

论著

糖尿病前期与心血管疾病和全因死亡相关性的
系统回顾和荟萃分析

Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and
all cause mortality: systematic review and meta-analysis

来源: BMJ 2016;355:i5953. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5953>

摘要

目的 评估不同定义下的糖尿病前期状态与心血管疾病及全因死亡的相关性。

设计 基于前瞻性队列研究的荟萃分析。

数据来源 来自PubMed、Embase和谷歌学术的相关研究。

纳入标准 来自普通人群的前瞻性队列研究,且该研究需报告在校正多种其他危险因素后,糖尿病前期人群发生复合心血管事件、冠心病、卒中或全因死亡的相对风险(*RR*)和95%可信区间(*CI*)。

评估方法 两位研究者分别根据预定的纳入标准进行筛查和选择合适研究数据。糖尿病前期的定义包括:(1)美国糖尿病协会(ADA)定义的空腹血糖受损(IFG-ADA,空腹血糖5.6~6.9 mmol/L);(2)世界卫生组织(WHO)定义的空腹血糖受损(IFG-WHO,空腹血糖6.1~6.9 mmol/L);(3)糖耐量异常(IGT,口服葡萄糖耐量试验2小时血糖7.8~11.0 mmol/L);(4)ADA定义的糖化血红蛋白(HbA_{1c})轻度升高:39~47 mmol/mol (5.7%~6.4%);或(5)英国国家健康与临床优选研究所(NICE)定义的HbA_{1c}轻度升高:42~47 mmol/mol (6.0%~6.4%)。分别从纳入分析的研究中提取以上不同定义下糖尿病前期状态相关的全因死亡和心血管风险进行分析。

结果 最终纳入53项前瞻性队列研究,共1 611 339个个体的数据进行分析。中位随访时间为9.5年。与正常血糖人群相比,糖尿病前期(包括IFG-ADA、IFG-WHO、IGT)增加复合心血管疾病(*RR*值分别为IFG-ADA 1.13、IFG-WHO 1.26、和IGT 1.30)、冠心病(*RR*值分别为1.10、1.18和1.10)、卒中(*RR*值分别为1.06、1.17和1.06)或者全因死亡风险(*RR*分别为1.13、1.13和1.32)。HbA_{1c}轻度升高(39~47 mmol/mol

或42~47 mmol/mol)与复合心血管疾病风险(*RR*值分别为1.21和1.25)和冠心病风险(*RR*值分别为1.15和1.28)增加有关,但不增加卒中和全因死亡风险。

结论 IGT、IFG或HbA_{1c}轻度升高等糖尿病前期状态均与心血管疾病风险增加相关。当患者空腹血糖浓度在5.6 mmol/L或HbA_{1c}在39 mmol/mol以上时,健康风险可能已经开始升高。

本领域已经明确

- 糖尿病前期,包括空腹血糖受损、糖耐量异常和糖化血红蛋白轻度升高非常常见。
- 不同指南间对空腹血糖受损和糖化血红蛋白轻度升高的界点存在争议。
- 既往关于糖尿病前期与全因死亡和心血管事件相关性的研究结果不一致。

本研究的新发现

- 糖尿病前期,包括空腹血糖受损、糖耐量异常均增加心血管事件和全因死亡风险。
- 空腹血糖在5.6 mmol/L以上时,就已经存在心血管健康风险。
- 糖化血红蛋白轻度升高,增加了复合心血管事件和冠心病的发生风险。
- 生活方式干预是糖尿病前期的治疗基石。

前言

糖尿病前期是指个体的血糖水平高于正常状态,但又尚未达到糖尿病诊断标准的阶段,主要包括糖耐量异常

(IGT)和空腹血糖受损(IFG)¹。尽管目前IGT的定义较为一致(口服葡萄糖耐量试验2小时血糖7.8~11.0 mmol/L),但IFG的界点却仍有争议。世界卫生组织(WHO)²对IFG的诊断标准为空腹血糖值6.1~6.9 mmol/L,而2003年美国糖尿病协会(ADA)指南³则推荐将IFG界点定为5.6~6.9 mmol/L。ADA推荐的IFG界点并没有得到其他国际性指南的采纳⁴⁻⁵。主要原因在于很多学者认为,ADA指南降低了IFG的诊断界点,这一改变同时显著扩大了糖尿病前期人群的比例,然而是否与临床并发症,特别是心血管疾病和全因死亡风险相关并不明确⁶⁻⁷。有部分队列研究发现,2003年ADA指南定义下的IFG人群,已经出现了心血管疾病风险的增加⁸⁻⁹,然而这一结果并没有在其他的队列研究中得到证实¹⁰⁻¹²。之前发表的几项荟萃分析的结果也不一致¹³⁻¹⁵,主要原因可能与纳入分析的研究标准和终点事件不同有关。此外,ADA还建议将糖化血红蛋白(HbA_{1c})_{在39~47 mmol/mol (5.7%~6.4%)}作为糖尿病前期诊断的另一标准,然而英国国家健康与临床优选研究所(NICE)¹⁶和国际专家委员会¹⁷则建议将HbA_{1c}在42~47 mmol/L (6.0%~6.4%)的范围定义为糖尿病前期。不管界点如何,采用HbA_{1c}定义下的糖尿病前期与心血管疾病风险的相关性也尚未明确。

基于以上争议,我们旨在通过对来自于普通人群的前瞻性队列研究进行荟萃分析,评价不同定义下糖尿病前期与复合心血管疾病、冠心病、卒中和全因死亡的相关性。

资料与方法

检索策略和纳入标准

本检索策略根据“流行病学中观察性研究的荟萃分析指南”(Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology, MOOSE)制定实施¹⁸。在线检索范围包括PubMed、Embase和谷歌学术等数据库,检索时间截至2016年7月31日。检索词包括:“blood glucose”“hyperglycaemia”“impaired fasting glucose”“impaired glucose intolerance”“prediabetes”“prediabetic state”“borderline diabetes”“higher risk of diabetes”“high risk of diabetes”“hemoglobin A_{1c}”“HbA_{1c}”“cardiovascular disease”“cardiovascular event”“cardiocerebrovascular disease”“cerebrovascular disease”“cerebrovascular disorder”“cerebrovascular attack”“stroke”“cerebral infarction”“coronary artery disease”“coronary heart disease”“ischemic heart disease”“myocardial infarction”“mortality”“death”和“risk”。研究者同时手工检索了相关文章的参考文献和指南,以期获得更多的相关文献。此外,限制检索范围在人类的研究。完整的检索策略详见在线附件1。

本研究的纳入标准为:(1)前瞻性队列研究且测定入组时血糖和其他心血管病危险因素;(2)所有参与者≥18岁;(3)报告了校正多种其他危险因素后,糖尿病前期与正常血

糖者相比,发生复合心血管事件(包括了冠心病、卒中和其他类型的心血管事件)、冠心病、卒中和全因死亡的相对风险(RR)和95%可信区间(CI)。

糖尿病前期的定义包括:(1)ADA定义下的IFG(IFG-ADA,空腹血糖5.6~6.9 mmol/L)²;(2)WHO定义下的IFG(IFG-WHO,空腹血糖6.1~6.9 mmol/L)³;(3)IGT(口服葡萄糖耐量试验时2小时血糖7.8~11.0 mmol/L)²;(4)ADA定义下的HbA_{1c}轻度升高(HbA_{1c}-ADA,39~47 mmol/mol)³;或(5)NICE推荐的HbA_{1c}轻度升高(HbA_{1c}-NICE,42~47 mmol/mol)¹⁶。

