

Guías de práctica clínica de la ISPAD 2022

La diabetes tipo 2 en niños y adolescentes

Amy S Shah¹ | Philip S Zeitler² | Jencia Wong³ | Alexia S Pena⁴ | Brandy Wicklow⁵ |
Silva Arslanian⁶ | Nancy Chang⁷ | Junfen Fu⁸ | Preeti Dabadghao⁹ |
Orit Pinhas-Hamiel¹⁰ | Tatsuhiko Urakami¹¹ | Maria E Craig^{12,13}

¹Division of Endocrinology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and the University of Cincinnati. Cincinnati, Ohio, USA

²Children's Hospital Colorado and University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA

³Department of Endocrinology, Royal Prince Alfred Hospital and Central Clinical School, Charles Perkins Centre, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

⁴The University of Adelaide, Robinson Research Institute, North Adelaide, South Australia, Australia

⁵Division of Endocrinology, Winnipeg Children's Hospital and University of Manitoba. Children's Hospital Research Institute of Manitoba, Canada

⁶Division of Pediatric Endocrinology, Metabolism, and Diabetes Mellitus, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁷Center for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, USA

⁸The Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China

⁹Department of Endocrinology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India

¹⁰Edmond and Lily Safra Children's Hospital, Tel-Hashomer, Sackler School of Medicine, Tel-Aviv, Israel

¹¹Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

¹²The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

¹³Discipline of Pediatrics & Child Health, School of Clinical Medicine, University of NSW Medicine and Health, Sydney, New South Wales, Australia

Conflictos de intereses. PZ: Consultantes: Eli Lilly, Boehringer-Ingelheim, Merck, Daichi-Sankyo, Janssen, Novo-Nordisk. JW: Junta asesora y panel de oradores: Sanofi Aventis y Eli Lilly. Los demás autores no tienen conflictos de intereses para divulgar.

1. QUÉ HAY DE NUEVO O DIFERENTE

Desde las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD de 2018 sobre este tema, se continúa con el seguimiento de grandes cohortes en todo el mundo y se informa de la incidencia y la prevalencia actuales de las comorbilidades y las complicaciones en adultos jóvenes con diabetes tipo 2 (DT2) de aparición en la juventud. En estas pautas de 2022 incluimos:

- Actualizaciones clave de la fase observacional del ensayo clínico multicéntrico TODAY (Opciones de Tratamiento de la Diabetes Tipo 2 en Adolescentes y Jóvenes), el estudio SEARCH sobre diabetes en jóvenes y nuevos datos del estudio RISE (Restablecimiento de la Secreción de Insulina), un estudio comparativo directo de la DT2 de aparición en la juventud en relación con la DT2 de aparición en la edad adulta.
- Una sección ampliada sobre los factores de riesgo asociados con la DT2.
- Algoritmos y tablas de tratamiento, manejo y evaluación de las comorbilidades y complicaciones.
- Secciones sobre las farmacoterapias recientemente aprobadas para el tratamiento de la DT2 de aparición en la juventud, los

determinantes sociales de la salud y los entornos de atención dada la pandemia de COVID-19.

2. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

2.1 Evaluación para detectar DT2

- La evaluación con objetivo específico para identificar casos de DT2 se podrá tener en cuenta después del inicio de la pubertad o después de los 10 años en los jóvenes que tengan un IMC \geq percentil 85 para su edad y su sexo y factores de riesgo de DT2. **A**
- Se pueden usar los estudios de glucosa en plasma en ayunas (GPA), glucosa a las 2 horas tras una prueba de tolerancia oral a 75 g de glucosa (TTOG) o HbA1c para detectar la DT2. **B**
- Si las pruebas fueran normales, habrá que volver a hacerlas como mínimo cada 3 años. La evaluación anual podría ser necesaria si aumentara el IMC, si empeorara el perfil de riesgo cardiometabólico, si hubiera antecedentes familiares importantes de DT2 o si hubiera evidencia de prediabetes. **C**
- Deberá llevarse a cabo la evaluación clínica de otras comorbilidades relacionadas con la obesidad (hipertensión, dislipidemia,

esteatosis hepática, síndrome de ovario poliquístico, apnea obstructiva del sueño) cuando se tenga en cuenta una evaluación para detectar la DT2 en jóvenes. **A**

2.2 Diagnóstico de DT2

- Síntomas de hiperglucemia, uno de los siguientes valores de laboratorio y autoanticuerpos contra islotes negativos. **B**
 - $GPA \geq 126$ mg/dl (7.0 mmol/l).
 - Glucosa en plasma a las 2 horas en una TTOG ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l). TTOG: 1.75 g/kg (máx. 75 g) de glucosa anhidra disuelta en agua.
 - Glucosa en plasma aleatoria ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).
 - Hemoglobina A1c (HbA1c) ≥ 6.5 % (48 mmol/mol) con un dispositivo certificado por un Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina glicada, estandarizado en función del ensayo sobre el Control de la Diabetes y sus Complicaciones (*Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT).

2.3 Educación sobre diabetes para la DT2

- Poco después del diagnóstico es preciso proporcionar educación con sensibilidad cultural y adecuada para la edad; la cual debe incluir educación sobre el automanejo de la diabetes específica para la DT2 pediátrica. **B**
- La educación debe estar a cargo de aquellos miembros del equipo que tengan experiencia y conocimiento sobre las necesidades particulares de alimentación, ejercicio y psicológicas de los jóvenes con DT2. **C**
- Lo ideal es que el equipo de educación y tratamiento de la DT2 incluya un especialista pediátrico, un educador en diabetes certificado, un nutricionista, un psicólogo o un trabajador social y un fisiólogo del ejercicio; todos quienes proporcionan una educación consecuente a las familias. **E**
- El contenido de la educación debe incluir la fisiopatología y el tratamiento de la DT2 en los jóvenes, la creación de habilidades para comer sano, conocimiento sobre los macronutrientes, el tamaño de las porciones, la lectura de etiquetas de los alimentos, el control de la glucemia y, en ciertos casos, pruebas de cetonas. **E**
- La educación debe incluir el desarrollo de habilidades para resolver problemas, la reducción de conductas de riesgo (consumo de drogas y alcohol, fumar y vapear), el asesoramiento sobre anticonceptivos y aprender a vivir con diabetes. **E**
- La educación debe abordar todas las percepciones negativas que pudieran afectar a la atención de la diabetes. **E**
- Es preciso educar a las escuelas sobre el manejo de la DT2 para optimizar el apoyo del manejo de la diabetes de la persona joven. **E**

2.3.1 Se debe recomendar la modificación de la dieta de toda la familia, la que debe enfocarse en:

- Eliminar los refrescos y jugos con azúcar. **B**
- Reducir el consumo de alimentos elaborados con azúcares simples refinados y jarabe de maíz con alto contenido de fructosa. **B**
- Limitar el consumo de alimentos con alto contenido de grasas o calorías. **B**

- Reducir el consumo de alimentos procesados, preenvasados y precocinados. **E**
- Limitar los tamaños de las porciones. **E**
- Reducir la cantidad de veces que se come fuera de casa. **E**
- Aumentar el consumo de verduras y consumir, de manera limitada, frutas como sustituto de los alimentos con muchas calorías y pocos nutrientes. **E**
- Cambiar los alimentos básicos, como arroz blanco y harina blanca de trigo enriquecidos por arroz integral y granos integrales con menor índice glucémico, para promover la absorción gradual de la glucosa con las comidas. **E**

2.3.2 La educación sobre la dieta debe incluir

- Enseñar a las familias a interpretar las etiquetas de información nutricional. **E**
- Hacer énfasis en hábitos de vida saludable relacionadas con la dieta y la actividad promoviendo la ejemplificación de hábitos de alimentación saludables por parte de los padres y evitando el consumo de alimentos demasiado restringido. **E**
- Fomentar el refuerzo positivo de todas las metas alcanzadas (p. ej. no aumentar de peso, o aumentar poco, reducir el consumo de bebidas con muchas calorías). **E**
- Promover que las comidas se coman en horarios predeterminados, en el mismo lugar, preferentemente en familia y sin otras actividades simultáneas (ni televisión, ni computadora, ni estudio), y minimizar el consumo frecuente de bocadillos. **E**
- Llevar registros de alimentación y actividades, ya que es beneficioso para generar conciencia de los problemas con la alimentación y la actividad y permite controlar el progreso. **E**

2.3.3 Educación sobre el ejercicio

- Fomentar que los jóvenes realicen al menos 60 minutos de actividad física moderada a intensa por día, con entrenamiento para fortalecer músculos y huesos al menos 3 días por semana. **B**
- Reducir el tiempo sedentario, lo que incluye ver televisión, actividades relacionadas con la computadora, conversar por mensaje de texto y jugar videojuegos a menos de 2 horas por día. **C**
- Hablar sobre el tiempo sedentario que se pasa haciendo tareas de la escuela e identificar formas de incorporar la actividad física. **E**
- Promover la actividad física como un evento familiar, lo que incluye esfuerzos diarios para ser más activos, como usar escaleras en vez de ascensores, ir a la escuela y hacer la compra caminando o en bicicleta y hacer tareas domésticas y de jardinería. **E**
- Fomentar el refuerzo positivo de todos los logros y evitar avergonzar a la persona. **E**

2.3.4 Recomendaciones sobre el sueño

- Hablar sobre los horarios, la duración y la calidad del sueño. **E**
- Promover una calidad de sueño adecuada de entre 8 y 11 horas por noche, según la edad (9 a 11 horas para niños de entre 5 y 13 años y 8 a 10 horas para adolescentes de entre 14 y 17 años). **C**
- Fomentar horarios constantes para levantarse y acostarse. **E**

2.4 Controles y objetivos glucémicos

- Los objetivos de GPA están entre 70 y 110 mg/dl (4-6 mmol/l). **E**
- Los objetivos glucémicos posprandiales son de entre 70 y 140 mg/dl (4-8 mmol/l). **E**
- El objetivo de HbA1c es <7 % y, en la mayoría de los casos, puede ser <6.5 %. **E**
- Una vez que se hayan logrado los objetivos glucémicos, limite las pruebas en casa dependiendo del régimen de tratamiento. Si los valores aumentan constantemente fuera del rango objetivo, puede que sea necesario hacer pruebas con más frecuencia. **E**
- Durante los episodios de enfermedad aguda o cuando se presentan síntomas de hiperglucemia o hipoglucemia, el joven debe hacerse pruebas más frecuentes y comunicarse con su equipo de atención de la diabetes para que lo aconsejen. **E**
- Los jóvenes bajo régimen de insulina (o sulfonilureas) tienen que usar un sistema de control personal de glucosa en sangre (CPGS) con más frecuencia para monitorear la hipoglucemia, en especial por las noches. **E**
- La concentración de HbA1c debe medirse cada 3 meses, si fuera posible. **E**

2.5 Farmacoterapia

2.5.1 Tratamiento inicial

- Si la HbA1c fuera <8.5 % (69 mmol/mol): el tratamiento de elección es la metformina junto con cambios saludables en el estilo de vida. **A**
- En los jóvenes con cetosis/cetonuria/cetoacidosis, o con HbA1c ≥8.5 % (69 mmol/mol), es preciso administrar insulina. En principio, se usará una insulina basal de acción intermedia o acción prolongada una vez por día (dosis inicial de 0.25-0.5 unidades/kg). **B**
- La transición a la metformina solo puede lograrse, por lo general, en el transcurso de 2 a 6 semanas, reduciendo la dosis de insulina entre un 30 y un 50 % cada vez que se aumenta la dosis de metformina; el objetivo es eliminar la insulino terapia, si fuera posible, sin pérdida del control glucémico. **B**

2.5.2 Tratamiento posterior

- El objetivo del tratamiento inicial debe ser lograr una HbA1c de <7.0 % (53 mmol/mol) y, en algunas situaciones, de <6.5 % (48 mmol/mol), si fuera posible lograrlo sin hipoglucemia. **C**
- Si no se lograra una HbA1c de <7.0 % (53 mmol/mol), se tendrá en cuenta la posibilidad de agregar un segundo agente. **C**
- La opción de un segundo agente debe tener en cuenta el grado de disminución de glucosa necesario, el mecanismo de acción, el costo y la cobertura del pagador, la aprobación regulatoria, la vía de administración, el régimen de dosificación, la disminución de peso prevista, los efectos secundarios y el impacto de las comorbilidades y las complicaciones. **E**
- Si la HbA1c >10 %, la opción preferida es el inicio o el reinicio de la administración de insulina basal. **C**

2.6 Evaluación de las comorbilidades y complicaciones

2.6.1 Hipertensión

- La presión arterial (PA) debe medirse a partir del diagnóstico de diabetes y en cada consulta posterior, con el paciente sentado

con los pies apoyados en el piso y el brazo sostenido a la altura del corazón, luego de cinco minutos de reposo y con un manguito de tamaño adecuado. **A**

- Lo ideal es medir la PA sin un consumo reciente de estimulantes, caféina o tabaco. **B**
- La PA debe medirse con un esfigmomanómetro de mercurio, un esfigmomanómetro aneroide o un dispositivo oscilométrico. Los valores oscilométricos anormales se deben confirmar mediante auscultación. **B**
- Se puede tener en cuenta el control de presión arterial ambulatorio (CPAA) si se sospechara de un caso de hipertensión de bata blanca (HBB, casos en los que sube la presión en presencia de los profesionales de la salud) o para confirmar la hipertensión (HTN). El CPAA también se puede usar para evaluar la respuesta al tratamiento. **B**
- Se recomienda la evaluación ecocardiográfica en jóvenes con HTN confirmada para evaluar un posible daño orgánico específico en el ventrículo izquierdo del corazón. **C**
- El manejo inicial debe incluir cambios en la dieta acordes con la dieta de Enfoques dietéticos para detener la hipertensión (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*, DASH). **B**
- El tratamiento farmacológico inicial debe ser una monoterapia con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA), y la dosis se debe aumentar para lograr una PA dentro del rango normal. **A**
- Si un inhibidor de la ECA no se tolerase bien debido a los efectos adversos (principalmente la tos), se puede administrar como alternativa un ARA, un antagonista del calcio o diuréticos. **E**
- Tal vez sea necesario un tratamiento combinado si la HTN no se normaliza con un único agente terapéutico. No obstante, no se recomienda combinar un inhibidor de la ECA con un ARA dado que generan un exceso de eventos adversos sin agregar beneficios clínicos. **E**
- Si la HTN no responde al tratamiento médico inicial, hay que evaluar las causas secundarias. **E**
- Es preciso hablar acerca de los posibles efectos teratógenos de los inhibidores de la ECA y de los ARA en las mujeres adolescentes con vida sexual activa. **E**

2.6.2 Dislipidemia

- En los jóvenes con DT2 es preciso hacer un análisis de dislipidemia una vez que se haya logrado un control glucémico o luego de 3 meses de iniciada la administración de medicamentos, independientemente de los valores de HbA1c y una vez por año de ahí en adelante, salvo que los resultados fueran anormales. **B**
- Si los niveles de colesterol estuvieran por encima del objetivo, es preciso optimizar los medicamentos para mejorar los niveles de glucemia y hacer recomendaciones alimentarias concordantes con la Dieta de Paso 2 de la Asociación Estadounidense del Corazón (*American Heart Association*) y la Dieta y estilo de vida integrados para la salud cardiovascular (*Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet*, CHILD-2). **B**
- Es preciso empezar a administrar estatinas a los jóvenes con DT2 que sigan teniendo niveles de colesterol de las LDL (C-LDL)

>130 mg/dl (3.4 mmol/l) después de un período de 6 meses de intervención con cambios de estilo de vida. **B**

- El tratamiento con estatinas ha demostrado ser seguro y eficaz en los jóvenes y debería ser la primera intervención farmacológica. **A**
- El tratamiento con estatinas debe comenzar con la dosis más baja que haya a disposición. **A**
- Hacer un lipidograma de 4 a 12 semanas después de su inicio y luego de un cambio de dosis. **B**
- Si siguen sin alcanzarse los niveles meta del colesterol de las LDL después de al menos 3 meses de consumo regular de estatinas, deberá aumentarse la dosis en un único incremento (por lo general de 10 mg). De manera alternativa, se puede agregar un segundo agente, como un secuestrante de ácidos biliares o un inhibidor de la absorción del colesterol. **E**
- El tratamiento inicial de los triglicéridos (TG) elevados (≥ 150 mg/dl o ≥ 1.7 mmol/l) debe enfocarse en la mejoría de los niveles de glucemia, la limitación del consumo de grasas y azúcares simples en la dieta y la disminución del peso. **C**
- Si el C-LDL es <130 mg/dl pero los niveles de TB son >400 mg/dl, hay que empezar a administrar fibratos. **C**
- Se puede tener en cuenta el aceite de pescado concentrado, pero es preciso controlar atentamente los lípidos ya que las dosis altas de ácido docosahexaenoico (ADH) puede aumentar el C-LDL. **C**
- No suele recomendarse un tratamiento que combine estatinas con fibratos. **E**
- Los niveles bajos del colesterol de las HDL (C-HDL) en los jóvenes no se manejan directamente con medicamentos; en cambio, debe fomentarse la actividad física, no fumar y llevar una dieta saludable. **E**
- Es preciso hablar acerca de los posibles efectos teratógenos de las estatinas en las mujeres adolescentes con vida sexual activa. **E**

2.6.3 Nefropatía

- La evaluación para detectar albuminuria mediante tres muestras de la primera orina de la mañana debe hacerse en el momento del diagnóstico y, posteriormente, una vez por año. **A**
- Si se confirma que la proporción entre albúmina y creatinina en orina es >30 mg/g (3 mg/mmol) y la PA es alta, o si la proporción entre albúmina y creatinina en orina es >300 mg/g (30 mg/mmol), independientemente de la PA, es preciso empezar a administrar un inhibidor de la ECA o un ARA y normalizar la PA. **B**
- Es preciso tener en cuenta las causas de enfermedad renal no relacionadas con la diabetes y conseguir una consulta con un nefrólogo si hubiera un aumento grave de la albuminuria (proporción entre albúmina y creatinina >300 mg/g o 30 mg/mmol) o si hubiera HTN. **E**
- Puede ser útil reiterar el análisis de la proporción entre albúmina y creatinina en orina 6 meses después de empezar a administrar un inhibidor de la ECA o un ARA para asegurarse de que la albuminuria se haya normalizado. **E**
- Si hubiera albuminuria, habrá que evaluar una vez por año la concentración de potasio en sangre y la función renal. **E**
- Actualmente no se recomiendan las mediciones de cistatina C como marcador de velocidad de filtración glomerular, ya que

muestran un alto nivel de variabilidad y resultan afectadas por la edad, el género, el IMC y los niveles de HbA1c. **E**

2.6.4 Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)

- Es preciso medir las enzimas hepáticas (alanina transaminasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) en el momento del diagnóstico y, posteriormente, una vez por año, o antes si fueran anormales. **B**
- Si los valores de las enzimas hepáticas fueran el triple del límite superior normal después de 6 meses, habrá que remitir al paciente a una consulta con un gastroenterólogo pediátrico para descartar otras causas de elevación de las enzimas hepáticas, para que haga estudios de imagenología o para que obtenga una biopsia de hígado. **B**
- La presencia de EHNA no impide el uso de metformina. **B**
- Para manejar de manera adecuada la EHNA hay que optimizar los niveles de glucemia y mejorar el peso. **C**

2.6.5 Apnea obstructiva del sueño (AOS)

- Los síntomas de AOS se deben evaluar en el momento del diagnóstico y, posteriormente, una vez por año, salvo que ocurra un aumento de peso excesivo que requiera una revisión más temprana de los síntomas de AOS. **C**
- La AOS se puede evaluar, en principio, mediante preguntas sobre los ronquidos, la calidad del sueño, la apnea, los dolores de cabeza matinales, la somnolencia diurna, la nicturia y la enuresis. **E**
- Si los síntomas sugirieran una AOS, el diagnóstico se efectúa luego de una remisión del paciente a un especialista en sueño, quien hará un estudio del sueño. **C**
- Una evaluación inicial útil podría ser una oximetría de pulso nocturna, si el acceso a un estudio de sueño fuera limitado. **E**

2.6.6 Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

- Se debe hacer una historia menstrual de todas las niñas con DT2 en el momento del diagnóstico y en cada consulta posterior. **B**
- La evaluación de SOP debe llevarse a cabo en el momento del diagnóstico en las niñas púberes y posteriormente una vez por año, junto con una evaluación de la historia menstrual (amenorrea primaria o secundaria) y la búsqueda de evidencia de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné moderado a grave o nivel elevado de testosterona libre). **B**
- El SOP se diagnostica sobre la base de la presencia de oligomenorrea o amenorrea con evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo tras la exclusión de otras causas posibles. **B**
- No se recomienda hacer ecografías pélvicas para el diagnóstico del SOP dentro de los ocho años posteriores a la menarca. **B**

2.6.7 Retinopatía

- Evaluar a los jóvenes con DT2 para detectar retinopatías en el momento del diagnóstico inicial y posteriormente una vez por año. Un oftalmólogo o un optómetra deben hacer un examen oftalmológico integral con dilatación de pupilas o retinografía. **A**
- Puede que sean necesarios exámenes más frecuentes por parte de un oftalmólogo si se presentara una retinopatía o si estuviera avanzando. **C**

- El manejo de la retinopatía también debe incluir la optimización de los niveles de glucemia, al igual que tratamiento de la dislipidemia y la HTN si estuvieran presentes. **E**

2.6.8 Neuropatía

- Se recomienda hacer un examen de los pies (lo que incluye sensación, sentido de la vibración, tacto suave y reflejos del tobillo) en el momento del diagnóstico y una vez por año para detectar neuropatías. **C**
- Es preciso enseñar a los jóvenes con diabetes el cuidado adecuado de los pies. **E**
- El manejo debe personalizarse según los síntomas y signos. Además, debe tenerse en cuenta la remisión a un neurólogo si hubiera signos neurológicos anormales. **E**

2.6.9 Salud psicosocial

Se debe someter al joven con DT2 a una evaluación de comorbilidades psicológicas, lo que incluye depresión, angustia por la diabetes y trastornos alimentarios en el momento del diagnóstico y en los seguimientos a intervalos regulares. **B**

Los jóvenes que presenten problemas de salud mental deben recibir apoyo, ya sea en conjunto con la clínica o a través de programas de salud mental basados en la comunidad. **E**

Los profesionales deben evitar estigmatizar el lenguaje y promover la contextualización y la comprensión de la complejidad de la DT2 de aparición en la infancia, que abarca más que conductas del estilo de vida. **E**

2.7 Determinantes sociales de la salud (DSDS)

- Los profesionales deben determinar las barreras culturales, sociales, geográficas y económicas para la implementación de cambios conductuales e indicar modificaciones de estilo de vida en el contexto de la vida del joven y de su familia. **E**
- Los profesionales deben tener en cuenta la seguridad alimentaria del hogar, la estabilidad de la vivienda y los recursos económicos de la familia al momento de diseñar un plan de tratamiento junto al joven y la familia. **E**

2.8 Transición de la atención

- La orientación debe incluir el automanejo de la diabetes, el tabaquismo y el vapeo, el consumo de alcohol, el asesoramiento anticonceptivo para todas las chicas en edad fértil y las complicaciones de la diabetes. **E**
- Al evaluar si el paciente está listo para ser transferido se deben tener en cuenta las barreras socioeconómicas para el acceso a la atención médica. **E**
- Proporcionar protocolos de transición estructurados con pautas específicas y detalladas sobre el contenido educativo de la transición, los planes de transición y las remisiones a profesionales específicos para adultos. **E**
- Transición a un especialista en atención de la diabetes y a equipos multidisciplinarios cuando sea posible. **E**

Este capítulo se enfoca en los factores de riesgo, el diagnóstico y la

presentación de la DT2 de aparición en la juventud, el manejo inicial y posterior de la DT2 de aparición en la juventud y el manejo de las comorbilidades y las complicaciones. Este capítulo no abarca el manejo de las complicaciones agudas de la DT2, como por ejemplo la cetoacidosis diabética (CAD) o el estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH), ya que sobre eso se habla en el Capítulo 13 sobre Cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022.

3. FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

3.1 Fisiopatología de la DT2 y diferencias entre jóvenes y adultos

La DT2 en jóvenes es el resultado de causas genéticas, ambientales y metabólicas que pueden diferir entre las personas y las poblaciones. A diferencia de la diabetes tipo 1 (DT1), en la DT2 no existe un proceso autoinmunitario que conduzca a una secreción deficiente de insulina. La fisiopatología de la DT2 de aparición en la juventud incluye resistencia a la insulina en el tejido hepático, el periférico y el adiposo, junto con una deficiencia de insulina debido a la función deficiente de las células beta (β) pancreáticas¹⁻³ e hiperglucemia debido a una disfunción de las células alfa (α) y un efecto deficiente de las incretinas.⁴ Si bien la aparición de la DT2 durante la juventud comparte características fisiopatológicas con la DT2 de adultos, se identificaron algunas características únicas exclusivas de la DT2 en jóvenes en comparación con la de adultos. Los datos longitudinales limitados en jóvenes con DT2, con el método de la pinza,⁵ y el estudio TODAY, con el uso de cálculos de TTOG y en ayunas de la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta⁶ muestran que hay un deterioro relativamente rápido en la función de las células beta, con un promedio de entre 20 y 35 % por año. Estos datos contrastan con el promedio aproximado de entre 7 y 11 % anual de reducción de la función de las células beta reportado en adultos con DT2.⁷ Dichas observaciones sugieren que la DT2 en estas personas más jóvenes es una enfermedad más grave y de evolución más rápida que en los adultos.¹ En este contexto, se formó el consorcio RISE.⁸

El consorcio RISE sometió a prueba intervenciones diseñadas para conservar o mejorar el funcionamiento de las células beta en casos de prediabetes o de DT2 temprana (<6 meses de diagnosticada en jóvenes y <1 año en adultos), con comparaciones directas entre jóvenes y adultos usando metodologías compartidas para entender las similitudes y las diferencias de la patogénesis de la enfermedad entre jóvenes y adultos.⁸ Se asignó aleatoriamente a jóvenes y adultos obesos con intolerancia parcial a la glucosa (IPG) o DT2 de reciente diagnóstico para recibir insulina glargina durante 3 meses y luego 9 meses de metformina, o 12 meses de metformina. Al inicio se hacen clamps hiperglucémicos y TTOG, al igual que luego de 12 meses de medicamentos y luego de 3 y 9 meses de funcionamiento de las células beta sin medicamentos.

Las principales similitudes y diferencias entre los jóvenes y adultos con DT2 e IPG recientes se pueden resumir de la siguiente manera.

- En comparación con los adultos, los jóvenes tuvieron una sensibilidad a la insulina alrededor de un 50 % inferior, usando tanto el clamp hiperglucémico como el inverso de la concentración

de insulina en ayunas que no se debió a la raza u origen étnico, al sexo ni al índice de masa corporal (IMC).^{9,10}

- Los jóvenes exhibieron una hipercapacidad de respuesta de las células beta tanto a la glucosa intravenosa como la de ingestión oral, con respuestas de péptido C e insulina más altas pese a las concentraciones similares de glucosa. Este aumento en las respuestas del péptido C y de la insulina en los jóvenes superó lo que sería necesario para compensar su sensibilidad notablemente inferior a la insulina.^{9,11} Esta grave resistencia a la insulina de los jóvenes y la hiperrespuesta de las células beta podrían tener un rol en la aparición de diabetes a esta joven edad.
- En los jóvenes, la función de las células beta se deterioró durante el tratamiento y después de la suspensión del tratamiento, lo que dio como resultado peores niveles de glucosa en ayunas y en la TTOG a las 2 horas, sin diferencia entre los dos grupos de tratamiento. Por consiguiente, ni la metformina ni la glargina seguida de metformina evitaron que empeorara la función de las células beta en los jóvenes. En los adultos, la función de las células beta mejoró durante el tratamiento, si bien, de manera similar a los jóvenes, esto no se mantuvo tras la suspensión del tratamiento.^{12,13}
- El empeoramiento glucémico fue más común entre los jóvenes que entre los adultos: 17.8 % vs. 7.5 % en el mes 12 y 36 % vs. 20 % en el mes 21, respectivamente.¹⁴ Si bien tanto en jóvenes como en adultos las bajas respuestas de las células beta al inicio predijeron un empeoramiento glucémico, en los jóvenes las concentraciones iniciales más altas de HbA1c y de glucosa en plasma a las 2 horas observadas se consideraron predictores adicionales del deterioro glucémico. También ocurrió esto en el estudio TODAY, en el cual la HbA1c y la función de las células beta al inicio fueron predictores del deterioro del control glucémico y de la necesidad de insulina.⁶
- La disfunción de las células alfa fue, en esencia, similar entre los jóvenes y los adultos con IGT o DT2 de diagnóstico reciente, y no explicó las diferencias en las funciones de las células beta y la sensibilidad a la insulina entre jóvenes y adultos.¹⁵

3.2 Factores de riesgo

La información obtenida a partir de estudios de cohortes grandes sugiere que los factores de riesgo asociados con la DT2 de aparición en la juventud son similares a los asociados con la DT2 de aparición posterior pero, según se comenta a continuación, existen diferencias clave¹⁶⁻¹⁹. Estos factores de riesgo y las correlaciones clínicas de la DT2 de aparición en la juventud son subyacentes a los abordajes de evaluación basados en riesgos que se recomiendan actualmente. A nivel individual, también sirven para alertar al profesional respecto al niño o adolescente que podrían estar en riesgo. Los factores de riesgo que se pueden modificar siguen siendo objetivos importantes para la prevención de la DT2 en niños y adultos jóvenes.

3.2.1 Raza/origen étnico

La DT2 de aparición en la juventud ocurre en todos los grupos raciales y étnicos, pero tiene una incidencia y prevalencia desproporcionadamente alta en las poblaciones indígenas nativas de EE. UU., las naciones originarias de Canadá, las poblaciones indígenas australianas, afroamericanas, hispanas, asiáticas del este y del sur,

de Medio Oriente y de las islas del Pacífico. Respecto a los jóvenes de entre 10 y 19 años con diabetes en Estados Unidos, el estudio SEARCH reportó que la DT2 representa el 46 % de los casos nuevos de diabetes en jóvenes hispanos, el 58 % en afroamericanos, el 70 % en asiáticos e isleños del Pacífico y el 86 % en indígenas nativos de EE. UU., pero solo el 15 % de los casos de diabetes en jóvenes blancos no hispanos.²⁰ En otros países, se reporta que la proporción de DT2 de aparición en la juventud entre indígenas australianos es de 66 %²¹ y en China es de 68.6 %.²²

Algunos de los índices de prevalencia de la DT2 de aparición en la juventud más altos que se reportaron se encuentran entre las naciones originarias de Canadá (821/100,000 en menores de entre 0 a 18 años) y en el norte de Australia (670/100,000 en individuos de menos de 24 años), en poblaciones afroamericanas e hispanas de EE. UU. y en América del Sur (en un rango de 79-3300 de cada 100,000).²³⁻²⁷ Algunos de los índices de prevalencia más bajos reportados se observan en Europa y el Reino Unido (en un rango de 0.6-1.4 por cada 100,000),²⁸⁻³⁰ donde la mayoría de la población es de raza blanca.²⁸ Las estimaciones de la prevalencia de la DT2 de aparición en la juventud varían según la región^{23,28} y esto podría explicarse por las diferencias metodológicas en la declaración de casos, las variaciones en los índices de obesidad infantil y factores de salud culturales, ambientales y de otros tipos.

3.2.2 Obesidad, nutrición, actividad y tiempo sedentario

La obesidad es un factor de riesgo para desarrollar DT2 de aparición en la juventud y contribuye a la resistencia a la insulina. Los datos de Estados Unidos sugieren una sólida relación inversa entre la edad de la aparición de la diabetes y el índice de masa corporal (IMC).³¹ En concordancia, el estudio SEARCH descubrió que la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso en la DT2 de aparición en la juventud era de 79.4 % y 10.4 %, respectivamente, y se reportaron proporciones similares en las cohortes europeas.^{32, 33} No obstante, existe una heterogeneidad importante y, para algunas etnias, la relación entre la obesidad y la edad de aparición de la DT2 está menos clara. En la DT2 de aparición en la juventud entre niños urbanos del sur de Asia, el 50 % tenía peso normal (<120 % de peso en relación con altura).³⁴ En Taiwán, la obesidad estaba presente en el 37.9 % y 39.5 %, respectivamente, en el caso de varones y niñas con DT2 en edad escolar.³⁵ Los niños japoneses con DT2 de aparición en la juventud son más delgados que los niños caucásicos con la misma enfermedad.³⁶ Al igual que en los adultos, el aumento de peso podría no ser bien tolerado metabólicamente dadas las diferencias étnicas específicas en la distribución de la grasa corporal y en un contexto de peor reserva secretora de células beta.³⁶⁻³⁸

Las causas del exceso de adiposidad en los jóvenes son complejas. Los factores dietarios son importantes; el consumo de alimentos con contenido energético denso y las bebidas con azúcar, a menudo con jarabe de maíz con alto contenido de fructosa (JMAF), se observan con frecuencia entre los jóvenes con DT2.³⁹ Si bien hay evidencia variada que vincula específicamente al JMAF con la obesidad en los niños, sí hay evidencia que respalda la hipótesis de que la fructosa es particularmente perjudicial para la salud metabólica y que, por ende, aumenta el riesgo de tener DT2.⁴⁰ En un estudio ecológico global, los países con más disponibilidad de JMAF tenían una mayor prevalencia

de DT2 en los adultos, independientemente de la obesidad.⁴⁰ Los trastornos alimentarios en el contexto de la obesidad también pueden ser un factor contribuyente. En el estudio TODAY, el 30 % de los jóvenes con DT2 dijeron que se daban atracones.⁴¹ La escasa actividad física, el aumento del tiempo sedentario y el exceso de tiempo delante de las pantallas también contribuyen a la obesidad, a la resistencia a la insulina y al riesgo de diabetes.^{42,43} Actualmente se carece de evidencia de que las intervenciones dirigidas a los cambios en el estilo de vida sean eficaces en la prevención de la DT2 de aparición en la juventud.⁴⁴

3.2.3 Edad, sexo y pubertad

La incidencia de la DT2 de aparición en la juventud es sumamente baja entre los niños prepuberales y rara vez se observa en menores de 10 años, salvo en los indígenas nativos de EE. UU., las naciones originarias de Canadá y los indígenas australianos.⁴⁵ La incidencia aumenta gradualmente en la pubertad, lo que se puede atribuir a la característica fisiológica de resistencia a la insulina de la pubertad.⁴⁶ De acuerdo con esto, se observa que la edad promedio de aparición de la DT2 en la juventud es menor en las niñas que en los varones, correspondiendo con la edad pico de resistencia a la insulina puberal en cada sexo.^{16,47}

Tanto el índice de prevalencia como el de incidencia son más altos en las niñas que en los varones, una diferencia entre sexos que no se observa en la DT2 de aparición posterior. Se dice que la proporción entre niñas y varones es de 6 a 1 entre los jóvenes de las naciones originarias de Canadá, de 5 a 1 entre los indios pima, de 3 a 1 entre mexicanos americanos y de 1.2 a 1 entre los japoneses.^{35,48,49} Se encuentran diferencias similares entre los sexos en Taiwán, pero no en los estudios de China.^{22,35,50} Estas diferencias entre los sexos no se comprenden bien y es posible que se deban a efectos diferenciales de las hormonas sexuales, a un síndrome de ovario poliquístico (SOP) sin diagnosticar, que es un factor de riesgo conocido de la DT2 de aparición en la juventud (ver la sección sobre **Comorbilidades y complicaciones** a continuación), a distintos patrones de aumento de peso y de conducta pospuberales o a abordajes culturales a la salud específicos para cada sexo.

3.2.4 Antecedentes familiares y genética

En la DT2 de aparición en la juventud, se observa un mayor agrupamiento de casos familiares de diabetes, con alta prevalencia de DT2 en familiares de primer grado (directos) y de segundo grado, incluso cuando se excluyen las formas monogénicas. Esta observación, respaldada por los altos índices de concordancia de DT2 en gemelos monocigóticos y la prevalencia desproporcionada de DT2 de aparición en la juventud en determinados grupos raciales o étnicos apunta a un factor hereditario y al impacto del entorno compartido.^{51,52} En los niños blancos saludables, la investigación hormonal y metabólica exhaustiva reveló un fenotipo metabólico menos favorable caracterizado por una menor sensibilidad a la insulina y una función secretora compensatoria de células beta reducida en los jóvenes con un familiar de primer grado (directo) con DT2.⁵³ Estas diferencias metabólicas en quienes tienen antecedentes familiares fueron demostrables tan pronto como en la primera década de vida, lo que respalda la noción de un fenotipo metabólico,

hereditario y susceptible con el cual se podrían combinar factores de estrés adicional (pubertad, obesidad, sedentarismo, determinantes sociales de la salud) y, en última instancia, dar como resultado una DT2 de aparición en la juventud.

Recientemente, el estudio GWAS (Estudio de Asociación de Genoma Completo) para la DT2 en los jóvenes hizo siete identificaciones relevantes en todo el genoma en una cohorte multiétnica, incluyendo variantes en *TCF7L2*, *MC4R*, *CDC123*, *KCNQ1*, *IGF2BP2*, *PHF2* y *SLC16A11* o cercanas, que previamente se habían identificado en estudios GWAS en adultos con DT2, con niveles de efectos similares o mayores. Se identificaron dos locus nuevos en *PHF2* y *CPEB2* pero, en general, los resultados sugieren que los panoramas genéticos de la DT2 de aparición en la juventud y en la edad adulta se superponen.⁵⁴ Salvo una variante genética específica que se identificó en canadienses nativos de la comunidad oji-cree, que los predispone a la DT2 en la juventud,⁵⁵ en la actualidad la evidencia no respalda una predisposición genética diferente ni un aumento de la carga de genes asociados con el riesgo de DT2 de aparición en la juventud en comparación con la DT2 de aparición en la edad adulta. Otros estudios adicionales que evalúen el efecto de las interacciones genes-ambiente y los modificadores epigenéticos podrían enfatizar las variaciones de susceptibilidad y la aparición más temprana de la DT2 en los jóvenes.

3.2.5 Factores determinantes en los primeros años de vida: nutrición, diabetes materna y obesidad

Las exposiciones intrauterinas a la diabetes materna (tanto diabetes pregestacional como diabetes gestacional [DG]) y la obesidad materna/hipernutrición fetal se asocian con el desarrollo de DT2 en los hijos.^{56,57} Cabe destacar que, en la cohorte del estudio TODAY, un tercio de los jóvenes con DT2 habían nacido de madres con diabetes preexistente o DG.¹⁶ En un estudio de control de casos multiétnico, en EE. UU., sobre la DT2 de aparición en la juventud, la exposición a la DG o a la diabetes pregestacional materna y la obesidad de la madre estuvieron asociados, de manera independiente, con la DT2 en adolescentes (OR 5.7 y 2.8, respectivamente), y los ajustes respecto a factores socioeconómicos y demás factores perinatales no modificaron estas asociaciones.⁵⁸ La evidencia de otras poblaciones, incluidos los jóvenes de las naciones originarias de Canadá, los indios pima y las familias con diabetes monogénica sugieren que el riesgo de una aparición de diabetes a una edad más temprana a causa de la exposición durante la gestación está por encima de cualquier riesgo genético heredado.⁵⁹⁻⁶¹ La desnutrición materna, el retraso en el crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer también se asocian con un mayor riesgo de obesidad y DT2 más adelante en la vida en algunas poblaciones.⁶² El entorno posnatal inmediato y el tiempo de crecimiento acelerado (de compensación) de los bebés con bajo peso al nacer también puede afectar este riesgo en general; el aumento de peso durante los primeros cuatro meses de vida está asociado con un aumento del riesgo de sobrepeso a los siete años de edad.⁶³ El daño mitocondrial, el estrés del retículo endoplásmico y las modificaciones epigenéticas podrían ser causas subyacentes de estas observaciones, pero todavía quedan muchas preguntas sobre los mecanismos.⁶⁴

El peso materno antes y durante el embarazo se ha descrito como posible “punto de control” para la prevención de la DT2. El IMC y la glucemia de la madre a mediados del embarazo están asociados, tanto de forma independiente como agregada, con medidas de adiposidad directas en los niños de entre 10 y 14 años.⁶⁵ Además, las categorías de intolerancia gestacional a la glucosa que no llegan al umbral de diabetes gestacional se asociaron con un mayor riesgo de aumento de peso, obesidad y obesidad grave en los hijos en las etapas finales de la adolescencia.⁶⁶ Se ha sugerido que cierta disminución de peso antes de la concepción podría modificar los factores relacionados con la obesidad que se transmiten en el entorno intrauterino.⁶⁷ La lactancia materna podría ser una protección contra la prediabetes y el síndrome metabólico en los hijos expuestos a la diabetes mellitus gestacional (DMG) en el útero. En comparación con hijos de madres con DMG que no fueron amamantados, aquellos que sí lo fueron tuvieron menos probabilidades de padecer prediabetes y síndrome metabólico persistentes.⁶⁸

3.2.6 Factores de riesgo cardiometabólicos y salud psicológica

La hipertensión (HTN), la dislipidemia, la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y la apnea obstructiva del sueño (AOS) son comorbilidades que se suelen observar en los jóvenes con DT2. La presencia de estas afecciones en la infancia también pueden identificar a las personas que corren mayor riesgo de desarrollar DT2 de aparición en la juventud. También se observa una relación bidireccional entre la salud psicológica, en particular los trastornos depresivos, y la DT2. Estas relaciones se comentan en la sección sobre **Comorbilidades y complicaciones**.

4. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE PREDIABETES Y DIABETES TIPO 2

4.1 Evaluación para detectar DT2

La detección y la intervención tempranas de la DT2 pueden prevenir o retrasar las complicaciones microvasculares y se asocian con mejores resultados en los adultos⁶⁹, aunque la evidencia en jóvenes es escasa. La evaluación de la población general, o de todos los jóvenes con sobrepeso u obesos, para detectar la DT2 probablemente sea muy costosa. En Estados Unidos, el país con mayor prevalencia de DT2 de aparición en la juventud, las evaluaciones de detección basadas en la glucosa en ayunas y 2 horas después de tomar la glucosa en jóvenes de alto riesgo identificaron a <1 % de los casos de DT2.^{70, 71} La utilidad de evaluar a poblaciones específicas donde hay índices más altos de DT2 en los jóvenes sigue sin estar clara. La evaluación de glucosa en orina de 1,500,000-3,000,000 niños en edad escolar en Japón, realizada entre 1975 y 2015, solo identificó a 301 estudiantes con DT2.^{72, 73}

Se recomienda una evaluación basada en riesgos para los jóvenes. Ver la **Tabla 1**.⁶⁹ Es posible tener en cuenta las pruebas en poblaciones específicas de alto riesgo antes de los 10 años de edad bajo circunstancias clínicas adecuadas.^{45, 74}

Tabla 1. Evaluación basada en riesgos para la diabetes tipo 2 en jóvenes.

Las pruebas de detección en jóvenes deben tenerse en cuenta una vez empezada la pubertad o a los 10 años de edad, lo que ocurra en primer lugar, en los jóvenes con un IMC de más de 85 para su edad y su sexo y con uno o más de los siguientes:
• Antecedentes familiares de DT2 en familiares de primer grado (directos) o de segundo grado. A
• Raza/origen étnico (negro, indígena nativo de EE. UU., africano, latinoamericano, asiático, de Medio Oriente, isleño del Pacífico, indígena australiano, de naciones originarias de Canadá). A
• Signos de resistencia a la insulina (acantosis nigricans, HTN, síndrome de ovario poliquístico), bajo peso al nacer (pequeño para la edad gestacional) o alto peso al nacer. A
• Antecedentes maternos de DT2 o diabetes gestacional durante la gestación del niño. A
• Consumo actual de agentes antipsicóticos atípicos que generan aumento de peso. ⁷⁵⁻⁷⁹ B

4.2 Diagnóstico de prediabetes

Este término hace referencia a niveles de glucemia no cumplen con los criterios para diabetes pero que son demasiado altos para ser considerados normales. La intolerancia parcial a la glucosa (IPG) y la glucosa en ayunas alterada (GAA) son etapas intermedias en la historia natural del metabolismo alterado de los carbohidratos, entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes. **Tabla 2**.⁶⁹ La prediabetes se ha utilizado para reconocer el alto riesgo de evolución a una DT2, insuficiencia renal crónica y enfermedades cardiovasculares en la población adulta. Cabe destacar que ninguno de los criterios de diagnóstico ha sido específicamente validado en los jóvenes y todos están extrapolados de las definiciones de los adultos.⁸⁰

Tabla 2. Diagnóstico de prediabetes en los jóvenes.

Diagnóstico	Valores de laboratorio
Glucosa en ayunas alterada (GAA)	Glucosa en plasma en ayunas (GPA) 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l)
Intolerancia parcial a la glucosa (IPG)	Glucosa en plasma a las 2 horas >140-199 mg/dl (7.8-11.0 mmol/l) después de una TTOG (después de 1.75 g/kg [máx. 75 g] de glucosa anhidra disuelta en agua).
Prediabetes	La hemoglobina A1c de 5.7-6.4 % (39-47 mmol/mol) obtenida a través de una metodología certificada basada en un laboratorio alineado con el Estudio sobre el Control de la Diabetes y sus Complicaciones (<i>Diabetes Control and Complications Trial</i> , DCCT) del Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina glicada.

La definición de IPG de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

coincide con la definición de la ADA; no obstante, la definición de GAA de la OMS, de 6.1-6.9 mmol/l (110 a 125 mg/dl), difiere de la definición de la ADA.⁸¹ Es importante mencionar que las personas que cumplan con los criterios de IPG o GAA podrían manifestar hiperglucemia solo cuando se enfrentan a una carga de glucosa importante y podrían ser normoglucémicos en su vida cotidiana, tal como lo demuestran los niveles normales o casi normales de HbA1c. Además, el 2.2 % de los jóvenes con peso normal tuvieron concentraciones altas de HbA1c y glucemia en ayunas, lo que sugiere que estos criterios para adultos deben aplicarse con precaución.⁸² Cabe destacar que hubo diferencias por raza/origen étnico: el 7.1 % de los jóvenes negros con peso normal tenían una HbA1c ≥ 5.7 %, y solo el 1.3 % de los jóvenes hispanos y el 0.1 % de los jóvenes blancos tenían valores de HbA1c en el rango de la prediabetes.⁸²

Hay muy pocos datos longitudinales disponibles sobre la historia natural y el índice de evolución de la prediabetes a la DT2. Una revisión sistemática de la base de datos de Cochrane mostró que la incidencia acumulada combinada de la DT2 en jóvenes, por lo general asociada con la IPG al inicio y con un seguimiento de entre 1 y 10 años, es de entre 1 y 56 %.⁶⁵ Existe un alto índice de remisión espontánea de la prediabetes en los jóvenes con obesidad una vez que disminuye la resistencia a la insulina de la pubertad.⁸³ Hubo una regresión desde la prediabetes hasta la normoglucemia, dentro de un período de seguimiento de entre 1 y 4 años, de 45 a 81 %.⁶⁵ En 547 jóvenes con sobrepeso u obesidad con una edad de 14.5 ± 2.2 años (70 % hispanos), con una HbA1c inicial dentro del rango de prediabetes y DT2, el 76 % fue sometido a una HbA1c de seguimiento disponible en un tiempo promedio de entre 12 y 22 meses. El porcentaje con HbA1c dentro del rango de la diabetes fue del 4 % en jóvenes con HbA1c inicial de 5.7-5.9 %, el 8 % con HbA1c inicial de 6.0-6.4 % y el 33 % con HbA1c inicial de ≥ 6.5 %.⁸⁴

Se ha demostrado que los cambios de estilo de vida, con la disminución de ingesta calórica y el aumento de la actividad física, son eficaces para los jóvenes con prediabetes.⁸⁵ No obstante, incluso en el caso de una intervención del estilo de vida de alta calidad, proporcionada por personal con capacitación apropiada y adecuada y abundante financiación en el estudio TODAY, no hubo un cambio de conducta sostenido.⁸⁶ Debido a la insuficiencia de datos y a los datos recientes del estudio RISE, no se recomienda actualmente el uso de metformina o insulina en los jóvenes con prediabetes.⁸⁷

4.3 Diagnóstico de diabetes

4.3.1 Presentación clínica

La presentación de la DT2 de aparición en la juventud puede variar desde hiperglucemia asintomática detectada a través de una evaluación en el momento de un examen de rutina hasta la CAD en hasta el 25 % de los pacientes⁸⁸⁻⁹⁰ o un estado hiperglucémico hiperosmolar.⁹¹ Estas últimas dos presentaciones pueden traer acarreado un riesgo importante de morbimortalidad si no se reconoce y se trata debidamente. Durante la pandemia de COVID-19 se reportaron índices crecientes de CAD en el momento de detección de la DT2 de aparición nueva.⁹²⁻⁹⁴

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de diabetes tipo 2 en jóvenes.

