

# DIABETOLOGÍA AL DÍA

RESÚMENES COMENTADOS DE LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL EN EL ÁREA DE LA DIABETES MELLITUS

## SUMARIO

Comparación de vildagliptina y rosiglitazona en monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2

Valores de proteína C reactiva y riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2

Intervenciones farmacológicas y en los estilos de vida para prevenir o retrasar la diabetes tipo 2 en personas con tolerancia alterada a la glucosa: revisión sistemática y meta-análisis

Hemoglobina glicosilada y riesgo de accidente cerebrovascular en sujetos sin diagnóstico conocido de diabetes en el EPIC-Norfolk (estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición).  
¿Una relación de umbral?

Prevalencia de hipovitaminosis D en sujetos japoneses con diabetes mellitus tipo 2

© De los textos: los autores, 2007



Coordinación editorial:  
Jarpyo Editores  
Antonio López Aguado, 4  
28029 Madrid  
e-mail: [editorial@jarpyo.es](mailto:editorial@jarpyo.es)  
[www.jarpyo.es](http://www.jarpyo.es)

*Diabetología al día* está patrocinado por Laboratorios Menarini

Depósito Legal:  
SVR: 28/03-R-CM  
ISSN: 1696-893X

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos, material fotográfico, dibujos o cuadros contenidos en el presente libro, ya sea por medio mecánico, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

# DIABETOLOGÍA AL DÍA

RESÚMENES COMENTADOS DE LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL EN EL ÁREA DE LA DIABETES MELLITUS

Volumen 5 • Número 3 • Julio 2007 • Páginas 25-36

## Comparación de vildagliptina y rosiglitazona en monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2

Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. *Diabetes Care* 2007;30:217-223.

### Objetivo

Comparar la eficacia y tolerabilidad de vildagliptina y rosiglitazona durante un tratamiento de 24 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 no tratados previamente con fármacos.

### Diseño y métodos

Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado, con grupos paralelos, de 24 semanas de tratamiento con vildagliptina (100 mg/día, a dosis iguales divididas; n = 519) o rosiglitazona (8 mg/día, en una sola dosis; n = 267).

### Resultados

La monoterapia con vildagliptina y rosiglitazona disminuyó la hemoglobina glicosilada (HbA1C) (basal = 8,7%) en un grado similar durante 24 semanas

### SUMARIO

**25** Comparación de vildagliptina y rosiglitazona en monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2

**28** Valores de proteína C reactiva y riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2

**29** Intervenciones farmacológicas y en los estilos de vida para prevenir o retrasar la diabetes tipo 2 en personas con tolerancia alterada a la glucosa: revisión sistemática y meta-análisis

**32** Hemoglobina glicosilada y riesgo de accidente cerebrovascular en sujetos sin diagnóstico conocido de diabetes en el EPIC-Norfolk (estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición). ¿Una relación de umbral?

**34** Prevalencia de hipovitaminosis D en sujetos japoneses con diabetes mellitus tipo 2

**DIRECTOR:** Pedro Conthe Gutiérrez

**CODIRECTORES:** Arturo Lisbona Gil, Sara Artola Menéndez

**COMITÉ EDITORIAL:** Esther Gargallo García, Pedro Pablo Casado Escribano, Javier García Alegría, Enrique González Sarmiento, Ferrán Nonell, Juan de Dios García Díaz

de tratamiento, observándose que la mayor parte de la reducción de la A1C se obtuvo entre las semanas 12ª y 16ª respectivamente. Como *end-point*, la vildagliptina fue tan efectiva como la rosiglitazona, mejorando la A1C en  $-1,1 \pm 0,1\%$  ( $P < 0,01$ ) y  $-1,3 \pm 0,1\%$  ( $P < 0,001$ ), respectivamente, encontrando el criterio estadístico de no-inferioridad (límite superior, 95% CI para diferencia entre tratamientos  $< 0,4\%$ ). La glucosa plasmática en ayunas disminuyó más con rosiglitazona ( $-2,3$  mmol/l) que con vildagliptina ( $-1,3$  mmol/l). El peso corporal no se modificó en los pacientes tratados con vildagliptina ( $-0,3 \pm 0,2$  kg) pero se incrementó en los tratados con rosiglitazona ( $+ 1,6 \pm 0,3$  kg,  $P < 0,001$  vs vildagliptina). En comparación con rosiglitazona, la vildagliptina disminuyó significativamente los triglicéridos, colesterol total, LDL-colesterol, colesterol no-HDL y el colesterol total/HDL-colesterol ( $-9$  a  $-16\%$ ,  $P < 0,01$ ) pero produjo un menor incremento en HDL-colesterol ( $+4$  vs  $+9\%$ ,  $P = 0,003$ ). La proporción de pacientes que experimentaron un efecto adverso fue del  $61,4$  vs  $64,0\%$  en pacientes que recibieron vildagliptina y rosiglitazona, respectivamente. Sólo un único paciente en cada grupo de tratamiento experimentó un leve episodio hipoglucémico, mientras la incidencia de edema fue mayor con rosiglitazona ( $4,1\%$ ) que con vildagliptina ( $2,1\%$ ).