排除标准包括:(1)纳入的人群均基于某一特定危险因素或临床特征,如心血管疾病史、高血压病或慢性肾病等;(2)没有校正其他心血管危险因素。如有多篇文章来自同一队列研究,则仅入选最新发表的数据进行分析。

由于IFG、IGT及HbA_{1c}升高的病理生理机制和潜在相关的心血管危险因素并不相同¹⁹⁻²⁰,我们进一步排除了只将以上3种情况混合进行分析,而没有进行分别独立分析的研究数据。但由于IFG同时合并有IGT的人群进展为临床显性糖尿病的风险明显升高²¹,因此我们也将IFG合并有IGT的人群作为一个独立的分类进行分析。

数据提取和质量评估

2名研究者独立采用上述检索策略进行检索,并根据入选标准纳入研究。确定纳入研究后,用专门预制的表格提取以下信息:研究名称;种族;样本量;性别比例;平均年龄;随访时间;校正的混淆因素以及终点事件等。

对每项研究的质量评估采用Newcastle-Ottawa队列研究质量评价量表²²。该量表包括以下标准:(1)研究人群的选择性(4项条目,每条最高评1分);(2)可比性(一项条目,最高评2分);(3)暴露/结局的评估(3项条目,每条最高评1分)。得分≥7分的研究评价为优良,4~6分的研究评价为一般,少于4分的研究则评价为差²³⁻²⁴。此外,我们也依据研究的校正因素评价该研究是否充分校正了混淆因素(最少校正了以下6项中的5项则评价为充分校正:年龄、性别、高血压或血压水平或降压药物使用、体质指数或反映超重/肥胖的其他指标;胆固醇和吸烟)。

统计分析

本研究中评估的一级终点事件为与正常血糖相比,不同定义下糖尿病前期状态的复合心血管事件和全因死亡风险,二级终点事件为冠心病和卒中风险。并根据性别(男vs.女)、种族(亚洲人vs.非亚洲人)、参与者年龄(入选时平均年龄<55岁vs.≥55岁)、是否可能纳入了潜在的糖尿病患者(是vs.否)、随访时间(<10年vs.≥10年)、是否排除基线心血管疾病(是vs.否)和是否充分校正其他危险因素(是vs.否)等特征对一级终点进行亚组分析。此外,对于复合心血管事件,我们还就事件终点(心血管事件发生率vs.死亡率)进行了亚组分析,采用 χ^2 检验进行亚组间差异分析²⁵。

我们提取了每个研究中多重校正后糖尿病前期全因死亡和心血管事件的 RR 和 $95\%CI$,并对其做对数转换后计算相应的标准误(SE),采用倒方差法,利用 $\log RR$ 和 SE 进行计算得出合并后的 RR 和 $95\%CI$ 。有的研究仅报告了优势比(OR),则依据如下公式: $RR=OR/[(1-p_{ref})+(p_{ref}\times OR)]$,将其换算为 RR 再进一步纳入荟萃分析, p_{ref} 是指该研究对照组中事件的发生率²⁶。

我们使用 Q 统计量(Q statistic)对研究间的异质性进行评价。当 $P_{Q\text{ statistic}}\geq 0.10$ 时,认为纳入分析的研究间存在显著异质性。由于考虑到临床异质性的不可避免(如研究人群特征、随访时间、校正因素等方面的不同),即使研究间不存在显著的统计异质性,我们也采用DerSimonian-Laird随机效应模型进行分析。实际上,当纳入的研究间不存在统计异质性时,随机效应模型和固定效应模型的分析结果是一样的。然而,当研究间存在显著统计异质性时,随机效应模型的结果则更为保守²⁷。为了进一步确认结果的可靠性,我们在森林图中同时列出了随机效应模型和固定效应模型的分析结果。

我们采用漏斗图、Egger和Begg检验等方法检测潜在发表偏倚的可能。另外,通过每次排除一个研究后重新合并 RR 值等方法进行敏感性分析。所有统计分析均采用RevMan 5.3和Stata 12.0进行。

结果

检索结果和纳入研究特征

初步检索得到26 568篇文献,通过阅读文献摘要,剔除不相关文章后,仔细阅读其余216篇文献全文,最终入选53项前瞻性队列研究^{8-12,28-75},共对1 611 339名参与者进行分析(图1)。在

所有纳入研究中,共有25、35、24和18项研究分别报告了全因死亡、复合心血管事件、冠心病和卒中风险的相关数据。

所有纳入分析的研究均来自普通人群,9项研究仅入选男性人群,其余研究男女均入选。随访时间为5.1~20年,中位随访时间9.5年。纳入研究的基线特征详见在线附件2之表A。根据预定质量评分标准,45项研究质量为良,8项研究质量为一般(在线附件2之表B)。33项研究充分校正了其他危险因素,而20项研究没有充分校正其他危险因素(在线附件2之表C)。

一项研究仅报道了口服葡萄糖耐量试验中2小时血糖,而没有检测空腹血糖²⁸,因此该研究可能纳入了部分空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L的糖尿病患者。28项研究仅检测了空腹血糖而没有进行口服葡萄糖耐量试验,因此这些研究可能纳入了部分2小时血糖 ≥ 11.1 mmol/L的糖尿病患者。

糖尿病前期与全因死亡的相关性

有25项研究报告了糖尿病前期与全因死亡的相关性。使用随机效应模型进行合并 RR 。在校正相关危险因素后,糖尿病前期与全因死亡的相关性如下(图2):IFG-ADA(RR 1.13, $95\%CI$ 1.02~1.25)、IFG-WHO(RR 1.13, $95\%CI$ 1.05~1.21)、IGT(RR 1.32, $95\%CI$ 1.23~1.40)。但当使用 HbA_{1c} 作为糖尿病前期标准时,全因死亡风险均未达到统计学差异(HbA_{1c} 39~47 mmol/mol: RR 0.97, $95\%CI$ 0.88~1.07; HbA_{1c} 42~47 mmol/mol: RR 1.21, $95\%CI$ 0.95~1.56)。仅有一项研究报告了当IFG-ADA合并IGT时,全因死亡风险没有增加(RR 1.03, $95\%CI$ 0.75~1.42)⁴⁸。未发现有研究报告IFG-WHO合并IGT时的全因死亡风险。不同类型糖尿病前期的全因死亡风险比较分析发现,IGT人群的全因死亡风险显著高于其他类型的糖尿病前期人群($P<0.001$)。

糖尿病前期与复合心血管事件的相关性

有35项研究报告了糖尿病前期与复合心血管事件的相关性。各纳入研究中对复合心血管事件的定义详见在线附件2之表D。使用随机效应模型进行 RR 合并,结果提示糖尿病前期显著增加复合心血管事件的风险(图3):IFG-ADA(RR 1.13, $95\%CI$ 1.05~1.21)、IFG-WHO(RR 1.26, $95\%CI$ 1.12~1.41)、IGT(RR 1.30, $95\%CI$ 1.19~1.42)、 HbA_{1c} 39~47 mmol/mol(RR 1.21, $95\%CI$ 1.01~1.44)、 HbA_{1c} 42~47 mmol/mol(RR 1.25, $95\%CI$ 1.01~1.55)。不同类型糖尿病前期的复合心血管疾病风险差异无统计学意义($P=0.16$)。没有研究报告了IFG(包括IFG-ADA或IFG-WHO)合并IGT人群复合心血管事件风险。

