

ARTÍCULO REVISIÓN

Diabetes mellitus tipo 2 de inicio en paciente joven: Implicancias en la población chilena

Claudio Gutiérrez Vásquez¹, Felipe Parrao Achavar¹, Francisca Rinaldi Langlotz^{1*}, Victoria Novik Assae².

Young-onset type 2 diabetes mellitus: implications in the chilean population

Resumen: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), habitualmente asociada a adultos en edad media y adulto mayor, ha presentado un aumento en su incidencia en pacientes menores de 40 años, lo que se conoce como DM2 de inicio en paciente joven. Varios estudios sugieren que este tipo de diabetes presenta no sólo un deterioro más rápido de las células beta-pancreáticas en comparación con la DM2 de inicio más tardío, sino que también un mayor riesgo de complicaciones que pacientes con DM Tipo1, lo que sugiere una variable independiente de los años de exposición a la enfermedad y por tanto, un fenotipo más agresivo. Por otra parte, hay evidencia que afirma que existen grupos poblacionales en mayor riesgo de desarrollar esta patología, particularmente ciertas etnias. En el presente trabajo se exponen los principales hallazgos de una reciente revisión del tema y se los compara con los datos nacionales disponibles. Dada la alta prevalencia de DM2 en la población chilena y la escasa cantidad de estudios epidemiológicos de calidad que permitan conocer nuestro panorama con mayor precisión, es que se destaca la importancia de estos últimos para poder tomar medidas de salud pública adecuadas.
Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2; DM2 de inicio en paciente joven; Complicaciones.

1. Interno/a de medicina, sexto año. Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
2. Profesora titular Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Profesora Titular Facultad de Medicina Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.

*Correspondencia:
Francisca Rinaldi Langlotz
Email: f.rinaldilanglotz@gmail.com

Conflictos de interés y financiamiento

Los autores declaran no tener conflictos de interés. No se recibió financiamiento para el desarrollo de este trabajo.

Abstract: Type 2 diabetes mellitus type 2 (T2DM), commonly associated with the middle to old aged adults group, has shown an increase in incidence in patients younger than 40 years old, which is known as young-onset type 2 diabetes mellitus. Several studies suggest that this type of diabetes not only exhibits a faster deterioration of the beta-pancreatic cells in comparison with type 1 diabetes mellitus patients, but also a greater risk of complications not regarding the time of exposure to the disease, therefore a more aggressive phenotype. Otherwise, there is evidence which asserts that some population groups are in mayor risk of developing this disease, especially certain ethnics. In this work it is exposed the main findings of a recent review of the subject and it is contrasted with available national data. Given the high prevalence of T2DM in the chilean population and the little amount of epidemiological high-quality studies that allows us to know our outlook with greater precision, it is highlighted the need for them in order to make adequate public health decisions.
Keywords: Diabetes mellitus type 2; Complications.

Recibido: 20-10-2020
Aceptado: 27-12-2020

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica heterogénea caracterizada por hiperglicemia crónica. Se distinguen dos formas principales: Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedad autoinmune con ausencia de secreción de insulina; y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la forma más frecuente caracterizada por resistencia a la insulina asociado a déficit progresivo de su secreción.

Esta enfermedad corresponde a uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial. De acuerdo con los datos entregados por la Federación Internacional de Diabetes (FID)¹ en 2019, 463 millones de personas viven con diabetes, con una prevalencia mundial de 9,3% en individuos entre 20 y 79 años. En cuanto a América del Sur y Central, afecta a 31,6 millones de personas con una prevalencia de 9,4%, donde se estima que el 41,9% no se encuentran diagnosticadas. En Chile, la prevalencia el 2017 de personas con DM tipo 2 o sospecha de tenerla fue del 12,3%². Su importancia epidemiológica, además de su alta frecuencia, recae en la elevada morbimortalidad asociada y en el gasto en salud que genera².