## Conclusiones

La vildagliptina es una opción terapéutica eficaz y bien tolerada en pacientes con diabetes tipo 2, demostrando reducciones glucémicas similares a rosiglitazona, pero sin aumento de peso.

## COMENTARIO

La vildagliptina pertenece a una nueva clase prometedora en el tratamiento de la diabetes. Incrementa el *glucagon-like* péptido (GLP)-1

endógeno a través de la inhibición de la enzima dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4), que inactiva el GLP-1. De esta forma, incrementa la respuesta a la glucosa de las células  $\alpha$  y  $\beta$ .

En este estudio, se demuestra que la vildagliptina es bien tolerada, no produce aumento de peso y reduce de forma significativa las concentraciones de A1C con respecto a los niveles basales. Esta reducción de la A1C fue similar a la conseguida por rosiglitazona, siendo mayor la disminución en el subgrupo de pacientes que partían de niveles más elevados de A1C. Estas reducciones fueron de  $-1,8\%$  en los tratados con vildagliptina y de  $-1,9\%$  en los tratados con rosiglitazona. La vildagliptina fue ligeramente más eficaz que la rosiglitazona en pacientes con IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> y la rosiglitazona fue ligeramente más efectiva en pacientes obesos (IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>).

Sus diferentes mecanismos de acción explican el que la glucosa plasmática en ayunas sea mayor en el grupo tratado con vildagliptina, pero la igualdad en las concentraciones de A1C sugiere que la glucemia postprandial debe ser menor en los tratados con vildagliptina. Respecto al peso corporal, los tratados con rosiglitazona tuvieron un incremento de peso y una mayor incidencia de edema de acuerdo con estudios previos, mientras que el peso corporal no se modificó en los tratados con vildagliptina en los que, además, la incidencia de edema fue significativamente menor.

El tratamiento con vildagliptina se asoció con una mejoría significativa en los triglicéridos, en el colesterol total, LDL y no-HDL y en el cociente total-HDL colesterol. Los cambios en el perfil lipídico de los pacientes tratados con rosiglitazona fueron comparables a los encontrados en estudios

previos. El mecanismo subyacente en la mejoría del perfil lipídico observado en los tratados con vildagliptina es desconocido, pero podría reflejar una mejoría crónica en los lípidos postprandiales, como se ha sugerido en un reciente estudio que encontró una disminución de la lipemia postprandial debido a una reducción en las partículas que contienen apolipoproteína B-48, de origen intestinal.

La tolerabilidad de ambos agentes fue similar a excepción de la menor incidencia de edema en el grupo de vildagliptina. La incidencia de hipoglucemias fue muy baja en ambos grupos.

La vildagliptina, junto con la sitagliptina (ya aprobada por la FDA en octubre 2006) y la saxagliptina, pertenecen a un nuevo grupo de fármacos contra la diabetes, cuya eficacia en reducir la A1C es menor que la insulina, sulfonilureas y metformina que, hoy por hoy, son los agentes más eficaces. También las glitazonas, los análogos del GLP-1, los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas y los análogos de la amilina, tienen un poder reductor de la A1C menor que los tres grandes citados anteriormente, pero esto no los invalida como agentes útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2, puesto que tienen otras ventajas relacionadas con la tolerabilidad, la incidencia de hipoglucemias o la conservación de la función de la célula  $\beta$ -pancreática. Tendremos que esperar un tiempo prudencial hasta conocer mejor el papel de estos nuevos fármacos en el control y tratamiento de la diabetes.