Síntomas de hiperglucemia, uno de los siguientes valores de laboratorio y autoanticuerpos contra islotes negativos*. B
• GPA ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l)
• Glucosa en plasma a las 2 horas en una TTOG ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l). TTOG: 1.75 g/kg (máx. 75 g) de glucosa anhidra disuelta en agua.
• Glucosa en plasma aleatoria ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).
• Hemoglobina A1c (HbA1c) ≥ 6.5 % (48 mmol/mol) con un dispositivo certificado por un Programa Nacional de Estandarización de hemoglobina glicada, estandarizado en función del ensayo sobre el Control de la Diabetes y sus Complicaciones (DCCT).

* Los síntomas de hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, nicturia, disminución de peso sin explicación y fatiga generalizada. En ausencia de síntomas inequívocos de hiperglucemia, es preciso confirmar los análisis de laboratorio utilizando un análisis diferente en la misma muestra o en un día diferente.

4.3.2 Investigaciones de laboratorio

El diagnóstico de DT2 requiere de dos pasos: la confirmación de la presencia de diabetes seguida de la determinación del tipo de diabetes. La diabetes en jóvenes debe diagnosticarse utilizando los criterios de la ADA o de la ISPAD.^{69,95} El análisis de HbA1c está disponible de modo universal y se puede hacer en cualquier momento del día, pero se debe utilizar una metodología certificada basada en laboratorio, alineada con el Estudio sobre el Control de la Diabetes y sus Complicaciones (DCCT) del Programa Nacional de Estandarización de hemoglobina glicada (*National Glycohemoglobin Standardization Program*, NGSP). El análisis de HbA1c en el lugar de atención debe reservarse para la evaluación de control glucémico en la clínica.⁶⁹ En ausencia de síntomas inequívocos de hiperglucemia, es preciso confirmar los análisis de laboratorio utilizando un análisis diferente en la misma muestra o en un día diferente. La presencia de comorbilidades de relevancia clínica debe ser evaluada en el momento del diagnóstico o una vez que se haya logrado un control glucémico, y debe incluir la evaluación de HTN, dislipidemia, EHNA e insuficiencia renal. **Tabla 6.**

Ninguno de los criterios de diagnóstico de diabetes se han validado específicamente en los jóvenes y todos están extrapolados de las definiciones de los adultos.⁸⁰ Una notoria discordancia entre los niveles de HbA1c y glucemia debe plantear la posibilidad de una interferencia de la HbA1c en el ensayo. Los estudios que aplican una vigilancia constante de la glucosa (VCG) en los jóvenes con obesidad muestran que la HbA1c y la TTOG son igualmente eficaces para identificar anomalías glucémicas en la VCG pero que los patrones glucémicos difieren; la HbA1c anormal se asocia con una glucosa promedio más alta y la TTOG anormal se asocia con picos más frecuentes.⁹⁶ La TTOG tiene mala reproducibilidad en jóvenes, con índices de concordancia de menos del 30 % entre pruebas que se llevan a cabo a pocas semanas unas de otras.⁹⁷ Un análisis reciente de datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES) respalda el uso de la HbA1c para la evaluación de jóvenes en alto riesgo.⁷¹

4.3.3 Evaluación de la autoinmunidad

Es preciso hacer, siempre que estén disponibles, análisis de autoanticuerpos contra islotes para detectar decarboxilasa del ácido glutámico 65 (GAD), antígeno contra islotes 2 (IA-2), transportador de zinc-8 (ZnT8) e insulina (IAA), a todos los jóvenes que no hayan recibido tratamiento con insulina y que tengan diagnóstico clínico de DT2, debido a la alta frecuencia de autoinmunidad contra islotes en los jóvenes con diagnóstico clínico de DT2. Los estudios han demostrado que hay presencia de autoanticuerpos en 10-20 % de los jóvenes con diagnóstico clínico de DT2.⁹⁸⁻¹⁰² La presencia de anticuerpos predice un desarrollo rápido hasta la necesidad de insulina,⁹⁹ así como también el desarrollo de otros trastornos autoinmunes. Las pruebas de autoanticuerpos de diabetes también deben confirmarse en menores puberales con sobrepeso u obesidad con un panorama clínico de DT1 (disminución de peso, cetosis o cetoacidosis), algunos de los cuales podrían tener DT2 y podrían ir dejando poco a poco la insulina, durante períodos de tiempo extendidos, con un control glucémico óptimo.¹⁰³ ¹⁰⁴ Los jóvenes con hiperglucemia y con presencia de autoanticuerpos contra islotes entran mejor en la clasificación de DT1.

4.3.4 Evaluación de la diabetes monogénica

Aproximadamente entre el 2.5 y el 6.5 % de las personas de algunas poblaciones diagnosticadas con DT2 tienen mutaciones identificables asociadas con la diabetes monogénica (diabetes hereditaria juvenil de tipo 2 [*maturity onset diabetes of the young*, MODY]).^{105, 106} La diferenciación entre la DT2 y la MODY tiene implicancias clínicas importantes (50 % de probabilidades de que los hijos resulten afectados, mejor pronóstico, menos restricciones laborales y, posiblemente, evitar la necesidad de insulina), por lo que se deben tener en cuenta las pruebas genéticas cuando sea adecuado y estén disponibles. La DT2 de aparición en la juventud que parece leve no está asociada con los factores de riesgo o comorbilidades clásicos de la DT2, y no responde a la metformina, debe generar sospechas en cuanto a la posibilidad de una forma de MODY. Consultar el Capítulo 4 sobre Diabetes monogénica de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022.

5. MANEJO

5.1 Educación

La educación en diabetes es muy importante y debe enfocarse en los cambios de conducta (dieta y actividad física), el uso de medicamentos, los efectos secundarios y un sistema de control personal de la glucosa en sangre (CPGS).¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Habrá que dedicar más tiempo y usar un intérprete para las sesiones de educación si la persona joven y su familia provienen de áreas o países donde se hablan distintos idiomas. Los materiales de educación impresos sobre DT2 pediátrica son útiles pero limitados. Los materiales utilizados para proporcionar educación sobre la diabetes en el ensayo clínico TODAY fueron específicamente diseñados para ser adecuados, tanto en cuanto a la edad como a la cultura, para poblaciones norteamericanas angloparlantes e hispanoparlantes, y están disponibles para uso público, en inglés y en español, en el sitio web público de TODAY (portal.bsc.gwu.edu/web/today).

Además, la Asociación Estadounidense de la Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA) los modificó y puso a disposición en la forma de un programa llamado “Sea saludable hoy, sea saludable para siempre” (*Be Healthy TODAY; Be Healthy for Life* [<http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/parents-and-kids/children-and-type-2/>]). Las estrategias y los problemas específicos a tener en cuenta al educar a grupos indígenas se describieron en las recientes pautas de Australasia para jóvenes con DT2, e incluyen la participación de los jóvenes, de las familias y de las comunidades, consideraciones idiomáticas, el uso de un enfoque familiar integral y el abordaje de la salud psicosocial, la seguridad alimentaria y el bienestar social.⁷⁹ Consulte también el Capítulo 6 sobre Educación en diabetes en niños y adolescentes de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022. Los cuidadores deben reconocer que la incertidumbre inicial en el diagnóstico del tipo de diabetes en algunos jóvenes puede resultar confusa y generar ansiedad, tanto al joven como a la familia. La ansiedad puede minimizarse haciendo énfasis en la importancia de normalizar la glucemia, usando la terapia que sea adecuada para las circunstancias metabólicas de la persona específica, independientemente del eventual “tipo” de diabetes.

5.1.1 Dieta

La modificación de la dieta de los jóvenes con DT2 debe enfocarse en la educación de los jóvenes y de sus familias (y, si fuera posible, la familia ampliada). Es preciso hacer énfasis en la eliminación de los refrescos y jugos con azúcar. La eliminación absoluta de estas bebidas y su sustitución por agua y otras bebidas sin azúcar puede provocar una disminución de peso importante. Los endulzantes no nutritivos (ENN) aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) pueden ayudar al joven a limitar el consumo de carbohidratos y energía,¹¹⁰ pero la evidencia respecto a que los ENN pueden proporcionar una reducción sostenida del peso o de la resistencia a la insulina es escasa. Otros cambios incluyen la eliminación del consumo de alimentos elaborados con azúcares simples refinados y jarabe de maíz con alto contenido de fructosa y hacer énfasis en la disminución del tamaño de las porciones y el aumento del consumo de verduras. Un estudio descubrió que la dieta de muy bajo contenido energético estaba asociada con la disminución de peso y la eliminación de la insulino terapia en un pequeño grupo de jóvenes con DT2.¹¹¹ Actualmente no hay datos que respalden los beneficios de la dieta con muy pocas calorías, la dieta con bajo contenido de carbohidratos, la dieta cetogena o el ayuno intermitente en los casos de DT2 de aparición en la juventud.

También es preciso enseñar a las familias a interpretar las etiquetas de información nutricional. El objetivo debe ser hacer énfasis en prácticas de crianza saludable relacionadas con la dieta y la actividad promoviendo la ejemplificación de hábitos de alimentación saludables por parte de los padres y evitando el consumo de alimentos demasiado restringido. Promover que las comidas se coman en horarios predeterminados, en el mismo lugar, preferentemente en familia y sin otras actividades simultáneas (ni televisión, ni computadora ni estudio), y minimizar el consumo frecuente de bocadillos también son cosas útiles.

Es necesaria la participación de un nutricionista o dietista con

conocimiento y experiencia en el manejo nutricional de los jóvenes con diabetes. Es preferible un nutricionista o dietista con experiencia en las características únicas de los jóvenes con DT2. Hay que alentar a la familia a hacer cambios en la dieta que sean concordantes con las recomendaciones de alimentación saludable, lo que incluye un asesoramiento personalizado para la disminución de peso, la reducción del consumo de carbohidratos y de grasas totales y saturadas, el aumento del consumo de fibras y el aumento de la actividad física. Hay recomendaciones alimentarias adicionales en el Capítulo 10 de Manejo nutricional en niños y adolescentes con diabetes de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022.

5.1.2 Actividad física

El ejercicio es parte importante del plan de manejo de la diabetes. El ejercicio regular mejora los niveles de glucemia, reduce los factores de riesgo cardiovascular, contribuye a la disminución de peso y mejora el bienestar.^{112, 113} Es preciso alentar a los jóvenes con DT2, al igual que al resto de los niños, a hacer al menos 60 minutos de actividad física moderada a intensa por día, con entrenamiento para fortalecer músculos y huesos al menos 3 días por semana; esto se puede completar en varios segmentos más cortos. Se debe desarrollar una indicación de ejercicios específicos, negociados, disfrutables y posibles de lograr para cada joven y cada familia, siendo sensibles a los recursos y el entorno de la familia. Hay que identificar a un miembro de la familia o un amigo que pueda participar en actividades físicas con el joven. La promoción de la actividad física como un evento familiar, lo que incluye esfuerzos diarios de ser más activos, como usar escaleras en vez de ascensores, ir a la escuela y hacer la compra caminando o en bicicleta y hacer tareas domésticas y de jardinería, también puede resultar útil. La eficacia del ejercicio y las modificaciones del estilo de vida en la DT2 de aparición en la juventud podría ser menor a la esperada, y el hecho de no mejorar el estado físico, los niveles de HbA1c o el peso podría tener una raíz fisiológica.¹¹⁴

Las recomendaciones para los jóvenes también deben incluir reducir el tiempo sedentario, lo que incluye ver televisión, actividades relacionadas con la computadora, conversar por mensaje de texto y jugar videojuegos a menos de 2 horas por día.¹¹⁵ El uso de dispositivos electrónicos de entretenimiento y comunicación, como los videojuegos, las computadoras y los teléfonos inteligentes, está asociado con menos tiempo de sueño, exceso de peso, peor calidad de la alimentación y niveles más bajos de actividad física.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Hay recomendaciones específicas en el Capítulo 14 de Ejercicio en niños y adolescentes con diabetes de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022.

5.1.3 Sueño

El momento de ir a dormir y la duración y la calidad del sueño son cuestiones que deben conversarse con los jóvenes y sus familias.^{117, 118} Se debe recomendar una cantidad de sueño adecuada según la edad, de 9 a 11 horas para los niños de entre 5 y 13 años y de 8 a 10 horas para adolescentes de entre 14 y 17 años.⁷⁹

5.1.4 Fumar y beber alcohol

Si bien fumar cigarrillos es perjudicial para todos los jóvenes,

los que tienen necesidades especiales de atención médica son particularmente vulnerables a las consecuencias negativas del tabaco sobre la salud como resultado de su estado de salud comprometida y su enfermedad, así como también por las complicaciones relacionadas con el tratamiento.¹¹⁹ Se necesita investigación adicional para desarrollar y examinar la eficacia de las intervenciones que abordan específicamente el consumo de tabaco entre los jóvenes con DT2 en el marco de la atención médica. En cada consulta hay que preguntar a los jóvenes si están fumando, vapeando o consumiendo otras drogas, recomendarles que no empiecen a consumir y recordarles la importancia de dejar de consumir, ofreciendo recursos de apoyo. De manera similar, los efectos nocivos del consumo abusivo de alcohol en un contexto de diabetes y el riesgo de esteatosis hepática e hipoglucemia deben comentarse en cada consulta.

5.1.5 Controles y objetivos glucémicos

El sistema de control personal de la glucosa en sangre (CPGS) debe ser personalizado e incluir una combinación de mediciones de glucosa en ayunas y posprandial, con una frecuencia basada en el o los medicamentos utilizados, el valor de HbA1c y los recursos disponibles. A diferencia de lo que ocurre con la DT1, la evidencia de que el CPGS tiene un impacto sobre el control glucémico de las personas con DT2 es limitada. El posible beneficio comparado con el costo del constante control de la glucosa en esta población tampoco está claro.

5.1.6 Tratamiento farmacológico

Los objetivos de este tratamiento en la DT2 de aparición en la juventud son: mejorar la glucemia, prevenir complicaciones agudas y crónicas, prevenir una descompensación metabólica, mejorar la sensibilidad a la insulina, mejorar la secreción endógena de insulina y glucagón y la fisiología de las incretinas, si fuera posible, y administrar insulina exógena cuando sea necesario a la vez que se reduce la carga del manejo de una enfermedad crónica. Además, la elección del abordaje terapéutico debe tener en cuenta las preferencias personales, la vía de administración, los posibles efectos secundarios y el impacto sobre las comorbilidades y el riesgo cardiovascular. Si bien muchos agentes antihiper glucémicos están aprobados para uso en adultos, hasta hace poco el tratamiento en jóvenes se limitaba a metformina en la mayoría de los países y sulfonilureas en algunos. No obstante, cada vez hay más ensayos clínicos de agentes para la DT2 de aparición en la juventud que se completan o que están casi terminados, lo que puso a disposición más datos de eficacia y aprobación regulatoria de dos agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Todos los agentes disponibles se describen a continuación en la **Tabla 4**. Allí se reconoce que algunos jóvenes podrían beneficiarse de usarlos conforme a una indicación diferente a la prevista en la etiqueta. No obstante, los agentes más nuevos son, en general, más caros que los tratamientos principales y, salvo escasas excepciones, la evidencia de su eficacia y seguridad en jóvenes sigue siendo limitada.

5.2 Farmacoterapia

5.2.1 Tratamiento inicial

Figura 1. El tratamiento inicial en los jóvenes con DT2 debe incluir metformina o insulina, solas o combinadas, lo que se determina

según los síntomas, la gravedad de la hiperglucemia y la presencia o ausencia de cetosis o CAD. Tal como ocurre en la DT1, quienes tengan síntomas, en particular vómitos, pueden deteriorarse fácilmente y necesitar evaluación y tratamiento en forma urgente. Como parte de la evaluación inicial y el tratamiento en todos los jóvenes en quienes se tiene en cuenta un diagnóstico de DT2, es preciso hacer un análisis de autoanticuerpos contra islotes.

En los jóvenes con glucemia estable, lo que se define con una HbA1c <8.5 % (69 mmol/mol), la metformina es el tratamiento de elección, junto con cambios saludables en el estilo de vida.^{103, 104} En jóvenes con cetosis, cetonuria, CAD o HbA1c ≥8.5 % (69 mmol/mol), en principio será necesario administrar insulina. Hay varios regímenes de insulina eficaces, pero la insulina basal de acción intermedia o prolongada, administrada una vez por día (dosis de inicio de 0.25-0.5 unidades/kg), suele ser eficaz para lograr un control metabólico minimizando la carga del tratamiento. El principal efecto secundario de la insulina es el aumento de peso. También debe tenerse en cuenta el riesgo de hipoglucemia, aunque es algo poco común. Al mismo tiempo se debe empezar a administrar metformina, y hay que ir ajustando la dosis, salvo que haya presencia de acidosis. La transición a metformina sola puede lograrse, por lo general, en el transcurso de 2 a 6 semanas, reduciendo la dosis de insulina entre un 30 y un 50 % cada vez que se aumenta la dosis de metformina; el objetivo es eliminar la insulino terapia, si fuera posible, sin pérdida del control glucémico. Los datos del estudio TODAY indican que el 90 % de los jóvenes con DT2 pueden ir dejando poco a poco la insulina, recibir tratamiento solamente con metformina y llegar a los objetivos glucémicos.^{103, 104}

5.2.2 Tratamiento posterior (3 o más meses después del diagnóstico)

El objetivo del tratamiento inicial debe ser lograr una HbA1c de menos de 7.0 % (53 mmol/mol).¹²⁰ En algunas situaciones, es adecuado un objetivo de <6.5 % (48 mmol/mol)¹²¹ si puede lograrse sin hipoglucemia, lo que ocurre efectivamente en la mayoría de los jóvenes con DT2. Es más probable lograr un control glucémico a largo plazo cuando se intensifica el tratamiento según sea necesario para mantener el objetivo de HbA1c (tratamiento hasta alcanzar el objetivo) en vez de esperar que la HbA1c suba para intensificar el tratamiento (tratamiento cuando fracasa el objetivo).¹²² Si no se logra el objetivo de HbA1c de <7.0 % (53 mmol/mol) (objetivo de la ADA) o de <6.5 % (48 mmol/mol), según respaldan los datos más recientes de TODAY, se debe tener en cuenta, dentro de los 4 meses de comenzada la monoterapia con metformina,¹²¹ la adición de un segundo agente.

Figura 1 y Tabla 4. La opción de un segundo agente debe tener en cuenta el grado de disminución de glucosa necesario, el mecanismo de acción, el costo y la cobertura del pagador, la aprobación regulatoria, la vía de administración, el régimen de dosificación, la disminución de peso prevista, los efectos secundarios y el impacto de las comorbilidades y las complicaciones. Con valores de HbA1c más elevados (**Figura 1**), el inicio o el reinicio de la administración de insulina basal es la opción de preferencia. La dosis inicial de insulina basal es de 0.25-0.5 unidades/kg, y esa dosis se va ajustando según los resultados del CPGS. Si no se logra el objetivo glucémico con una combinación de metformina e insulina basal a una dosis de hasta 1.5 unidades/kg/día, debe tenerse en cuenta el inicio de administración

de insulina prandial con ajuste de dosis hasta lograr el objetivo de una HbA1c <7.0 % (53 mmol/mol) o de <6.5 % (47.5 mmol/mol), siempre y cuando el joven no sufra hipoglucemia.

5.2.3 Consideraciones adicionales del tratamiento

Los medicamentos para la DT2 de aparición en la juventud deben iniciarse en colaboración con un especialista endocrino pediátrico. En cada consulta se deben evaluar los medicamentos habituales, en especial antes de agregar más medicamentos al tratamiento. También hay que tener en cuenta qué tan asequibles son los medicamentos. Si hubiera efectos secundarios de los medicamentos, es aceptable reducir la dosis hasta la dosis máxima que se tolere.

Metformina

- Los estudios recientes en adultos indican un aumento de la prevalencia de una deficiencia de vitamina B12 en los adultos que toman metformina, pero en el estudio TODAY no se reportó ningún caso de deficiencia de vitamina B12.¹⁴⁴ Es preciso tener en cuenta el control periódico de los niveles de vitamina B12 en sangre, sobre todo en niños que llevan dietas vegetarianas.
- Los principales factores limitantes del uso de metformina son los efectos secundarios gastrointestinales, incluso con las preparaciones de liberación prolongada.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1)

- En el ensayo Ellipse¹²⁷ se estudió la eficacia de la administración diaria del agonista de GLP-1 liraglutida, lo que demostró una disminución de la HbA1c, eliminando el placebo, de 1 % y 1.5 % a las 26 y 52 semanas, respectivamente. Esta reducción glucémica estuvo acompañada por una pequeña disminución del puntaje Z del IMC. La liraglutida (Victoza, 0.6-1.8 mg por día) obtuvo posteriormente la aprobación de la FDA para ser usada en jóvenes de entre 12 y 17 años de edad.
- La liraglutida de dosis más alta (Saxenda, 3 mg por día), obtuvo aprobación para ser usada en jóvenes mayores de 12 años para la disminución del peso.
- Recientemente, se aprobó la exenatida de liberación prolongada (Bydureon BCise, 2 mg) como inyección semanal para jóvenes de entre 10 y 17 años, sobre la base de datos del estudio BCB114, que muestran una superioridad respecto al placebo en la disminución de la HbA1c, con una diferencia entre grupos de 0.85 puntos porcentuales (p = 0.012).¹²⁸
- En otro ensayo clínico de otro agonista del receptor de GLP-1 de administración semanal (dulaglutida), en dosis de 0.75 mg o 1.5 mg una vez por semana, se demostró la superioridad frente al placebo en la mejoría del control glucémico. La disminución de la A1c fue de -0.6 puntos porcentuales en el grupo de 0.75 mg y de -0.9 puntos porcentuales en el grupo de 1.5 mg, p <0.001 en ambas comparaciones respecto al placebo, y probablemente se obtenga la aprobación de la FDA de este otro agonista del receptor de GLP-1.
- Se desconoce si las reducciones de eventos cardiovasculares y renales a largo plazo que provocan los agonistas del receptor de GLP-1 también se observarán en los jóvenes, pero la alta prevalencia

Tabla 4. Medicamentos antihiper glucémicos no insulínicos para el tratamiento de la DT2.

