analítico, retrospectivo, realizado a pacientes que acudieron al servicio de Consulta Externa del Departamento Clínico de Endocrinología en la Unidad Medica de Alta Especialidad Centro Medico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social dentro del periodo comprendido de enero de 2006 a febrero de 2011. Se incluyeron pacientes entre los 18 y 70 años de edad que presentaron factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2. Se excluyeron a aquellos con diagnóstico ya establecido de diabetes mellitus o que hayan recibido tratamiento con sensibilizadores de insulina, agentes orales y/o insulina, así como a aquellos con datos incompletos ya sea en expediente físico y/o electrónico, se encuentren incompletos.

El objetivo primario fue determinar la proporción de pacientes en donde existe correlación de hemoglobina glucosilada A1c con los resultados de prueba de tolerancia oral a la glucosa ya sea: prueba normal, glucosa alterada de ayuno, intolerancia a carbohidratos o diabetes mellitus.

Los resultados secundarios fueron determinar las características demográficas de cada grupo: género, edad, índice de masa corporal, perfil de lípidos e insulina.

Se registraron los resultados de las muestras sanguíneas obtenidas y analizadas en el laboratorio central del Centro Hospitalario; Hemoglobina glucosilada A1 c medida mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (Programa D-10TM certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program). Glucosa plasmática mediante método de hexocinasa/G-6-PDH. La medición cuantitativa de insulina fue determinado

mediante analizador immulite® 2000 por ensayo inmunométrico por quimioluminiscencia.

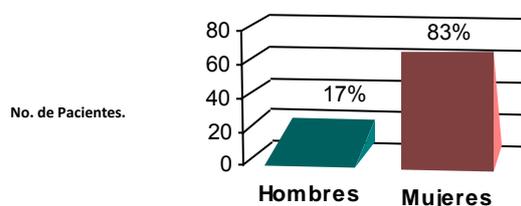
Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva, medidas de tendencia central y porcentajes, para evaluar la correlación entre las variables, se realizó análisis estadístico mediante coeficiente de correlación de Spearman. Además se determinó la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud de ambas pruebas diagnósticas. Para el cálculo se empleó el programa informático SPSS-17.

RESULTADOS

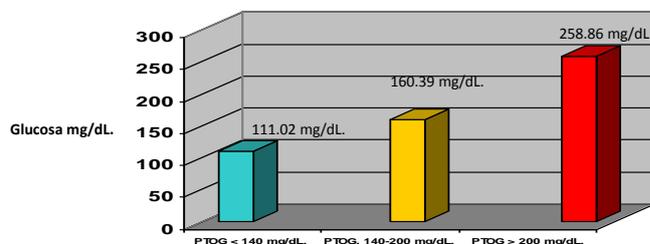
De 244 expedientes clínicos analizados en nuestro hospital, se identificaron a 83 pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 que cumplieron con criterios de inclusión para el estudio.

Del total de los pacientes, 69 fueron mujeres (83%) y 14 hombres (17%) (Gráfica 1). El promedio de glucosa de la prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr. para aquellos con prueba normal fue de 111.02 mg/dL. de 160.39 mg/dL. en quienes el resultado fue de intolerancia a carbohidratos y de 258.86 mg/dL. para resultado de prueba de diabetes mellitus (Gráfica 2). El promedio de hemoglobina glucosilada A1c para el grupo con determinaciones entre 5.0-6.5 % fue de 5.72 %. para aquellos del grupo de hemoglobina glucosilada A1c >6.5 % el promedio fue de 7.04 %. Ninguno de los pacientes examinados tuvo hemoglobina glucosilada < 5.0 % (Gráfica 3).

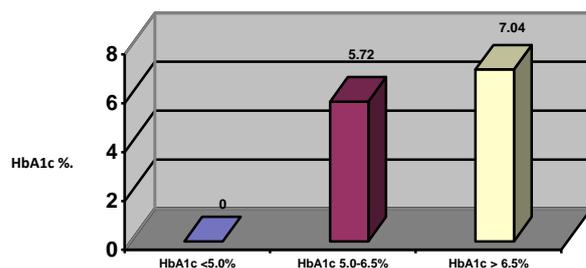
Gráfica 1: Género de los pacientes incluidos (porcentajes).



