

Diabetes tipo 2 de inicio en la juventud.

Última actualización: Martes, 15 Febrero 2022 18:36

Visto: 862

Introducción

La incidencia de la diabetes tipo 2 de inicio en la juventud ha aumentado en paralelo con el

aumento en el número de niños con obesidad en los Estados Unidos.^{1,2} En el período desde 2002 a 2012, la incidencia de diabetes tipo 2 aumentó en un 4,8% cada año.³

Los procesos patológicos asociados con la diabetes, incluido el desarrollo de resistencia a la insulina y el deterioro de la función de las células beta, progresan más rápidamente en la diabetes tipo 2 de inicio en la juventud que en la diabetes de inicio en la edad adulta. Estos factores resultan en peores controles glucémicos y en un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes^{1,4-7}

El estudio de registro SEARCH para la diabetes en la juventud y un estudio de registro en la provincia canadiense de Manitoba mostró una mayor prevalencia de enfermedad renal diabética, hipertensión, enfermedad de la retina y enfermedad de los nervios periféricos entre los jóvenes con diabetes tipo 2 que entre aquellos con diabetes tipo 1.^{4,8}

Ambos estudios fueron transversales; el estudio SEARCH informó diagnósticos post hoc y el estudio canadiense identificó los resultados en una base de datos administrativa. Además, la carga de complicaciones a los 21 años en la cohorte en el estudio SEARCH se estimó con el uso de modelado.

Después del cálculo de un tasa de mortalidad estandarizada, datos del Índice Nacional de Defunciones de Australia y del Esquema Nacional de Servicios de Diabetes de Australia mostraron una relación inversa entre la edad de inicio de la diabetes tipo 2 y un riesgo a largo plazo de enfermedad renal terminal.^{1,9}

La falta de datos longitudinales prospectivos desafió el desarrollo de guías basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento de las complicaciones en la diabetes tipo 2 de inicio en la juventud.

Los autores plantean la hipótesis de que el seguimiento longitudinal de participantes en el ensayo clínico Opciones de Tratamiento para Diabetes tipo 2 en Adolescentes y Jóvenes (TODAY en inglés) mostraría una acumulación rápida de las complicaciones relacionadas con la diabetes, incluida la aparición de daños en órganos terminales potencialmente mortales.

Presentan aquí la incidencia general y el agrupamiento de complicaciones. Los análisis posteriores proporcionarán una exploración más profunda de los factores de riesgo, tratamientos y asociaciones de cada complicación.

Métodos

> Diseño del ensayo clínico

El análisis del resultado primario del ensayo clínico TODAY y el protocolo se publicaron anteriormente.¹⁰ En resumen, se inscribieron 699 participantes en 15 centros en los Estados Unidos desde 2004 hasta 2009.

Los participantes tenían entre 10 y 17 años y tenían una duración de la diabetes tipo 2 (definida

según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes 2002¹⁰) de menos de 2 años, un índice de masa corporal (IMC [el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros]) igual o superior al percentil 85, un nivel de péptido C en ayunas de más de 0,6 ng por mililitro, y una prueba de anticuerpos pancreáticos negativa.

Los participantes elegibles fueron asignados al azar para recibir metformina en monoterapia, metformina más rosiglitazona, o metformina más una intervención intensiva en el estilo de vida. Los participantes fueron seguidos durante un promedio de 3,9 años (rango, 2 a 6,5).

Un total de 319 participantes (45,6%) tenían falta de control glucémico (resultado primario): 51,7% de los participantes que recibieron metformina sola, el 38,6% de los que recibieron metformina más rosiglitazona, y 46,6% de los que recibieron metformina más una intervención en el estilo de vida.¹⁰ Los datos sobre eventos adversos que ocurrieron durante el ensayo fueron publicados anteriormente.¹⁰

Diseño del estudio de seguimiento

En 2011, inscribieron a 572 participantes (81,8%) del ensayo TODAY en el seguimiento del estudio TODAY2, que se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase (marzo de 2011 a febrero 2014), los participantes recibieron toda la atención diabética del estudio y fueron tratados con metformina con o sin insulina para mantener el control glucémico; los datos sobre eventos adversos se recopilaron de la misma manera que en el ensayo TODAY.

De marzo de 2014 a enero de 2020, se pasó un total de 518 participantes a la segunda fase observacional del estudio; hubo visitas anuales de estudio, pero el control médico estuvo a cargo de los prestadores de salud de los participantes.

Debido a que el estudio no ofreció tratamiento o intervención en esta fase, solo se evaluaron los eventos adversos relacionados con los procedimientos del estudio. Las dos fases del estudio proporcionaron una duración media combinada del seguimiento de 10,2 años. Los participantes que tuvieron un resultado positivo de un análisis genético para el inicio de la diabetes juvenil fueron excluidos de todos los análisis.

Vigilancia

El estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional de cada centro participante. Todos los participantes y sus padres o tutores proporcionaron consentimiento informado por escrito o asentimiento, según corresponda a la edad del participante, de acuerdo con directrices locales.

El estudio fue diseñado por el TODAY Study Group, que recopiló y analizó los datos y avala la precisión de los datos y del análisis. El primer borrador del manuscrito fue escrito por el grupo de redacción del manuscrito, y el comité directivo tomó la decisión de enviar el manuscrito para su publicación. No se impusieron acuerdos de confidencialidad por el patrocinador principal (el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales).

