

Alteraciones metabólicas como origen de la diabetes tipo 2 en población joven

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica que afecta a un porcentaje muy importante de la población (probablemente alrededor de un 15%). Existen varios tipos de DM entre los que destaca por su frecuencia (casi el 90% de los casos) la DM tipo 2. Esta diabetes se asienta sobre una base genética de resistencia a la acción periférica de la insulina y sobre este hecho inciden factores de riesgo ambientales como la obesidad, el sedentarismo, la excesiva ingesta de hidratos de carbono rápidos, etc. La importancia de desarrollar una diabetes radica en el mayor riesgo de desarrollar complicaciones que empeoran la esperanza y la calidad de vida.

Los estudios epidemiológicos demuestran que estamos ante una epidemia creciente de DM2 y que cada vez afecta a edades más precoces de la vida.

Por tanto nos encontramos ante una enfermedad que, si bien puede tener una base genética en algunos casos, precisa de la acción de factores ambientales nocivos para desarrollarse. Una buena actuación preventiva pasa por evitar su aparición favoreciendo desde la infancia la adopción de estilos de vida saludables. La educación sanitaria debe empezar en los hogares y en las escuelas de primaria. Solo así se conseguirá frenar la epidemia de DM2.

Las diabetes mellitus (DM) comprenden un conjunto de entidades que tienen en común la presencia de una hiperglucemia mantenida en el tiempo y el mayor riesgo de presentar complicaciones agudas y crónicas que pueden empeorar la calidad y la esperanza de vida... pero pocas cosas más.

Es decir, el mecanismo por el que se puede llegar a esta hiperglucemia crónica es muy dispar y por esto en la actualidad se clasifican en varios tipos de DM con distintos mecanismos fisiopatológicos.

En la DM tipo 1 existe una noxa que provoca una lesión de la célula beta. El organismo desencadena los mecanismos inmunológicos defensivos, pero estos resultan excesivos y desproporcionados, produciendo la destrucción de la célula beta, por tanto no es posible la secreción de insulina.

En la DM tipo 2, mucho más frecuente, existe un sustrato genético de tipo poligénico que condiciona una resistencia a la acción periférica de la insulina. Sobre este sustrato inciden diversos factores ambientales, entre los cuales destaca la obesidad y sus causas (mala alimentación y sedentarismo). Esto condiciona que la insulina no sea eficaz y que el páncreas tenga que hipersegregar en un intento compensatorio. Al cabo de un tiempo, la célula beta perderá gran parte de su función y nos encontraremos en una situación en la que el organismo tampoco es capaz de utilizar eficientemente la glucosa.

En los libros clásicos se habla que la DM1 se presenta en la infancia y la adolescencia, en pacientes delgados, precisa siempre del uso de la insulina

y es muy grave; mientras que la DM2 ocurre en pacientes obesos de edad mucho más avanzada y es más leve.

Hoy en día, aunque conceptualmente pueda ser así, ya no se pueden sostener estas afirmaciones de una forma drástica, porque existe un auténtico mosaicismo entre ambas formas. Y la DM1 puede aparecer en ancianos. Y la DM2 en niños y adolescentes, siendo esto uno de los grandes problemas ante los que nos enfrentamos desde un punto de vista epidemiológico y clínico.

En la siguiente tabla vemos las principales diferencias entre estos dos tipos:

Tabla 1: **Características clínicas de la diabetes tipo 1 y tipo 2 en niños y adolescentes**

Características	Tipo 1	Tipo 2
Genética	Poligénica	Poligénica
Edad de inicio	6 meses a adultos jóvenes	Usualmente en la pubertad
Presentación clínica	Rápida, de curso agudo	Variable, desde lenta a severa frecuentemente insidiosa
Asociación con		
Autoinmunidad	Sí	No
Cetosis	Frecuente	Infrecuente
Obesidad	Igual frecuencia que el resto de la población	Aumento de la frecuencia
Acantosis nigricans	No	Sí
Frecuencia (% de los casos en jóvenes)	Usualmente en más del 90%	En la mayoría de los países <10%, pero en aumento
Padres con diabetes	En el 2-4% de los casos	En el 80% de los casos