Si bien la DM2 ha sido reconocida tradicionalmente como una enfermedad de adultos en edad media y adulto mayor, se ha observado que el mayor aumento relativo de su incidencia y prevalencia a nivel mundial ha sido en individuos jóvenes, menores de 40 años, gatillado entre otros factores, por un ascenso en la prevalencia de obesidad. De esta forma se identifica la DM2 de inicio en paciente joven, un grupo poblacional relevante a ser caracterizado.

Una revisión reciente publicada en la revista Nature Reviews Endocrinology, reúne la principal evidencia epidemiológica disponible a nivel mundial respecto a la DM2 de inicio en paciente joven y relata las diferencias en cuanto al fenotipo de la enfermedad que tendría con la DM2 de aparición común más tardía, mencionando sus implicancias en cuanto a morbimortalidad³.

Según los datos descritos, se ha observado que estos individuos diagnosticados con DM2 a edades más tempranas presentan un deterioro mayor de la función de las células beta en comparación a individuos diagnosticados a edades más tardías⁴. En asociación con esto último, presentan un mayor riesgo de complicaciones incluso en comparación a pacientes jóvenes diagnosticados con DM1, lo que sugiere diferencias no relacionadas con el tiempo de exposición a la enfermedad sino más bien con un fenotipo más agresivo.

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer los datos expuestos por el trabajo mencionado, contrastarlos con otras fuentes y con la evidencia disponible a nivel nacional y comentar acerca de la importancia en cuanto a su pronóstico, seguimiento y enfrentamiento.

Epidemiología

Si bien la epidemiología de la DM2 está estudiada, existen pocos datos respecto a la prevalencia e incidencia de la DM2 de inicio en paciente joven de forma particular, siendo la gran mayoría proveniente de países desarrollados. Parte de esta diferencia se debe a la dificultad en diferenciar los distintos tipos de diabetes en esta población.

Según los datos aportados por la FID, la DM2 de inicio en paciente joven ha aumentado su prevalencia relativa a nivel mundial¹. El estudio SEARCH⁵ evaluó la prevalencia de DM2 en menores de 20 años entre los años 2001 y 2009, reportando un incremento de 31%, lo que concuerda con un estudio canadiense que mostró un aumento de 2,3 veces entre los años 2002 y 2012 para el mismo rango etario⁶.

En cuanto al contexto nacional, la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) en 2017⁷ entrega una prevalencia de 12,3% en cuanto a sospecha de diabetes mellitus, en comparación a un 9% en la ENS del año 2010⁸ y 6,3% en 2003⁹, datos resumidos en la figura 1. Considerando esta información, se observa que en la población menor a 45 años entre los años 2010 y 2017, la sospecha de diabetes mellitus aumentó de un 4,2% a 8,1%, correspondiendo a un aumento proporcionalmente mayor con respecto a otros rangos etarios. Sin embargo, las diferencias entre los datos de ambas ENS no permiten diferenciar la población con DM1 y DM2, dificultando estimar con certeza el aumento de la DM2 de inicio en paciente joven en Chile.

En particular, existen dos subpoblaciones que destacan y que han sido estudiadas en cuanto a su prevalencia e incidencia de DM2 de inicio en paciente joven.

La primera de ellas corresponde a los pueblos originarios de variadas regiones en el mundo, tales como indígenas de Australia, India, Canadá y EUA, en donde destacan mayores prevalencias e incidencias tanto para DM2 en general como para DM2 de inicio en paciente joven¹⁰. Sin embargo, el panorama en Chile pareciera no seguir la misma tendencia dada la baja prevalencia de DM2 en poblaciones Mapuche y Aymara, menor al 1%¹¹ y de 1,5%¹² respectivamente, aunque se ha observado su aumento en estudios más recientes, asociado principalmente a la migración urbana y el aumento de la obesidad¹³. No obstante, los estudios no analizan la prevalencia por edad ni el riesgo de desarrollo de DM2 de inicio en paciente joven en particular. Además, se desestima el análisis de esta variable en muchos estudios epidemiológicos dada la baja proporción de etnia indígena en el país (5%)¹⁴ y el alto porcentaje de estos que viven en áreas urbanizadas¹⁵.