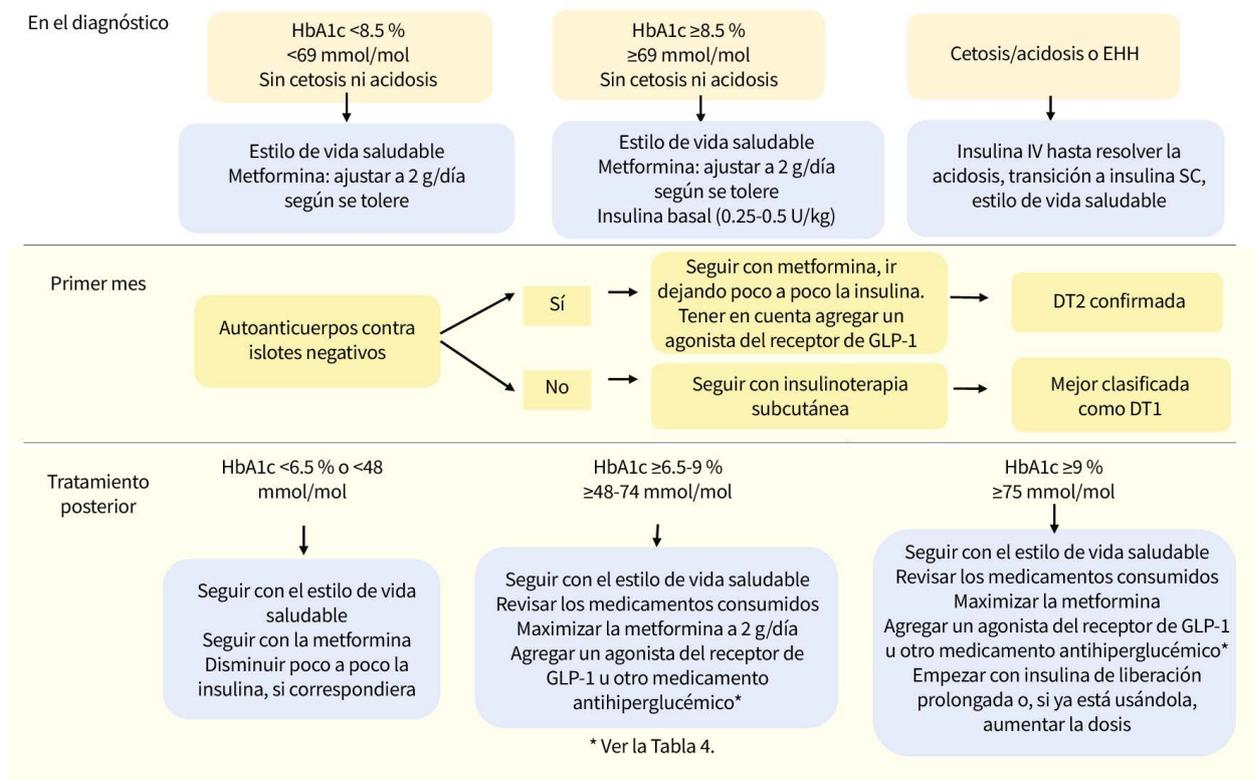
Medicamento	Mecanismo de acción	Beneficios	Efectos adversos	Nombres y dosis	Consideraciones especiales	Porcentaje de disminución de HbA1c*
Medicamentos aprobados para uso en jóvenes						
Biguanidas (metformina)	Actúan a través de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) en el hígado, los músculos y la grasa. Reducen la producción de glucosa hepática disminuyendo la gluconeogénesis y estimulando la asimilación de glucosa periférica.	Oral. Sin riesgo de hipoglucemia. Efecto anoréxico al principio; podría promover un descenso de peso limitado.	Dolor abdominal, diarrea o náuseas pasajeras. Los efectos secundarios son más leves en la formulación de liberación prolongada. Excepcionalmente se reportan casos de acidosis láctica.	Se empieza con entre 500 y 1000 mg por día durante 7 días. Se va ajustando la dosis de a 500 mg cada 1 a 2 semanas, dependiendo de la tolerancia, hasta llegar a la dosis máxima tolerada, a 1000 mg dos veces por día o a 850 mg tres veces por día de la preparación de metformina estándar o a 2000 mg una vez por día de la metformina de liberación prolongada. Está disponible en forma líquida. Las preparaciones estándar se pueden triturar. Se debe tomar la metformina con comida.	Evitar en cuadros de CAD, si la velocidad de filtración glomerular estimada (VfGe) fuera <30 ml/min, si hubiera insuficiencia respiratoria o si se estuvieran administrando medios de contraste radiográfico. Se debe tener cuidado en casos de enfermedad gastrointestinal con riesgo de deshidratación. ¹²⁰ La metformina podría regularizar las anomalías ovulatorias en mujeres con SOP y aumentar el riesgo de embarazo. ¹²³	1-2 %
Agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1)	El GLP-1 es segregado por las células L en el intestino delgado en respuesta al alimento, lo que aumenta la secreción de insulina de manera proporcional a las concentraciones de glucemia, suprime el glucagón, prolonga el vaciado gástrico y promueve la saciedad.	Subcutáneo. Los ensayos clínicos en adultos han demostrado una reducción de la glucemia en ayunas y posprandial, disminución de peso, menor nivel de HbA1c, reducción de eventos cardiovasculares y renales y menor mortalidad. ¹²⁴⁻¹²⁶ Hay una formulación oral aprobada para adultos.	En principio provoca náuseas, vómitos y diarrea y, con poca frecuencia, mareos, dolor de cabeza y dispepsia. Hiperplasia de células C y riesgo de cáncer de tiroides en personas con neoplasia endocrina múltiple (NEM).	Las formulaciones actualmente aprobadas para uso pediátrico se administran por vía inyectable subcutánea una vez por día o una vez por semana. Liraglutida (Victoza, 0.6-1.8 mg por día, SC). Empezar con dosis bajas e ir aumentando hasta la dosis máxima tolerada. Exenatida de liberación prolongada, 2 mg una vez por semana por inyección SC. Dulaglutida: hay un ensayo en niños en desarrollo; una vez por semana, por vía SC (NCT02963766).	Suspender si se sospecha de pancreatitis. No usar en combinación con un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Riesgo de hipoglucemia si se usa en combinación con insulina (consultar la información del producto).	0.5-0.8 % El ensayo Ellipse mostró que el grupo de liraglutida tuvo una disminución de la HbA1c de 1 % y 1.5 % a las 26 y 52 semanas, respectivamente. ¹²⁷ 2 mg de exenatida (Bydureon) una vez por semana disminuyeron la A1c un 0.85 % en comparación con el placebo. ¹²⁸

Medicamentos cuyo uso no está aún aprobado en jóvenes						
Inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2)	Inhibe la reabsorción de glucosa en los túbulos renales, lo que conduce a una mayor eliminación de glucosa en la orina, una reducción de la glucemia y disminución de peso.	Oral. Disminución de peso, reducción de la PA, mejoría de la función renal y mejoría cardiovascular en adultos. ¹²⁹⁻¹³²	Aumento de la prevalencia de infecciones genitourinarias, en particular en mujeres y hombres sin circuncidar. ¹³³ Riesgo potencial de cetoacidosis diabética normoglucémica, ¹³⁴ tener cuidado en el caso de jóvenes con episodios previos de CAD.	Canagliflozina 100-300 mg/día Empagliflozina 10-25 mg/día Dapagliflozina 10 mg/día Ertugliflozina 15 mg/día Synjardy es una combinación de empagliflozina y metformina. Canagliflozina, ensayo en desarrollo en niños (NCT03170518).	Tener en cuenta suspenderlo antes de un procedimiento quirúrgico para evitar una posible CAD. Riesgo de hipovolemia. Riesgo de hipoglucemia si se usa en combinación con insulina (consultar la información del producto).	1-2 %. El uso de dapagliflozina en jóvenes con DT2 no mostró ningún beneficio en relación con la metformina ± insulina; no obstante, un subanálisis mostró una disminución de A1c de 1.1 % en los jóvenes que informaron un uso sistemático. ¹³⁵
Tiazolidinediona (TZD)	Se acopla a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma, que son receptores huérfanos omnipresentes que abundan en los adipocitos. Aumenta la sensibilidad a la insulina en tejidos musculares, adiposos y hepáticos, con un mayor efecto de asimilación de glucosa en los músculos que las biguanidas.	Oral. Aumenta la sensibilidad a la insulina en tejidos musculares, adiposos y hepáticos.	Aumento de peso, anemia, retención de líquidos (incluida insuficiencia cardíaca congestiva si se usa en combinación con insulina). ^{136, 137} Posible asociación con cáncer de vejiga y riesgo de fracturas en mujeres. ¹³⁸	Pioglitazona: 15 mg pueden aumentarse a 30 mg/día. Hay dosis de 45 mg/día disponibles, pero tienen un beneficio adicional limitado y provocan más efectos secundarios.	Puede ser útil en jóvenes dada su fuerte resistencia a la insulina y su función cardíaca normal, en particular cuando no toleran la metformina. No se ha observado toxicidad hepática con las TZD más nuevas, y lo que es más, podrían ser beneficiosas para casos de EHNA. ¹³⁹	0.5-1.3 %

<p>Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-IV)</p>	<p>Inhiben la enzima que descompone el GLP-1, por lo que se generan concentraciones de GLP-1 más elevadas.</p>	<p>Oral. Reducen la glucemia en ayunas y posprandial. A diferencia de los agonistas de GLP-1, no tienen ningún efecto sobre el vaciado gástrico, la saciedad ni la disminución de peso.</p>	<p>Infecciones respiratorias altas, nasofaringitis.</p>	<p>Sitagliptina, 100 mg/día Alogliptina, 25 mg/día Saxagliptina, 5 mg/día Linagliptina, 5 mg/día</p>	<p>No deben usarse en combinación con agonistas del GLP-1.</p>	<p>0.5 % El uso de sitagliptina en jóvenes con DT2 no mostró un beneficio en comparación con la monoterapia con metformina.¹⁴⁰</p>
<p>Inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbosa, miglitol)</p>	<p>Reducen la absorción de carbohidratos en el tramo superior del intestino delgado mediante la inhibición de la descomposición de oligosacáridos, retrasando por consiguiente la absorción en el tramo inferior del intestino delgado.</p>	<p>Oral. Reducen la elevación de la glucosa posprandial.</p>	<p>Flatulencias. Diarrea. Calambres abdominales.</p>	<p>Deben tomarse con comida. Acarbosa, 25-100 mg, tres veces por día. Miglitol, 100 mg, tres veces por día.</p>	<p>Tuvieron éxito especialmente en países donde los carbohidratos constituyen una parte importante de la dieta.¹⁴¹</p>	<p>0.5-1 %</p>
<p>Sulfonilureas y meglitinidas</p>	<p>Las sulfonilureas se acoplan a los receptores del complejo de canales de potasio sensibles a ATP, causando el cierre de los canales de potasio, lo que a su vez provoca la secreción de insulina. Las meglitinidas se acoplan a un sitio distinto al de las sulfonilureas en el complejo de canales de potasio sensibles a ATP.</p>	<p>Oral. Antihiperglucémico.</p>	<p>Hipoglucemia leve o grave. Aumento de peso. Pueden acelerar la pérdida de función de las células beta.¹⁴²</p>	<p>Las meglitinidas se recetan para aumentar rápidamente la secreción de insulina antes de las comidas.¹³⁶ Se toma 1 mg, una vez por día, con el desayuno o la primera comida importante del día. La dosis máxima es de 8 mg.</p>		<p>1.5-2 % Un único ensayo clínico pediátrico sobre una sulfonilurea (glimiperida) demostró que no tiene una eficacia superior a la metformina, y que además aumenta más el peso y la hipoglucemia.¹⁴³</p>

* Indica que el porcentaje de HbA1c baja en estudios en adultos, salvo que se especifique otra cosa en la Tabla.

Figura 1. Manejo de la DT2 en los jóvenes. Incluye el manejo inicial y el tratamiento posterior. Adaptado de la declaración de posición de la ADA “Evaluación y manejo de diabetes tipo 2 de aparición en la juventud”. GLP-1, péptido similar al glucagón tipo 1.



la rápida acumulación de comorbilidades y complicaciones en la DT2 de aparición en la juventud hacen que valga la pena tener en cuenta el posible impacto de estos agentes al elegir un tratamiento adicional (**Tabla 4**).

Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2)

- El uso de inhibidores del SGLT 2 en los adultos se asocia con una reducción de la HbA1c que se acerca a la que se observa con la metformina¹²². Los estudios iniciales con dapagliflozina mostraron una disminución de la A1c del 1.1 % en quienes reportaron un uso constante del medicamento, en comparación con el placebo.¹³⁵

Tiazolidinediona (TZD)

- En el estudio TODAY, los índices de fallo terapéutico fueron más bajos en el grupo que recibió metformina más rosiglitazona (38.6 %) en comparación con metformina sola (51.7 %) y con metformina más estilo de vida (46.6 %).¹⁴⁵ Por consiguiente, la adición de rosiglitazona a la metformina redujo el riesgo de evolución hasta necesitar insulina en un 23 %.
- No se identificaron efectos secundarios importantes en quienes recibieron tratamiento con rosiglitazona, y este agente podría ser útil en los jóvenes dada su fuerte resistencia a la insulina y su función cardíaca normal, en particular cuando no toleran la metformina.
- La pioglitazona es la opción de TZD preferida, ya que en general tiene menos efectos secundarios cardiovasculares en los adultos en comparación con la rosiglitazona.

- El mayor riesgo de aumento de peso, en especial si se usa en combinación con insulina, puede ser un factor limitante del uso de una TZD.

5.2.4 Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica debe tenerse en cuenta en los jóvenes con comorbilidades relacionadas con la obesidad, incluyendo DT2, en particular cuando no se ha logrado el éxito solo con tratamiento. Un gran consorcio estadounidense de centros de cirugía bariátrica pediátrica comparó sus resultados con personas compatibles que recibieron tratamiento médico en el estudio TODAY y mostraron una disminución mayor y más sostenida de la HbA1 con cirugía y mejoría/normalización de otras comorbilidades (dislipidemia, HTN, enfermedades renales) en casi todos los jóvenes.^{146,147} Sigue habiendo falta de datos posteriores a las cirugías bariátricas a largo plazo (>10-15 años) en relación con la reiteración de operaciones, complicaciones, salud ósea y deficiencias nutricionales.

Actualmente, la cirugía metabólica se tiene en cuenta para jóvenes pospuberales con DT2 y un IMC ≥35 con glucemia descontrolada o comorbilidades a pesar de aplicar cambios de estilo de vida y un tratamiento farmacológico. La cirugía metabólica solo debe llevarse a cabo en centros de excelencia, con un equipo de apoyo establecido y con experiencia quirúrgica, nutricional, conductual y médica y un programa de recopilación de datos sobre resultados. Además, el adolescente debe ser capaz de otorgar un consentimiento informado, es decir, entender plenamente el procedimiento, los riesgos, los beneficios y la necesidad de seguimiento a largo plazo.

5.3 Entorno de atención

Hasta hace poco, la educación en diabetes y la atención de la diabetes se proporcionaban en gran medida de manera presencial, y la telemedicina se usaba menos debido a la falta de equipamiento, infraestructura y reembolso de pagadores.^{148, 149} En 2020, la pandemia de COVID-19 puso a la telemedicina a la vanguardia de la atención médica, incluida la educación en diabetes. La telemedicina, definida como el uso de cualquier técnica de telecomunicación para que un profesional de la salud brinde atención médica, ha surgido como una forma para que los jóvenes obtengan atención en forma segura a la vez que se mantiene el distanciamiento social y se minimiza el riesgo de contagio del virus.¹⁵⁰ En un estudio de revisión rápido que incluyó a adultos con DT2 o DT1, mujeres con diabetes gestacional y

jóvenes con DT1, la atención de telemedicina en relación con el control glucémico produjo resultados similares o superiores de HbA1c en comparación con la atención habitual, en particular en adultos con DT2, en el transcurso de un seguimiento promedio de 9 meses. Hasta la fecha no hay estudios publicados que evalúen los resultados de la telemedicina o del telecontrol en jóvenes con DT2. Un estudio descubrió que los kits de extracción de sangre capilar adecuados para usar en casa proporcionaron resultados de HbA1c similares a los obtenidos de muestras venosas,¹⁵¹ lo que ofrece una alternativa a los análisis en la clínica. Tras la pandemia de COVID-19, es probable que la telemedicina se mantenga integrada en forma permanente en la práctica. Los profesionales deben tener en cuenta los beneficios y barreras que se reporten en relación con la telemedicina en los jóvenes con DT2; ver la **Tabla 5**.

Tabla 5. Beneficios y barreras de la telemedicina y el telecontrol en jóvenes con DT2.

Beneficios	Barreras
La telemedicina evita los costos, el tiempo y las molestias del traslado y el estacionamiento, ayudando a minimizar el tiempo que hay que ausentarse del trabajo o de la escuela. ¹⁵⁰	Falta de infraestructura institucional, soporte tecnológico y reembolso sistemático del pagador adecuados.
La persona, la familia y el profesional pueden quedar sumamente satisfechos. ^{152, 153}	Falta de conexión a Internet o de teléfono celular, o falta de experiencia con la tecnología.
Los servicios de telemedicina, combinados con una tecnología avanzada para la diabetes, ofrecen alternativas prácticas, convenientes y económicas a las consultas presenciales trimestrales, tal como se demostró en la DT1 pediátrica. ¹⁰⁹	Barrera idiomática/cultural y falta de servicios de interpretación para hablantes de idiomas extranjeros.
En algunos jóvenes, la telemedicina podría reducir la ansiedad porque reciben atención en la comodidad de su hogar. ¹⁴⁸	Limitaciones para cargar datos de control de glucosa y HbA1c en el punto de atención, para los exámenes físicos y el control de peso y de PA. ^{152, 154}

6. COMORBILIDADES Y COMPLICACIONES

Tabla 6. Recomendaciones para la detección de comorbilidades y complicaciones, determinantes sociales de la salud y conductas de alto riesgo.

Comorbilidad/complicación	Intervalos para la evaluación de detección	Prueba de detección
Hipertensión	A partir de la aparición de la diabetes y en cada instancia clínica relacionada con la diabetes.	Medición de la PA con un manguito de tamaño adecuado.
Dislipidemia	Una vez por año desde la aparición de la diabetes (lo ideal es hacerlo después de lograr el control glucémico o dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico).	Lípidos en ayunas.
Nefropatía	Una vez por año desde la aparición de la diabetes.	Proporción entre albúmina y creatinina.
EHNA	Una vez por año desde la aparición de la diabetes.	ALT, AST.
AOS	Una vez por año desde la aparición de la diabetes.	Síntomas: ronquidos, calidad del sueño, apnea, dolores de cabeza matinales, somnolencia diurna.
SOP	Una vez por año (salvo que exista una irregularidad menstrual) desde la aparición de la diabetes en mujeres puberales.	Antecedentes del ciclo menstrual y evidencia de hiperandrogenismo.
Retinopatía	Una vez por año desde la aparición de la diabetes.	Examen oftalmológico integral con dilatación de pupilas o retinografía.

Neuropatía	Una vez por año desde la aparición de la diabetes.	Síntomas de entumecimiento, dolor, calambres y parestesia y pruebas de sentido de la vibración, tacto suave y reflejos del tobillo.
Salud psicosocial	A partir de la aparición de la diabetes y luego en cada instancia clínica relacionada con la diabetes.	Síntomas de depresión y trastornos alimentarios; uso de cuestionarios de evaluación validados o remisión para una evaluación más profunda.
Determinantes sociales de la salud	A partir de la aparición de la diabetes y luego en cada instancia clínica relacionada con la diabetes.	Evaluar la seguridad alimentaria, preocupaciones económicas, situación social/ escolar y apoyo de la comunidad.
Consumo de cigarrillos, vapeadores, drogas y alcohol	A partir de la aparición de la diabetes y luego en cada instancia clínica relacionada con la diabetes.	Evaluación clínica basada en la historia.
Asesoramiento sobre anticoncepción	A partir de la aparición de la diabetes y luego en cada instancia clínica relacionada con la diabetes.	Antecedentes de actividad sexual.

6.1. Hipertensión

La HTN está asociada con distrofia de endotelio, rigidez arterial, hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica en los jóvenes con riesgo de padecer o que padecen DT2.¹⁵⁵⁻¹⁵⁹ De 699 jóvenes estadounidenses inscritos en el estudio TODAY, la prevalencia de HTN al inicio fue de 11.6 % y aumentó a 67.5 % tras 12 años de seguimiento.¹⁶⁰ ¹⁶¹ De manera similar, el estudio SEARCH sobre diabetes en los jóvenes descubrió HTN en 27 % (IC del 95 %, 18-36) de los jóvenes con DT2 que habían tenido diabetes durante un año y medio,¹⁶² con desarrollo de HTN incidental en un 35.6 % adicional en el seguimiento a 7 años.¹⁶³ Empleando el control de PA ambulatorio, hubo presencia de HTN en el 49.3 % de los jóvenes canadienses con DT2.¹⁶⁴ La prevalencia de HTN ajustada por edad en adultos jóvenes con DT2 en el estudio SEARCH fue del doble (21.6 %, IC del 95 %, 17-1-26.9) en comparación con aquellos con DT1 (10.1 %, IC del 95 %, 8.6-11.9).¹⁶⁵ Los índices más altos de HTN en jóvenes con DT2 se han asociado con el sexo masculino, el IMC más alto y la edad más avanzada. En el estudio TODAY, los varones tuvieron un riesgo 87 % mayor de desarrollar HTN en comparación con las mujeres.¹⁶⁰ En general, los medicamentos para bajar la PA históricamente se han infrautilizado en los jóvenes con DT2^{166, 167} pese a que los ensayos aleatorizados de control en adultos demostraron

inequívocamente que bajar la PA reduce las complicaciones micro y macrovasculares y la mortalidad.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

En los jóvenes menores de 13 años, los valores de PA deben compararse con los rangos de referencia para la edad, el sexo y la altura de jóvenes de peso normal.¹⁷¹ **Tabla 7.** En los jóvenes de 13 años en adelante se puede usar una clasificación de PA simplificada independientemente del sexo y de la altura. La HTN se debe confirmar en dos consultas adicionales. El manejo inicial debe incluir cambios en la dieta acordes con la dieta de Enfoques dietéticos para detener la hipertensión (DASH). **Tabla 8.** El tratamiento farmacológico inicial debe ser una monoterapia con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA), y la dosis se debe aumentar para lograr una PA dentro del rango normal.¹⁷²⁻¹⁷⁴

Es preciso prestar especial atención al uso de inhibidores de la ECA o de ARA en mujeres adolescentes sexualmente activas, y se debe hablar explícitamente sobre los riesgos, ya que estos fármacos tienen potencial teratogénico y no están aprobados para ser usados durante el embarazo. La evaluación de la HTN que no responde al tratamiento médico inicial debe incluir una valoración de causas secundarias de HTN.¹⁷²

Tabla 7. Clasificación de la PA y manejo en jóvenes con diabetes tipo 2.

Diagnóstico	Edad <13 años	Edad ≥13 años	Tratamiento inicial	Tratamiento posterior
Normal	< percentil 90	< 120/80 mmHg	Estilo de vida saludable. Control de PA en cada consulta.	Estilo de vida saludable. Control de PA en cada consulta.
PA elevada o prehipertensión	≥ percentil 90 o 120/80 mmHg (lo que sea más bajo) a < percentil 95	120/<80 a 129/<80 mmHg	Disminución de peso, limitación de la sal en la dieta a <2300 mg por día (de acuerdo con la dieta de Enfoques dietéticos para detener la hipertensión [DASH]). Tabla 8.	Si continúa luego de 6 meses, <i>tener en cuenta</i> un tratamiento farmacológico.
HTN de etapa 1	≥ percentil 95 o 130/80 a < percentil 95 + 12 mmHg o 139/89 mmHg (lo que sea más bajo).	130/80 a 139/89 mmHg		Si continúa luego de 6 meses, <i>empezar a administrar</i> inhibidor de la ECA o ARA.
HTN de etapa 2	≥ percentil 95 + 12 mmHg o ≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg		Valorar causas secundarias de HTN y, una vez confirmadas, <i>empezar el</i> tratamiento farmacológico.

Tabla 8. Recomendaciones de DASH (Enfoques dietéticos para detener la hipertensión).