En la práctica clínica y desde un punto de vista epidemiológico lo que nos preocupa es que cada vez estamos viendo más casos de DM2 en pacientes jóvenes, casi siempre vinculado a una excesiva obesidad. Esto significa que la enfermedad va a disponer de un larguísimo periodo de evolución para poder ir desarrollando las complicaciones con todas las repercusiones que ello comporta. La DM2 probablemente es la punta del iceberg de la futura epidemia de enfermedad cardiovascular para jóvenes adultos. La principal lección que debemos extraer de esta compleja situación es que estamos ante una creciente epidemia de obesidad infantil y DM2, pero sabemos que podemos luchar y prevenir ambas entidades.

¿Y si analizamos un caso clínico real?

Vamos a presentar un caso clínico cada vez más frecuente en las consultas de Pediatría:

David es un muchacho de 14 años que acude a la consulta acompañado de una madre sobreprotectora, que insiste repetidamente en que últimamente lo encuentra más cansado de lo habitual y más apático. No refiere ninguna

otra sintomatología de interés: no fiebre, no dolores, no cefaleas, no modificaciones en el patrón alimentario...

Entre sus **antecedentes** destacan:

- Parto eutócico. Recién nacido con peso: 4,150 kg; talla 53 cm y un perímetro craneal de 37 cm. Lactancia materna hasta los 6 meses con introducción del beikost a los 4 meses. A los 12 meses pesaba 12 kg (percentil 90) y la talla 74 (P 50).
- Antecedentes familiares sin interés, excepto neoplasia de próstata en abuelo paterno, antigua tuberculosis pulmonar en abuela materna (curada hace 20 años), diabetes tipo 2 e hipertensión en padre y abuela paterna.
- Calendario vacunal correcto para su edad, incluyendo vacunación antipneumocócica (4 dosis).
- Hasta los 8 años se mantuvo con un IMC de 25-27 kg/m² (sobrepeso) que se hizo superior en la revisión de los 10 años (IMC 27,5; PIMC>97).
- Desde los 10 años empieza a estar más solo en casa por las tardes al salir del colegio e inicia una ingesta compulsiva añadiendo chucherías, snacks y bebidas azucaradas. Este hecho implica un aumento del peso en los años siguientes.
- A nivel escolar su evolución es normal. No realiza actividades extraescolares ni ejercicio físico en su tiempo libre.
- Niega consumo de alcohol, tabaco o drogas.
- No toma ninguna medicación habitualmente.
- Familia monoparental con madre sobreprotectora. No tiene hermanos. Muy escasa relación con el padre.
- Mal patrón del ritmo del sueño. Suele acostarse sobre las 24h y le cuesta mucho levantarse para ir al colegio. Los fines de semana suele dormir 12-14 horas diarias. A los 12 años se inició tratamiento con melatonina observando un cambio en el patrón. Hace 6 meses suspendió el tratamiento.
- Seguimiento correcto del programa del niño sano. En las últimas revisiones de los 10 y 12 años se continúa objetivando la obesidad. A los 13 años su peso es de 77 kg (P>97), la talla de 160 cm (P50) y el IMC de 30 (P >97).

Se instaura un programa de seguimiento para controlar la obesidad insistiendo en la dieta y el ejercicio físico.

A la **exploración física** en la consulta destaca:

- Altura 166 cm y peso 82 kg (Índice de masa corporal de 29,81 kg/m²). Respecto a la última visita (hace 1 año) ha incrementado su peso en 5 kg.
- Presión arterial 110/49 mmHg.
- No alteraciones dermatológicas de valor.
- Cavidad oral con alguna caries.
- Exploración ORL normal.
- No adenopatías.

- Auscultación cardio-respiratoria normal.
- Abdomen no masas ni megalias.
- Exploración neurológica normal.
- Estadio de Tanner 3.
- Aparato locomotor normal.