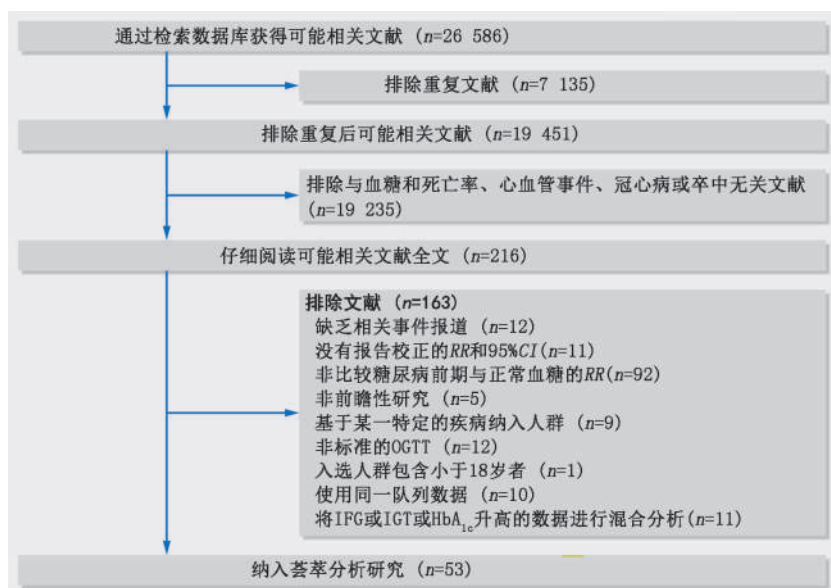


图1 文献纳入和排除流程图; RR :相对风险, CI :可信区间,OGTT:口服葡萄糖耐量试验,IFG:空腹血糖,IGT:糖耐量异常, HbA_{1c} :糖化血红蛋白

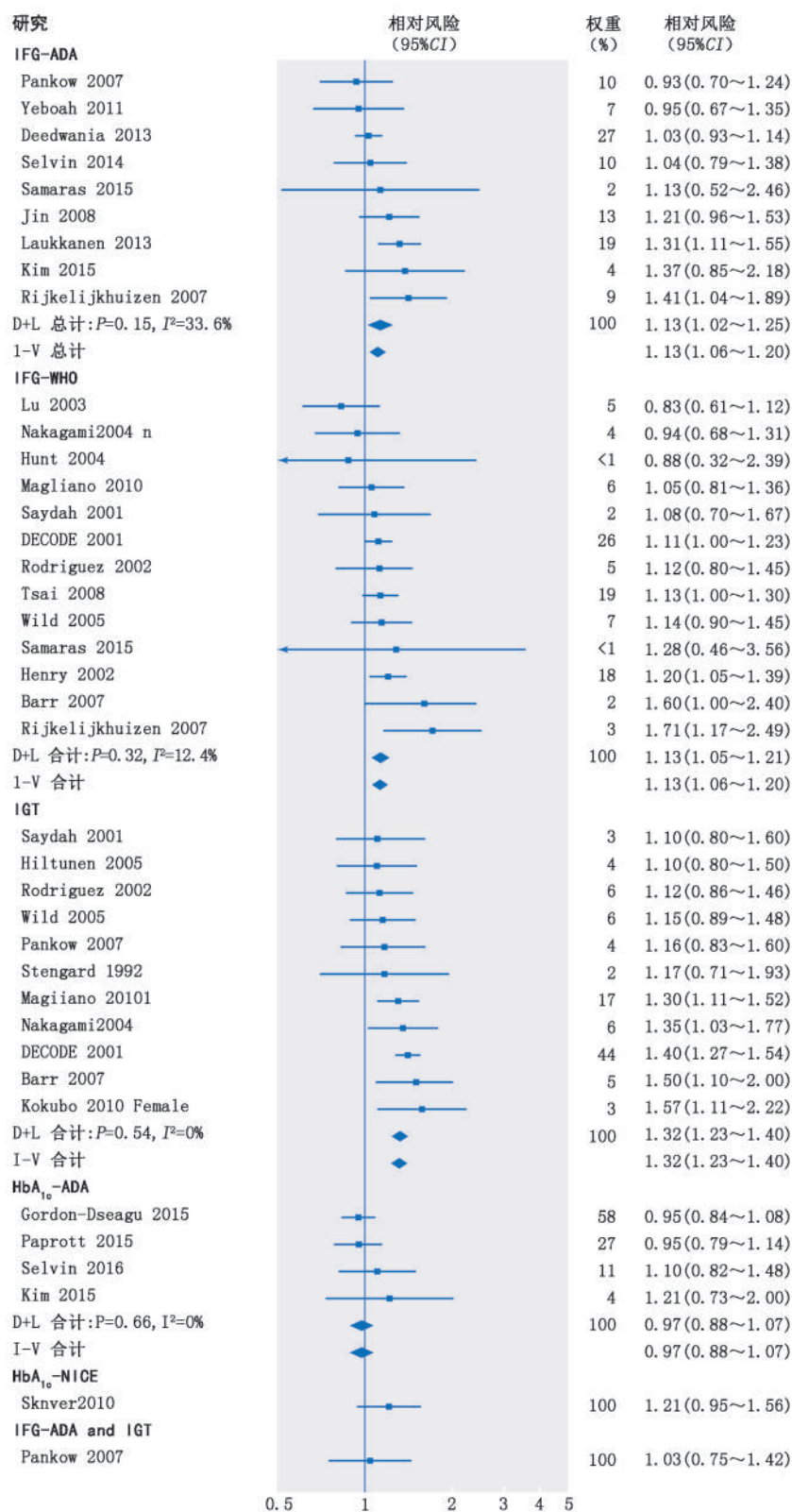


图2 糖尿病前期与全因死亡相对风险的荟萃分析

D+L: DerSimonian-Laird 随机效应模型; HbA_{1c}-ADA: ADA指南中糖化血红蛋白定义的糖尿病前期(39~47 mmol/mol); HbA_{1c}-NICE: NICE指南中糖化血红蛋白定义的糖尿病前期(42~47 mmol/mol); IFG-ADA: ADA指南中IFG标准(空腹血糖5.6~6.9 mmol/L); IFG-WHO: WHO指南中IFG标准(空腹血糖6.1~6.9 mmol/L); IGT: 糖耐量异常; I-V: 倒方差法固定效应模型

糖尿病前期与冠心病的相关性

有24项研究报告了糖尿病前期与冠心病风险的相关性。与复合心血管疾病相似,糖尿病前期显著增加冠心病的风险(图4): IFG-ADA(RR 1.10, 95% CI 1.04~1.16)、IFG-WHO(RR 1.18, 95% CI 1.08~1.28)、IGT(RR 1.20, 95% CI 1.0~1.44)、HbA_{1c} 39~47 mmol/mol (RR 1.15, 95% CI 1.01~1.33)、HbA_{1c} 42~47 mmol/mol (RR 1.28, 95% CI 1.03~1.59)。有2项研究报告了IFG-ADA合并IGT人群的冠心病风险,但两者合并分析结果并没有达到统计学意义(RR 0.93, 95% CI 0.70~1.25)。没有研究报告IFG-WHO合并IGT的冠心病风险。不同类型糖尿病前期的冠心病风险差异无统计学意义($P=0.36$)。

糖尿病前期与卒中的相关性

有18项研究报告了糖尿病前期与卒中风险的相关性。荟萃分析结果提示,在校正多重危险因素后,IFG-ADA (RR 1.06, 95% CI 1.01~1.11)、IFG-WHO (RR 1.17, 95% CI 1.09~1.25)、IGT (RR 1.20, 95% CI 1.0~1.45)均显著增加卒中的发生风险。然而,依据HbA_{1c}水平而诊断的糖尿病前期,不管是ADA标准(RR 1.05, 95% CI 0.81~1.35),还是NICE标准(RR 1.33, 95% CI 0.89~1.99),与卒中风险的相关性均未达到统计学意义(图5)。不同类型糖尿病前期的卒中风险差异无统计学意义($P=0.64$)。没有研究报告了IFG(包括IFG-ADA或IFG-WHO)合并IGT的人群的卒中风险。