Gráfica 2: Promedio de glucosa de los pacientes incluidos.

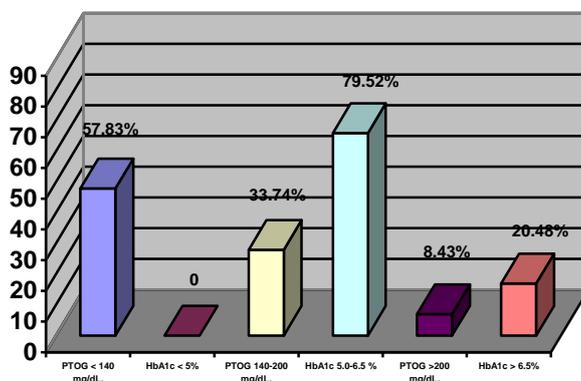


Gráfica 3: Promedio de hemoglobina glucosilada A1c de los pacientes incluidos.

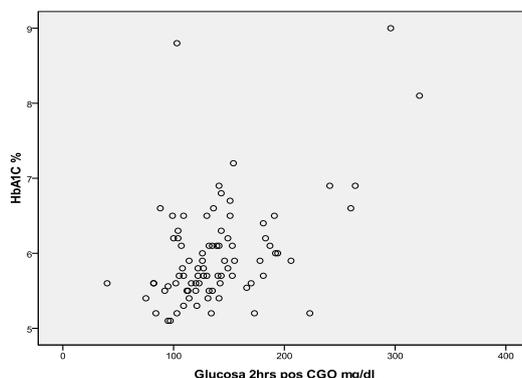


La prevalencia de diabetes, intolerancia a carbohidratos y resultado normal tras prueba de tolerancia oral a la glucosa fue de 8.43%, 33.74% y 57.83% respectivamente. Tomando el criterio de hemoglobina glucosilada, la prevalencia de diabetes fue de 20.48% y de 79.52% para intolerancia a carbohidratos, ningún paciente tuvo una hemoglobina glucosilada dentro de valor normal (Gráfica 4). El coeficiente de correlación entre las pruebas fue de 0.392, mostrando escasa correlación entre las pruebas (Gráfica 5).

Grafica 4: Prevalencia de diabetes mellitus, intolerancia a carbohidratos y tolerancia normal.



Grafica 5. Coeficiente de correlación entre hemoglobina glucosilada A1c y prueba de tolerancia oral a la glucosa.



Por grupo de edad, los que mostraron la más alta prevalencia para tolerancia normal, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus posterior a prueba de tolerancia oral a la glucosa, fueron para los primeros dos, el grupo de edad entre 31-40 años con un 29.17% y 35.71% respectivamente, mientras que para el tercero fue el grupo entre 21-30 años con un 42.86%. La mayor prevalencia por grupo etario para hemoglobina glucosilada A1c entre 5.0-6.5 % y > 6.5% se observó entre los 31-40 años con un 30.3% y 31.42% respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación por grupos de edad, PTOG y HbA1c.

Grupo de edad (Años).	PTOG < 140 mg/dL.		HbA1c < 5%.		PTOG 140-200 mg/dL.		HbA1c 5-6.5%.		PTOG ≥ 200 mg/dL.		HbA1c ≥ 6.5 %	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
10-20	3	6.25	-	-	-	-	3	4.55	-	-	-	-
21-30	13	27.08	-	-	4	14.29	16	24.24	3	42.86	4	23.53
31-40	14	29.17	-	-	10	35.71	20	30.3	1	14.29	5	29.42
41-50	12	25.0	-	-	7	25.0	15	22.73	-	-	4	23.53
51-60	4	8.33	-	-	7	25.0	10	15.15	1	14.28	2	11.76
61-70.	2	4.17	-	-	-	-	2	3.03	2	28.58	2	11.76
Total	48	57.83	-	-	28	33.74	66	79.52	7	8.43	17	20.48

PTOG: Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa, HbA1c: Hemoglobina glucosilada A1c.