En resumen, nos encontramos ante el frecuente caso de un adolescente sobreprotegido con malos hábitos de salud que se encuentra cansado. Excepto la obesidad, el resto de los datos del interrogatorio y la exploración son anodinos y no sugieren ninguna etiología para este “cansancio” difícil de objetivar.

Siguiendo el protocolo habitual del centro y valorando que en breve pasará a la consulta del médico de adultos, se le solicita una analítica general.

A la semana tenemos los resultados de la **analítica**:

- Glucemia en ayunas de 246 mg/dl.
- Colesterol 201 mg/dl y perfil lipídico normal.
- Insulinemia 46 μ U/ml (normal hasta 26).
- Resto anodino.

Ante este sorprendente resultado de la glucemia reinterrogamos al paciente y a su madre sobre el cumplimiento del ayuno previa a la extracción sanguínea. Nos confirman con vehemencia que han cumplido más de 8 horas de ayuno previo.

Si los resultados se confirman, sin duda el paciente presenta una diabetes mellitus, pero... clínicamente no se corresponde con el debut de una DM1 y sólo tiene 14 años para pensar en otros tipos de diabetes. Reinterrogamos sobre la sintomatología de la DM y nos comenta que posiblemente tiene más hambre de lo habitual. No cree que orine más. Tampoco explica sintomatología de pérdida de peso. La presencia de la sintomatología clásica (polifagia, polidipsia, poliuria y/o pérdida de peso) tienen un escaso valor pronóstico para el diagnóstico de la diabetes (sensibilidad del 52% y especificidad del 72%, con un valor predictivo del resultado positivo del 11%)². El debut de una DM1 suele cursar con una sintomatología mucho más florida.

La DM1 es una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos T citotóxicos que provocan una destrucción gradual de las células secretoras de insulina (células β de los islotes de Langerhans) del páncreas. Durante este proceso, que puede durar varios años (por ejemplo en el caso de los LADAs), es posible detectar en el suero de los pacientes, incluso en fase preclínica, marcadores autoinmunes, los más frecuentes son:

- *Anticuerpos anti-células de los islotes pancreáticos (ICA)*. Sensibilidad diagnóstica aproximada del 80% y especificidad del 97%. Son positivos en un 2-4% de sujetos sanos.
- *Anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico 65 (GAD-65)*. Positivos en el 99% de los LADAs y en una 76% de los DM1.
- *Anticuerpos contra el antígeno asociado al insulinoma. (antitirosinofosfatasa, IA2)*.

- *Anticuerpos anti-insulina (IAA).*
- *Otros menos habituales en la práctica clínica:* Anticuerpos anti-transportador de Zinc (Anti-ZnT8), Anti IA-2βA, carboxipeptidasa H, ICA69, etc.

Si bien estos autoanticuerpos no parecen estar directamente implicados en la patogénesis de la diabetes autoinmune, son de gran utilidad como marcadores precoces de la enfermedad y pueden ser utilizados en programas de cribado.

Se ha comprobado que el valor predictivo positivo a los 5 años es del 52% (antiGAD+), 81% (ICA+), 59% (IAA+), 86% (antiGAD + ICA positivos) y del 100% (los 3 positivos).

En la consulta le realizamos una glucemia capilar postprandial (2 horas después de un desayuno rico en hidratos de carbono: (bocadillo grande con bebida azucarada) que es de 260 mg/dl. Preferimos este método a la clásica SOG con 75 gramos por las dificultades logísticas que esta implica y su pobre reproducibilidad. A pesar que en un sentido purista la prueba estándar es la SOG, la actitud terapéutica que vamos a tomar con los resultados de la glucemia a las 2h con ambos métodos será prácticamente la misma.

También medimos la cetonemia (BHB) capilar que es negativa (0,2 mmol/l). En la práctica decidimos solicitar una nueva analítica con determinación no solo de la glucemia, sino también de la HbA1c, los marcadores inmunológicos de algunos tipos de DM y el péptido C basal (que es un indicador indirecto de la reserva pancreática de insulina).