### **Bibliografía**

1. Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38:831-44.

2. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson P-A, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2078-84.

3. Mart A, Sallas WM, He YL, Watson C, Ligueros-Saylan M, Dunning BE, Deacon CF, Holst JJ, Foley JE. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4888-94.

4. Holst JJ, Deacon CF. Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetología* 2005;48:612-15.

5. Yki-Jarvinen H: Thiazolidindiones. *N Engl J Med* 2004; 351:1106-18.

6. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2006;38:423-28.

7. Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, Foley JE, Taskinen MR. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoproteins particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:2049-57.

8. Nathan DM: Finding new treatments for diabetes How many, how fast....how good? *N Engl J Med* 2007; 356:437-40.

**Arturo Lisbona Gil**

Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Central de la Defensa

---

# Valores de proteína C reactiva y riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2

Zhiqiang Wang, Wendy E. Hoy. C-reactive protein and the risk of developing type 2 diabetes in Aboriginal Australians. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 76 (1) 37-43.

## Introducción

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador inflamatorio producido y liberado por el hígado bajo el estímulo de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleuquinas 1 y 6. Es considerado un importante marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular mediando en el proceso de la aterosclerosis.

La inflamación puede tener un papel importante en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2. Estudios prospectivos recientes han sugerido que valores elevados de PCR se asocian con un mayor riesgo de desarrollar diabetes. La mayor parte del riesgo puede ser mediado a través de la obesidad y otros factores relacionados con la resistencia a la insulina.

## Objetivo

Investigar la relación existente entre PCR y el riesgo de desarrollar diabetes en sujetos aborígenes australianos.

## Material y método

Se determinaron los valores de PCR en 620 participantes aborígenes de una comunidad al norte de

Australia, con edades comprendidas entre los 20-74 años y sin criterios diagnósticos de diabetes al inicio del estudio. Los participantes fueron divididos en tres grupos (terciles) en función de edad, sexo y valores de PCR. Se realizó un seguimiento durante los siguientes 11 años con el objetivo de identificar nuevos casos de diabetes.

## Resultados

109 sujetos fueron diagnosticados de diabetes durante el período de seguimiento. La incidencia de diabetes se vio incrementada al aumentar los valores de PCR (mayor en el tercil superior). Tras ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal, colesterol total, presión arterial sistólica, tabaquismo y consumo de alcohol, entre otros, la asociación entre niveles de PCR y riesgo de desarrollar diabetes se mantuvo significativa con un riesgo relativo de 1,23 (intervalo de confianza 95%: 1,05-1,45). El riesgo relativo ajustado de desarrollar diabetes en sujetos en el tercil superior en función a la cifra de PCR, en comparación con aquellos de los dos terciles inferiores, fue de 1,75 (intervalo de confianza 95%: 1,19-2,56).

## Conclusión

Los valores de PCR se asocian independientemente con el desarrollo de diabetes en sujetos aborígenes. Los resultados de este estudio confirman el papel de la inflamación en la etiología de la diabetes en una población australiana con alto riesgo cardiovascular.

## COMENTARIO

La asociación entre marcadores inflamatorios y la presencia de diabetes ha sido examinada en varios estudios prospectivos en dife-

rentes poblaciones. Un estudio en la ciudad de México demostró que la asociación era fuerte y significativa en mujeres, pero no en varones. Se observó una asociación independiente en mujeres mayores de 45 años en Estados Unidos, en varones de mediana edad del este de Finlandia y en mujeres y hombres japoneses americanos.

Tras ajustar las determinaciones según el índice de masa corporal y otros factores, se atenuó, pero no se eliminó, la asociación entre PCR e incidencia de diabetes. Este hecho era de esperar debido a la fuerte asociación entre PCR e índice de masa corporal y riesgo de desarrollar diabetes. Se han sugerido dos posibles explicaciones. Primero, la inflamación puede ser un mecanismo a través del cual factores de riesgo conocidos, como la obesidad y otros relacionados con la resistencia a la insulina, promueven el desarrollo de diabetes. Segundo, el riesgo de la PCR podría ser mediado a través de esos factores de riesgo conocidos.