En el género masculino, el 44 % de los participantes con tolerancia normal a la glucosa se encontraban entre los 21-30 años de edad, dentro del mismo grupo etario pero con un 60% a aquellos con intolerancia a carbohidratos. Ninguno se diagnosticó con diabetes posterior a prueba de tolerancia oral a la glucosa. Un 38 % de los participantes que tuvieron valor de hemoglobina glucosilada entre 5.0-6.5 % tenía entre 31-40 años de edad. Un solo hombre entre 31-40 años de edad se diagnosticó con diabetes empleando el criterio de hemoglobina glucosilada (Tabla 2).

Tabla 2. PTOG, HbA1c entre pacientes hombres de diferentes grupos de edad.

Grupo de edad (Años).	PTOG < 140 mg/dL.		HbA1c < 5%.		PTOG 140-200 mg/dL.		HbA1c 5-6.5%.		PTOG ≥ 200 mg/dL.		HbA1c ≥ 6.5 %	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
10-20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21-30	4	44.44	-	-	-	-	4	30.77	-	-	-	-
31-40	3	33.34	-	-	3	60.0	5	38.47	-	-	1	100
41-50	1	11.11	-	-	1	20.0	2	15.38	-	-	-	-
51-60	-	-	-	-	1	20.0	1	7.69	-	-	-	-
61-70.	1	11.11	-	-	-	-	1	7.69	-	-	-	-
Total	9	64.28	-	-	5	35.72	13	92.86	-	-	1	7.14

PTOG: Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa, HbA1c: Hemoglobina glucosilada A1c.

En el género femenino, la mayor prevalencia para tolerancia normal a la glucosa con el mismo porcentaje (28.21%) se encontró entre los 31-40 y 41-50 años de edad. Se observó que para intolerancia a carbohidratos el grupo comprendió entre los 31-40 años tuvo el mayor porcentaje de pacientes con 30.43 %. El 42.87 % de sujetos diabéticos tenían entre 21-30 años de edad (Tabla 3). Las pacientes con mayor riesgo de diabetes mediante determinación de HbA1c se encontraban en el grupo de 31-40 años de edad (28.30 %). Mientras que las pacientes con prueba positiva para diabetes con un 25 % se encontró entre los 21-50 y 41-50 años de edad (Tabla 3).

Tabla 3. PTOG, HbA1c entre pacientes mujeres de diferentes grupos de edad

Grupo de edad (Años).	PTOG <140mg/dL.		HbA1c < 5%.		PTOG 140-200 mg/dL.		HbA1c 5-6.5%.		PTOG ≥ 200 mg/dL.		HbA1c ≥ 6.5 %	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
10-20	3	7.69	-	-	-	-	3	5.67	-	-	-	-
21-30	9	23.07	-	-	4	17.39	12	22.64	3	42.87	4	25.0
31-40	11	28.21	-	-	7	30.43	15	28.3	1	14.28	4	25.0
41-50	11	28.21	-	-	6	26.09	13	24.52	-	-	4	25.0
51-60	4	10.26	-	-	6	26.09	9	16.98	1	14.28	2	12.5
61-70.	1	2.56	-	-	-	-	1	1.89	2	28.57	2	12.5
Total	39	56.52	-	-	23	33.33	53	76.81	7	10.15	16	23.19

PTOG: Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa, HbA1c: Hemoglobina glucosilada A1c.

En todas las pruebas, el mayor porcentaje de pacientes tuvieron determinaciones de colesterol total menor a 200 mg/dL. El 71.42% y el 52.94% de pacientes con prueba positiva para diabetes (Prueba de tolerancia oral a la glucosa y hemoglobina glucosilada respectivamente) tuvieron colesterol LDL menor a 100 mg/dL. También el mayor número de pacientes en todas las pruebas tuvieron determinación de colesterol HDL menor a 40 mg/dL. El 42.86% y el 52.95% de pacientes con prueba positiva para diabetes tanto por prueba de tolerancia oral a la glucosa y mediante hemoglobina glucosilada reportaron valor de triglicéridos menores a 150 mg/dL. el 46.62% de pacientes con intolerancia a carbohidratos tras prueba de tolerancia tuvieron triglicéridos entre 200-499 mg/dL. (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de PTOG, HbA1c con perfil de lípidos.