A los 8 días tenemos los resultados de la nueva analítica:

- glucemia 232 mg/dl con HbA1c de 6,8%
- Ac ICA <10 U/ml
- Ac antiGAD < 1 U/ml
- Ac IAA <10 U/ml
- Ac IA2 < 1 U/ml
- péptido C basal 2.2 ng/ml (normal de 0.5-2.0)
- resto anodino (normal)

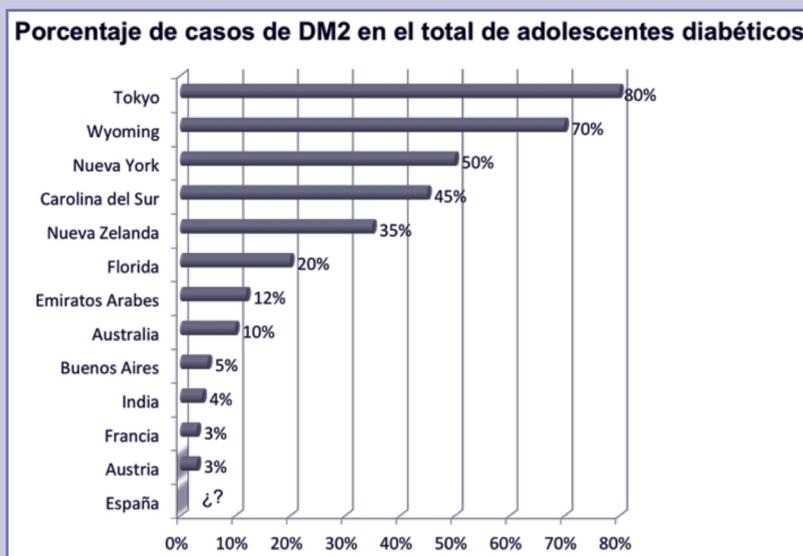
Por tanto, se confirma que presenta una diabetes. Por edad lo lógico sería pensar en una DM tipo 1, pero todos los marcadores inmunológicos son negativos. Si fuera una DM tipo LADA el fenotipo suele ser distinto (pacientes de 30-40 años delgados) y los Ac antiGAD frecuentemente son positivos.

Si pensamos en una diabetes secundaria, tampoco encontramos ninguna patología que pueda provocar la enfermedad. Por tanto, debemos pensar en una DM2 que es un cajón de sastre, donde suelen incluirse diabetes que no tienen características patognomónicas de los otros tipos. Ya vimos en la tabla 1 el resumen de las principales características clínicas de la DM tipo 1 y 2 en niños y adolescentes según los textos clásicos.

Por tanto David, muy probablemente presenta una DM tipo 2... ¿pero con sólo 14 años? ¿Es un caso muy raro?

Pues lamentablemente no. Según diversos estudios, hace solo una década la DM tipo 2 era excepcional entre los niños y los adolescentes (menos del 3% del total de casos de DM). Sin embargo, estos mismos estudios demuestran que en la actualidad este porcentaje ha aumentado a un 45% a nivel mundial y en algunas zonas como Japón puede llegar a representar el 80% del total de casos de DM en los adolescentes (**Figura 1**).

Figura 1. **Porcentaje de diagnósticos de DM tipo 2 entre los adolescentes a los que se les diagnostica una diabetes**