En segundo lugar, la población de sexo femenino es un factor que ha sido asociado a la mayor adiposidad e insulinorresistencia presente en las adolescentes en comparación con hombres de la misma edad. El mismo estudio canadiense que mostró un alza en la DM2 de inicio en paciente joven, observó una predominancia femenina, tendencia que ha sido reafirmada incluso dentro de los mismos grupos de pueblos originarios mencionados anteriormente. En Chile, la falta de datos epidemiológicos que evalúen la DM2 de inicio en paciente joven hace difícil analizar la misma según sexo. Sin embargo, la ENS 2017 muestra una mayor prevalencia femenina para DM2, con 14% versus 10,6% correspondiente al sexo masculino⁷. Además, se aprecia que de un mayor aumento proporcional corresponde al grupo femenino al comparar con la ENS 2010⁸.

Mecanismos patogénicos

Se ha visto que la DM2 de inicio en paciente joven presenta una progresión y agresividad mayor en relación a la DM2 de

ARTÍCULO REVISIÓN

inicio más tardío, lo que sugiere un fenotipo y fisiopatología diferente³.

En el estudio TODAY se observó que en aquellos pacientes DM2 de inicio en paciente joven hubo una reducción de la función de las células beta pancreáticas entre un 20 a 35% anuales, mayor al 7% anual presentado por pacientes con DM2 de inicio tardío¹⁶. Sumado a ello, el estudio RISE realizó una comparación detallada de la progresión de la enfermedad en ambos fenotipos de diabetes, mostrando un compromiso tanto en la primera como en la segunda fase de secreción de insulina, con una reducción de 75% y 55% respectivamente en 1.5 años¹⁷. De forma comparativa, una reducción en la segunda fase de secreción de insulina de tales magnitudes se observa sólo después de más de 10 años de progresión de enfermedad en la DM2 de inicio tardío¹⁷.

Por otro lado, se ha visto que la obesidad juega un rol fundamental en el desarrollo de DM2 de inicio en paciente joven, grupo en que se presenta con una mayor frecuencia en comparación a pacientes con DM2 de inicio común¹⁸. Se ha propuesto que este grupo presenta una mayor cantidad de tejido graso hepático y muscular¹⁹, y una mayor cantidad de ácidos grasos libres e inflamación crónica^{20,21}.

Factores de riesgo

Existen varios estudios que han identificado factores de riesgo para la DM2 de inicio en paciente joven, resumidos en la tabla 1, estando presentes la mayoría de los factores relacionados con la diabetes en general. Sin embargo, para este fenotipo, existen factores adicionales que cobran especial importancia.

Como ya adelantaban los estudios epidemiológicos, el sexo femenino y la etnia son factores de riesgo preponderantes en este tipo de diabetes. Se ha reportado una predominancia femenina de hasta 70% y, si bien existen teorías que lo asocian a una mayor adiposidad e insulinoresistencia en las adolescentes, las razones ameritan aún más estudios y permanecen poco claras¹⁸. Por otra parte, la etnia ha sido otro factor de riesgo muy mencionado, lo que, si bien probablemente tiene un componente genético, también se han sugerido otras variables como un menor nivel socioeconómico, habitualmente asociado a este grupo²².

La obesidad, si bien es un factor de riesgo ampliamente conocido para diabetes, cobra una mayor importancia en la DM2 de inicio en paciente joven, donde la proporción de personas obesas es mayor a la presente en diabéticos de inicio más tardío. Si sumamos dos de los mayores factores de riesgo observados, el sexo femenino y la obesidad y los llevamos al contexto nacional, se observa que hay un 34,3% de obesidad en la población general, siendo esta más prevalente aún en el sexo femenino alcanzando un 38,4% según la ENS 2017⁷.