El efecto exacto de la inflamación en el metabolismo de la glucosa en humanos todavía no está claro. Existen varios mecanismos a través de los cuales la inflamación puede disminuir los efectos de la insulina. Se ha postulado que la diabetes tipo 2 puede ser una manifestación de la activación de la inmunidad innata. Las citoquinas inflamatorias pueden atenuar la supresión inducida por la insulina en la producción hepática de glucosa, disminuir la actividad de la lipoprotein lipasa y estimular la lipólisis en el tejido adiposo. Diversos fármacos con propiedades anti-inflamatorias disminuyen los reactantes de fase aguda, como la PCR y la glucemia.

En conclusión, existe una asociación entre valores de PCR e incidencia de diabetes, lo cual confir-

maría el papel de la inflamación en la etiología de la diabetes en esta muestra poblacional. La asociación encontrada fue independiente para otros factores de riesgo de diabetes. Por ello, los marcadores inflamatorios, como la PCR, pueden ser de utilidad para la detección de individuos de alto riesgo.

**Esther Gargallo García**

Médico Internista

Hospital Gregorio Marañón

---

## **Intervenciones farmacológicas y en los estilos de vida para prevenir o retrasar la diabetes tipo 2 en personas con tolerancia alterada a la glucosa: revisión sistemática y meta-análisis**

Gillies C, Abrams K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucosa tolerance: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2007; 334:229.

### **Objetivo**

Cuantificar la efectividad de las intervenciones con tratamientos farmacológicos y modificaciones de estilos de vida (MEV) para prevenir o retrasar la Diabetes mellitus (DM) tipo 2 en personas con tolerancia alterada a la glucosa.

## Fuentes de datos

Se buscó en Medline (desde 1966 a julio 2006), Embase (desde 1980 a julio 2006) y Cochrane lybrary con determinadas estrategias de búsqueda. Los términos de la búsqueda fueron DM tipo 2, prevención y tolerancia alterada a la glucosa. Se buscaron opiniones de expertos sobre estudios relevantes y las referencias de cualquier artículo que cumpliera los criterios de inclusión e hiciera referencia a la prevención de la DM.

## Población de estudio

Ensayos clínicos controlados, aleatorizados que evaluaran intervenciones para retrasar o prevenir la DM tipo 2 en pacientes con intolerancia a la glucosa, en los que se midiese como resultado final del estudio el desarrollo de DM.

## Método

Se identificaron 11.383 artículos (incluidos 10 artículos en lengua no inglesa); 21 ensayos cumplían los criterios de inclusión, y 17 de ellos, con un total de 8.084 pacientes, dieron resultados suficientemente detallados para su inclusión en el meta-análisis. Los 4 restantes fueron evaluados en la revisión pero no se incluyeron en el meta-análisis. Los motivos de la exclusión fueron los siguientes: los ensayos realizados con troglitazona, al haber sido retirada del mercado por problemas de toxicidad (se mostró reducción del riesgo de desarrollar DM en el grupo tratado con troglitazona); los otros tres ensayos no se incluyeron al no poder obtenerse todos los datos suficientes para incluirlos en el meta-análisis (dos de ellos realizados con fármacos acarbosa/metformina/metformina + acarbosa, y un segundo con tolbutamida y un tercero, dieta y ejercicio).

Los estudios son heterogéneos en cuanto a términos de intervención, raza, peso y edad. También lo son en la definición de "intolerancia a la glucosa", pues su definición ha ido cambiando durante el período de tiempo seleccionado en la búsqueda. Es también diferente el riesgo basal de las poblaciones de intolerantes para desarrollar diabetes, que oscila de un 2 a un 30 % al año.

Se realizaron dos meta-análisis el primero con los estudios que evaluaron la intervención sobre los estilos de vida (dieta, ejercicio o dieta + ejercicio). En el segundo con los que evaluaron la intervención farmacológica. Los fármacos incluidos en los ensayos son antidiabéticos orales (metformina, acarbosa, glipizida, fenformina y flumanina), fármacos antiobesidad (orlistat) y, por último un ensayo se realizó con *jiangtang bushen*, una hierba medicinal china.

El efecto acumulado para todas las formas de intervención en los estilos de vida da un RR de 0,51 (95% IC: 0,44 a 0,60,  $P < 0,001$ ), indicando una RRR del 49 % de desarrollar DM (sin diferencias importantes al analizar de forma separada los tres grupos: dieta, ejercicio y dieta + ejercicio).