敏感性分析和亚组分析

采用漏斗图分析(在线附件3)和Begg或Egger检验等均未发现明显发表偏倚(均 $P>0.1$)。在敏感性分析中,无论是通过转换随机效应模型与固定效应模型,糖尿病前期与终点事件的相关性均无明显改变。此外,由于吸烟是心血管疾病最重要的混淆因素,我们进一步只对校正了吸烟的研究进行分析,结果发现IFG-ADA、IFG-WHO、IGT、HbA_{1c} 39~47 mmol/mol或42~47 mmol/mol等定义下的糖尿病前期均与复合心血管事件风险显著相关(在线附件4之图A)。而针对全因

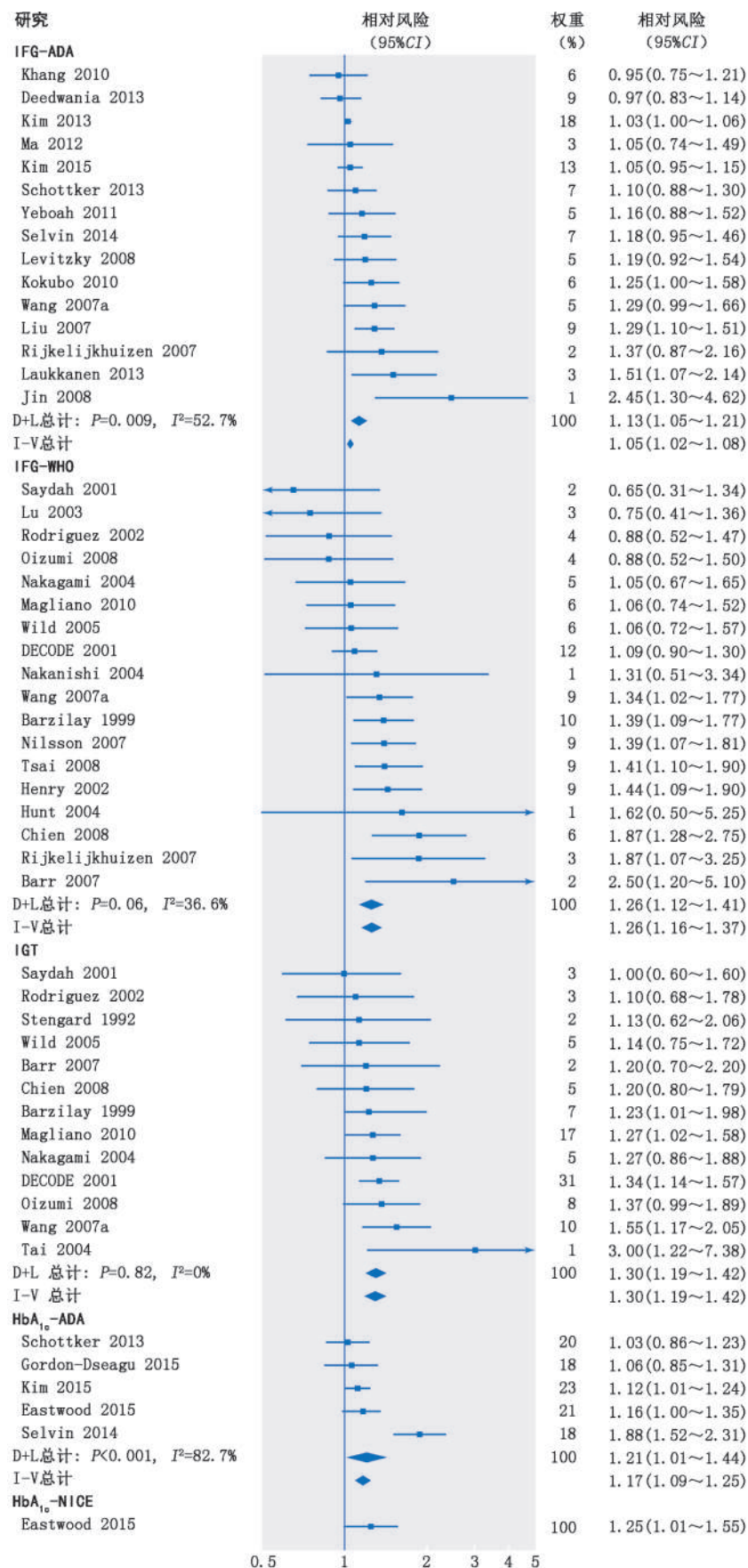


图3 糖尿病前期与复合心血管疾病风险的荟萃分析

D+L: DerSimonian-Laird 随机效应模型; HbA_{1c}-ADA: ADA指南中糖化血红蛋白定义的糖尿病前期(39~47 mmol/mol); HbA_{1c}-NICE: NICE指南中糖化血红蛋白定义的糖尿病前期(42~47 mmol/mol); IFG-ADA: ADA指南中IFG标准(空腹血糖5.6~6.9 mmol/L); IFG-WHO: WHO指南中IFG标准(空腹血糖6.1~6.9 mmol/L); IGT: 糖耐量异常; I-V: 倒方差法固定效应模型