Esta patología en la mujer en edad fértil es de particular importancia para la DM2 de inicio en paciente joven. Durante el embarazo, la obesidad aumenta la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus gestacional (DMG), hipertensión, preeclampsia y diabetes de inicio en paciente joven en el producto de dicha gestación²⁷. En un estudio nacional se demostró que la

exposición intrauterina a la obesidad materna aumentó el riesgo de desarrollar DM2 en jóvenes de 10 a 19 años en 5,7 veces⁵.

De la misma manera, el estudio SEARCH demostró que la exposición a la DMG aumentó el riesgo 2,8 veces de presentar diabetes mellitus en la adultez²³. Por otra parte, el estudio US TODAY mostró que un tercio de los adolescentes con DM2 nacieron de madres con DMG²⁴. Este riesgo transgeneracional de DM2 está respaldado desde la ciencia básica por estudios epigenéticos, que muestran que los cambios en la metilación del ADN estimulados por el entorno intrauterino podrían tener un papel importante en el aumento del riesgo de DM2 de inicio en paciente joven^{25,26}.

Estos hallazgos son de particular importancia en países como Chile, en donde la prevalencia de obesidad materna ha ido en aumento, al igual que las tasas de DMG. Un estudio chileno midió la variación de la prevalencia de la obesidad en mujeres embarazadas, y se demostró que hubo un aumento del 12,5% en el año 2002 al 26,3% para el año 2015²⁷. El mismo estudio, que analizó 86.362 mujeres embarazadas comprendidas entre 2002 y 2015, se da cuenta que la prevalencia media de DMG fue de 7,6% en el periodo comprendido, aumentando de 4,4% en 2002 a 13,0% en el año 2015, posiblemente explicado por el aumento de obesidad pregestacional de 13% a 26% y de historia familiar de DM2 de 29% a 42% en este periodo. Un punto relevante es que dentro del grupo de pacientes con DMG hubo un 47,2% de prevalencia de DMG en el embarazo previo, destacando como un factor de riesgo relevante²⁷.

Complicaciones en DM2 de inicio en paciente joven

Mortalidad

En cuanto a las complicaciones, si bien los datos son limitados, pacientes con DM2 de inicio en paciente joven tienen una mortalidad aumentada y mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en comparación a pacientes con DM2 de inicio más tardío²⁸. También, al analizar el riesgo en pacientes con DM2 de inicio en paciente joven y pacientes con DM1 se evidencia que hay tendencia a una mayor prevalencia de complicaciones microvasculares⁵.

Nefropatía diabética

La enfermedad renal asociada a la DM es una preocupación no solo porque puede provocar Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), sino también porque está asociada con un aumento en la prevalencia de eventos cardiovasculares, la complicación más frecuentemente descrita en la DM2 de inicio en paciente joven³².

En un estudio se observó que la microalbuminuria está presente en un 25% en el momento del diagnóstico, aumentando a un 42% a los cinco años después del diagnóstico y a un 60%, 10 años después del diagnóstico^{28,29}. Aquellos pacientes diagnosticados antes de los 18 años tienen tasas más altas de microalbuminuria e hipertensión que las observadas en pacientes con nefropatía producto de DM1, a pesar de una menor duración de la diabetes y menor HbA1c²⁹.

En general, la ERCT comienza a manifestarse aproximadamente 10 años después del diagnóstico de DM2 de inicio en

paciente joven³⁰. Un estudio realizado en población nativa de EUA diagnosticada con DM2 de inicio en paciente joven, demostró que tienen un aumento de cinco veces en el riesgo de desarrollar ERCT en la mediana edad en comparación con la DM1³¹, mientras que datos japoneses informan una incidencia acumulativa significativamente mayor de nefropatía en adultos jóvenes diagnosticados con DM2 antes de los 30 años en comparación con DM1. Las cifras hablan de 44% versus 20% respectivamente³².