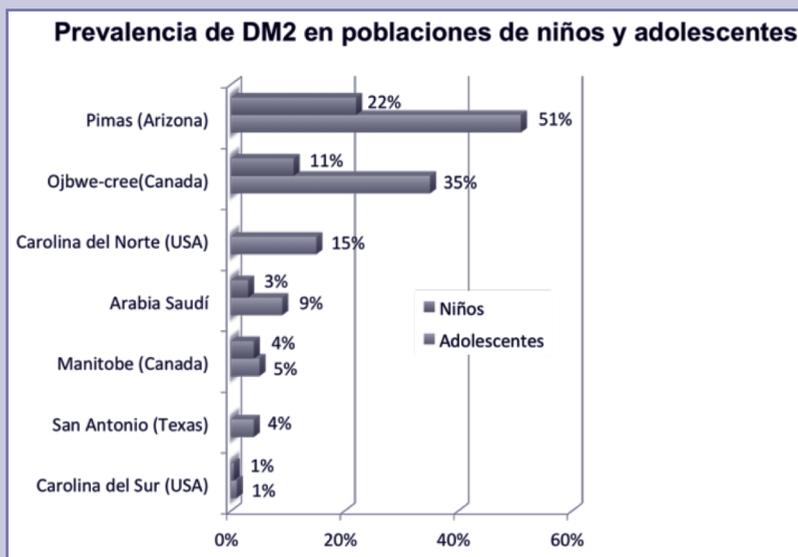


En Estados Unidos el estudio SEARCH (poblacional, multicéntrico de recogida de casos de DM en menores de 20 años) encuentra una incidencia global del 24,3 por 100.000 personas/año (en PIMAS asciende al 49 por 100.000 personas/año).

Probablemente en Europa no es tan frecuente como en Estados Unidos o el sureste asiático. En 1983 se publicó el primer estudio de DM2 en adolescentes alemanes que mostró una prevalencia de sólo el 0,15%. Actualmente, la incidencia de DM2 en niños y adolescentes menores de 15 años es del 53/100.000/año en el Reino Unido y la prevalencia aproximadamente del 2%.

En la **Figura 2** se observa la prevalencia poblacional de DM2 entre los niños y los adolescentes de diferentes regiones geográficas. Recordar que en España la prevalencia de DM2 entre la población adulta (mayor de 18 años) es del 13,8%. Pero lamentablemente apenas disponemos de algunos datos aislados de Unidades de Diabetes para la población infantil o adolescente (la DM2 supone un 1-2% de los casos en estos grupos). Por estudios transversales sabemos que la prediabetes se presenta en el 10,5% de los niños españoles obesos. La excelente revisión de la Dra. Barrio proporciona información actualizada sobre este tema a nivel nacional.

Suele aparecer con más frecuencia en la segunda década de la vida coincidiendo con la aparición de resistencia a la insulina en la pubertad y más del 75% de ellos tienen antecedentes familiares de diabetes. La



patogenia de la DM2 es compleja y frecuentemente existe interacción entre factores genéticos y ambientales que contribuyen a la presencia de un mosaicismo entre la resistencia a la acción de la insulina en los músculos y el hígado y la insuficiencia de las células beta.

La mayor prevalencia de la DM2 en población pediátrica obesa está acompañada por una mayor prevalencia de las situaciones prediabéticas. Así, el 25% de los niños y el 21% de los adolescentes con obesidad grave presentan además una intolerancia oral a la glucosa⁸. Desde un punto de vista fisiopatológico, los niños obesos tienen valores más bajos de secreción de insulina (cuantificados por el Índice de Disposición que es el producto de la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta) y mayor resistencia a la insulina (por un mayor contenido de lípido intramiocelular, mayor depósito de grasa visceral y el mayor depósito de grasa ectópica en el hígado). Y aunque la secreción de insulina inicialmente puede ser correcta, se ha visto que el deterioro de la célula beta en jóvenes obesos con DM2 es más acelerado (aproximadamente un 15% anual) que el observado en adultos.

Como ya hemos comentado previamente, es muy posible que el responsable de este fenómeno sea el espectacular incremento de la obesidad infantil en los últimos años.

En pediatría la cuantificación de la obesidad se realiza básicamente a través del IMC. Existen unas tablas que reflejan los valores estándar (las más utilizadas en España son las de la Fundación Orbegozo). Se considera obesidad si el IMC del paciente supera el percentil 97%. Se considera sobrepeso si el IMC supera el percentil 80% (en niños) o 85% (en niñas).