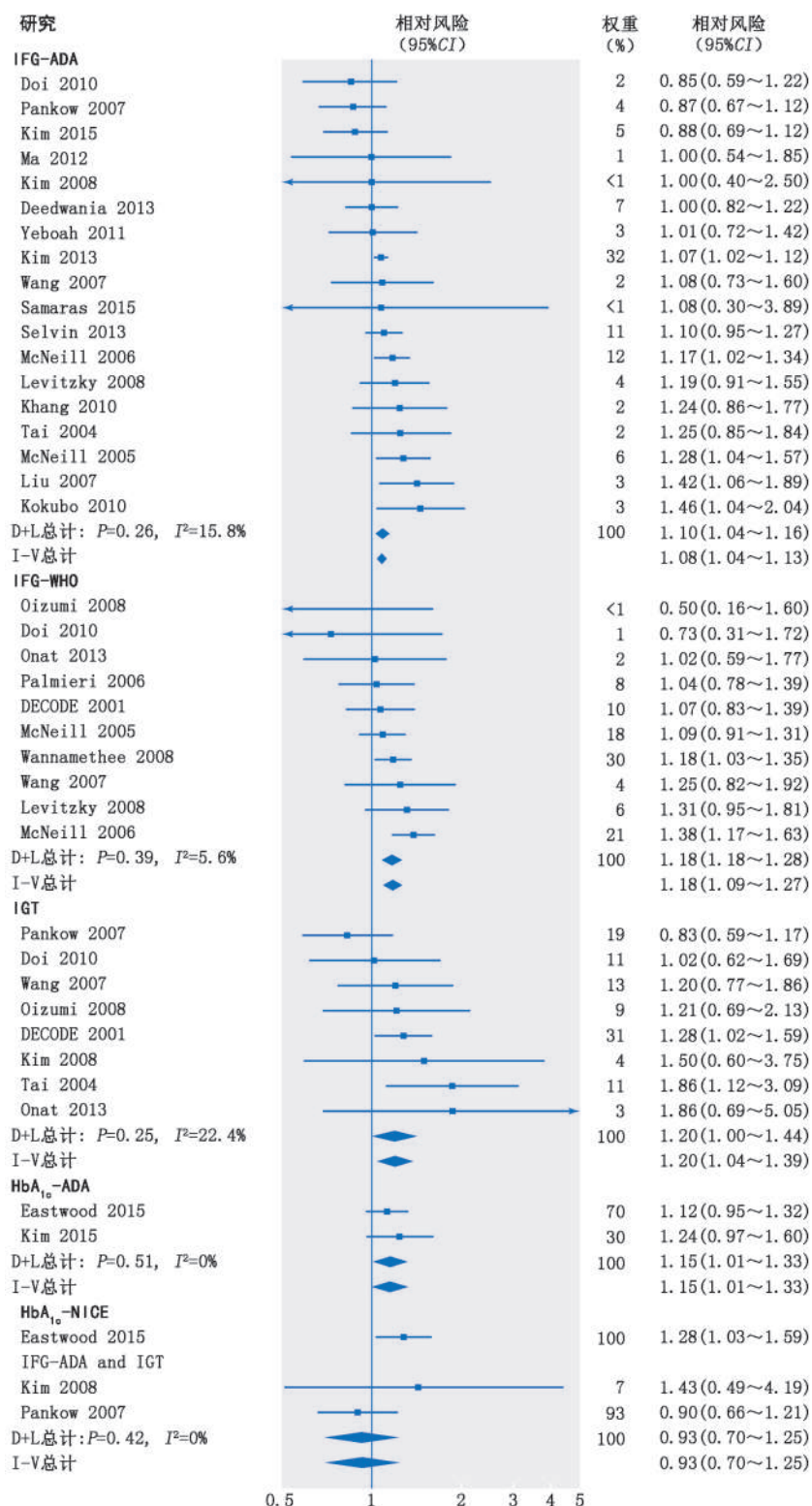


图4 糖尿病前期与冠心病风险的荟萃分析

D+L: DerSimonian-Laird 随机效应模型; HbA_{1c}-ADA: ADA指南中糖化血红蛋白定义的糖尿病前期(39~47 mmol/mol); HbA_{1c}-NICE: NICE指南中糖化血红蛋白定义的糖尿病前期(42~47 mmol/mol); IFG-ADA: ADA指南中IFG标准(空腹血糖5.6~6.9 mmol/L); IFG-WHO: WHO指南中IFG标准(空腹血糖6.1~6.9 mmol/L); IGT: 糖耐量异常; I-V: 倒方差法固定效应模型

死亡的敏感性分析则发现,在排除了没有校正吸烟的研究后,IFG-WHO仍显著增加全因死亡风险,而使用随机效应模型分析时,IFG-ADA与全因死亡的相关性没有达到统计学差异(RR 1.09, 95% CI 0.97~1.22),尽管在固定效应模型分析下,其结果达到了统计学意义(RR 1.08, 95% CI 1.0~1.17)(在线附件4之图B)。

在线附件2之表E和表F总结了IFG-ADA、IFG-WHO和IGT等糖尿病前期状态与全因死亡和复合心血管事件相关性的亚组分析结果。结果发现,IFG-WHO和IGT各亚组间的差异比较没有显著异质性(所有 $P \geq 0.05$)。而在IFG-ADA的亚组分析中,我们发现,全因死亡风险增加仅在年龄<55岁以下的人群出现,而 ≥ 55 岁的人群则未达到统计学意义(亚组间差异性比较 $P=0.009$)。这也是本研究中唯一有差异的亚组间比较。由于研究数量的限制,我们没有对其他定义的糖尿病前期状态的相关风险进行亚组分析。

讨论

主要发现

本研究结果提示糖尿病前期,不管是IFG,还是IGT,均显著增加了复合心血管事件、冠心病、卒中和全因死亡风险的发生。更为重要的是,这种风险在空腹血糖5.6 mmol/L以上(即目前ADA指南³推荐的IFG界点)已经开始增加。此外,依据HbA_{1c}诊断的糖尿病前期,不管是ADA指南标准³的39~47 mmol/mol,还是NICE指南¹⁶的42~47 mmol/mol,均已经显著增加复合心血管事件和冠心病的发生风险。

本研究的长处和不足之处

本研究入选人群样本高达1 611 339名,所有纳入分析的研究均来自普通人群,且校正多重心血管危险因素。这些研究特点能尽可能的减少偏倚的发生,增加本研究结果的可信度。但是,本研究也存在一些不足之处。首先,糖尿病前期个体更容易进展为2型糖尿病,但纳入荟萃分析的多数研究并没有对后续随访过程中血糖状态和治疗进行校正。因此,本研究

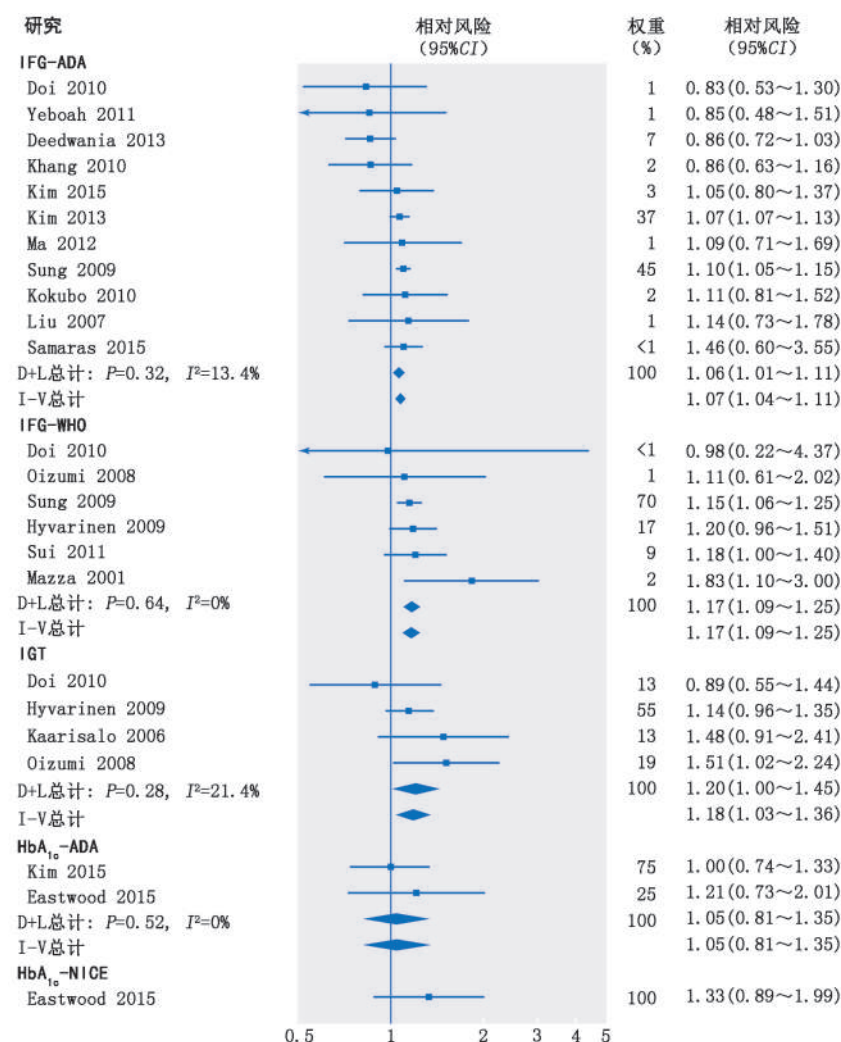


图5 糖尿病前期与卒中风险的荟萃分析

D+L: DerSimonian-Laird 随机效应模型; HbA_{1c}-ADA: ADA指南中糖化血红蛋白定义的糖尿病前期(39~47 mmol/mol); HbA_{1c}-NICE: NICE指南中糖化血红蛋白定义的糖尿病前期(42~47 mmol/mol); IFG-ADA: ADA指南中IFG标准(空腹血糖5.6~6.9 mmol/L); IFG-WHO: WHO指南中IFG标准(空腹血糖6.1~6.9 mmol/L); IGT: 糖耐量异常; I-V: 倒方差法固定效应模型