Para los fármacos hipoglucemiantes, el RR fue del 0,7 (0,62 a 0,79,  $P < 0,001$ ), para orlistat: 0,44 (0,28 a 0,69,  $P < 0,001$ ) y para *jiangtang bushen* 0,32 (0,003 a 3,07,  $P = 0,323$ ).

## Conclusiones

La intervención sobre los estilos de vida y la intervención farmacológica reducen la tasa de progresión a DM en personas con intolerancia a la glucosa. La intervención en los estilos de vida parece al menos tan eficaz como el tratamiento con fármacos.

## COMENTARIO

La DM tipo 2 es un problema de salud creciente. Su prevalencia está aumentando en todos los países occidentales y en todos los grupos de edad. Se estima que para el año 2030 más de 300 millones de personas en el mundo tendrán DM.

Aumenta la morbi-mortalidad y acorta la esperanza de vida en casi 15 años respecto a la población general.

Consumen el 5 % de los recursos sanitarios totales del Sistema Nacional de Salud.

La intervención para retrasar o prevenir la DM mejora la salud y ahorra recursos, por tanto, esta intervención debería contemplarse en la política sanitaria.

Las personas con ITG pueden permanecer toda su vida como intolerantes, revertir a la normalidad o desarrollar DM.

El riesgo de los intolerantes a la glucosa de desarrollar diabetes oscila entre un 25-30 % a los 10 años. Por tanto, se deben considerar un objetivo de intervención prioritario si se quiere evitar la aparición de nuevos pacientes con diabetes tipo 2.

A la luz de los resultados de la presente revisión, los meta-análisis son concluyentes a favor de la intervención.

La intervención sobre los estilos de vida es, al menos, tan eficaz como la farmacológica, remarcando así la importancia que la dieta, el ejercicio y el peso tienen, no sólo en el tratamiento, sino también en la prevención de la DM. Como ventaja

añadida, las MEV no presentan los efectos secundarios encontrados con el tratamiento farmacológico (en su mayoría gastrointestinales) que, si bien no son severos, sí pueden influir en el cumplimiento a largo plazo del tratamiento farmacológico.

El efecto beneficioso de los fármacos desaparece al suspender su uso, es necesario conocer que ocurre al suspender las condiciones del ensayo clínico en los pacientes de los grupos MEV, pues podría ocurrir como con el tratamiento farmacológico y el consejo sobre dieta y ejercicio deberían ser reforzados de forma regular. Cuando se revisan los grupos control del meta-análisis MEV se observa que en ellos también se realiza consejo sobre dieta y ejercicio. En los grupos de intervención las actuaciones son heterogéneas: talleres sobre dieta, consultas con expertos en nutrición, programas intensivos de ejercicio o mayores reducciones de peso. Y es aquí donde se puede producir el mayor problema: ¿basta el consejo habitual sobre dieta y ejercicio para mantener el beneficio obtenido tras intervención intensiva? ¿Cuál es el coste de la intervención intensiva de las MEV frente al coste del tratamiento farmacológico? ¿Cuál es el incumplimiento a largo plazo del tratamiento intensivo de las MEV frente al incumplimiento del tratamiento farmacológico?

En resumen, queda claro que debemos hacer un doble esfuerzo: identificar a los pacientes intolerantes por su mayor riesgo (tanto de desarrollar diabetes como de presentar enfermedad cardiovascular) y que debemos empezar a intervenir con programas de ejercicio, dieta y control de peso.

**Teresa Rollán**

Médico de Familia

CS Hereza I-A9. Madrid

---

# Hemoglobina glicosilada y riesgo de accidente cerebrovascular en sujetos sin diagnóstico conocido de diabetes en el EPIC-Norfolk (estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición). ¿Una relación de umbral?

Phyo K. Myint, MRCP; Shubhada Sinha, MRCP; Nicholas J Wareham, PhD, FRCP; Sheila A. Bingham, PhD; Robert N Luben, BSc; Ailsa A. Welch, PhD; Kay-Tee Khaw, FRCP. Glycated Hemoglobin and Risk of Stroke in People Without Known Diabetes in the European Prospective Investigation Into Cancer (EPIC)-Norfolk Prospective Population Study. A Threshold Relationship? *Stroke* 2007;38:271-275.