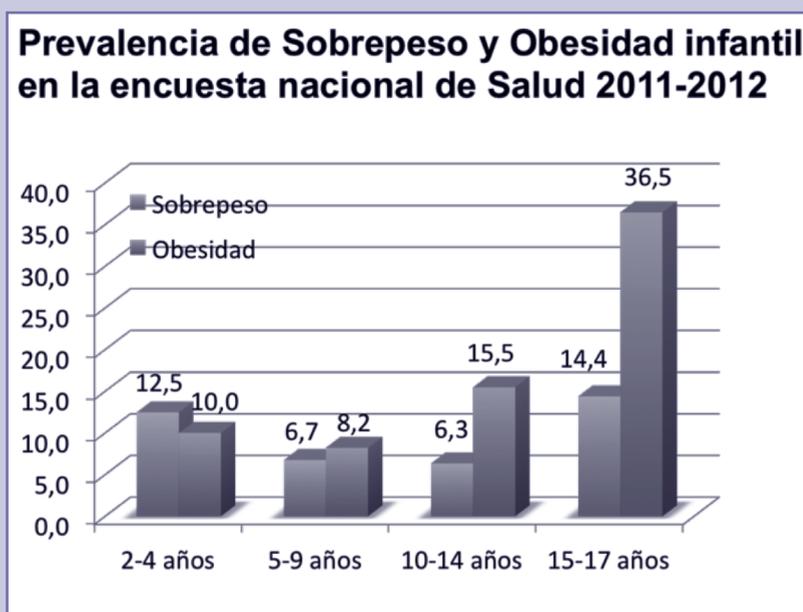
La medida de la cintura abdominal no se utiliza en la población infantil porque no existen unas guías específicas de uso clínico y su interpretación es dificultosa.

En España, datos del Ministerio de Sanidad sobre obesidad infantil informan que en la década de los 60 el porcentaje de sobrepeso era del 4,2%. En el año 2008 había aumentado a un 19,16% (se ha multiplicado por 5).

Según la World Obesity Federation / International Association for study of obesity, la prevalencia de sobrepeso infantil en España en el año 2011 ya era del 24,6% (24,6% niños y 20% niñas) y la de obesidad del 8,6%.

El estudio Aladino, promovido por el Ministerio de Sanidad entre escolares de 6 a 9 años durante el año 2011, indica una prevalencia de sobrepeso del 26,2% (26,7% en niños y 25,7% en niñas) y prevalencia de obesidad del 18,3% (20,9% en niños y 15,5% en niñas). Datos de la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012 en población pediátrica (2-17 años) muestran una prevalencia global de obesidad del 9,56% y de sobrepeso del 18,26%, aunque en el subgrupo de 15-17 años la obesidad alcanza una alarmante prevalencia del 36,5% (**Figura 3**).

Figura 3. **Datos de la última Encuesta Nacional de Salud disponible (2011-2012) sobre el sobrepeso y la obesidad en distintos grupos de edad**



Como hemos visto, los porcentajes varían según las tablas y métodos utilizados, pero una estimación aproximada la podemos obtener del análisis de las **figuras 4 y 5**, donde se observa que las cifras son elevadas, aunque parecen permanecer bastante estables o con ligeros incrementos en los últimos años.

Aunque existen otros factores como la etnicidad, la historia familiar, el retraso de crecimiento intrauterino o la diabetes gestacional materna, sin duda la obesidad infantil y los estilos de vida poco saludables, y en especial el sedentarismo, son la principal causa del incremento de la DM2 entre las poblaciones más jóvenes. En la actualidad, lamentablemente no debemos sorprendernos que un adolescente presente una DM2 y, de hecho, es una de las posibilidades diagnósticas que siempre debemos tener presente ante niños y adolescentes obesos.