Adicionalmente a lo anterior, una investigación canadiense informó un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar insuficiencia renal en comparación con pacientes viviendo con DM1 y un aumento de 23 veces en comparación con pacientes sanos. Más aún, después de 20 años de seguimiento hasta el 50% de los diagnosticados con DM2 de inicio en paciente joven desarrollaron ERCT, lo que da cuenta de un desenlace sustancialmente peor que en el grupo DM1³³.

Neuropatía diabética

En la literatura internacional se han reportado prevalencias de hasta un 57% de neuropatía diabética en pacientes con DM2 de inicio en paciente joven. Un estudio de Reino Unido comparó la prevalencia de neuropatía diabética entre DM2 de inicio en paciente joven y DM1 y se reportó que un 57% de los primeros tenían evidencia de neuropatía periférica mientras que ninguno de los que tenían DM1 tenía esta complicación³⁴. A lo anterior, se añade un estudio realizado en adolescentes con DM2 y DM1, que encontró neuropatía periférica en el 7,6% del grupo de DM2 de inicio en paciente joven y un 5% en el grupo de DM1³⁰. Un mensaje constante que surge de estos estudios es que la neuropatía podría desarrollarse antes en la DM2 de inicio en paciente joven que en la DM1. Este curso agresivo se ha correlacionado con que puede ocasionar ulceración de la extremidad inferior tan precoz como 2 años después del diagnóstico e incluso provocar amputación después de 10 años^{30,35}.

Retinopatía diabética

Las tasas informadas de retinopatía en DM2 de inicio en paciente joven varían considerablemente, consignándose prevalencias entre 4 y 40% dependiendo de los métodos diagnósticos utilizados³⁶. Se ha visto que este fenotipo puede asociarse con el desarrollo prematuro de un tipo de retinopatía más agresiva de la que se ve en pacientes con DM1, esto se demuestra en un estudio sueco que encontró tasas similares de retinopatía entre los grupos de DM2 de inicio en paciente joven y DM1, sin embargo, la prevalencia de retinopatía severa fue mayor en DM2 de inicio en paciente joven que en DM1, con una prevalencia de 15% y 5% respectivamente³⁶.

Lamentablemente no existe información cuantitativa precisa ni actualizada acerca de la retinopatía diabética en Chile³⁷, y menos aún acerca de su prevalencia y progresión en población con DM2 menor de 40 años. Evidencia más reciente propone una prevalencia general de 24,6%, concordante con otros trabajos nacionales e internacionales³⁸. Además, se observa que el grupo de 18 a 44 años presenta mayor

prevalencia y severidad en comparación a otros rangos etarios. Sin embargo, en este estudio no se diferencia entre pacientes con DM1 y DM2 y, dada la metodología utilizada, es probable que se vean afectados por sesgos, razón por la cual no se pueden obtener conclusiones que permitan caracterizar el riesgo de retinopatía diabética en población con DM2 de inicio precoz a nivel local.

Comentarios

La información presentada muestra que el fenotipo de DM2 de inicio en paciente joven tiene diferencias sustantivas cuando la comparamos con la DM2 de inicio más tardío. En este sentido este es un grupo de mayor riesgo puesto que el curso de la enfermedad es más agresivo, con un inicio más precoz de complicaciones, tanto macro como microvasculares.

Identificar y evaluar a las personas en riesgo de DM2 de inicio en paciente joven resulta fundamental en términos de prevención y de esta forma individualizar con intervenciones más agresivas sobre aquellos factores de riesgo más relevantes. Asimismo, fortalecer la prevención y tratamiento de la obesidad en menores de 40 años y en los casos de diabetes gestacional son elementos fundamentales.