## Introducción y objetivos

La diabetes mellitus es un factor de riesgo bien conocido para las enfermedades cardiovasculares. Existen evidencias científicas abundantes que muestran una relación lineal entre las concentraciones plasmáticas de glucosa con la incidencia de infarto de miocardio, incluso con glucemias por debajo del umbral diagnóstico para la diabetes mellitus. La relación existente entre la glucemia plasmática y la incidencia de accidentes cerebrovasculares en población no diabética ha sido estudiada menos exhaustivamente.

## Material y métodos

Se examinó de forma prospectiva la relación entre los niveles de glucemia plasmática representados como

concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) con la incidencia o riesgo de presentar un accidente cerebrovascular en la población no diabética del estudio EPIC-Norfolk.

## Resultados

Un total de 10.489 hombres y mujeres con edades comprendidas entre los 40 y los 79 años fueron objeto de seguimiento (media de 8,5 años). La edad media, la presión arterial sistólica y la diastólica, el índice de masa corporal, el colesterol total, los triglicéridos y el porcentaje de fumadores eran mayores con el incremento de la concentración de HbA1c, mientras que el HDL colesterol descendía con el aumento de la HbA1c. Hubo un total de 164 episodios de accidentes cerebrovasculares sobre un total de 88.652 años de seguimiento/paciente. Después de ajustar por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular, el riesgo relativo (en intervalo de confianza del 95%) de sufrir un accidente cerebrovascular, comparado con el grupo de sujetos con HbA1c < 5%, fue de 0,78 (0,50 a 1,22) para el grupo con HbA1c entre 5-5,4%, de un 0,83 (0,54 a 1,27) para HbA1c entre 5,5-6,9%, y de un 2,83 (1,40 a 5,74) para HbA1c > 7%.

## Conclusiones

En contraste con la relación lineal continua observada entre los niveles de glucemia plasmática y el riesgo de enfermedad coronaria, la asociación entre glucemia plasmática y riesgo de accidente cerebrovascular parece mostrarse más en forma de umbral o por intervalos (no ofrece una relación lineal continua). La causa de las diferencias encontradas puede encontrarse en la diferente patogénesis de las enfermedades vasculares según el territorio de que se trate.

La relación lineal de la glucemia con el riesgo de cardiopatía isquémica está bien documentada y respaldada por múltiples trabajos y estudios, apreciándose que, incluso cifras consideradas como pertenecientes al rango de la normalidad (no diagnósticas de diabetes mellitus), ya implican un considerable riesgo para desarrollar cardiopatía. Esta relación entre la glucemia y los accidentes cerebrovasculares se ha estudiado con menos profundidad, con mención especial en los pacientes no diabéticos, donde los estudios realizados hasta la fecha arrojan resultados contradictorios.

De los datos obtenidos del estudio EPIC-Norfolk se extrae la ausencia de una relación lineal continua entre niveles de glucosa plasmática (valorada mediante la HbA1c) y la incidencia de accidentes cerebrovasculares en pacientes no diabéticos, sino que más bien parece haber un umbral, a partir de 7% de HbA1c, donde el riesgo relativo de padecer un accidente cerebrovascular es notablemente mayor con significación estadística (por otra parte, destacar que, si bien estos sujetos no eran diabéticos conocidos, una concentración de HbA1c por encima del 7% obliga a pensar que fueran pacientes infradiagnosticados, pues tal concentración ya indica una importante alteración del metabolismo hidrocarbonado). Los resultados de este trabajo concuerdan con los de otros grandes estudios europeos y australianos<sup>1-6</sup>, en los que no se demostraba la mencionada relación lineal, tan sólo apreciándose en algunos de ellos un leve incremento del riesgo para el accidente cerebrovascular en el extremo alto de glucemia plasmática de los pacientes no diabéticos.

Esta diferencia en la relación entre glucemia plasmática e incidencia de cardiopatía isquémica y

accidente cerebrovascular (lineal vs umbral-esca-lonado) podría explicarse asumiendo la diferente patogénesis de la enfermedad vascular según el territorio afectado, tal y como sucede con otros factores de riesgo como la aterosclerosis o la hipertensión arterial y su diferente papel etiológico según se trate del territorio coronario o del árbol vascular cerebral.