Lípidos. mg/dL.	PTOG. < 140 mg/dl.		HbA1c < 5%.		PTOG 140-200 mg/dL.		HbA1c 5.0-6.5 %		PTOG > 200 mg/dL.		HbA1c. > 6.5%.	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
C-T.												
< 200.	33	68.75	-	-	19	67.85	45	68.18	6	85.71	11	64.71
200-239.	12	25	-	-	4	14.29	15	22.73	-	-	2	11.77
≥240.	3	6.25	-	-	5	17.86	6	9.09	1	14.29	4	23.52
C-LDL.												
< 100.	20	41.67	-	-	10	35.71	25	37.88	5	71.42	9	52.94
100-129.	21	43.75	-	-	10	35.71	29	43.94	1	14.29	4	23.54
130-159.	5	10.42	-	-	4	14.29	8	12.12	1	14.29	2	11.76
160-189.	2	4.16	-	-	4	14.29	4	6.06	-	-	2	11.76
≥ 190.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-HDL.												
< 40.	29	60.42	-	-	14	50	39	59.10	6	85.72	10	58.83
40-59	17	35.42	-	-	14	50	26	39.39	-	-	5	29.41
≥ 60.	2	4.16	-	-	-	-	1	1.51	1	14.28	2	11.76
Triglicéridos.												
< 150.	20	41.67	-	-	8	28.58	22	33.33	3	42.86	9	52.95
150-199.	16	33.33	-	-	7	25.00	23	34.85	2	28.57	2	11.76
200-499.	9	18.75	-	-	13	46.42	19	28.79	2	28.57	5	29.41
≥ 500.	3	6.25	-	-	-	-	2	3.03	-	-	1	5.88
Total.	48	57.83	-	-	28	33.74	66	79.52	7	8.43	17	20.48

PTOG: Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa, HbA1c: Hemoglobina glucosilada A1c, C-T: Colesterol total, C-LDL (Colesterol-Low Density Lipoprotein): Colesterol de Lipoproteínas de baja Densidad, C-HDL (Colesterol-High Density Lipoprotein): Colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidad.

En cuanto a índice de masa corporal y resultados de prueba de tolerancia oral a la glucosa y de hemoglobina glucosilada A1c, se observó que

para todas las categorías, el mayor porcentaje se sujetos tuvo un índice de masa corporal $>40 \text{ Kg/m}^2$. Seguido de los pacientes con sobrepeso (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación de PTOG , HbA1c e índice de masa corporal.

IMC. Kg/m ²	PTOG. < 140 mg/dl.		HbA1c < 5%.		PTOG 140-200 mg/dL.		HbA1c 5.0-6.5 %		PTOG > 200 mg/dL.		HbA1c. > 6.5%.	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
< 18.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18.5-24.9	2	4.17	-	-	-	-	2	3.03	-	-	-	-
25-29.9	10	20.83	-	-	7	25.0	13	19.69	-	-	4	23.53
30-34.9	8	16.67	-	-	6	21.43	11	16.67	1	14.29	4	23.53
35-39.9	6	12.5	-	-	4	14.29	10	15.15	1	14.29	1	5.89
> 40.	22	45.83	-	-	11	39.28	30	45.46	5	71.42	8	47.05
Total	48	57.83	-	-	28	33.74	66	79.52	7	8.43	17	20.48

PTOG: Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa, HbA1c: Hemoglobina glucosilada A1c, IMC: Índice de Masa Corporal.

La media de insulina de los pacientes analizados fue de 17.77 mUI/mL.; por tanto todos fueron clasificados con resistencia a la insulina (Tabla 6 y 7).

Tabla 6. Comparación de PTOG con valores de insulina de ayuno.

Categoría.	No.	Media de Insulina (uUI/mL)
PTOG <140 mg/dL.	48	17.86
PTOG 140-200 mg/dL.	28	15.13
PTOG >200 mg/dL.	7	23.61
Total.	83	17.77

Tabla 7. Comparación de Hemoglobina Glucosilada A1c con valores de insulina de ayuno.