Definiciones de complicaciones

Se utilizaron algoritmos similares para la clasificación de las complicaciones relacionadas con la diabetes en el ensayo clínico y en las dos fases del estudio de seguimiento, con diferencias en la frecuencia de recolección de datos incorporados en los algoritmos.

Todos los análisis de laboratorio se realizaron en el Laboratorio de Investigación de Lípidos del Noroeste de acuerdo con métodos descritos anteriormente.¹¹ Una descripción detallada de los métodos de análisis y las definiciones de complicaciones se proporcionan brevemente a continuación.

Hipertensión

La **presión arterial** se midió en cada visita. La hipertensión se definió como una presión arterial en el percentil 95 o superior para edad, sexo y altura; una presión arterial sistólica de al menos 130 mm Hg o una presión arterial diastólica de al menos 80 mm Hg en tres ocasiones consecutivas; o una presión arterial elevada seguida del inicio de la terapia antihipertensiva.¹²

Dislipidemia

Los perfiles de lípidos en ayunas se obtuvieron anualmente. La dislipidemia de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) se definió como niveles consecutivos de al menos 130 mg por decilitro (3,37 mmol por litro), calculado con el uso de la ecuación de Friedewald.

La dislipidemia de triglicéridos se definió como valores consecutivos de triglicéridos de al menos 150 mg por decilitro (1,69 mmol por litro) o un solo valor lipídico elevado seguido del inicio de la terapia de reducción de lípidos.¹³

Albuminuria como marcador de enfermedad de riñón diabético

Se recolectaron muestras de orina anualmente. Si se encontraron valores anormales, la prueba se repitió en la primera muestra obtenida por la mañana. La albuminuria moderada se definió como una proporción de albúmina urinaria (en miligramos) a creatinina (en gramos) de 30, y la albuminuria grave como una proporción de al menos 300 en al menos dos de las tres determinaciones.¹⁴

Neuropatía diabética

Se realizaron anualmente las Puntuaciones del Instrumento de Detección de Neuropatía de Michigan (MNSI) y del examen de monofilamento Semmes – Weinstein.¹⁵ Las puntuaciones en el MNSI varían de 0 a 8, con puntuaciones más altas que indican síntomas más graves de neuropatía.

El examen MNSI fue considerado anormal si la puntuación fue superior a 2 en al menos dos evaluaciones consecutivas. El examen de monofilamento Semmes-Weinstein se consideró anormal si menos de 8 de 10 respuestas fueron correctas en al menos dos exámenes consecutivos.¹⁵

Enfermedad diabética del ojo

La fotografía del fondo de ojo se realizó dos veces para fines de investigación (en 2010 o 2011 y en 2017 o 2018) y fue calificada en un centro de lectura centralizado por examinadores que desconocían el tratamiento asignado a los participantes.¹⁶

La enfermedad ocular se definió como una calificación de al menos 20 según a los criterios del protocolo del Estudio de Tratamiento Temprano de Retinopatía Diabética (los grados oscilan entre 10 a 85, donde los valores más altos indican un mayor grado de retinopatía), o edema macular clínicamente significativo, o ambos.

Adjudicación de eventos ocurridos por fuera del estudio

Durante el seguimiento semestral, los participantes se sometieron a una entrevista estructurada para identificar hechos ocurridos desde la visita anterior. Se obtuvieron registros médicos para la adjudicación por el comité de evaluación de comorbilidad de acuerdo con los criterios pre especificados de las guías.

Análisis estadístico

Las características demográficas, metabólicas y no metabólicas se presentan como medias y desviaciones estándar o porcentajes. Los porcentajes de participantes en cada fase del estudio en que no se logró el control glucémico o que tenían hipertensión, LDL o dislipidemia de triglicéridos, o albuminuria moderada o severa se informan al final del ensayo clínico.

Las complicaciones se agruparon para obtener clasificaciones globales: la albuminuria moderada y grave se clasificaron como enfermedad renal, los resultados del MNSI y del examen monofilamento anormales se clasificaron como neuropatía y la dislipidemia de LDL o triglicéridos como dislipidemia.

Se calculó el porcentaje de participantes con enfermedad ocular. Los eventos microvasculares (enfermedad de los nervios, la retina y los riñones) fueron agregados para identificar la primera ocurrencia de cualquier evento.

Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para estimar todas las incidencias acumuladas. Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox univariados y multivariados separados que incluían los datos disponibles de todos los participantes para estimar el riesgo global de cualquier complicación microvascular para covariables seleccionadas.

Las covariables que fueron pre especificadas en base de las asociaciones conocidas se incluyeron en los modelos de Cox como covariables fijas o variables en el tiempo, incluyendo valores medios aritméticos ponderados en el tiempo para la hemoglobina glucosilada, el IMC y la sensibilidad a la insulina ($1 \div \text{insulina en ayunas}$).

Para los participantes con un valor de covariable faltante, se trasladó el valor observado anteriormente. Todos los participantes inscritos, independientemente de la duración del

seguimiento, fueron agrupados según el número y tipo de complicaciones.

Las asociaciones entre el número de complicaciones microvasculares y los factores de riesgo se evaluaron con el uso de un modelo logístico acumulativo de probabilidades proporcionales. Se contaron las complicaciones que ocurrieron durante el estudio, y se calcularon las tasas de eventos correspondientes. Los análisis se realizaron con Software SAS, versión 9.4 (SAS Institute).

Todos los análisis se repitieron utilizando una cohorte de sensibilidad que incluyó a participantes que completaron una visita al final del estudio para los que estaban disponibles los valores de laboratorio. Cortesía:

<https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=99591>