### Bibliografía

1. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, Heiss G, for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care* 1999;22:1077-1083.
2. Haheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. Nonfasting serum glucose and the risk of fatal stroke in diabetic and nondiabetic subjects: 18-year follow-up of the Oslo Study. *Stroke* 1995;26:774-777.
3. Simons LA, Friedlander Y, McCallum J, Simons J. Fasting plasma glucose in non-diabetic elderly women predicts increased all-causes mortality and coronary heart disease risk. *Aust NZ J Med* 2000;30:41-47.
4. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:867-870.
5. Wannamethee SG, Perry IJ, Shaper AG. Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and the risk of stroke. *Stroke* 1999;30:1780-1786.
6. Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew/Paisley Study in Scotland. *Stroke* 1999; 30:1999-2007.

**Pedro Pablo Casado**

Médico Internista

Hospital Gregorio Marañón

---

# Prevalencia de hipovitaminosis D en sujetos japoneses con diabetes mellitus tipo 2

Hiroyuki Koshiyama, Hiroki Ikeda, Yoshio Nakamura, Kiyoshi Tanaka, Naoko Tsugawa. Hypovitaminosis D is frequent in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; (76):470-471.

## Introducción

El déficit de vitamina D es común en sujetos con diabetes tipo 2. Además, se sugiere que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para el desarrollo futuro de diabetes tipo 2, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

## Objetivo

Determinar la prevalencia de déficit de vitamina D en sujetos diabéticos tipo 2.

## Material y método

En este estudio se determinaron los valores plasmáticos de 25(OH)D<sub>3</sub> y PTH en 29 sujetos Japoneses con diabetes tipo 2 (12 varones y 17 mujeres con una edad media de 73 años). Se realizaron dos determinaciones: una en verano y otra en invierno. Todos tenían función renal normal y aquellos que tenían prescritos complejos multivitamínicos fueron excluidos. Se determinó la densidad mineral ósea en columna lumbar en 10 sujetos mediante rayos X.

## Resultados

Los valores plasmáticos de 25(OH)D<sub>3</sub> estaban por debajo del límite de la normalidad (< 20 ng/ml) en un 20% de los sujetos y por debajo de 10 ng/ml en un 8,5%. Se encontraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de 25(OH)D<sub>3</sub> determinados en verano y en invierno (22 ng/ml vs 17,6 ng/ml), lo cual fue debido al cambio estacional en la exposición a los rayos ultravioleta. Aunque no se evidenciaron diferencias significativas en los valores plasmáticos de PTH en verano y en invierno, existía una correlación negativa significativa entre los valores de PTH y de 25(OH)D<sub>3</sub> (P < 0,05). La densidad mineral ósea no mostró correlación significativa con los niveles de 25(OH)D<sub>3</sub>.

## Conclusión

Los resultados de este estudio sugieren que la deficiencia de vitamina D, con variaciones según la estación del año, existe en una proporción considerable de sujetos adultos Japoneses diagnosticados de diabetes tipo 2.

## COMENTARIO

Los resultados de este estudio son compatibles con los de un reciente estudio llevado a cabo en sujetos diabéticos tipo 2 en Nueva York, el cual demostró que la deficiencia de vitamina D es más frecuente en la diabetes tipo 2 en comparación con la tipo 1, aunque en este estudio fueron incluidos sujetos a los que se les habían prescrito complejos multivitamínicos.

Fueron estudiados 150 sujetos japoneses, incluyendo a los participantes de este estudio, del norte, sur y parte central de Japón, encontrándose que existían cambios estacionales en los valores de 25(OH)D<sub>3</sub> al comparar verano e invierno.

La correlación negativa entre PTH y 25(OH)D<sub>3</sub> era de esperar ya que la diabetes mellitus se considera que está asociada con cierto grado de hipoparatiroidismo funcional.

La escasez de correlación entre densidad mineral ósea y valores de vitamina D puede ser debido al número escaso de sujetos incluidos en el estudio o por la influencia de otros factores de confusión.

La elevada prevalencia de hipovitaminosis D en sujetos diabéticos tipo 2 de los Estados Unidos y de Japón sugiere que se debe realizar *screening* del déficit de vitamina D en sujetos diabéticos tipo 2 para poder suplementar el déficit en aquellos que lo presenten.

**Esther Gargallo García**

Médico Internista

Hospital Gregorio Marañón