所提示的糖尿病前期相关风险,是否由后续进展为糖尿病,抑或由于本身长期的轻度血糖升高所致尚未明确。但是,不管原因如何,本研究结果提示在基线状态下,糖尿病前期与长期的心血管风险和全因死亡风险相关,这类人群确实需要早期的生活方式干预。第二,在纳入分析的研究中,有近半数仅测定了空腹血糖,并没有行口服葡萄糖耐量试验检查。因此,这些研究的糖尿病前期人群中,可能纳入了部分实质上餐后2小时血糖升高的糖尿病患者,增加了终点事件风险。然而,我们在亚组分析中,并没有发现可能纳入糖尿病与完全排除糖尿病的亚组间比较存在显著差异性。第三,在本研究中,轻度升高的HbA_{1c} (39~47 mmol/mol或42~47 mmol/mol)与复合心血管事件和冠心病风险相关,但并不增加卒中风险。这种不一致可能与纳入研究的数量

较少有关,将来需要更多的前瞻性研究进一步探讨HbA_{1c}水平与心脑血管疾病的相关性。最后,探讨IFG合并有IGT的人群心血管风险的研究非常少,目前尚难以得到较为有力的证据。

与其他研究的比较

既往发表的几项关于糖尿病前期与靶器官损害相关性的荟萃分析结果并不一致。2014年,我们团队报告了糖尿病前期,包括IFG-WHO和IGT状态,增加了全因死亡和心血管死亡风险,但IFG-ADA与终点事件的相关性未达到统计学差异⁷⁶。类似的,另一项纳入了15项队列研究(含760 925名参与者)的荟萃分析也提示IFG-WHO或IGT与卒中风险增加相关,而IFG-ADA则没有差异¹⁴。在过去的几年内,越来越多的研究报告了IFG-ADA与健康风险的相关性。因此,我们进一步更新了之前的数据,第一次发现了IFG-ADA与全因死亡、复合心血管事件、冠心病、卒中等风险增加均存在相关性。

Ford等¹⁵学者在一项纳入18个队列研究,含175 152名参与者的荟萃分析也发现,IFG(不管是依据ADA还是WHO标准)与IGT均轻度增加了心血管疾病的发生风险。然而,在该荟萃分析中,各个纳入分析的队列研究所报告终点事件并不一致。例如,有部分研究仅仅报告了冠心病风险^{37,44-45},而另一部分研究则报告了复合心血管事件风险^{8,35,77}。将这些终点事件并不一致的研究,不加区别的合并数据可能会带来不真实的结果。与Ford等¹⁵研究不同,由于本研究纳入了53项前瞻性队列研究(含1 611 339名参与者),充足的样本量让我们具备了将复合心血管事件、冠心病和卒中进行分析的统计效能。这种严格的纳入和分析标准,尽可能避免了研究间异质性的存在带来了分析结果的偏倚。此外,Ford等¹⁵研究也没有对依据HbA_{1c}水平定义的糖尿病前期与心血管风险相关性进行分析。

将来研究

本研究结果有力的支持了2003年ADA指南降低IFG界点的建议,对公共卫生具有重要的指导意义。依据2003年ADA指南建议的界点,在美国的糖尿病前期人口占36.2%⁷⁸,而我国则高达50.1%⁷⁹。在如此庞大的人群中,进行有效的干预将对公众健康具有重要的意义。ADA建议,

生活方式干预是糖尿病前期人群的治疗基石⁸⁰。

业已证明,生活方式干预能够降低IGT人群进展为糖尿病的风险⁸¹。最近,Yates等⁸²也报告了在IGT人群中,增加日常体力活动能够显著降低心血管事件的风险。我国大庆地区糖尿病预防研究也证实了生活方式干预能够显著降低IGT人群的心血管死亡和全因死亡风险⁸³。然而,这些研究均是在IGT人群中进行的,目前尚缺乏在IFG或者HbA_{1c}轻度升高的人群中的干预研究。然而,由于IFG、IGT和HbA_{1c}轻度升高这3种糖尿病前期状态潜在的病理生理机制⁸⁴⁻⁸⁵和相关心血管危险因素并不相同¹⁹⁻²⁰,因此将来需要进一步开展在IFG或者HbA_{1c}轻度升高的糖尿病前期人群中的干预研究,寻求降低此类人群心血管风险的有效手段。此外,需要强调的是,糖尿病前期并不是一种疾病状态,而是一种进展为糖尿病或者心血管疾病的危险因素,因此本研究所提示的糖尿病前期相关风险,不等于强调要在所有糖尿病前期人群中进行药物干预。将来需要进一步开展研究探讨何种糖尿病前期状态能够从药物治疗获益。目前,ADA推荐⁸⁰在以下情形可以考虑使用药物干预:IGT合并IFG,且同时具备有以下情形之一:年龄<60岁;体质指数≥35;一级亲属中有糖尿病病史;甘油三酯水平升高;高密度脂蛋白胆固醇降低;高血压或者HbA_{1c}>42 mmol/mol。另外,药物干预手段需要结合药物的有效性和安全性,患者的生活方式干预情况等综合个体化考虑⁸⁵。

本研究还有另一个有趣的发现,在IGT人群中,全因死亡风险显著高于其他的糖尿病前期状态,而复合心血管事件、冠心病和卒中风险在不同定义的糖尿病前期状态间差异并无统计学意义。这些结果提示,IGT人群与全因死亡风险增加有更密切的相关性,这可能与IGT人群的非心血管死亡,尤其是癌症相关死亡增加有关⁷⁶。既往研究提示,IGT人群的癌症死亡风险显著高于IFG人群^{46,86}。

结论和提示

本研究提示,糖尿病前期,不管是IFG,还是IGT,均与复合心血管事件、冠心病、卒中和全因死亡风险增加相关,且这种健康风险在空腹血糖5.6 mmol/L以上已经开始增加。此外,HbA_{1c}轻度升高也增加了复合心血管事件和冠心病的发生风险。这些研究结果有力的支持了ADA指南关于较低IFG界点和将HbA_{1c}轻度升高作为糖尿病前期诊断的理念。目前,生活方式改变是糖尿病前期人群的主要干预手段,但将来需要进一步筛选高危的糖尿病前期人群,尤其是合并有其他心血管危险因素者,开展临床药物干预研究。

网络附件见网站 bmj.com:附件1:数据库检索策略(huay034601.ww1);附件2:补充表格A-F(huay034601.ww2);附件3:补充图A-D(检测发表偏倚的漏斗图,huay034601.ww3);附件4:补充森林图A-B(huay034601.ww4)

志谢:本研究得到来自西安交通大学附属第一医院临床医学研究中心吕军教授在统计方法上的指导。

贡献者(Contributors): YH and YunH were responsible for the initial plan, study design, conducting the study, data interpretation. YH, XC, and WM were responsible for data collection, data extraction, statistical analysis, and manuscript drafting. YH, XC, and ML analysed and interpreted the data and critically revised the paper. YH and YunH are guarantors and had full access to all of the data, including statistical reports and tables, and take full responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

基金来源(Funding): This study was funded by the National Natural Science Foundation of China (No 81600239).

利益竞争(Competing interests): All author shave completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

伦理批准(Ethical approval): Not required.