Categoría.	No.	Media de Insulina (uUI/mL)
HbA1c < 5 %	-	-
HbA1c 5-6.5 %	66	15.53
HbA1c > 6.5 %	17	26.45
Total	83	17.77

PTOG: Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa, Hb A1c:Hemoglobina glucosilada A1c.

El coeficiente de correlación descritos en la tabla 8, denotan que al menos en nuestro estudio existe un escaso-mala asociación entre las variables.

Tabla 8: Correlaciones entre las pruebas.

PRUEBA DIAGNOSTICA VARIABLE.	COLESTEROL TOTAL.	COLESTEROL-LDL.	COLESTEROL HDL.	TRIGLICERIDOS.	INSULINA.	INDICE DE MASA CORPORAL.
PTOG.	0.124	0.049	0.096	0.141	0.153	0.080
HbA1c.	0.048	-0.079	0.039	0.068	0.211	0.093

PTOG: Prueba de Tolerancia Oral a la glucosa con 75 gr. HbA1c: Hemoglobina glucosilada A1c.

La sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las pruebas para diagnóstico de diabetes mellitus se presentan como sigue (Tabla 9). Para la hemoglobina glucosilada A1c la razón de verosimilitud positiva fue de 4.524 , la razón de verosimilitud negativa fue de 33.9%. Para la prueba de tolerancia oral a la glucosa la razón de verosimilitud positiva se calculo en 20.80, la negativa fue de 20.8%.

Tabla 9: Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las pruebas.

CRITERIO DIAGNOSTICO.	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD.	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO.
Hb A1c.	71.43%	84.21%	29.41%	95.52%
PTOG.	80.0%	96%	57.14%	98.68%

HbA1c: Hemoglobina glucosilada A1c, PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa.

DISCUSION

Con el incremento global de la prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 se ha visto una enorme necesidad del surgimiento de nuevas estrategias con un enfoque multidisciplinario para prevenir, diagnosticar y atender oportunamente a pacientes con alto riesgo de sufrir diabetes. Un abordaje enfocado en grupos de alto riesgo sería más costo efectivo comparado con un abordaje basado en la población.

En México la prevalencia de diabetes se ha estimado en 10.7% para personas entre 20 y 69 años de edad y de 13.5 % en el grupo de 50 a 59 años. En cuanto a genero se estimo un 14.2% en mujeres y 12.7% en hombres.^{2'3}. Nosotros encontramos una prevalencia de diabetes de 8.43% mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa y de 20.48 % tomando el criterio de hemoglobina glucosilada. Observamos mayor prevalencia de diabetes en mujeres, sin embargo no se detecto ningún hombre diabético tras prueba de reto.

En el grupo de edad entre los 21-70 años observamos la prevalencia de diabetes fue de 8.43 % mediante prueba de tolerancia oral la glucosa y de 20.48% por hemoglobina glucosilada A1c. Considerando el estándar de oro diagnóstico resulta menor a la estimada a nivel nacional.

En nuestro estudio la prevalencia de tolerancia normal e intolerancia a carbohidratos fue de 57.83 % y 33.74 % respectivamente, mientras que fue de 79.52% para aquellos con Hb A1c dentro de valor considerado de riesgo para diabetes.

En nuestro país el 48.4% de loa adultos entre los 20 y 49 años de edad que viven en zonas urbanas tiene colesterol HDI < 35 mg/dl. El 42.3% tienen concentraciones elevadas de triglicéridos y el 27% colesterol total mayor a 200 mg/dl, prevalencia que es mayor en sujetos con diabetes mellitus³¹. Nosotros encontramos que en todos los resultados de las pruebas el mayor porcentaje de sujetos tuvieron determinación de colesterol HDL menores a 40 mg/dL. Sin embargo la mayor proporción de pacientes tuvieron determinaciones de colesterol total y de C-LDL considerados dentro de valor normal. El 42.86 % y

el 52.95% de pacientes con prueba positiva para diabetes por prueba de tolerancia oral a la glucosa y mediante hemoglobina glucosilada respectivamente, reportaron valor de triglicéridos menores a 150 mg/dL. El 46.62% de pacientes con intolerancia a carbohidratos tras prueba de tolerancia tuvieron triglicéridos entre 200-499 mg/dL.