Grupo de alimentos	Cantidad de porciones por día
Frutas y verduras	4-5
Productos lácteos con bajo contenido graso	≥2
Granos integrales	6
Pescado, pollo y carnes rojas magras	≤2
Legumbres y frutos secos	1
Aceites y grasas	2-3
Azúcares agregados y dulces (incluidas bebidas con azúcar)	≤1
Sodio en la dieta	<2300 mg por día

6.2. Dislipidemia

El patrón típico de la dislipidemia en los jóvenes con DT2 se caracteriza por concentraciones altas de triglicéridos (TG) en sangre, bajo colesterol de las HDL (C-HDL) y un aumento en la concentración de las partículas de colesterol LDL (C-LDL) pequeñas y densas.¹⁷⁵ Esto ocurre de manera secundaria a la resistencia adiposa a la insulina, lo que genera una mayor liberación de ácidos grasos libres que entran al hígado y provocan una producción excesiva de lipoproteínas ricas en TG. Las dietas ricas en grasas saturadas y carbohidratos exacerban la dislipidemia en los casos de DT2.

En el ensayo clínico TODAY, el 79.8 % de los jóvenes con DT2 tenían C-HDL bajo y el 10.2 % tenía TG altos a los pocos meses del diagnóstico de DT2.¹⁷⁶ El C-LDL alto, definido como >130 mg/dl (3.4 mmol/l) o el uso de medicamentos para reducir los lípidos, aumentó de 4.5 % al inicio a 10.7 % en el transcurso de 36 meses en el ensayo.¹⁷⁷ En el seguimiento a largo plazo de la cohorte, cuando la diabetes duró 13.3±1.8 años, el 51.6 % de las personas tuvo dislipidemia.¹⁶¹ Los índices de dislipidemia son más altos en la DT2 en comparación con la DT1, pese a una duración más corta de la diabetes. El C-LDL y los TG elevados estuvieron presentes en 8.6 % y 50.0 % de los jóvenes canadienses con DT2, con una duración promedio de la diabetes de 2.3 años en comparación con 3.5 % y 7.5 % de los jóvenes con DT1 que tuvieron diabetes durante 7.2 años.¹⁶⁴ El estudio SEARCH descubrió además una mayor prevalencia de niveles altos de TG, apolipoproteína B y partículas de LDL pequeñas y densas en jóvenes con DT2 en comparación con los jóvenes con DT1, y que esos niveles empeoraban con el tiempo en los jóvenes con DT2.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ Los índices más altos de dislipidemia y complicaciones relacionadas con la diabetes en los adultos jóvenes¹⁶⁵ son la razón principal por la que los umbrales de tratamiento del C-LDL en jóvenes con DT2 son más agresivos en comparación con los de la DT1.

No se han hecho ensayos clínicos sobre la disminución de los lípidos en DT2 de aparición en la juventud. No obstante, en un estudio multinacional de jóvenes con DT1 (de entre 10 y 16 años), el uso de estatinas durante al menos dos años se asoció con reducciones en las concentraciones totales de C-LDL y TG.¹⁸² La combinación de insulina y metformina dio como resultado una mejora en las concentraciones de colesterol no HDL y HDL en un estudio retrospectivo de 301 jóvenes con DT2.¹⁸³ Un estudio aleatorizado y controlado de liraglutida comparada con un placebo en jóvenes con DT2 de entre 10 y 17 años mostró una disminución de los niveles de C-VLDL y TG en el grupo de liraglutida en la semana 26 (índice de cambio entre liraglutida y placebo de 0.82, IC del 95 % 0.72 a 0.94 y 0.83, IC del 95 % 0.72 a

0.95, respectivamente), pero ninguna diferencia en la semana 52.¹²⁷ La cirugía metabólica para la disminución de peso en los jóvenes con DT2 se asoció con una normalización casi total de los lípidos poco después de la cirugía, y se observaron mejoras sostenidas durante más de 5 años.^{146, 184, 185} Dado que la dislipidemia en los jóvenes prosigue hasta la edad adulta¹⁸⁶ y que la dislipidemia en los jóvenes con DT2 está asociada con retinopatías, neuropatías y nefropatías,¹⁸⁷ es de esperar que la disminución de los niveles de lípidos reduzca complicaciones futuras relacionadas con la diabetes.

En los jóvenes con DT2 es preciso hacer análisis de dislipidemia una vez que se haya alcanzado el objetivo de HbA1c o después de 3 meses de iniciada la administración de medicamentos, independientemente del grado de control logrado. De ahí en adelante habrá que hacer pruebas anuales, salvo que los resultados de las evaluaciones individuales sean anormales.¹⁷² Las evaluaciones iniciales se pueden hacer sin estar en ayunas, con una medición de colesterol que no sea de las HDL.¹⁸⁸ **Figura 2.** Si los niveles de colesterol estuvieran por encima del objetivo, es preciso optimizar la HbA1c e intensificar el manejo del estilo de vida de conformidad con la Dieta de Paso 2 de la Asociación Estadounidense del Corazón y la Dieta y estilo de vida integrados para la salud cardiovascular (CHILD-2).¹⁷² **Tabla 9.** El inicio de administración de estatinas en jóvenes con DT2 que no alcanzan las metas de LDL después de una prueba de 6 meses con una intervención de cambios en el estilo de vida está alineado con las recomendaciones generales para casos de dislipidemia en jóvenes.¹⁷² Se ha demostrado que el tratamiento con estatinas es seguro y eficaz a partir de los 8 años de edad en niños con antecedentes familiares de hipercolesterolemia. Por eso, las estatinas deben ser la primera intervención farmacológica.¹⁷² El tratamiento con estatinas debe comenzar con la dosis más baja que haya a disposición. Hacer un lipidograma de 4 a 12 semanas después de su inicio y luego de un cambio de dosis. Si siguen sin alcanzarse los niveles meta del colesterol de las LDL con al menos 3 meses de consumo regular de estatinas, deberá aumentarse la dosis en un único incremento (por lo general, 10 mg). De manera alternativa, se puede agregar un segundo agente, como un secuestrante de ácidos biliares o un inhibidor de la absorción del colesterol.

Los efectos secundarios de las estatinas incluyen aumento de nivel de las enzimas hepáticas y toxicidad muscular. En la actualidad, las inquietudes respecto a que las estatinas causen trastornos cognitivos no cuentan con evidencia que las respalden en adultos.¹⁸⁹

Es preciso prestar especial atención al uso de estatinas en mujeres adolescentes sexualmente activas, y se debe hablar explícitamente sobre los riesgos, ya que estos fármacos tienen potencial teratogénico y no están aprobados para ser usados durante el embarazo. Hay que asesorar a las familias acerca de las posibles interacciones de otros medicamentos con las estatinas. Un C-LDL >190 mg/dl (4.9 mmol/l) debe provocar sospechas de una hipercolesterolemia familiar.

El tratamiento inicial de TG elevados debe optimizar el control glucémico y del peso y limitar el consumo de grasa y azúcares simples en la dieta (**Tabla 9**). Los TG en ayunas >400 mg/dl (4.6 mmol/l) o los TG sin ayuno >1000 mg/dl (11.3 mmol/l) deben incitar una valoración de causas secundarias de hipertrigliceridemia, y se debe tener en cuenta un tratamiento con ácido fibrico debido al enorme aumento del riesgo de pancreatitis que esto representa. Se puede considerar la administración de aceite de pescado, pero hay que controlar atentamente el C-LDL ya que las dosis altas de ácido docosahexaenoico (ADH) puede elevar los valores de C-LDL.¹⁷² En general no se recomienda un tratamiento que combine una estatina con un fibrato. Los niveles bajos del colesterol de las HDL (C-HDL) en jóvenes no se manejan directamente con medicamentos; en cambio, debe fomentarse la actividad física, no fumar y llevar una dieta saludable.

Tabla 9. Terapia médica nutricional y manejo del estilo de vida en casos de dislipidemia.

Limitar las grasas totales a 25-30 % de la ingesta calórica diaria.
Limitar las grasas saturadas a <7 % de la ingesta calórica diaria.
Limitar el colesterol a <200 mg en la ingesta calórica diaria.
Evitar la ingesta de grasas trans.
En casos de niveles de C-LDL por encima de lo ideal, hay que tener en cuenta añadir complementos de esteroles vegetales y ésteres de estanol, hasta 2 gramos por día, y fibra de zaragatona (<i>Plantago psyllium</i>) soluble en agua, a una dosis de 6 g/día en niños de entre 2 y 12 años y de 12 g/día en niños de 12 años de edad en adelante.
En casos de niveles de triglicéridos por encima de lo ideal, hay que tener en cuenta reducir el consumo de azúcar, sustituir los carbohidratos simples por carbohidratos complejos, evitar las bebidas endulzadas con azúcar y aumentar el consumo de pescado en la dieta para aumentar así el consumo de ácido graso omega 3.
Alentar a que se haga al menos 1 hora de actividad física moderada a intensa por día, y limitar el tiempo sedentario frente a pantallas a menos de 2 horas diarias. ¹⁷²

6.3 Aterosclerosis y cambios vasculares

La hiperglucemia, la dislipidemia y la HTN son factores que contribuyen a la aceleración de la aterosclerosis en la DT2, junto con el estrés oxidativo, la glicación de las proteínas vasculares y las anomalías de la función plaquetaria y la coagulación. La vasodilatación deficiente dependiente del endotelio es un factor adicional de aceleración de la aterosclerosis en los casos de DT2. La distrofia de endotelio es un claro signo de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, predice eventos cardiovasculares y ocurre en niños obesos en relación con su nivel de obesidad y su grado de resistencia a la insulina.¹⁹⁰ Además, los

jóvenes con DT2 tienen un mayor grosor de las tunicas íntima y media, hipertrofia del ventrículo izquierdo,¹⁹¹ disfunción diastólica, una reducción en la capacidad máxima de ejercicio,¹⁹² y una mayor rigidez arterial,¹⁹³ todo lo cual predice una morbimortalidad cardiovascular precoz. Se recomienda la evaluación ecocardiográfica en jóvenes con HTN confirmada para evaluar un posible daño orgánico específico en el ventrículo izquierdo del corazón.¹⁷¹ Actualmente no se recomienda un control de rutina de la función vascular.

6.4 Nefropatía

Es posible encontrar albuminuria, ya sea una albuminuria levemente elevada o gravemente elevada (lo que antiguamente se denominaba microalbuminuria y macroalbuminuria, respectivamente),¹⁹⁴ en el momento del diagnóstico de DT2, y su prevalencia aumenta a medida que continúa la diabetes. Una revisión sistemática y un metaanálisis recientes, que incluyeron a casi 2500 jóvenes con DT2 de distintas duraciones (entre 0 y 15 años), mostraron que el 21 % de los jóvenes tenían albuminuria levemente elevada. La prevalencia de albuminuria gravemente elevada entre 736 jóvenes fue de 3.9 %. Los isleños del Pacífico, los indígenas jóvenes de América del Norte y los asiáticos tuvieron índices más elevados de albuminuria en comparación con los jóvenes blancos no hispanos.¹⁹⁵

En el estudio TODAY se descubrió una albuminuria moderadamente elevada en 6.3 % de 699 jóvenes con DT2 al inicio, en una duración media de la diabetes de 7 meses, lo que aumentó a 16.6 % a los 3 años y a 18 % a los 7 años.^{16, 196, 197} De manera similar, el estudio longitudinal SEARCH reportó una elevación moderada de la albuminuria en 9 % de 143 jóvenes con DT2 al inicio y en 18 % después de 7 años de seguimiento.¹⁹⁸ Recientemente, el estudio de seguimiento de TODAY mostró una incidencia acumulativa de nefropatía diabética de 54.8 % en una duración media de la diabetes de 13.3 años.¹⁶¹ Los niveles más altos de HbA1c se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar albuminuria.^{161, 196-198} Otros factores que influyen en la evolución de la enfermedad renal incluyen la pertenencia a razas o grupos étnicos minoritarios, menor sensibilidad a la insulina, IMC más alto, PA más alta y dislipidemia.^{161, 197, 198} La presencia de albuminuria en jóvenes es sumamente predictiva del futuro riesgo de insuficiencia renal, conforme a un estudio de vinculación que incluyó a 342 personas con DT2 de Manitoba, Canadá.¹⁹⁹

La prevalencia de albuminuria, de moderada a gravemente elevada, es mayor y el índice de evolución de la albuminuria se acelera en la DT2 de aparición en la juventud en comparación con la DT1 (15.4 vs. 6 %).^{165, 198, 199} En comparación con los jóvenes con DT1, los jóvenes con DT2 tienen de dos a cuatro veces más posibilidades de desarrollar insuficiencia renal.^{199, 200} Los jóvenes con DT2 de duración relativamente corta y microalbuminuria, en comparación con los que no tienen albuminuria, tienen un aumento de los factores de riesgo vascular y de disfunción diastólica ventricular.²⁰¹

La evaluación de la albuminuria debe hacerse en el momento del diagnóstico y, posteriormente, una vez por año, usando tres muestras de la primera orina de la mañana. Un valor puntual elevado podría ser secundario a la contaminación, el ejercicio, el tabaquismo, la menstruación, infecciones y ortostasis. Por lo tanto, el diagnóstico de eliminación de albúmina anormal persistente requiere que se

documenten dos de tres valores anormales consecutivos, obtenidos en distintos días. La recolección de muestras de orina debe hacerse por la mañana, inmediatamente después de levantarse, ya que la proteinuria ortostática, que se considera benigna, es algo común en los jóvenes.

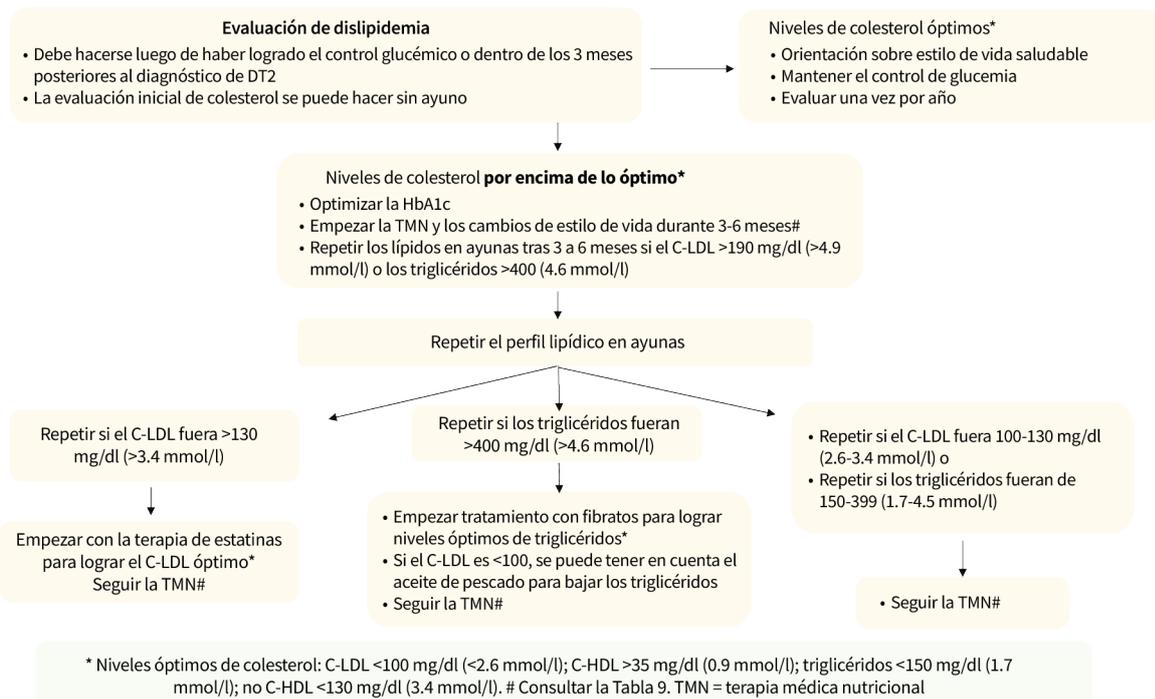
Si se confirma que la proporción entre albúmina y creatinina en orina es >30 mg/g (3 mg/mmol) y la PA es alta, o si la proporción entre albúmina y creatinina en orina es >300 mg/g (30 mg/mmol), independientemente de la PA, es preciso empezar a administrar un inhibidor de la ECA o un ARA y normalizar la PA.^{202, 203} Es preciso tener en cuenta las causas de enfermedad renal no relacionadas con la diabetes y conseguir una consulta con un nefrólogo si hubiera un aumento grave de la albuminuria (macroalbuminuria: proporción entre albúmina y creatinina >300 mg/g o 30 mg/mmol) o si hubiera HTN. Puede ser útil reiterar el análisis de la proporción entre albúmina y creatinina en orina 6 meses después de empezar el tratamiento con un inhibidor de la ECA o un ARA para asegurarse de que la albuminuria se haya normalizado.^{79, 204} Si hubiera albuminuria, habrá que evaluar una vez por año el potasio en sangre y la función renal. La función renal se puede evaluar mediante velocidad de filtración glomerular estimada (VfGe). Están surgiendo fórmulas validadas para valorar la VfGe en jóvenes con DT2 con probabilidades de tener hiperfiltración en las etapas iniciales de una nefropatía diabética.^{197, 202, 205} Actualmente no se recomiendan las mediciones de cistatina C como otro marcador de velocidad de filtración glomerular, ya que muestran un alto nivel de variabilidad y resultan afectadas por la edad, el género, el IMC y los niveles de HbA1c.²⁰⁶ También es importante para optimizar el control de la diabetes mejorar el peso y tratar la dislipidemia.^{79, 161}

6.5 Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)

La EHNA es la causa más común de hepatopatía crónica en jóvenes. La EHNA suele ser una enfermedad silenciosa que se caracteriza por la acumulación de grasa (en al menos el 5 % de los hepatocitos) detectada mediante estudios de imagen o biopsia de hígado en ausencia de otras causas de hepatopatía. La EHNA puede evolucionar a una versión más grave de la enfermedad, llamada esteatohepatitis no alcohólica, que puede ocurrir con o sin fibrosis avanzada y puede llegar a convertirse en cirrosis. La prueba estándar por excelencia para el diagnóstico de todas las etapas de la EHNA es la biopsia de hígado.²⁰⁷ La evaluación de fibrosis hepática en niños con EHNA mediante pruebas de imagen no invasiva, como una elastografía de transición con FibroScan®, elastografía ecográfica por ondas de cizalla o prueba mejorada de fibrosis hepática es prometedora, pero la interpretación de los resultados es desafiante debido a la falta de datos de precisión validados.²⁰⁸ Hay otras pruebas de imagen, como la elastografía por resonancia magnética para la rigidez y la determinación de la fracción de grasa por densidad protónica (FGDP) por resonancia magnética que se han evaluado menos y son más caras y menos accesibles.^{207, 208} Actualmente, estas modalidades más modernas se están usando en entornos de investigación.

Los niños que tengan EHNA comprobada por biopsia tienen una mayor prevalencia de GAA, IPG y DT2 en comparación con jóvenes sin EHNA de edad, sexo y adiposidad similares.²⁰⁹ Hubo estudios en Italia y en EE. UU. que calcularon una prevalencia de 20-30 % de prediabetes o diabetes en jóvenes con EHNA comprobada por biopsia.^{209, 210} En un estudio de cohortes basadas en la población que se llevó a cabo en Israel, los jóvenes normoglucémicos con EHNA diagnosticada

Figura 2. Evaluación y tratamiento de la dislipidemia en los jóvenes con DT2. La figura incluye la evaluación inicial, el manejo y la terapia posterior. TMN, terapia médica nutricional.



mediante biopsia o estudios de imagen tienen un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de padecer DT2 durante su vida adulta joven en comparación con los jóvenes sin EHNA, después de un ajuste por IMC.²¹¹ En jóvenes con EHNA, la presencia de diabetes es un factor asociado con el riesgo de evolución, lo que aumenta las probabilidades de desarrollar esteatohepatitis no alcohólica que presenta un mayor riesgo de evolucionar hasta convertirse en cirrosis.²¹⁰ Un metaanálisis en adultos con DT2 mostró 55.5 %, 37 % y 17 % de prevalencia de EHNA, esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis avanzada, respectivamente.²¹²

Las intervenciones de estilo de vida saludable que promueven la disminución de peso tienen más probabilidades de mejorar la EHNA.²¹³ Un metaanálisis que incluyó 106 ensayos aleatorizados controlados (4 de los cuales se hicieron en niños) mostró datos limitados sobre los medicamentos eficaces para la EHNA y no hizo recomendaciones específicas de tratamiento.²¹⁴ Una revisión sistemática que evaluó la eficacia de los medicamentos para la DT2 en 2671 personas con EHNA, con o sin diabetes, mostró que si bien la mayoría de los medicamentos para la DT2 mejoran las enzimas hepáticas, solo las gliptazinas y los agonistas del receptor de GLP-1 liraglutida y semaglutida mejoraron las características histológicas de la EHNA. Esta revisión sistemática resaltó también la necesidad de ensayos de mayor duración con otros agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores del SGLT2 y biopsia de hígado como criterio de evaluación.²¹⁵

Es preciso medir las enzimas hepáticas (alanina transaminasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) en el momento del diagnóstico de DT2 y, posteriormente, evaluar ambas enzimas una vez por año, o antes si fueran anormales. Si los valores de las enzimas hepáticas fueran el triple del límite superior normal durante 6 meses, habrá que derivar al paciente a un gastroenterólogo pediátrico para descartar otras causas de elevación de las enzimas hepáticas, para que haga estudios de imagenología o para que obtenga una biopsia de hígado. La presencia de EHNA no impide el uso de metformina. Para manejar de manera adecuada la EHNA hay que optimizar los niveles de glucemia y mejorar el peso.

6.6 Apnea obstructiva del sueño (AOS)

La AOS es un padecimiento de gran prevalencia en los adultos con DT2, pero no se ha documentado bien su prevalencia en pacientes pediátricos con DT2 usando mediciones objetivas tales como los estudios del sueño, que son el método de referencia para la evaluación de la AOS.^{216, 217} En el 26 %, 51 % y 28 % de los jóvenes con sobrepeso u obesos con DT2 o en riesgo de padecerla evaluados mediante cuestionarios del sueño, se detectó mala calidad del sueño, somnolencia diurna y alto riesgo de padecer AOS.²¹⁸

La AOS grave en adultos está asociada con un mayor riesgo de una nueva diabetes,²¹⁹ y los adultos con DT2 que desarrollan AOS corren más riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, neuropatía periférica, insuficiencia renal crónica y mortalidad por todas las causas en comparación con los adultos que no tienen AOS.²²⁰ El equipo de trabajo sobre epidemiología de la Federación Internacional de la Diabetes (*International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention*) recomienda

enfáticamente la evaluación de la AOS en adultos con DT2.²²¹ La AOS en niños sin diabetes está asociada con características de síndrome metabólico y resistencia a la insulina.^{222, 223} Los datos longitudinales sobre niños con AOS son limitados, y se desconoce si el tratamiento de la AOS puede atenuar o no algún riesgo metabólico.

Los jóvenes con DT2 deben ser evaluados para detectar síntomas de AOS en el momento del diagnóstico y, posteriormente, una vez por año, salvo que ocurra un aumento de peso excesivo que requiera una revisión más temprana de los síntomas de AOS. La AOS se puede evaluar, en principio, mediante preguntas generales sobre los ronquidos, la calidad del sueño, la apnea, los dolores de cabeza matinales, la somnolencia diurna, la nicturia y la enuresis. No hay cuestionarios de evaluación para predecir con precisión el diagnóstico de AOS en niños.^{79, 224} Si los síntomas sugirieran una AOS, el diagnóstico se efectúa luego de una remisión del paciente a un especialista en sueño, quien hará un estudio del sueño. Una evaluación inicial útil podría ser una oximetría de pulso nocturna, si el acceso a un estudio de sueño fuera limitado.