数据分享(Data sharing): No additional data available.

透明度声明(Transparency): The lead authors affirm that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned have been explained.

关于作者:黄裕立¹ 蔡晓燕² 麦炜颐³ 李美君^{1,4}
胡允兆¹

通信作者:胡允兆, huyunzhao4406@163.com

¹佛山市顺德区第一人民医院(南方医科大学附属顺德第一人民医院)心内科,中国;528300

²佛山市顺德区第一人民医院(南方医科大学附属顺德第一人民医院)临床医学研究中心,中国;528300

³中山大学附属第一医院,中国广州

⁴广东医科大学研究生院心内科,中国湛江

参考文献

- DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2011;108(Suppl): 3B-24B. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.013.
- World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006. http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S5-20. doi:10.2337/diacare.26.2007.S5.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34:3035-87. doi:10.1093/eurheartj/eh108.

- 5 Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, et al; EDEG. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006;49:822-7. doi:10.1007/s00125-006-0189-4.
- 6 Kim SH, Chunawala L, Linde R, Reaven GM. Comparison of the 1997 and 2003 American Diabetes Association classification of impaired fasting glucose: impact on prevalence of impaired fasting glucose, coronary heart disease risk factors, and coronary heart disease in a community-based medical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:293-7. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.043.
- 7 De Caterina R, Madonna R. Impaired fasting plasma glucose and long-term cardiovascular risk: still a foggy relationship. *Eur Heart J* 2010;31:1159-62. doi:10.1093/eurheartj/ehp589.
- 8 Liu J, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153:552-8. doi:10.1016/j.ahj.2007.01.003.
- 9 Laukkanen JA, Mäkilä TH, Ronkainen K, Karppi J, Kurl S. Impaired fasting plasma glucose and type 2 diabetes are related to the risk of out-of-hospital sudden cardiac death and all-cause mortality. *Diabetes Care* 2013;36:1166-71. doi:10.2337/dc12-0110.
- 10 Rijkkelijkhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Dekker JM. High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2007;30:332-6. doi:10.2337/dc06-1238.
- 11 Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:264-70. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.038.
- 12 Khang YH, Cho SI, Kim HR. Risks for cardiovascular disease, stroke, ischaemic heart disease, and diabetes mellitus associated with the metabolic syndrome using the new harmonised definition: findings from nationally representative longitudinal data from an Asian population. *Atherosclerosis* 2010;213:579-85. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.009.
- 13 Xu T, Liu W, Cai X, et al. Risk of Coronary Heart Disease in Different Criterion of Impaired Fasting Glucose: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1740. doi:10.1097/MD.0000000000001740.
- 14 Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3564. doi:10.1136/bmj.e3564.
- 15 Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1310-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.060.
- 16 Chatterton H, Younger T, Fischer A, Khunti K; Programme Development Group. Risk identification and interventions to prevent type 2 diabetes in adults at high risk: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012;345:e4624. doi:10.1136/bmj.e4624.
- 17 International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34. doi:10.2337/dc09-9033.
- 18 Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12. doi:10.1001/jama.283.15.2008.
- 19 Lorenzo C, Hartnett S, Hanley AJ, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance have distinct lipoprotein and apolipoprotein changes: the insulin resistance atherosclerosis study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1622-30. doi:10.1210/jc.2012-3185.
- 20 Mostafa SA, Khunti K, Srinivasan BT, Webb D, Gray LJ, Davies MJ. The potential impact and optimal cut-points of using glycated haemoglobin, HbA1c, to detect people with impaired glucose regulation in a UK multi-ethnic cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:100-8. doi:10.1016/j.diabres.2010.06.008.
- 21 Morris DH, Khunti K, Achana F, et al. Progression rates from HbA1c 6.0-6.4% and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:1489-93. doi:10.1007/s00125-013-2902-4.
- 22 Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- 23 Li M, Huang JT, Tan Y, Yang BP, Tang ZY. Shift work and risk of stroke: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;214:370-3. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.052.
- 24 Huang Y, Xu S, Hua J, et al. Association between job strain and risk of incident stroke: A meta-analysis. *Neurology* 2015;85:1648-54. doi:10.1212/WNL.0000000000002098.
- 25 Higgins JPT, Green S, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://handbook.cochrane.org>.
- 26 Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451. doi:10.1136/bmj.h4451.
- 27 Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717. doi:10.1136/bmj.i717.
- 28 Stengård JH, Tuomilehto J, Pekkanen J, et al. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and mortality among elderly men: the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetologia* 1992;35:760-5.
- 29 Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999;354:622-5. doi:10.1016/S0140-6736(98)12030-5.
- 30 DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405. doi:10.1001/archinte.161.3.397.
- 31 Mazza A, Pessina AC, Pavei A, Scarpa R, Tikhonoff V, Casiglia E. Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. The CArdiovascular STudy in the ELderly. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1097-104. doi:10.1023/A:1021216713504.
- 32 Saydah SH, Miret M, Sung J, Varas C, Gause D, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care* 2001;24:1397-402. doi:10.2337/diacare.24.8.1397.
- 33 Henry P, Thomas F, Benetos A, Guize L. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension* 2002;40:458-63. doi:10.1161/01.HYP.0000032853.95690.26.
- 34 Rodriguez BL, Abbott RD, Fujimoto W, et al; American Diabetes Association; World Health Organization. The American Diabetes Association and World Health Organization classifications for