Figura 4. Evolución de la obesidad infantil en España en el periodo 1993-2011 según diferentes estudios

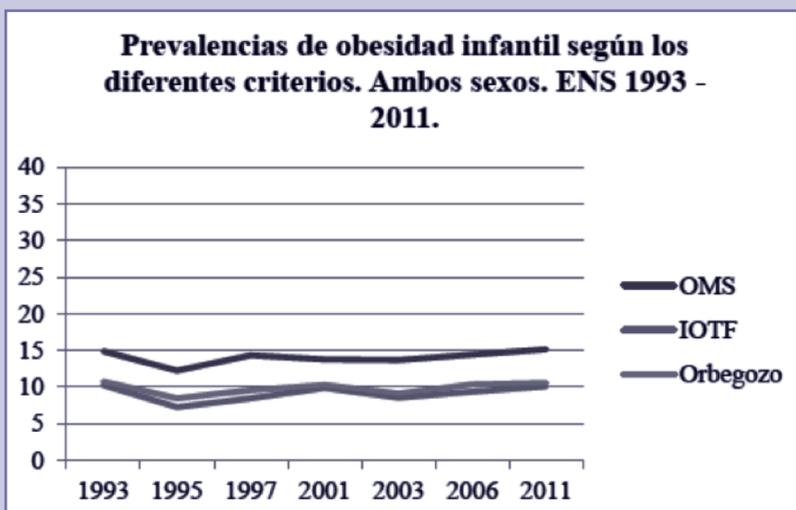
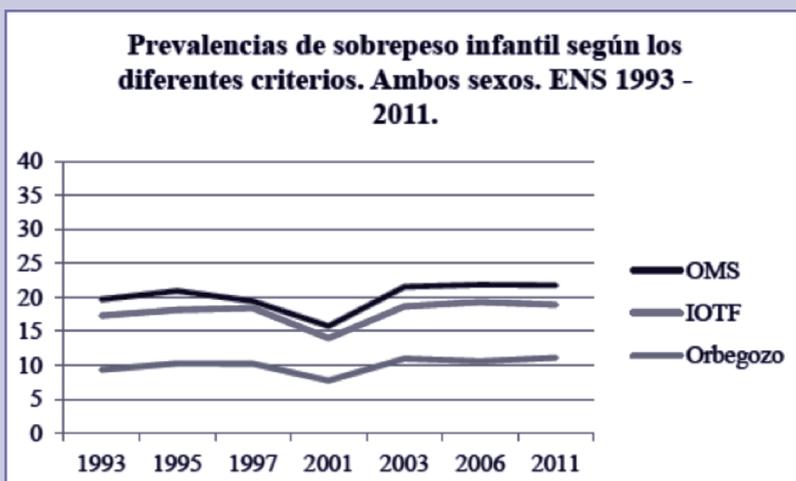


Figura 5. Evolución del sobrepeso infantil en España en el periodo 1993-2011 según diferentes estudios



Respecto los niveles de control metabólico deseables, el objetivo final es evitar la presencia de las complicaciones y por tanto mejorar la calidad de vida de las personas que padecen una DM. Y estas complicaciones no vienen ligadas únicamente a los valores de la glucemia, sino que, especialmente en el caso de la afectación macrovascular, la hipertensión arterial y la dislipemia, tienen un papel fundamental. Por tanto, si queremos alcanzar el objetivo de una mejor calidad de vida, también deberemos reducir el impacto de estos factores de riesgo, cosa que no es nada fácil en un paciente obeso.

Por lo que se refiere al tratamiento, antes de iniciar tratamientos farmacológicos, decidimos derivar a David al endocrinólogo pediátrico para

implantar el mejor programa educativo posible con la finalidad que adopte un estilo de vida más sano y reduzca su peso. Probablemente será necesario utilizar temporalmente algún fármaco reductor de la resistencia a la insulina (como la metformina), pero lo prioritario es que pierda peso (o al menos que no lo incremente). La DM2 en jóvenes evoluciona más rápidamente que en los adultos y por ello se incrementan las posibilidades de presentar las complicaciones crónicas de la enfermedad. Por tanto, la intervención en jóvenes con DM2 debe ser muy precoz e intensa.