6.7 Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

Los jóvenes con SOP tienen resistencia a la insulina en comparación con otras jóvenes de composición corporal similar sin SOP.²²⁵ Las jóvenes con SOP obesas tienen más resistencia a la insulina, anomalías lipídicas e hiperandrogenismo en comparación con las jóvenes con SOP con peso saludable.²²⁶ Un estudio que incluyó a 493 mujeres de entre 11 y 21 años con SOP (oligomenorrea e hiperandrogenismo) descubrió una incidencia de la DT2 entre las mujeres con sobrepeso u obesas de 22.6/1000 años-persona²²⁷ en comparación con una incidencia de 15.8/1000 años-persona en 1136 mujeres jóvenes de entre 15 y 44 años de edad con SOP, con o sin obesidad.²²⁸ El estudio TODAY reportó que las mujeres con DT2 que habían tenido su menarquia hacía más de un año presentaban una mayor frecuencia de ciclos menstruales irregulares (tres o menos menstruaciones en los seis meses anteriores) en comparación con datos previos de mujeres saludables.²²⁹ Los ciclos menstruales irregulares en este estudio estuvieron asociados con niveles más altos de testosterona y AST en sangre. La reducción de la resistencia a la insulina con un estilo de vida saludable, disminución del peso y metformina mejoran la función ovárica y aumentan la fertilidad.

Se debe hacer una historia menstrual de todas las mujeres con DT2 en el momento del diagnóstico y en cada consulta posterior de seguimiento de la diabetes. La evaluación de SOP debe llevarse a cabo en el momento del diagnóstico en niñas púberes y posteriormente una vez por año, junto con una evaluación de la historia menstrual (amenorrea primaria o secundaria) y la búsqueda de evidencia de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné moderado a grave o nivel elevado de testosterona libre). El SOP se diagnostica sobre la base de la presencia de oligomenorrea o amenorrea con evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo (testosterona libre) tras la exclusión de otras causas posibles. La testosterona libre es preferible, ya que la testosterona total podría ser normal debido al bajo nivel de globulina fijadora de hormonas sexuales. No se recomienda hacer ecografías pélvicas para el diagnóstico del SOP dentro de los ocho años posteriores a la menarca.²³⁰

6.8 Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es una de las causas principales de ceguera en personas adultas. Las etapas de la RD incluyen RD no proliferativa (desde muy leve a grave), RD proliferativa y edema macular. También son comunes entre los adultos con diabetes otros trastornos oftalmológicos como el glaucoma y las cataratas. Un metaanálisis que incluyó a 7604 adultos con DT2 mostró que la presencia de RD proliferativa o edema macular está asociada con un mayor riesgo de enfermedad vascular independiente de otros factores de riesgo.²³¹ El riesgo de retinopatía en la DT2 de aparición en la juventud (diagnosticada entre los 15 y los 40 años) fue el doble que en los casos de DT2 de aparición en una edad más avanzada, después de hacer ajustes en cuanto a duración de la diabetes, la HbA1c y otros factores de riesgo.²³²

La tasa de incidencia para la DT2 de aparición en la juventud se reporta como 19.6 casos por cada 1000 años-persona.²³² La prevalencia de la RD no proliferativa diagnosticada mediante fotografías de fondo de ojo fue de 13.4 % en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edad promedio: 22.1 años) después de una duración promedio de la diabetes de 7.9 años en el estudio SEARCH.¹⁶⁵ Se observó una prevalencia similar en el estudio TODAY, donde el 13.7 % de los jóvenes, con un promedio de edad de 18 años, tenía RD no proliferativa luego de padecer diabetes durante un tiempo promedio de 4.9 años.²³³ Más de la mitad de las personas de origen indio tenían RD no proliferativa tras padecer diabetes durante un tiempo promedio de 11.8 años.²³⁴ En el estudio TODAY, la gravedad de las enfermedades de retina, incluyendo la RD proliferativa, aumentó a moderada-grave, de 0 a 8.8 % tras 13 años, y el 3.5 % desarrolló edema macular. La prevalencia general de la RD tras 13 años fue del 51 %.¹⁶¹

La prevalencia de la RD es superior entre jóvenes con DT2 en comparación con los jóvenes con DT1 con un tiempo de duración de la diabetes similar (7.9 años), incluso después de los ajustes por HbA1c, obesidad central y PA a lo largo del tiempo.¹⁶⁵ A pesar de esta prevalencia superior de la RD en jóvenes con DT2, estos jóvenes tienen menos probabilidades de hacerse estudios oftalmológicos en comparación con los jóvenes con DT1.²³⁵ En un estudio, el 42.2 % de los participantes con DT2 no se había hecho un examen oftalmológico después de pasados 6 años desde su diagnóstico de diabetes.²³⁵

En el momento del diagnóstico inicial, es preciso que un oftalmólogo o un optómetra realice un examen oftalmológico integral con dilatación de pupilas o retinografía al joven con DT2. Son necesarios exámenes más frecuentes por parte de un oftalmólogo si se presentara una retinopatía o si estuviera avanzando. El manejo de la retinopatía también debe incluir la optimización de los niveles de glucemia, al igual que tratamiento de la dislipidemia y la HTN si estuvieran presentes. Los actuales tratamientos inyectables del edema macular diabético y de la RD proliferativa no se han sometido a pruebas suficientes en los jóvenes con DT2.

6.9 Neuropatía

La diabetes afecta el sistema sensitivomotor periférico, provocando neuropatía periférica, y el sistema nervioso autonómico, lo que tiene un impacto sobre los nervios de los aparatos gastrointestinal, genitourinario y cardiovascular (neuropatía autonómica cardíaca, NAC).

La mayoría de las neuropatías periféricas son asintomáticas. La neuropatía periférica aumenta el riesgo de complicaciones en los pies, incluida la amputación. La valoración de la neuropatía periférica en la clínica debe incluir una historia detallada con prueba de estimulación por pinchazo PinPrick o por temperatura (función de las fibras finas) y sentido de vibración, con un diapasón de 128 Hz (función de las fibras gruesas).²³⁶ Todos los jóvenes deben someterse a una prueba de monofilamentos de 10 g para identificar los pies en riesgo de formar úlceras o de amputación. Entre otros métodos utilizados se incluyen el Instrumento de evaluación de neuropatía de Michigan (*Michigan Neuropathy Screening Instrument*, MNSI) y el biotensiómetro.²³⁶ Las evaluaciones deben hacerse al inicio y, posteriormente, una vez por año. Es preciso enseñar a los jóvenes sobre el cuidado adecuado de los pies. El manejo debe personalizarse según los síntomas y signos. Además debe tenerse en cuenta la remisión a un neurólogo si se detectaran signos neurológicos anormales.

La prevalencia de neuropatía según la evaluación con el MNSI y el examen de monofilamentos de Semmes-Weinstein en 677 jóvenes con DT2 con una edad promedio de 14 años en el estudio TODAY fue de 1 %.¹⁶ Además, a ninguno de los 388 pacientes jóvenes con DT2 con una edad promedio de 23 años y diagnosticados antes de los 16 años se le detectó neuropatía mediante biotensiómetro que evalúa la prueba de vibración en el dedo gordo del pie en un centro de atención terciaria de la diabetes en India.²³⁷

El riesgo de neuropatía aumenta cuanto más dura la diabetes. En la cohorte basada en la población de 342 jóvenes con DT2 de Canadá, la prevalencia sin analizar de la neuropatía fue de 7.6 % tras seis años y medio de padecer diabetes.²³⁸ En el estudio SEARCH, que incluyó 272 jóvenes con DT2 y usando el MNSI, la prevalencia de la neuropatía ajustada por edad fue significativamente superior en casos de DT2 de aparición en la juventud en comparación con los jóvenes con DT1 (17.7 % vs. 8.5 %) pese a haber padecido diabetes por un tiempo similar (7.9 años) y a estar sometidos a un control glucémico similar.¹⁶⁵ En una cohorte longitudinal basada en clínica que incluyó a 354 australianos con DT2 (15-30 años de edad), los puntajes Z con biotensiómetro fueron significativamente superiores en las personas con DT2 en comparación con las personas con DT1 de la misma edad, pese a haber tenido diabetes por menos tiempo (11.6 vs. 14.7 años) y a tener un control glucémico similar.²³⁹

En el ensayo TODAY, el único estudio prospectivo de seguimiento de DT2 de aparición en la juventud, la incidencia acumulativa de la neuropatía periférica diabética fue de 32.4 % en el seguimiento de los 15 años¹⁶¹ a partir de un 1 % al inicio (duración de la diabetes <2 años).¹⁶ La incidencia de la neuropatía ajustada por edad según la duración de la diabetes se reportó como 11 por cada 1000 años-paciente para una duración de <14 años y 66 por cada 1000 años-paciente para una duración de >15 años a partir de los datos clínicos de un centro de atención terciaria de la diabetes en India.²³⁷ Los factores de riesgo asociados con la neuropatía periférica en los jóvenes incluyen mayor edad, sexo masculino, mayor tiempo padeciendo diabetes, tabaquismo y C-HDL más bajo.²⁴⁰

La neuropatía autonómica cardíaca (NAC) es un factor independiente de predicción de mortalidad cardiovascular que se observa en la DT1 y la DT2 de aparición en la juventud. En sus etapas

iniciales, la NAC es asintomática y solo se detecta por una variabilidad de disminución de la frecuencia cardíaca al respirar hondo. La enfermedad avanzada podría estar asociada con taquicardia en reposo e hipotensión ortostática. En el estudio SEARCH, la NAC se definió como la presencia de ≥ 3 de 5 índices de variabilidad de frecuencia cardíaca anormal²⁴¹. La NAC está presente en el 17 % de los niños, adolescentes y adultos jóvenes con DT2 y se asoció con niveles elevados de TG y un aumento de la eliminación de albúmina en orina.²⁴¹ En el estudio TODAY, el 8 % de los participantes tenían NAC cuando fueron evaluados luego de 7 años de participación en el estudio y esto estuvo relacionado con una HbA1c más alta a lo largo del tiempo.²⁴² Actualmente, las valoraciones de NAC están limitadas a estudios de investigación en jóvenes.

6.10 Mortalidad

Hay datos limitados sobre mortalidad a largo plazo correspondiente al reciente aumento de la incidencia en casos de DT2 de aparición en la juventud, ya que el seguimiento de estas personas aún no es lo suficientemente largo. Es posible extraer estimaciones de los resultados de los estudios que incluyen a adultos jóvenes con DT2. Un estudio australiano examinó la mortalidad en personas que, al inicio de la enfermedad, tenían entre 15 y 30 años de edad, y descubrió que los jóvenes con DT2 de aparición temprana tenían una mortalidad multicausal 3 veces mayor en comparación con la población australiana en general, lo que constituye un impacto de mortalidad mucho mayor que el que se observa en los grupos en los que la enfermedad comienza a una edad mayor.¹⁶⁷ La disminución de la edad en el momento del diagnóstico de diabetes se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad multicausal de 20-30 % y un aumento del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular de 60 %, según un estudio de registros nacionales de Australia que analiza datos de más de 700,000 adultos con DT2.²⁴³

Estos datos a más largo plazo coinciden con el riesgo de mortalidad a corto plazo evaluado en el estudio SEARCH, que incluyó a 1518 personas diagnosticadas con DT2 antes de los 20 años de edad que fueron sometidas a un seguimiento durante un tiempo promedio de 5.3 años. El índice de mortalidad estandarizado de 2.4 fue significativamente más alto de lo esperado en las personas con DT2 en comparación con la población de EE. UU.; sin embargo, a esta menor edad (15-19 años), no se identificó la DT2 como causa de muerte.²⁴⁴

Un estudio australiano que incluyó a 354 personas con DT2 que tenían entre 15 y 30 años de edad en el momento de aparición de la enfermedad reportó una mortalidad excesiva importante y un mayor riesgo de muerte que ocurrieron a una edad relativamente joven y con una menor duración de la diabetes en comparación con 471 personas con DT1 con edades similares en el momento de la aparición.²³⁹ Con niveles similares de HbA1c que en la DT1, la cohorte de DT2 sufrió más muertes por enfermedad cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular menos favorables.²³⁹ Se reportó una supervivencia en general a los 10 y 20 años de 91.4 % y 77.5 %, respectivamente, en el grupo de DT2 (n = 342) en comparación con 99.5 y 97.6 % en el grupo de DT1 (n = 1011; p < 0.0001) de Canadá.²³⁸

Los datos modelizados sugieren una disminución de la expectativa de vida de 14 años en los hombres y 16 años en las mujeres en quienes

la DT2 apareció cuando tenían entre 20 y 40 años de edad.²⁴⁵ Estas estadísticas desoladoras resaltan la necesidad de prevenir la diabetes, si fuera posible, y reforzar el manejo de los factores de riesgo en los jóvenes con DT2.

6.11 Salud psicosocial

La DT2 de aparición en la juventud afecta desproporcionadamente a los jóvenes que se enfrentan a desventajas estructurales, incluyendo aquellos que viven en la pobreza,^{16, 164-166, 246} en hogares con inseguridad alimentaria o que pertenecen a una minoría racial.^{247, 248} En este contexto, las comorbilidades de salud mental, incluidas la depresión y la ansiedad, son comunes entre los jóvenes con DT2. Se reporta que la prevalencia de la depresión en los casos de DT2 es de 15-38 %. Algunos estudios reportan más síntomas depresivos en las mujeres.²⁴⁹⁻²⁵¹ El estudio SEARCH²⁵² y el Consorcio sobre diabetes pediátrica (*Pediatric Diabetes Consortium*)²⁵¹ reportaron, independientemente, que los jóvenes con DT2 presentaron puntajes de depresión un 50 % más altos y una calidad de vida un 10 % menor en comparación con sus pares con DT1. En un estudio, se encontraron diagnósticos neuropsiquiátricos tales como depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos del neurodesarrollo en el 19 % de los casos de DT2 de aparición en la juventud en el momento del diagnóstico.²⁵³ Además, los jóvenes con DT2 reportan sentir mucha vergüenza y culpa por haber desarrollado DT2, y angustia relacionada con la profunda comprensión vivencial de las complicaciones de la diabetes a largo plazo debido a la carga intergeneracional de la DT2 en sus familias.²⁵⁴

Los síntomas de depresión están asociados con la administración irregular de los medicamentos,^{255, 256} menos disposición a adoptar conductas de autoayuda²⁵⁷ e índices más altos de complicaciones y morbilidad^{258, 259} asociados con la diabetes. En una cohorte de jóvenes canadienses con DT2, los datos preliminares han mostrado un vínculo indirecto entre la mala salud mental y la evidencia precoz de insuficiencia renal.²⁶⁰ Si bien la depresión y la ansiedad no se han vinculado directamente con los niveles de glucemia y HbA1c, se prevé que su asociación con conductas relacionadas con la salud tales como el consumo regular de medicamentos,^{261, 262} la disposición al cambio de conductas,²⁵⁷ los trastornos alimentarios^{41, 263, 264} y una mala higiene del sueño^{265, 266} afecte indirectamente los resultados de los casos de diabetes. La comorbilidad de la salud mental está asociada con hospitalizaciones y mortalidad multicausales^{267, 268} en adultos con DT2, lo que sugiere un posible rol del apoyo de la salud mental en los mejores resultados en jóvenes con DT2.

Los jóvenes con DT2 que tienen niveles más bajos de estrés y angustia y evidencia de niveles más altos de resiliencia reportan con más frecuencia la disposición a adoptar conductas de autoayuda,²⁵⁷ y la sensación de dominio brindó protección contra la depresión y la ansiedad en una amplia población de jóvenes y adultos en Noruega.²⁶⁹ Se necesitan más abordajes terapéuticos para los jóvenes con DT2 que tengan en cuenta las variables culturales, socioeconómicas y psicológicas que afectan a las conductas relacionadas con la salud.²⁰² Los primeros estudios de intervenciones en grupos de mujeres jóvenes en riesgo de padecer DT2 basados en *mindfulness*^{270, 271} y terapia cognitiva conductual²⁷¹ se han mostrado bastante prometedores en la

mejoría de la salud mental y las conductas de salud.

Varias herramientas de evaluación principalmente utilizadas en entornos de investigación han identificado a los jóvenes con DT2 como personas con mayores niveles de estrés y angustia, y se pueden incorporar en la atención clínica con el apoyo psicológico adecuado. Entre ellas se incluyen la Escala de angustia por diabetes (*Diabetes Distress Scale*), el Cuestionario sobre la salud del paciente-9 (*Patient Health Questionary*, PHQ-9), las escalas de malestar psicológico de Kessler 6 (K6), las escalas de resiliencia de Unger y la escala de estrés percibido (*Psychological Stress Score*, PSS-14). El uso de medicamentos psicotrópicos, incluyendo agentes antipsicóticos atípicos que aumentan el peso y la resistencia a la insulina, también puede contribuir al riesgo de padecer diabetes.⁷⁵⁻⁷⁸

Se debe someter a los jóvenes con DT2 a una evaluación de comorbilidades psicológicas, lo que incluye depresión, angustia por la diabetes y trastornos alimentarios, en el momento del diagnóstico y en los seguimientos a intervalos regulares. Los jóvenes que presenten problemas de salud mental deben recibir apoyo, ya sea en conjunto con la clínica o a través de programas de salud mental basados en la comunidad. Los profesionales deben tener en cuenta específicamente la seguridad alimentaria del hogar, la estabilidad de la vivienda y los recursos económicos de la familia al momento de diseñar un plan de tratamiento junto al joven y a la familia. Los profesionales deben evitar estigmatizar el lenguaje y promover la contextualización y la comprensión de la complejidad de la DT2 de aparición en la infancia, que abarca más que conductas del estilo de vida.

7. DETERMINANTES SOCIALES DE LA SALUD (DSDS)

La pandemia de COVID-19 ha arrojado luz sobre las profundas desigualdades de salud existentes a nivel global, ofreciendo un claro recordatorio del impacto de los determinantes sociales de la salud (DSDS).²⁷² Los DSDS se definen, en sentido amplio, como las condiciones en las que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, que influyen sobre los resultados de salud y son moldeados por los gradientes de dinero, poder y recursos entre las regiones. La fuerte relación entre la obesidad y los factores adversos de los DSDS está bien aceptada, y actualmente se está reconociendo cada vez más que los DSDS pueden afectar la aparición, el pronóstico y el curso de la DT2.²⁷³ En particular, los DSDS adversos están hiperrepresentados en las cohortes de DT2 de aparición en la juventud.^{28, 274-276}

La investigación sobre los DSDS en la DT2 de aparición en la juventud ha sido, en mayor medida, de naturaleza observacional. De todos los ámbitos de los DSDS, la situación socioeconómica (SSE), un constructo multidimensional de los ingresos, la educación y la ocupación, parece ser la que tiene las asociaciones medibles más grandes con la DT2; además, la SSE está vinculada con casi todos los ámbitos establecidos de los DSDS. En EE. UU. y Europa, la prevalencia de la DT2 de aparición en la juventud está aumentando rápidamente en los grupos de población de situación socioeconómica baja, y la prevalencia de la pobreza es de más del 30 % en muchos estudios de cohortes de DT2 de aparición en la juventud de estas regiones.^{48, 274} En

el estudio SEARCH, la SSE baja se asoció con mayores dificultades para mantener conductas alimentarias saludables; los logros educativos más bajos se asociaron con el consumo menos regular de una dieta DASH, y los hombres no blancos de hogares de menores ingresos eran quienes consumían más cantidad de bebidas con azúcar. Además, más del 80 % de los jóvenes con DT2 experimentaron un obstáculo relacionado con los DSDS para alcanzar una atención médica de calidad.¹⁷ En contraste, en países como China e India, donde la prosperidad va en aumento, son los niños de los estratos socioeconómicos más altos y de las áreas urbanas quienes tienen probabilidades de desarrollar DT2 de aparición en la juventud.^{22, 277}

El entorno alimentario y el acceso a alimentos saludables, nutritivos y asequibles se asocian tanto con el riesgo de padecer diabetes como con los resultados de la diabetes.²⁷³ En particular, la presencia de inseguridad alimentaria, que es la disponibilidad poco fiable de acceder a alimentos nutritivos y la imposibilidad de obtener alimentos constantemente, podría ser relevante para la DT2 de aparición en la juventud. La relación de la inseguridad alimentaria con la diabetes es compleja; no obstante, el bajo costo y el buen sabor de los alimentos de baja calidad con contenido denso y elevado de energía podrían vincular etiológicamente a la pobreza con la obesidad y la diabetes.²⁷³ En el estudio SEARCH, el 29 % de los jóvenes con DT2 habían experimentado incapacidad de acceso a alimentos nutritivos. Utilizando datos longitudinales en el esquema del Seguro Nacional de Salud de Taiwán, un estudio grande reportó las asociaciones entre la inseguridad alimentaria atribuida y un aumento de la probabilidad de consultas médicas ambulatorias relacionadas con la diabetes en niños de edad escolar.²⁷⁸ No obstante, un estudio de cohortes reciente basado en la población de niños canadienses no encontró un riesgo independiente de inseguridad alimentaria respecto a los casos de diabetes nueva; es probable que haya una asociación que sugiera un vínculo entre la inseguridad alimentaria y la diabetes mediado por otros factores.²⁷⁹

En general, la evidencia respalda que los DSDS son un factor de riesgo subyacente para el desarrollo de DT2 de aparición en la juventud; sin embargo, la relación es compleja y las interacciones con la obesidad y la pertenencia a minorías étnicas todavía no se entiende bien. Como la SSE está vinculada con prácticamente todos los DSDS, el conocimiento de la estabilidad económica de la familia o el núcleo familiar del joven, incluida la presencia de alimentos o la inseguridad de vivienda, la ocupación o el empleo y la educación de los padres, podría brindar al profesional médico los mejores marcadores generales del riesgo de desigualdad sanitaria relacionada con los DSDS de un niño o un adolescente. Dicho esto, existen grandes brechas respecto a la evidencia de buena calidad de intervenciones eficaces que aborden específicamente los DSDS en la incidencia y los resultados de la DT2 de aparición en la juventud. Actualmente la evidencia respalda la necesidad de una agenda de investigación integral dirigida a los niveles individual, institucional y político, enfocada en la comprensión y el mejoramiento de los efectos de los DSDS en la DT2 de aparición en la juventud. Los profesionales deben tener en cuenta específicamente la seguridad alimentaria del hogar, la estabilidad de la vivienda y los recursos económicos de la familia al momento de diseñar un plan de tratamiento junto al joven y a la familia.

8. TRANSICIÓN DE LA ATENCIÓN DE LOS ADULTOS JÓVENES CON DT2

Los estudios epidemiológicos de Estados Unidos²⁸⁰ y Canadá²⁸¹ han demostrado que, en comparación con sus pares con DT1, los adultos jóvenes con DT2 tienen niveles más altos de pérdida de seguimiento y HbA1c que empeora en cuanto transicionan a los servicios para adultos.²⁸¹ Con índices de comorbilidades más elevados y un mayor riesgo de sufrir complicaciones precoces,^{165, 238} desenlaces adversos en el embarazo^{282, 283} y mortalidad en general²⁴⁴ en las personas con DT2, los jóvenes que viven con DT2 necesitan una planificación de transición específica, enfocada y deliberada para mejorar los resultados de salud a largo plazo.²⁸⁴ Los desafíos sociales, educativos, geográficos y económicos significativos de los jóvenes con DT2 suman elementos a la complejidad de la transición,²⁸⁵ y muchos jóvenes y cuidadores resultan afectados por la pobreza, el aislamiento geográfico y los bajos logros educativos.^{16, 280} Estos aspectos médicos y socioecológicos únicos de la DT2 respaldan la necesidad de desarrollar y evaluar programas específicos para las realidades que viven estos adultos jóvenes. Las pautas de práctica clínica recomiendan la transición a un profesional especialista^{79, 284, 286} o a un equipo multidisciplinario de atención de la diabetes para adultos.⁷⁹ Esto es complicado si, en el transcurso de la transición, el seguro de salud vence.