- diabetes: their impact on diabetes prevalence and total and cardiovascular disease mortality in elderly Japanese-American men. *Diabetes Care* 2002;25:951-5. doi:10.2337/diacare.25.6.951.
- 35 Lu W, Resnick HE, Jain AK, et al. Effects of isolated post-challenge hyperglycemia on mortality in American Indians: the Strong Heart Study. *Ann Epidemiol* 2003;13:182-8. doi:10.1016/S1047-2797(02)00274-0.
 - 36 Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP; San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251-7. doi:10.1161/01.CIR.0000140762.04598.F9.
 - 37 Nakagami T; DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385-94. doi:10.1007/s00125-004-1334-6.
 - 38 Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, et al. Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:59-70. doi:10.1016/j.diabres.2003.10.001.
 - 39 Tai ES, Goh SY, Lee JJ, et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004;27:1728-34. doi:10.2337/diacare.27.7.1728.
 - 40 Hiltunen L. Ten-year mortality and glucose tolerance status in an elderly Finnish population. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:81-7. doi:10.1016/j.diabres.2004.11.004.
 - 41 McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-90. doi:10.2337/diacare.28.2.385.
 - 42 Wild SH, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG. Criteria for previously undiagnosed diabetes and risk of mortality: 15-year follow-up of the Edinburgh Artery Study cohort. *Diabet Med* 2005;22:490-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01433.x.
 - 43 Kaarisalo MM, R  ih   I, Arve S, Lehtonen A. Impaired glucose tolerance as a risk factor for stroke in a cohort of non-institutionalised people aged 70 years. *Age Ageing* 2006;35:592-6. doi:10.1093/ageing/afn094.
 - 44 McNeill AM, Katz R, Girman CJ, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: The cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1317-24. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00862.x.
 - 45 Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S, et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:562-70. doi:10.1097/01.hjr.0000221866.27039.4b.
 - 46 Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007;116:151-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685628.
 - 47 Nilsson PM, Engstr  m G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects--a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med* 2007;24:464-72. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02142.x.
 - 48 Pankow JS, Kwan DK, Duncan BB, et al. Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30:325-31. doi:10.2337/dc06-1457.
 - 49 Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepist   P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J* 2007;28:857-64. doi:10.1093/eurheartj/ehl524.
 - 50 Wang JJ, Li HB, Kinnunen L, et al. How well does the metabolic syndrome defined by five definitions predict incident diabetes and incident coronary heart disease in a Chinese population? *Atherosclerosis* 2007;192:161-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.027.
 - 51 Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT, Hu FB. Fasting and postchallenge hyperglycemia and risk of cardiovascular disease in Chinese: the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study. *Am Heart J* 2008;156:996-1002. doi:10.1016/j.ahj.2008.06.019.
 - 52 Jin M, Pan C, Tian H, et al. Analysis of ten-year mortality in the male senile population with elevated fasting plasma glucose. *Chinese J Endocrinol Metabol* 2008;24:157-160. doi:10.3321/j.issn:1000-6699.2008.02.013
 - 53 Kim NH, Pavkov ME, Looker HC, et al. Plasma glucose regulation and mortality in pima Indians. *Diabetes Care* 2008;31:488-92. doi:10.2337/dc07-1850.
 - 54 Oizumi T, Daimon M, Jimbu Y, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample--the Funagata study. *Metabolism* 2008;57:333-8. doi:10.1016/j.metabol.2007.10.007.
 - 55 Tsai SP, Wen CP, Chan HT, Chiang PH, Tsai MK, Cheng TY. The effects of pre-disease risk factors within metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82:148-56. doi:10.1016/j.diabres.2008.07.016.
 - 56 Wannamethee SG. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in the British Regional Heart Study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(Suppl 2):S25-9. doi:10.1038/ijo.2008.32.
 - 57 Hy  rinen M, Tuomilehto J, M  h  nen M, et al; DECODE Study Group. Hyperglycemia and incidence of ischemic and hemorrhagic stroke-comparison between fasting and 2-hour glucose criteria. *Stroke* 2009;40:1633-7. doi:10.1161/STROKEAHA.108.539650.
 - 58 Sung J, Song YM, Ebrahim S, Lawlor DA. Fasting blood glucose and the risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:812-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776989.
 - 59 Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2010;41:203-9. doi:10.1161/STROKEAHA.109.564708.
 - 60 Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, et al. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res* 2010;33:1238-43. doi:10.1038/hr.2010.174.
 - 61 Magliano DJ, S  derberg S, Zimmet PZ, et al. Mortality, all-cause and cardiovascular disease, over 15 years in multiethnic mauritius: impact of diabetes and intermediate forms of glucose tolerance. *Diabetes Care* 2010;33:1983-9. doi:10.2337/dc10-0312.
 - 62 Skriver MV, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. HbA1c as predictor of all-cause mortality in individuals at high risk of diabetes with normal glucose tolerance, identified by screening: a follow-up study of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION), Denmark. *Diabetologia* 2010;53:2328-33. doi:

- 10.1007/s00125-010-1867-9.
- 63 Sui X, Lavie CJ, Hooker SP, et al. A prospective study of fasting plasma glucose and risk of stroke in asymptomatic men. *Mayo Clin Proc* 2011;86:1042-9. doi:10.4065/mcp.2011.0267.
- 64 Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:140-6. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.025.
- 65 Ma SH, Park BY, Yang JJ, et al. Interaction of body mass index and diabetes as modifiers of cardiovascular mortality in a cohort study. *J Prev Med Public Health* 2012;45:394-401. doi:10.3961/jpmph.2012.45.6.394.
- 66 Deedwania P, Patel K, Fonarow GC, et al. Prediabetes is not an independent risk factor for incident heart failure, other cardiovascular events or mortality in older adults: findings from a population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2013;168:3616-22. doi:10.1016/j.ijcard.2013.05.038.
- 67 Kim HK, Kim CH, Kim EH, et al. Impaired fasting glucose and risk of cardiovascular disease in Korean men and women: the Korean Heart Study. *Diabetes Care* 2013;36:328-35. doi:10.2337/dc12-0587.
- 68 Onat A, Can G, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y, Kaya H. Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre-diabetes, diabetes, and coronary disease in non-diabetic adults. *Acta Diabetol* 2013;50:519-28. doi:10.1007/s00592-011-0313-x.
- 69 Schöttker B, Müller H, Rothenbacher D, Brenner H. Fasting plasma glucose and HbA1c in cardiovascular risk prediction: a sex-specific comparison in individuals without diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013;56:92-100. doi:10.1007/s00125-012-2707-x.
- 70 Selvin E, Lazo M, Chen Y, et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation* 2014;130: 1374-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815.
- 71 Eastwood SV, Tillin T, Sattar N, Forouhi NG, Hughes AD, Chaturvedi N. Associations Between Prediabetes, by Three Different Diagnostic Criteria, and Incident CVD Differ in South Asians and Europeans. *Diabetes Care* 2015;38:2325-32. doi: 10.2337/dc15-1078.
- 72 Gordon-Dseagu VL, Mindell JS, Steptoe A, et al. Impaired glucose metabolism among those with and without diagnosed diabetes and mortality: a cohort study using Health Survey for England data. *PLoS One* 2015;10:e0119882. doi:10.1371/journal.pone.0119882.
- 73 Paprott R, Schaffrath Rosario A, Busch MA, et al. Association between hemoglobin A1c and all-cause mortality: results of the mortality follow-up of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Diabetes Care* 2015;38:249-56. doi: 10.2337/dc14-1787.
- 74 Samaras K, Crawford J, Lutgers HL, et al. Metabolic Burden and Disease and Mortality Risk Associated with Impaired Fasting Glucose in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1435-42. doi:10.1111/jgs.13482.
- 75 Kim HK, Lee JB, Kim SH, et al. Association of prediabetes, defined by fasting glucose, HbA1c only, or combined criteria, with the risk of cardiovascular disease in Koreans. *J Diabetes* 2016;8:657-66. doi:10.1111/1753-0407.12343.
- 76 Huang Y, Cai X, Chen P, et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann Med* 2014;46:684-92. doi:10.3109/07853890.2014.955051.
- 77 Hu G; DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003;46:608-17. doi: 10.1007/s00125-003-1096-6.
- 78 Bullard KM, Saydah SH, Imperatore G, et al. Secular changes in U.S. Prediabetes prevalence defined by hemoglobin A1c and fasting plasma glucose: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999-2010. *Diabetes Care* 2013;36: 2286-93. doi:10.2337/dc12-2563.
- 79 Xu Y, Wang L, He J, et al; 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance Group. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013;310:948-59. doi:10.1001/jama.2013.168118.
- 80 Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30: 753-9. doi:10.2337/dc07-9920.
- 81 Yoon U, Kwok LL, Magkdis A. Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials. *Metabolism* 2013;62:303-14. doi:10.1016/j.metabol.2012.07.009.
- 82 Yates T, Haffner SM, Schulte PJ, et al. Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis. *Lancet* 2014;383:1059-66. doi:10.1016/S0140-6736(13)62061-9.
- 83 Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474-80. doi:10.1016/S2213-8587(14)70057-9.
- 84 Buysschaert M, Medina JL, Bergman M, Shah A, Lonier J. Prediabetes and associated disorders. *Endocrine* 2015;48:371-93. doi:10.1007/s12020-014-0436-2.
- 85 Ferrannini E. Definition of intervention points in prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:667-75. doi:10.1016/S2213-8587(13)70175-X.
- 86 Harding JL, Soderberg S, Shaw JE, et al. All-cause cancer mortality over 15 years in multi-ethnic Mauritius: the impact of diabetes and intermediate forms of glucose tolerance. *Int J Cancer* 2012;131:2385-93. doi:10.1002/ijc.27503.

BMJ takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English language original and is not liable for any errors that may occur.