El 85% de los diabéticos en México presentan obesidad o sobrepeso. De un 15-25% de los sujetos con diabetes, tienen un índice de masa corporal mayor a 35 kg/m².³ En nuestro estudio y debido a las características de los sujetos de estudio, el 100% de los pacientes diabéticos mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa eran obesos, de estos el 71.42% tuvieron un índice de masa corporal mayor a 40 kg/m². Aquellos cuya hemoglobina glucosilada se determinó $\geq 6.5\%$, 76.47% tuvieron obesidad y 23.53% sobrepeso.

La sensibilidad de la hemoglobina glucosilada A1c para detectar diabetes mellitus fue de 71.43% y la especificidad de 84.21%. Así, la hemoglobina glucosilada fue anormal en un 71.43% de los casos con diabetes mellitus y normal en un 84.21% de los casos que presentaron finalmente otras patologías. Esto significa que un 28.57% de los pacientes diabéticos tenían hemoglobina glucosilada normal. De acuerdo a los valores predictivos obtenidos, un 29.41% de los pacientes con hemoglobina glucosilada anormal finalmente se confirmó el diagnóstico de diabetes mellitus, mientras que de los que no se detectó hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$ un 95.52% efectivamente no padecían diabetes. Estos resultados son similares a los reportados por Raman y colaboradores.¹⁷ De acuerdo a los resultados de razón de verosimilitudes encontramos que ante una hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$ es, por lo tanto 4.5 veces más probable en un paciente diabético que en otro que no lo es.

Continuamos considerando que la prueba de tolerancia oral a la glucosa continua siendo en método diagnóstico de oro, reservando la determinación de hemoglobina glucosilada para casos en los que exista duda diagnóstica debido a interferencia en la interpretación y/o realización de la prueba de reto. Aunque la correlación de las pruebas fue escasa no contamos con el nivel de acuerdo o concordancia.

CONCLUSIONES

La prevalencia de diabetes tras prueba de tolerancia oral a la glucosa fue 2.27 puntos porcentuales menor a la estimada a nivel nacional, sin embargo tomando el valor de hemoglobina glucosilada como prueba diagnóstica la prevalencia se duplica.

El principal diagnóstico encontrado tras prueba de reto fue de tolerancia normal a la glucosa, mientras que de acuerdo al valor de hemoglobina glucosilada, la mayor proporción de pacientes se clasificaron como de riesgo incrementado de diabetes.

El coeficiente de correlación entre ambas pruebas diagnósticas es débil, y con escasa correlación entre estas y el perfil de lípidos, insulina e índice de masa corporal.

Al menos en nuestro medio la prueba de tolerancia oral a la glucosa continua siendo la herramienta diagnóstica más útil tanto para escrutinio como confirmatoria para diabetes, reservando la determinación de hemoglobina glucosilada como prueba confirmatoria en el caso de que haya limitantes para la realización o interpretación de la prueba de reto pancreático.

Dentro de las limitantes del estudio se encuentra su diseño retrospectivo y el tamaño muestral. Se requieren estudios prospectivos experimentales para lograr un mayor peso en los estudios derivados de este trabajo.

La información provista en el presente trabajo puede ser útil para considerar estrategias diagnósticas más costo-efectivas en aquellos pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus, con el objetivo de un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para evitar la aparición y/o progresión de complicaciones inherentes a la diabetes.

BIBLIOGRAFIA.

1. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Position Statement.* Diabetes Care, 2010; 33: S1: 62-69.
2. Arredondo. *Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle income countries: the mexican cas.* Diabetes Care. 2004; 27 (1).
3. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, Sepúlveda J. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006.* Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
4. Deshpande A.D, Harris-Hayes M, Schootman M. *Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications.* Physical Therapy, 2008; 88 (11): 1254-1264.
5. Burant C.F. *Medical Management of Type 2 Diabetes.* 6 ed. American Diabetes Association, 2008;1-15.
6. Kilpatrick E.S, Rigby A.S, Atkin S.L:*Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Complication Risk in Type 1 Diabetes.* Diabetes Care, 2007; 30:707–712.
7. *Diagnosis and Management of Prediabetes in the Continuum of Hyperglycemia-When Do the Risks of Diabetes Begin?.* Prediabetes Consensus Statement. Endocr Pract, 2008; 14(7): 933-946.
8. Lann D, LeRoith D. *Insulin Resistance as the Underlying Cause for the Metabolic Syndrome.* Med Clin N Am, 2007; 91: 1063-1077.
9. Smith D.A. *Treatment of the Dyslipidemia of Insulin Resistance.* Med clin N Am, 2007; 91: 1185-1210.
10. UK Prospective Diabetes Study. *Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex.* Diabetes Care, 1997; 20(11): 1683-7.
11. Maggio C.A, Pi-Sunyer F.X. *Obesity and type 2 diabetes.* Endocrinol Metab Clin N Am, 2003; 32: 805-822.
12. Ford E.S, Williamson D.F, Liu S. *Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults.* Am J Epidemiol, 1997; 146: 214-22.
13. Davidson M.B, Schriger D.L, Peters A.L, Lorber B. *Revisiting the Oral Glucose Tolerance Test Criterion for the Diagnosis of Diabetes.* J Gen Inter Med, 2000; 15:551-555.
14. National Diabetes Data Group. *Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance,* 1979; Diabetes 28: 1039-57.
15. World Health Organization. *World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Repor.* Geneva, Zwitterland. World Health Organization; Technical Report, 1980: 646.

16. Raman P.G, Maitra S. *A Comparative Study of Oral Glucose Tolerance Test and Glycated Haemoglobin in High Risk Patients For Diabetes Mellitus*. Int. J. Diab. Dev. Countries, 2000; 20: 23-27.
17. William H. Herman, Stefan S. Fajans. *Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes Practical considerations*. Pol Arch Med Wewn, 2010; 120 (1-2): 37-41.
18. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification on Diabetes Mellitus*. Diabetes care, 1997; 20:1183-1197.
19. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: *Follow-up report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus*. Diabetes care, 2003; 26:3160-3167.
20. Mc Call A.L, Kovatchev B.P. *A Clinician's Perspective on Mathematical Analysis of Glycemic Variability and Modeling in Diabetes Mellitus*. J. Diabetes Sci Technol, 2009; 1; 3(1): 3-11.
21. Rohlfing C, Wiedmeyer H.M, Little R, Grotz V.L, Tennill A, England J, Madsen R, Goldstein D. *Biological Variation of Glycohemoglobin*. Clin Chem, 2002; 48: 1116-1118.
22. Monnier L, Colette C. *Glycemic Variability: Should we and can we prevent it?*. Diabetes Care, 2008; 31 (2): S150-154.
23. Colaguri S, Borch-Johnsen K. *DETECT-2: Early Detection of type 2 Diabetes and IGT*. Diabetes Voice, 2003; 48: 11-13.
24. Chandalia H.B, Krishnaswamy. *Glycated hemoglobin*. Current Science, 2002; 83 (12): 1522-1532.
25. Ollerton R.L, Olayle R, Ahmed K, Dunstan F.D, Luzio SD, Owens D.R, *Day-to-day Variability of Fasting Plasma Glucose in Newly Diagnosed type 2 Diabetic Subjets*. Diabetes Care, 1999; 22; 394-398.
26. Ferri S, Kim S, Tsugawa W, Sode K. *Review of Fructosyl Amino Acid Oxidase Engineering Research: A Glimpse into the Future of Hemoglobin a1c Biosensing*. Journal of Diabetes Science and Technology, 2009; 3:585-592.
27. The International Expert Committee: *Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes*. Diabetes Care, 2009; 32:1327-1334.
28. Zhang X, Gregg E.W, Williamson D.F, Barker L. E, Mlis W.T, Bullard K. M, Imperatore G, Williams D.E, Albright A.L. *A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review*. Diabetes Care, 2010; 33: 1665-1673.
29. *Standars of Medical Care in Diabetes: Position Statement*. Diabetes Care, 2012; 35: S1: 64-71.