La epidemia de la obesidad es un fenómeno que se presenta fuertemente en Chile considerando el aumento de su prevalencia, siendo uno de los factores de riesgo más importantes y que podría explicar el aumento de la prevalencia de la DM2 de inicio en paciente joven, por lo que implementar medidas en términos de promoción, prevención y tratamiento de la obesidad en población de riesgo pareciera ser una estrategia adecuada.

Por otro lado, la alta prevalencia de DMG y sus implicancias, tanto en la madre como su descendencia, es otro factor relevante a considerar en el desarrollo de DM2 de inicio en paciente joven. De esta forma es importante considerar medidas que aborden este problema tanto en términos de prevención, como en educación preconcepcional. Además, hay que considerar que los individuos que crecieron en este ambiente intrauterino presentan mayor riesgo de desarrollar DM2 de inicio en paciente joven, por tanto, deberían ser considerados un grupo de riesgo particular para un seguimiento más estricto.

Si bien a nivel mundial este fenotipo de DM2 ha sido estudiado sistemáticamente en términos poblacionales, en nuestro país existe escasa evidencia evidente al respecto. Por lo tanto, para entender el comportamiento de este grupo se requieren estudios epidemiológicos robustos con el objetivo de formular y guiar una atención basada en evidencia.

Por último, la estrategia de Atención Primaria en Salud ha demostrado ser una de las medidas más efectivas en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles y es en este contexto donde las medidas con mayor impacto tendrían que ser efectuadas.

En conclusión, conocer este subgrupo de DM2 en la población chilena es un aspecto importante al considerar tanto la prevención, como el manejo oportuno, además del seguimiento del desarrollo de complicaciones de forma individualizada.