La preparación de la transición se debe empezar a principios de la adolescencia, entre los 14 y 15 años de edad,²⁸⁷ incluyendo en el proceso al joven y a sus cuidadores, y debe darse por lo menos un año antes de la transición. El contenido de la transición debe incluir orientación sobre el automanejo de la diabetes, las conductas riesgosas para la salud, el asesoramiento sobre anticoncepción para mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y sobre las complicaciones de la diabetes.²⁸⁸ Los jóvenes con DT2 deben pasar a recibir atención de la diabetes de parte de un especialista y un equipo multidisciplinario, cuando sea viable y adecuado. Los profesionales que tratan la diabetes deben desarrollar protocolos de transición estructurados con pautas específicas y detalladas sobre el contenido educativo de la transición, los planes de transición y las remisiones a profesionales específicos para adultos.²⁸⁸

9. RESUMEN Y CONCLUSIONES

La DT2 de aparición en la juventud es una preocupación de salud pública que aumenta en el mundo entero y presenta características, demografía y evolución de la enfermedad únicas en comparación con la DT2 de aparición en la edad adulta. Debido al surgimiento relativamente reciente de la DT2 en los jóvenes, sigue en evolución la evidencia acerca de los medios de diagnóstico, manejo y control ideales para estos jóvenes.

El pleno impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la DT2 en los jóvenes todavía no se ha determinado, pero los estudios iniciales muestran un aumento de la obesidad y la DT2 a nivel global y una presentación más aguda de la diabetes en el momento del diagnóstico (p. ej. CAD); asimismo, arrojó luz sobre las profundas desigualdades de salud existentes a nivel global, ofreciendo un claro recordatorio del

impacto de los DSDDS en los jóvenes con DT2. No obstante, la pandemia ha resaltado la necesidad de tener en cuenta modos alternativos de llegar a los jóvenes y a sus familias, incluyendo la telemedicina. Sin lugar a dudas, en los años por venir aprenderemos más sobre el impacto de la pandemia de COVID-19 en la DT2 de aparición en la juventud.

En el futuro cercano, los resultados de los ensayos clínicos en jóvenes sobre estilo de vida, intervenciones de salud mental y agentes farmacológicos ya aprobados para adultos con DT2 nos darán información sobre alternativas y un manejo más sencillo de los jóvenes con DT2. Desde las últimas pautas, ya se han aprobado dos agonistas de GLP-1. Hay esperanza de que los tratamientos adicionales no solo ayuden a optimizar el control glucémico sino que además ralenticen la evolución de la enfermedad y reduzcan las comorbilidades y las complicaciones a largo plazo.

Existe una necesidad fundamental de entender mejor la fisiopatología única de la DT2 en los jóvenes y la interacción de la genética, la pubertad y el entorno, y es importante entender cómo prevenir la DT2 o mejorar la salud a largo plazo.

Referencias:

- Hannon TS, Arslanian SA. The changing face of diabetes in youth: lessons learned from studies of type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1353:113-137.
- Kim JY, Nasr A, Tfayli H, Bacha F, Michaliszyn SF, Arslanian S. Increased Lipolysis, Diminished Adipose Tissue Insulin Sensitivity, and Impaired beta-Cell Function Relative to Adipose Tissue Insulin Sensitivity in Obese Youth With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes.* 2017;66(12):3085-3090.
- Kim JY, Bacha F, Tfayli H, Michaliszyn SF, Yousuf S, Arslanian S. Adipose Tissue Insulin Resistance in Youth on the Spectrum From Normal Weight to Obese and From Normal Glucose Tolerance to Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(2):265-272.
- Michaliszyn SF, Mari A, Lee S, Bacha F, Tfayli H, Farchoukh L, et al. beta-cell function, incretin effect, and incretin hormones in obese youth along the span of glucose tolerance from normal to prediabetes to type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(11):3846-3855.
- Bacha F, Gungor N, Lee S, Arslanian SA. Progressive deterioration of beta-cell function in obese youth with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(2):106-111.
- Effects of metformin, metformin plus rosiglitazone, and metformin plus lifestyle on insulin sensitivity and β -cell function in TODAY. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1749-1757.
- Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, Haffner SM, Aftring RP, Paul G, et al. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on beta-cell function and insulin sensitivity in ADOPT. *Diabetes.* 2011;60(5):1552-1560.
- Consortium R. Restoring Insulin Secretion (RISE): design of studies of beta-cell preservation in prediabetes and early type 2 diabetes across the life span. *Diabetes Care.* 2014;37(3):780-788.
- Metabolic Contrasts Between Youth and Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes: II. Observations Using the Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1707-1716.
- Metabolic Contrasts Between Youth and Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes: I. Observations Using the Hyperglycemic Clamp. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1696-1706.
- Utzschneider KM, Tripputi MT, Kozeidub A, Mather KJ, Nadeau KJ, Edelstein SL, et al. β -cells in youth with impaired glucose tolerance or early type 2 diabetes secrete more insulin and are more responsive than in adults. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(8):1421-1429.
- Effects of Treatment of Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes With Metformin Alone or in Combination With Insulin Larginine on β -Cell Function: Comparison of Responses In Youth And Adults. *Diabetes.* 2019;68(8):1670-1680.
- Hannon TS, Edelstein SL, Arslanian SA, Caprio S, Zeitler PS, Buchanan TA, et al. Withdrawal of medications leads to worsening of OGTT parameters in youth with impaired glucose tolerance or recently-diagnosed type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(8):1437-1446.
- Sam S, Edelstein SL, Arslanian SA, Barengolts E, Buchanan TA, Caprio S, et al. Baseline Predictors of Glycemic Worsening in Youth and Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes in the Restoring Insulin Secretion (RISE) Study. *Diabetes Care.* 2021;44(9):1938-1947.
- Kahn SE, Mather KJ, Arslanian SA, Barengolts E, Buchanan TA, Caprio S, et al. Hyperglucagonemia Does Not Explain the beta-Cell Hyperresponsiveness and Insulin Resistance in Dysglycemic Youth Compared With Adults: Lessons From the RISE Study. *Diabetes Care.* 2021;44(9):1961-1969.
- Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):159-167.
- Dabelea D, Sauder KA, Jensen ET, Mottl AK, Huang A, Pihoker C, et al. Twenty years of pediatric diabetes surveillance: what do we know and why it matters. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1495(1):99-120.
- Klingensmith GJ, Connor CG, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, Haro H, et al. Presentation of youth with type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium. *Pediatric Diabetes.* 2016;17(4):266-273.
- Magliano DJ, Sacre JW, Harding JL, Gregg EW, Zimmet PZ, Shaw JE. Young-onset type 2 diabetes mellitus - implications for morbidity and mortality. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(6):321-331.
- Writing Group for the SfdiYSG, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA.* 2007;297(24):2716-2724.
- Type 2 diabetes in Australia's children and young people: a working paper. *Diabetes Series* 2014
- Fu JF, Liang L, Gong CX, Xiong F, Luo FH, Liu GL, et al. Status and trends of diabetes in Chinese children: analysis of data from 14 medical centers. *World J Pediatr.* 2013;9(2):127-134.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009. *JAMA.* 2014;311(17):1778-1786.
- Shulman R, Slater M, Khan S, Jones C, Walker JD, Jacklin K, et al. Prevalence, incidence and outcomes of diabetes in Ontario First Nations children: a longitudinal population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2020;8(1):E48-E55.
- Telo GH, Cureau FV, Szklo M, Bloch KV, Schaan BD. Prevalence of type 2 diabetes among adolescents in Brazil: Findings from Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA). *Pediatr Diabetes.* 2019;20(4):389-396.
- Ruth C SE, Chartrand C, McLeod L, Prior H, Sirski M, Dragan R, Chen H, McDougall C, Schultz J. . Type 2 Diabetes in Manitoba. Winnipeg, MB. . *Manitoba Centre for Health Policy.* 2020.
- Titmuss A, Davis EA, O'Donnell V, Wenitong M, Maple-Brown LJ, Haynes A, et al. Youth-onset type 2 diabetes among First Nations young people in northern Australia: a retrospective, cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(1):11-13.
- Khanolkar AR, Amin R, Taylor-Robinson D, Viner R, Warner J, Stephenson T. Ethnic Minorities Are at Greater Risk for Childhood-Onset Type 2 Diabetes and Poorer Glycemic Control in England and Wales. *J Adolesc Health.* 2016;59(3):354-361.
- O'Dea MI, O'Connell SM, O'Grady MJ. Prevalence and characteristics of paediatric Type 2 diabetes in the Republic of Ireland. *Diabet Med.* 2017;34(11):1603-1607.
- Oester IM, Kloppenborg JT, Olsen BS, Johannesen J. Type 2 diabetes mellitus in Danish children and adolescents in 2014. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(5):368-373.
- Hillier TA, Pedula KL. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes: the relation of obesity and age of onset. *Diabetes Care.* 2001;24(9):1522-1527.
- Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatric Diabetes.* 2010;11(1):4-11.
- Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med.* 2009;26(5):466-473.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Type 2 diabetes in Asian-Indian urban children. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1022-1025.
- Wei JN, Chuang LM, Lin CC, Chiang CC, Lin RS, Sung FC. Childhood diabetes identified in mass urine screening program in Taiwan, 1993-1999. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;59(3):201-206.
- Urakami T. Pediatric Type 2 Diabetes in Japan: Similarities and Differences from Type 2 Diabetes in Other Pediatric Populations. *Curr Diab Rep.* 2018;18(6):29.
- Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281(1):64-91.
- Shah VN, Mohan V. Diabetes in India: what is different? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(4):283-289.
- Mayer-Davis EJ, Nichols M, Liese AD, Bell RA, Dabelea DM, Johansen JM, et al. Dietary intake among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(5):689-697.
- Goran MI, Uliaszek SJ, Ventura EE. High fructose corn syrup and diabetes prevalence: A global perspective. *Global Public Health.* 2013;8(1):55-64.
- Group TS, Wilfley D, Berkowitz R, Goebel-Fabbri A, Hirst K, levers-Landis C, et al. Binge eating, mood, and quality of life in youth with type 2 diabetes: baseline data from the today study. *Diabetes Care.* 2011;34(4):858-860.
- Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet.* 2002;360(9331):473-482.
- Bleich SN, Vercammen KA, Zatz LY, Frelie JM, Ebbeling CB, Peeters A.

- Interventions to prevent global childhood overweight and obesity: a systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(4):332-346.
44. McGavock J, Dart A, Wicklow B. Lifestyle therapy for the treatment of youth with type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015;15(1):568.
 45. Sawatsky L, Halipchuk J, Wicklow B. Type 2 diabetes in a four-year-old child. *Canadian Medical Association Journal*. 2017;189(26):E888-E890.
 46. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50(11):2444-2450.
 47. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *Jama*. 2007;297(24):2716-2724.
 48. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):69-80.
 49. Candler TP, Mahmoud O, Lynn RM, Majbar AA, Barrett TG, Shield JPH. Continuing rise of Type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. *Diabet Med*. 2018;35(6):737-744.
 50. Wu H, Zhong J, Yu M, Wang H, Gong W, Pan J, et al. Incidence and time trends of type 2 diabetes mellitus in youth aged 5-19 years: a population-based registry in Zhejiang, China, 2007 to 2013. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):85.
 51. Frayling TM, Wiltshire S, Hitman GA, Walker M, Levy JC, Sampson M, et al. Young-onset type 2 diabetes families are the major contributors to genetic loci in the Diabetes UK Warren 2 genome scan and identify putative novel loci on chromosomes 8q21, 21q22, and 22q11. *Diabetes*. 2003;52(7):1857-1863.
 52. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*. 1981;20(2):87-93.
 53. Arslanian SA, Bacha F, Saad R, Gungor N. Family History of Type 2 Diabetes Is Associated With Decreased Insulin Sensitivity and an Impaired Balance Between Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in White Youth. *Diabetes Care*. 2005;28(1):115-119.
 54. Srinivasan S, Chen L, Todd J, Divers J, Gidding S, Chernauek S, et al. The First Genome-Wide Association Study for Type 2 Diabetes in Youth: The Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Consortium. *Diabetes*. 2021;70(4):996-1005.
 55. Hegele RA, Cao H, Harris SB, Hanley AJ, Zinman B. The hepatic nuclear factor-1alpha G319S variant is associated with early-onset type 2 diabetes in Canadian Oji-Cree. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):1077-1082.
 56. Wicklow BA, Sellers EAC, Sharma AK, Kroeker K, Nickel NC, Philips-Beck W, et al. Association of Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes Exposure In Utero With the Development of Type 2 Diabetes in First Nations and Non-First Nations Offspring. *JAMA Pediatr*. 2018;172(8):724-731.
 57. Pettitt DJ, Lawrence JM, Beyer J, Hillier TA, Liese AD, Mayer-Davis B, et al. Association between maternal diabetes in utero and age at offspring's diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2126-2130.
 58. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB, Jr., Liese AD, Vehik KS, et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1422-1426.
 59. Klupa T, Warram JH, Antonellis A, Pezzolesi M, Nam M, Malecki MT, et al. Determinants of the development of diabetes (maturity-onset diabetes of the young-3) in carriers of HNF-1alpha mutations: evidence for parent-of-origin effect. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2292-2301.
 60. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 2000;49(12):2208-2211.
 61. Wicklow BA, Sellers EAC, Sharma AK, Kroeker K, Nickel NC, Philips-Beck W, et al. Association of Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes Exposure In Utero With the Development of Type 2 Diabetes in First Nations and Non-First Nations Offspring. *JAMA pediatrics*. 2018;172(8):724-731.
 62. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*. 2008;300(24):2886-2897.
 63. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics*. 2002;109(2):194-199.
 64. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet*. 2018;391(10132):1842-1852.
 65. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingyi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD012661.
 66. Bendor CD, Bardugo A, Rotem RS, Derazne E, Gerstein HC, Tzur D, et al. Glucose Intolerance in Pregnancy and Offspring Obesity in Late Adolescence. *Diabetes Care*. 2022; 45(7):1540-1548.
 67. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4275-4283.
 68. Vandyousefi S, Goran MI, Gunderson EP, Khazaei E, Landry MJ, Ghaddar R, et al. Association of breastfeeding and gestational diabetes mellitus with the prevalence of prediabetes and the metabolic syndrome in offspring of Hispanic mothers. *Pediatr Obes*. 2019;14(7):e12515.
 69. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15-s33.
 70. Baranowski T, Cooper DM, Harrell J, Hirst K, Kaufman FR, Goran M, et al. Presence of diabetes risk factors in a large U.S. eighth-grade cohort. *Diabetes Care*. 2006;29(2):212-217.
 71. Wallace AS, Wang D, Shin JI, Selvin E. Screening and Diagnosis of Prediabetes and Diabetes in US Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2020;146(3).
 72. Urakami T, Miyata M, Yoshida K, Mine Y, Kuwabara R, Aoki M, et al. Changes in annual incidence of school children with type 2 diabetes in the Tokyo Metropolitan Area during 1975-2015. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(8):1385-1392.
 73. Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y, Harada K, Owada M, Kitagawa T. Urine glucose screening program at schools in Japan to detect children with diabetes and its outcome-incidence and clinical characteristics of childhood type 2 diabetes in Japan. *Pediatr Res*. 2007;61(2):141-145.
 74. Hutchins J, Barajas RA, Hale D, Escaname E, Lynch J. Type 2 diabetes in a 5-year-old and single center experience of type 2 diabetes in youth under 10. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):674-677.
 75. Burcu M, Zito JM, Safer DJ, Magder LS, dosReis S, Shaya FT, et al. Association of Antidepressant Medications With Incident Type 2 Diabetes Among Medicaid-Insured Youths. *JAMA Pediatr*. 2017;171(12):1200-1207.
 76. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, Olsson M, Graham D, Daugherty J, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1067-1075.
 77. Galling B, Roldán A, Nielsen RE, Nielsen J, Gerhard T, Carbon M, et al. Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):247-259.
 78. Wang Y, Liu D, Li X, Liu Y, Wu Y. Antidepressants use and the risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;287:41-53.
 79. Pena AS, Curran JA, Fuery M, George C, Jefferies CA, Lobleby K, et al. Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australasian Paediatric Endocrine Group guidelines. *Med J Aust*. 2020;213(1):30-43.
 80. Kapadia C, Zeitler P. Hemoglobin A1c measurement for the diagnosis of Type 2 diabetes in children. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2012;2012(1):31.
 81. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015;6(2):296-303.
 82. Kelsey MM, Zeitler PS, Drews K, Chan CL. Normal Hemoglobin A1c Variability in Early Adolescence: Adult Criteria for Prediabetes Should Be Applied with Caution. *J Pediatr*. 2020;216(232-235).
 83. Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, Holl RW. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):301-308.
 84. Love-Osborne KA, Sheeder JL, Nadeau KJ, Zeitler P. Longitudinal follow up of dysglycemia in overweight and obese pediatric patients. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):199-204.
 85. König D, Hörmann J, Predel HG, Berg A. A 12-Month Lifestyle Intervention Program Improves Body Composition and Reduces the Prevalence of Prediabetes in Obese Patients. *Obes Facts*. 2018;11(5):393-399.
 86. Kaar JL, Schmiege SJ, Drews K, Higgins J, Walders-Abramson N, Isganaitis E, et al. Evaluation of the longitudinal change in health behavior profiles across treatment groups in the TODAY clinical trial. *Pediatric diabetes*. 2020;21(2):224-232.
 87. Magge SN, Silverstein J, Elder D, Nadeau K, Hannon TS. Evaluation and Treatment of Prediabetes in Youth. *J Pediatr*. 2020;219:11-22.
 88. Rosenbloom AL. Obesity, Insulin Resistance, beta-Cell Autoimmunity, and

- the Changing Clinical Epidemiology of Childhood Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2954-2956.
89. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Zeitler PS. Diabetic ketoacidosis among obese African-American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care*. 1997;20(4):484-486.
 90. Praveen PA, Hockett CW, Ong TC, Amutha A, Isom SP, Jensen ET, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 and type 2 diabetes: Results from SEARCH (United States) and YDR (India) registries. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(1):40-46.
 91. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N, Drugs, Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine S. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr*. 2011;158(1):9-14, 14 e11-12.
 92. Chao LC, Vidmar AP, Georgia S. Erratum. Spike in Diabetic Ketoacidosis Rates in Pediatric Type 2 Diabetes During the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care* 2021;44:1451-1453. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2812.
 93. Gohil A, Malin S, Abulebda K, Hannon TS. A Complicated Case of COVID-19 and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome in an Adolescent Male. *Horm Res Paediatr*. 2021;94(1-2):71-75.
 94. Loh C, Weihe P, Kuplin N, Placzek K, Weihrauch-Blüher S. Diabetic ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 2021;122:154842.
 95. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27(Suppl 27):7-19.
 96. Chan CL, Pyle L, Newnes L, Nadeau KJ, Zeitler PS, Kelsey MM. Continuous glucose monitoring and its relationship to hemoglobin A1c and oral glucose tolerance testing in obese and prediabetic youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):902-910.
 97. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4231-4237.
 98. Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, Bonifacio E, Locatelli M, Zimmet P, et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia*. 2005;48(4):703-708.
 99. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997;350(9087):1288-1293.
 100. Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(Suppl 1):525-530.
 101. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, Copeland KC, Cuttler L, Kaufman F, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1970-1975.
 102. Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R, Group DP-WS. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*. 2006;91(6):473-477.
 103. Laffel L, Chang N, Grey M, Hale D, Higgins L, Hirst K, et al. Metformin monotherapy in youth with recent onset type 2 diabetes: experience from the prerandomization run-in phase of the TODAY study. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(5):369-375.
 104. Kelsey MM, Geffner ME, Guandalini C, Pyle L, Tamborlane WW, Zeitler PS, et al. Presentation and effectiveness of early treatment of type 2 diabetes in youth: lessons from the TODAY study. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(3):212-221.
 105. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njolstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20(47-64).
 106. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, D'Agostino RB, Jr., Fujimoto W, Klingensmith GJ, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1628-1633.
 107. Smart CE, Annan F, Bruno LP, Higgins LA, Acerini CL, International Society for P, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):135-153.
 108. Grey M, Schreiner B, Pyle L. Development of a diabetes education program for youth with type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2009;35(1):108-116.
 109. Ergun-Longmire B, Clemente E, Vining-Maravolo P, Roberts C, Butth K, Greydanus DE. Diabetes education in pediatrics: How to survive diabetes. *Dis Mon*. 2021;67(8):101153.
 110. Fitch C, Keim KS, Academy of N, Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(5):739-758.
 111. Gow ML, Baur LA, Johnson NA, Cowell CT, Garnett SP. Reversal of type 2 diabetes in youth who adhere to a very-low-energy diet: a pilot study. *Diabetologia*. 2017;60(3):406-415.
 112. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-138.
 113. Dhuper S, Buddhe S, Patel S. Managing cardiovascular risk in overweight children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2013;15(3):181-190.
 114. Burns N, Finucane FM, Hatunic M, Gilman M, Murphy M, Gasparro D, et al. Early-onset type 2 diabetes in obese white subjects is characterised by a marked defect in beta cell insulin secretion, severe insulin resistance and a lack of response to aerobic exercise training. *Diabetologia*. 2007;50(7):1500-1508.
 115. Chahal H, Fung C, Kuhle S, Veugelers PJ. Availability and night-time use of electronic entertainment and communication devices are associated with short sleep duration and obesity among Canadian children. *Pediatr Obes*. 2013;8(1):42-51.
 116. Lane A, Harrison M, Murphy N. Screen time increases risk of overweight and obesity in active and inactive 9-year-old Irish children: a cross sectional analysis. *J Phys Act Health*. 2014;11(5):985-991.
 117. Ash T, Taveras EM. Associations of short sleep duration with childhood obesity and weight gain: summary of a presentation to the National Academy of Science's Roundtable on Obesity Solutions. *Sleep Health*. 2017;3(5):389-392.
 118. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282(16):1561-1567.
 119. Mays D, Streisand R, Walker LR, Prokhorov AV, Tercyak KP. Cigarette smoking among adolescents with type 1 diabetes: strategies for behavioral prevention and intervention. *J Diabetes Complications*. 2012;26(2):148-153.
 120. American Diabetes A. 12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S126-S136.
 121. Zeitler P, Hirst K, Copeland KC, El Ghormli L, Levitt Katz L, Levitsky LL, et al. HbA1c After a Short Period of Monotherapy With Metformin Identifies Durable Glycemic Control Among Adolescents With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2285-2292.
 122. American Diabetes A. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S73-S85.
 123. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-4592.
 124. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-848.
 125. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
 126. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776-785.
 127. Tamborlane WW, Barrientos-Perez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):637-646.
 128. Tamborlane WW, Bishai R, Geller D, Shehadeh N, Al-Abdulrazzaq D, Vazquez EM, et al. Once-Weekly Exenatide in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(8):1833-1840.
 129. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.

- Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128.
130. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(8):610-621.
 131. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018;137(4):323-334.
 132. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657.
 133. Nicolle LE, Capuano G, Fung A, Usiskin K. Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgrad Med.* 2014;126(1):7-17.
 134. Shoukat S, Usmani NA, Soetan O, Qureshi F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Accompanied by Severe Hypophosphatemia During Recovery in a Patient With Type 2 Diabetes Being Treated With Canagliflozin/Metformin Combination Therapy. *Clin Diabetes.* 2017;35(4):249-251.
 135. Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N, Isganaitis E, Van Name M, Ratnayake J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):341-350.
 136. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180-1188.
 137. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA.* 2007;298(10):1189-1195.
 138. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ.* 2016;352:1541.
 139. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(428):615409.
 140. Shankar RR, Zeitler P, Deeb A, Jalaludin MY, Garcia R, Newfield RS, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin as initial oral therapy in youth with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022 Mar;23(2):173-182.
 141. Yang W, Liu J, Shan Z, Tian H, Zhou Z, Ji Q, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):46-55.
 142. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2427-2443.
 143. Gottschalk M, Danne T, Vlainic A, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care.* 2007;30(4):790-794.
 144. Group TS. Safety and tolerability of the treatment of youth-onset type 2 diabetes: the TODAY experience. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1765-1771.
 145. Group TS, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2247-2256.
 146. Inge TH, Jenkins TM, Xanthakos SA, Dixon JB, Daniels SR, Zeller MH, et al. Long-term outcomes of bariatric surgery in adolescents with severe obesity (FABS-5+): a prospective follow-up analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(3):165-173.
 147. Stefater MA, Inge TH. Bariatric Surgery for Adolescents with Type 2 Diabetes: an Emerging Therapeutic Strategy. *Curr Diab Rep.* 2017;17(8):62.
 148. Regelman MO, Conroy R, Gourgari E, Gupta A, Guttman-Bauman I, Heksch R, et al. Pediatric Endocrinology in the Time of COVID-19: Considerations for the Rapid Implementation of Telemedicine and Management of Pediatric Endocrine Conditions. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(6):343-350.
 149. Pierce JS, Gurnurkar S, Vyas N, Carakushansky M, Owens L, Patton SR. Feasibility of Implementing a Pediatric Diabetes Clinic via Telehealth. *Diabetes Spectr.* 2021;34(2):190-197.
 150. Garg SK, Rodbard D, Hirsch IB, Forlenza GP. Managing New-Onset Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: Challenges and Opportunities. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(6):431-439.
 151. Beck RW, Bocchino LE, Lum JW, Kollman C, Barnes-Lomen V, Sulik M, et al. An Evaluation of Two Capillary Sample Collection Kits for Laboratory Measurement of HbA1c. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(8):537-545.
 152. Chan CB, Popeski N, Hassanabad MF, Sigal RJ, O'Connell P, Sargious P. Use of Virtual Care for Glycemic Management in People With Types 1 and 2 Diabetes and Diabetes in Pregnancy: A Rapid Review. *Can J Diabetes.* 2021;45(7):677-688.
 153. Fung A, Irvine M, Ayub A, Ziabakhsh S, Amed S, Hursh BE. Evaluation of telephone and virtual visits for routine pediatric diabetes care during the COVID-19 pandemic. *J Clin Transl Endocrinol.* 2020;22:100238.
 154. Lim ST, Yap F, Chin X. Bridging the Needs of Adolescent Diabetes Care During COVID-19: A Nurse-Led Telehealth Initiative. *J Adolesc Health.* 2020;67(4):615-617.
 155. Shah AS, Khoury PR, Dolan LM, Ippisch HM, Urbina EM, Daniels SR, et al. The effects of obesity and type 2 diabetes mellitus on cardiac structure and function in adolescents and young adults. *Diabetologia.* 2011;54(4):722-730.
 156. Shah AS, Isom S, Dabelea D, D'Agostino R, Jr., Dolan LM, Wagenknecht L, et al. A cross sectional study to compare cardiac structure and diastolic function in adolescents and young adults with youth-onset type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):136.
 157. Bacha F, Gidding SS. Cardiac Abnormalities in Youth with Obesity and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016;16(7):62.
 158. Group TS. Longitudinal Changes in Cardiac Structure and Function From Adolescence to Young Adulthood in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus: The TODAY Follow-Up Study. *Circ Heart Fail.* 2020;13(6):e006685.
 159. Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2010;28(8):1692-1698.
 160. Group TS. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1735-1741.
 161. Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, Tesfaldet B, et al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(5):416-426.
 162. West NA, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, D'Agostino RB, Jr., Marcovina SM, Liese AD, et al. Cardiovascular risk factors among youth with and without type 2 diabetes: differences and possible mechanisms. *Diabetes Care.* 2009;32(1):175-180.
 163. Koebnick C, Imperatore G, Jensen ET, Stafford JM, Shah AS, Mottl AK, et al. Progression to hypertension in youth and young adults with type 1 or type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(5):888-896.
 164. Carino M, Elia Y, Sellers E, Curtis J, McGavock J, Scholey J, et al. Comparison of Clinical and Social Characteristics of Canadian Youth Living With Type 1 and Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2021;45(5):428-435.
 165. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Jr., Dolan L, Imperatore G, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *Jama.* 2017;317(8):825-835.
 166. Klingensmith GJ, Connor CG, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, Haro H, et al. Presentation of youth with type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(4):266-273.
 167. Al-Saeed AH, Constantino MI, Molyneux L, D'Souza M, Limacher-Gisler F, Luo C, et al. An Inverse Relationship Between Age of Type 2 Diabetes Onset and Complication Risk and Mortality: The Impact of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(5):823-829.
 168. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317(7160):703-713.
 169. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(6):603-615.
 170. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10017):435-443.
 171. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR,

- et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):
172. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5(S213-256).
 173. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics*. 2013;131(2):364-382.
 174. Blowey DL. Update on the pharmacologic treatment of hypertension in pediatrics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(6):383-387.
 175. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs*. 2013;73(4):327-339.
 176. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):159-167.
 177. Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1758-1764.
 178. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, Palla SL, Pettitt DB, Pettitt DJ, et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr*. 2006;149(3):314-319.
 179. Albers JJ, Marcovina SM, Imperatore G, Snively BM, Stafford J, Fujimoto WY, et al. Prevalence and determinants of elevated apolipoprotein B and dense low-density lipoprotein in youths with type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):735-742.
 180. Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino RB, Jr., Dolan L, Imperatore G, et al. The SEARCH for Diabetes in Youth study: rationale, findings, and future directions. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3336-3344.
 181. Brady RP, Shah AS, Jensen ET, Stafford JM, D'Agostino RB, Jr., Dolan LM, et al. Glycemic control is associated with dyslipidemia over time in youth with type 2 diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(7):951-959.
 182. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, Daneman D, Dawson S, Donaghue KC, et al. ACE Inhibitors and Statins in Adolescents with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1733-1745.
 183. Barr MM, Aslibekyan S, Ashraf AP. Glycemic control and lipid outcomes in children and adolescents with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219144.
 184. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmuth MA, Brandt ML, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med*. 2016;374(2):113-123.
 185. Shah AS, Jenkins T, Gao Z, Daniels SR, Urbina EM, Kirk S, et al. Lipid changes 8 years post gastric bypass in adolescents with severe obesity (FABS-5+ study). *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(10):1579-1584.
 186. Nicklas TA, von Duvillard SP, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to dyslipidemia in adults: the Bogalusa Heart Study. *Int J Sports Med*. 2002;23 (Suppl 1):S39-43.
 187. Amutha A, Pradeepa R, Chella KS, Anjana RM, Unnikrishnan R, Mohan V. Lipid Profile in Childhood-and Youth-Onset Type 2 Diabetes and their Association with Microvascular Complications. *J Assoc Physicians India*. 2017;65(6):42-47.
 188. Blaha MJ, Blumenthal RS, Brinton EA, Jacobson TA, National Lipid Association Taskforce on Non HDLC. The importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management. *J Clin Lipidol*. 2008;2(4):267-273.
 189. Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;159(10):688-697.
 190. Huang K, Zou CC, Yang XZ, Chen XQ, Liang L. Carotid intima-media thickness and serum endothelial marker levels in obese children with metabolic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(9):846-851.
 191. Levitt Katz L, Gidding SS, Bacha F, Hirst K, McKay S, Pyle L, et al. Alterations in left ventricular, left atrial, and right ventricular structure and function to cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(1):39-47.
 192. Nadeau KJ, Zeitler PS, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Draznin B, et al. Insulin resistance in adolescents with type 2 diabetes is associated with impaired exercise capacity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3687-3695.
 193. Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM, Hamman RF, Dolan LM, Rodriguez BL, et al. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2010;33(4):881-886.
 194. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-830.
 195. Cioana M, Deng J, Hou M, Nadarajah A, Qiu Y, Chen SSJ, et al. Prevalence of Hypertension and Albuminuria in Pediatric Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e216069.
 196. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1735-1741.
 197. Bjornstad P, Laffel L, Lynch J, El Ghormli L, Weinstock RS, Tollefsen SE, et al. Elevated Serum Uric Acid Is Associated With Greater Risk for Hypertension and Diabetic Kidney Diseases in Obese Adolescents With Type 2 Diabetes: An Observational Analysis From the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1120-1128.
 198. Kahkoska AR, Isom S, Divers J, Mayer-Davis EJ, Dolan L, Shah AS, et al. The early natural history of albuminuria in young adults with youth-onset type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018;32(12):1160-1168.
 199. Dart AB, Sellers EA, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ. High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1265-1271.
 200. Middleton TL, Chadban S, Molyneaux L, D'Souza M, Constantino MI, Yue DK, et al. Young adult onset type 2 diabetes versus type 1 diabetes: Progression to and survival on renal replacement therapy. *J Diabetes Complications*. 2021;35(11):108023.
 201. Sellers EAC, Dart AB, McGavock J, Wicklow BA. Cardiovascular Comorbidity Associated With Albuminuria in Youth-Onset Type 2 Diabetes: Analyses From the iCARE Study. *Can J Diabetes*. 2021;45(5):458-465.
 202. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2648-2668.
 203. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020;98(4):839-848.
 204. Qiao Y, Shin JI, Chen TK, Sang Y, Coresh J, Vassalotti JA, et al. Association of Albuminuria Levels With the Prescription of Renin-Angiotensin System Blockade. *Hypertension*. 2020;76(6):1762-1768.
 205. Dart AB, McGavock J, Sharma A, Chateau D, Schwartz GJ, Blydt-Hansen T. Estimating glomerular filtration rate in youth with obesity and type 2 diabetes: the iCARE study equation. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(9):1565-1574.
 206. Kanakatti Shankar R, Dolan LM, Isom S, Saydah S, Maahs DM, Dabelea D, et al. Serum cystatin C in youth with diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130(258-265).
 207. Younossi ZM, Noureddin M, Bernstein D, Kwo P, Russo M, Shiffman ML, et al. Role of Noninvasive Tests in Clinical Gastroenterology Practices to Identify Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis at High Risk of Adverse Outcomes: Expert Panel Recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(2):254-262.
 208. Draijer LG, van Oosterhout JPM, Vali Y, Zwetsloot S, van der Lee JH, van Etten-Jamaludin FS, et al. Diagnostic accuracy of fibrosis tests in children with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Liver Int*. 2021;41(9):2087-2100.
 209. Nobili V, Mantovani A, Cianfarani S, Alisi A, Mosca A, Sartorelli MR, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes in children and adolescents with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2019;71(4):802-810.
 210. Newton KP, Hou J, Crimmins NA, Lavine JE, Barlow SE, Xanthakos SA, et al. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):e161971.
 211. Bardugo A, Bendor CD, Zucker I, Lutski M, Cukierman-Yaffe T, Derazne E, et al. Adolescent Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes in Young Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):e34-e44.
 212. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801.
 213. Katsagoni CN, Papachristou E, Sidossis A, Sidossis L. Effects of Dietary and Lifestyle Interventions on Liver, Clinical and Metabolic Parameters

- in Children and Adolescents with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(9):
214. Sridharan K, Sivaramakrishnan G, Sequeira RP, Elamin A. Pharmacological interventions for non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2018;94(1116):556-565.
 215. Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, Mantzoros CS, Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab*. 2020;46(6):427-441.
 216. Rice TB, Foster GD, Sanders MH, Unruh M, Reboussin D, Kuna ST, et al. The relationship between obstructive sleep apnea and self-reported stroke or coronary heart disease in overweight and obese adults with type 2 diabetes mellitus. *Sleep*. 2012;35(9):1293-1298.
 217. Hannon TS, Watson SE, Jalou HE, Chakravorty S, Mather KJ, Arslanian SA. Characteristics of Obstructive Sleep Apnea Across the Spectrum of Glucose Tolerance in Obese Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:281.
 218. Mokhlesi B, Temple KA, Tjaden AH, Edelstein SL, Nadeau KJ, Hannon TS, et al. The association of sleep disturbances with glycemia and obesity in youth at risk for or with recently diagnosed type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(8):1056-1063.
 219. Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E, Pankow JS, Shahar E, Iso H, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Med*. 2016;25:156-161.
 220. Adderley NJ, Subramanian A, Toulis K, Gokhale K, Taverner T, Hanif W, et al. Obstructive Sleep Apnea, a Risk Factor for Cardiovascular and Microvascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From a Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1868-1877.
 221. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG, Zimmet PZ, International Diabetes Federation Taskforce on E, et al. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(1):2-12.
 222. Kelly A, Dougherty S, Cucchiara A, Marcus CL, Brooks LJ. Catecholamines, adiponectin, and insulin resistance as measured by HOMA in children with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010;33(9):1185-1191.
 223. Redline S, Storer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, Kirchner HL, Emancipator J, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(4):401-408.
 224. Patel AP, Meghji S, Phillips JS. Accuracy of clinical scoring tools for the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2020;130(4):1034-1043.
 225. Kim JY, Tfayli H, Michaliszyn SF, Arslanian S. Impaired Lipolysis, Diminished Fat Oxidation, and Metabolic Inflexibility in Obese Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):546-554.
 226. Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(8):1036-1047.
 227. Hudnut-Beumler J, Kaar JL, Taylor A, Kelsey MM, Nadeau KJ, Zeitler P, et al. Development of type 2 diabetes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome and obesity. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(5):699-706.
 228. Kakoly NS, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE. The Impact of Obesity on the Incidence of Type 2 Diabetes Among Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care*. 2019;42(4):560-567.
 229. Kelsey MM, Braffett BH, Geffner ME, Levitsky LL, Caprio S, McKay SV, et al. Menstrual Dysfunction in Girls From the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2309-2318.
 230. Pena AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*. 2020;18(1):72.
 231. Xie J, Ikram MK, Cotch MF, Klein B, Varma R, Shaw JE, et al. Association of Diabetic Macular Edema and Proliferative Diabetic Retinopathy With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):586-593.
 232. Middleton TL, Constantino MI, Molyneaux L, D'Souza M, Twigg SM, Wu T, et al. Young-onset type 2 diabetes and younger current age: increased susceptibility to retinopathy in contrast to other complications. *Diabet Med*. 2020;37(6):991-999.
 233. Group TS. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1772-1774.
 234. Rajalakshmi R, Amutha A, Ranjani H, Ali MK, Unnikrishnan R, Anjana RM, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Asian Indians with young onset type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(3):291-297.
 235. Wang SY, Andrews CA, Gardner TW, Wood M, Singer K, Stein JD. Ophthalmic Screening Patterns Among Youths With Diabetes Enrolled in a Large US Managed Care Network. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(5):432-438.
 236. Addendum. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S151-S167. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2186-2187.
 237. Amutha A, Ranjit U, Anjana RM, Shanthi RC, Rajalakshmi R, Venkatesan U, et al. Clinical profile and incidence of microvascular complications of childhood and adolescent onset type 1 and type 2 diabetes seen at a tertiary diabetes center in India. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(1):67-74.
 238. Dart AB, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ, Sellers EA. Earlier onset of complications in youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(2):436-443.
 239. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3863-3869.
 240. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, Isom S, Bell RA, Martin CL, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1226-1232.
 241. Jaiswal M, Divers J, Urbina EM, Dabelea D, Bell RA, Pettitt DJ, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Cohort Study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):680-689.
 242. Shah AS, El Ghormli L, Vajravelu ME, Bacha F, Farrell RM, Gidding SS, et al. Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Dysfunction: Prevalence, Risk Factors, and Relationship to Arterial Stiffness in the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. *Diabetes Care*. 2019;42(11):2143-2150.
 243. Huo L, Magliano DJ, Ranciere F, Harding JL, Nanayakkara N, Shaw JE, et al. Impact of age at diagnosis and duration of type 2 diabetes on mortality in Australia 1997-2011. *Diabetologia*. 2018;61(5):1055-1063.
 244. Reynolds K, Saydah SH, Isom S, Divers J, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Mortality in youth-onset type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *J Diabetes Complications*. 2018;32(6):545-549.
 245. Rhodes ET, Prosser LA, Hoeger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012;29(4):453-463.
 246. Khanolkar AR, Amin R, Taylor-Robinson D, Viner RM, Warner J, Stephenson T. Inequalities in glycemic control in childhood onset type 2 diabetes in England and Wales-A national population-based longitudinal study. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(7):821-831.
 247. Amed S, Dean HJ, Panagiotopoulos C, Sellers EA, Hadjiyannakis S, Laubscher TA, et al. Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: a prospective national surveillance study. *Diabetes Care*. 2010;33(4):786-791.
 248. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419-1429.
 249. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B, Klingensmith GJ, Williams DE, Ruggiero A, et al. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics*. 2006;117(4):1348-1358.
 250. Anderson BJ, Edelstein S, Abramson NW, Katz LE, Yasuda PM, Lavietes SJ, et al. Depressive symptoms and quality of life in adolescents with type 2 diabetes: baseline data from the TODAY study. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2205-2207.
 251. Silverstein J, Cheng P, Ruedy KJ, Kollman C, Beck RW, Klingensmith GJ, et al. Depressive Symptoms in Youth With Type 1 or Type 2 Diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium Screening Assessment of Depression in Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2341-2343.
 252. Hood KK, Beavers DP, Yi-Frazier J, Bell R, Dabelea D, McKeown RE, et al. Psychosocial burden and glycemic control during the first 6 years of diabetes: results from the SEARCH for Diabetes in Youth study. *J Adolesc Health*. 2014;55(4):498-504.

253. Levitt Katz LE, Swami S, Abraham M, Murphy KM, Jawad AF, McKnight-Menci H, et al. Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(2):84-89.
254. Wicklow B, Dart A, McKee J, Griffiths A, Malik S, Quoquat S, et al. Experiences of First Nations adolescents living with type 2 diabetes: a focus group study. *CMAJ*. 2021;193(12):E403-E409.
255. Shah R, McKay SV, Levitt Katz LE, El Ghormli L, Anderson BJ, Casey TL, et al. Adherence to multiple medications in the TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) cohort: effect of additional medications on adherence to primary diabetes medication. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(2):191-198.
256. Katz LL, Anderson BJ, McKay SV, Izquierdo R, Casey TL, Higgins LA, et al. Correlates of Medication Adherence in the TODAY Cohort of Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1956-1962.
257. McGavock J, Durksen A, Wicklow B, Malik S, Sellers EA, Blydt-Hansen T, et al. Determinants of Readiness for Adopting Healthy Lifestyle Behaviors Among Indigenous Adolescents with Type 2 Diabetes in Manitoba, Canada: A Cross-Sectional Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(5):910-915.
258. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001;63(4):619-630.
259. Holt RI, de Groot M, Lucki I, Hunter CM, Sartorius N, Golden SH. NIDDK international conference report on diabetes and depression: current understanding and future directions. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2067-2077.
260. Dart AB, Wicklow B, Blydt-Hansen TD, Sellers EAC, Malik S, Chateau D, et al. A Holistic Approach to Risk for Early Kidney Injury in Indigenous Youth With Type 2 Diabetes: A Proof of Concept Paper From the iCARE Cohort. *Can J Kidney Health Dis*. 2019;6(2054358119838836).
261. Venditti EM, Tan K, Chang N, Laffel L, McGinley G, Miranda N, et al. Barriers and strategies for oral medication adherence among children and adolescents with Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:24-31.
262. Walders-Abramson N, Venditti EM, Ievers-Landis CE, Anderson B, El Ghormli L, Geffner M, et al. Relationships among stressful life events and physiological markers, treatment adherence, and psychosocial functioning among youth with type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2014;165(3):504-508 e501.
263. Pinhas-Hamiel O, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 2 and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13(2):289-297.
264. Nip ASY, Reboussin BA, Dabelea D, Bellatorre A, Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, et al. Disordered Eating Behaviors in Youth and Young Adults With Type 1 or Type 2 Diabetes Receiving Insulin Therapy: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2019;42(5):859-866.
265. Fuligni AJ, Arruda EH, Krull JL, Gonzales NA. Adolescent Sleep Duration, Variability, and Peak Levels of Achievement and Mental Health. *Child Dev*. 2018;89(2):e18-e28.
266. Simon SL, Higgins J, Melanson E, Wright KP, Jr., Nadeau KJ. A Model of Adolescent Sleep Health and Risk for Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2021;21(2):4.
267. Guerrero Fernandez de Alba I, Gimeno-Miguel A, Poblador-Plou B, Gimeno-Feliu LA, Ioakeim-Skoufa I, Rojo-Martinez G, et al. Association between mental health comorbidity and health outcomes in type 2 diabetes mellitus patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):19583.
268. Hofmann M, Kohler B, Leichsenring F, Kruse J. Depression as a risk factor for mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(11):e79809.
269. Bennetter KE, Clench-Aas J, Raanaas RK. Sense of mastery as mediator buffering psychological distress among people with diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):839-844.
270. Annameier SK, Kelly NR, Courville AB, Tanofsky-Kraff M, Yanovski JA, Shomaker LB. Mindfulness and laboratory eating behavior in adolescent girls at risk for type 2 diabetes. *Appetite*. 2018;125(48-56).
271. Clark ELM, Gully LD, Prince MA, Casamassima M, Sanchez N, Jimenez V, et al. The role of mindfulness in associations among depression symptoms, sleep duration, and insulin resistance in adolescents. *J Behav Med*. 2021;44(5):694-703.
272. Paremoer L, Nandi S, Serag H, Baum F. Covid-19 pandemic and the social determinants of health. *BMJ*. 2021;372:129.
273. Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, Chin MH, Gary-Webb TL, Navas-Acien A, et al. Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review. *Diabetes Care*. 2020;doi:10.2337/dci200053.
274. McGavock J, Wicklow B, Dart AB. Type 2 diabetes in youth is a disease of poverty. *Lancet*. 2017;390(10105):1829.
275. Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling TA, Taylor S. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *Lancet*. 2008;372(9650):1661-1669.
276. Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, Chin MH, Gary-Webb TL, Navas-Acien A, et al. Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review. *Diabetes Care*. 2020;44(1):258-279.
277. Praveen PA, Tandon N. Childhood obesity and type 2 diabetes in India. *WHO South East Asia J Public Health*. 2016;5(1):17-21.
278. Chen L, Wahlqvist ML, Teng NC, Lu HM. Imputed food insecurity as a predictor of disease and mental health in Taiwanese elementary school children. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009;18(4):605-619.
279. Clemens KK, Le B, Anderson KK, Shariff SZ. Childhood food insecurity and incident diabetes: A longitudinal cohort study of 34 042 children in Ontario, Canada. *Diabet Med*. 2021;38(5):e14396.
280. Agarwal S, Raymond JK, Isom S, Lawrence JM, Klingensmith G, Pihoker C, et al. Transfer from paediatric to adult care for young adults with Type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabet Med*. 2018;35(4):504-512.
281. Pundyk KJ, Sellers EAC, Kroeker K, Wicklow BA. Transition of Youth With Type 2 Diabetes: Predictors of Health-Care Utilization After Transition to Adult Care From Population-Based Administrative Data. *Can J Diabetes*. 2021;45(5):451-457.
282. Seah JM, Kam NM, Wong L, Tanner C, Shub A, Houlihan C, et al. Risk factors for pregnancy outcomes in Type 1 and Type 2 diabetes. *Intern Med J*. 2021;51(1):78-86.
283. Pylpjuik C, Sellers E, Wicklow B. Perinatal Outcomes in a Longitudinal Birth Cohort of First Nations Mothers With Pregestational Type 2 Diabetes and Their Offspring: The Next Generation Study. *Can J Diabetes*. 2021;45(1):27-32.
284. Peters A, Laffel L, American Diabetes Association Transitions Working G. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care*. 2011;34(11):2477-2485.
285. Van Walleghe N, MacDonald CA, Dean HJ. Transition of care for young adults with type 1 and 2 diabetes. *Pediatr Ann*. 2012;41(5):e16-20.
286. Association AD. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S180-S199).
287. White PH, Cooley WC; Transitions Clinical Report Authoring Group; American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians. Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home. *Pediatrics*. 2019 Feb;143(2):e20183610.
288. Garvey KC, Foster NC, Agarwal S, DiMeglio LA, Anderson BJ, Corathers SD, et al. Health Care Transition Preparation and Experiences in a U.S. National Sample of Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(3):317-324.