ARTÍCULO REVISIÓN

Referencias

- Williams R, Colagiuri S, Chan J, Gregg E, Ke C, Lim L-L, et al. IDF Atlas 9th Edition 2019. 2019.
- Sapunar Z J. Epidemiología de la Diabetes Mellitus en Chile. Tema central: Diabetes. 2016; 27(2): 146-151.
- Magliano DJ, Sacre JW, Harding JL, Gregg EW, Zimmet PZ, Shaw JE. Young-onset type 2 diabetes mellitus - implications for morbidity and mortality. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020; 16(6): 321-331.
- Viner R, White B, Christie D. Type 2 diabetes in adolescents: a severe phenotype posing major clinical challenges and public health burden. *Lancet*. 2017; 389 (10085): 2252-2260.
- Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, Divers J, Imperatore G, Lawrence JM, et al. Prevalence of Diabetes in US Youth in 2009: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2014; 37(2): 402-408.
- Amed S, Islam N, Sutherland J, Reimer K. Incidence and prevalence trends of youth-onset type 2 diabetes in a cohort of Canadian youth: 2002-2013. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19(4): 630-636.
- Chile Ministerio de Salud. Primeros resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Chile 2017. Consulta en línea desde <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
- Chile Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2010. Enero 2011. Consulta en línea desde <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
- Chile Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2003. 2004. Consulta en línea desde <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
- Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MMJ, Knibbe CAJ, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia*. 2013; 56(7): 1471-1488.
- Larenas G, Arias G, Espinoza O, Charles M, Landaeta O, Villanueva S, et al. Prevalencia de Diabetes Mellitus en una comunidad indígena (mapuche) de la IX Región de Chile. *Rev. méd. Chile*. 1985; 113(11): 1121-1125.
- Santos JL, Perez-Bravo F, Carrasco E, Calvillan M, Albala C. Low prevalence of type 2 diabetes despite a high average body mass index in the Aymara natives from Chile. *Nutrition*. 2001; 17(4): 305-309.
- Carrasco PE, Pérez BF, Angel BB, Albala BC, Santos MJL, Larenas YG, et al. Prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad en dos poblaciones indígenas de Chile en ambiente urbano. *Rev. méd. Chile*. 2004; 132: 1189-97.
- INE, MIDEPLAN-BID PO. Estadísticas sociales de los pueblos indígenas en Chile, Censo 2002. Chile 2005. Consulta en línea desde https://www.inec.cl/docs/default-source/etnias/publicaciones-y-anuarios/estadisticas-sociales-pueblos-indigenas-en-chile-censo-2002/estad%C3%ADsticas-sociales-pueblos-ind%C3%ADgenas-en-chile-censo-2002f49639a0fc86495aaee213280de26250.pdf?sfvrsn=518d27c4_4
- INE. Síntesis de resultados CENSO 2017. 2018. Consulta en línea desde <https://www.censo2017.cl/descargas/home/sintesis-de-resultados-censo2017.pdf>
- Linder BL, Fradkin JE, Rodgers GP. The TodayStudy: An NIH Perspective on Its Implications for Research. *Diabetes Care*. 2013; 36(6): 1775-1776.
- Mather KJ, Ehrmann DA, Kahn SE, Edelstein SL, Arslanian SA, Buchanan TA, et al. Lack of Durable Improvements in beta-Cell Function Following Withdrawal of Pharmacological Interventions in Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42(9): 1742-1751.
- Lascaz N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018; 6(1): 69-80.
- Bacha F, Gungor N, Lee S, Arslanian SA. Progressive deterioration of beta-cell function in obese youth with type 2 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2013; 14(2): 106-111.
- Su SC, Pei D, Hsieh CH, Hsiao FC, Wu CZ, Hung YJ. Circulating pro-inflammatory cytokines and adiponectin in young men with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*. 2011; 48(2): 113-119.
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2011; 121(6): 2111-2117.
- Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia*. 1998; 41(8): 904-910.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB, 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.
- 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(1): 159-167.
- Dabelea D, Crume T. Maternal Environment and the Transgenerational Cycle of Obesity and Diabetes. *Diabetes*. 2011; 60(7): 1849-1855.
- Chen P, Piaggi P, Traurig M, Bogardus C, Knowler WC, Baier LJ, et al. Differential methylation of genes in individuals exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*. 2017; 60(4): 645-655.
- Garmendia ML, Mondschein S, Montiel B, Kusanovic JP. Trends and predictors of gestational diabetes mellitus in Chile. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020; 148(2): 210-218.
- Benhalima K, Song SH, Wilmut EG, Khunti K, Gray LJ, Lawrence I, et al. Characteristics, complications and management of a large multiethnic cohort of younger adults with type 2 diabetes. *Primary Care Diabetes*. 2011; 5(4): 245-250.
- Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AKF, Howard NJ, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(6): 1300-1306.
- 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.
- Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2006; 296(4): 421-426.
- Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney International*. 2000; 58(1): 302-311.
- 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.
- Karabouza Z, Barnett S, Shield JP, Ryan FJ, Crowne EC. Peripheral neuropathy is an early complication of type 2 diabetes in adolescence. *Pediatric Diabetes*. 2008; 9(2): 110-114.
- Paisey RB, Paisey RM, Thomson MP, Bower L, Maffei P, Shield JPH, et al. Protection From Clinical Peripheral Sensory Neuropathy in Alstrom Syndrome in Contrast to Early-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(3): 462-464.
- Henricsson M, Nyström L, Blohme G, Ostman J, Kullberg C, Svensson M, et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes - Results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care*. 2003; 26(2): 349-354.
- Covarrubias T, Oyarte M, Cabieses B, Coria M. Chile necesita mejores estadísticas y una mayor cobertura en el tamizaje de la retinopatía diabética. *Rev. méd. Chile*. 2017; 145(12): 1633.
- Covarrubias T, Delgado I, Rojas D, Coria M. Cobertura de un programa de tamizaje y prevalencia de retinopatía diabética en atención primaria. *Rev. méd. Chile*. 2017; 145(5): 564-571.