Es necesaria una terapia nutricional diseñada por un nutricionista con experiencia pediátrica y que se adapte a un programa de actividad física. Es necesario adoptar una dieta sana para toda la familia adaptada al poder adquisitivo y las preferencias personales. Generalmente pasa por una reducción calórica y especialmente de los hidratos de carbono de absorción rápida. La pérdida de peso recomendada no años no debe ser superior a 0,5-1 kg/mensual. En adolescentes postpuberales se puede recomendar una pérdida de 0,5-1 kg/semanal.

La actividad física mejora la sensibilidad a la insulina, independientemente de la pérdida de peso, por lo que es muy útil en el caso de la DM2. Muy importante es evitar el sedentarismo y el excesivo número de horas sentado delante de pantallas (TV, consola, ordenador...). Hay que diseñar un programa adaptado a cada persona.

Creemos que en estos momentos hay que apoyar al máximo a David y a su madre, porque si se consigue reducir el peso (y la resistencia a la insulina) su capacidad de secreción aún es muy buena y podremos rebajar los niveles de glucemia a los límites de la normalidad. Vale la pena luchar por David y su futuro.

Referencias bibliográficas

- Kahn, SE; Cooper, ME; Del Prato, S.:** Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383: 1068-83.
- Alvear-Galindo, MG; Laurell, AC.:** Consideraciones sobre el programa de detección de diabetes mellitus en población mexicana: el caso del Distrito Federal. *Cad. Saúde Pública.* 2010; 26(2): 299-310.
- Balassubramanyam, A; Garza, G; Rodriguez, L; Hampe, CS; Gaur, L; Lernmark, A; Maldonado, MR.:** Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2575-2579.
- Kahn, SE; Cooper, ME; Del Prato, S.:** Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383: 1068-1083.
- Pinhas-Hamiel, O; Zeitler, P.:** The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. 2005; 146: 693-700.
- Pinhas-Hamiel, O; Zeitler, P.:** Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet.* 2007; 369: 1823-1831.
- Dabelea, D; Bell, RA; D'agostino, RB; et al.:** Writing Group for the SEARCH for diabetes in youth study group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA.* 2007; 297: 2716-2724.
- Panzram G, Adolph W.** Results of a population study of non-insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Schweiz Med Wochenschr* 1983; 28: 779-784.
- Soriguer, F; Goday, A; Bosch-Comas, A; Bordiú, E; Calle-Pascual, A; Carmena, R; et al.:** Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012; 55: 88-93.
- Amaya MJ, Colino E, López-Capapé M, Alonso M, Barrio R.** Type 2 diabetes mellitus in the pediatric age group. *An Perdiatr (Barc).* 2005; 62: 174-177.

Guijarro MG, Monereo S, Civantos S, Montáño JM, Iglesias P, Duran M. Prevalence of carbohydrate metabolism disturbances in a population of children and adolescents with severe obesity. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:467-471.

Barrio, R; Ros, P; Diabetes tipo 2 en población pediátrica española: cifras, pronóstico y posibilidades terapéuticas. *Avances en Diabetología.* 2013; 29 (2): 27-35.

Rosenbloom, Al; Silverstein, JH; Amemiya, S; Zeitler, P; Klingensmith, GJ.: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10 (suppl 12): 17-32.

D'Adamo, E; Caprio, S.: Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diabetes Care.* 2011; 34 (sup 2): s161-165.

Gungor, N; Arslanian, S.: Progressive beta cell failure in type 2 diabetes mellitus of youth. *J. Pediatr.* 2004; 44: 656-659. <http://worldobesity.org/?map=children>

The ALADINO Study: A National Study of Prevalence of Overweight and Obesity in Spanish Children in 2011. <http://www.naos.aesan.mssi.gob.es/naos/investigacion/aladino/>

Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t15/p419/a2011/p06/10/&file=06008.px>

Evolución y seguimiento de la estrategia NAOS: conjunto mínimo de indicadores. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2015 <http://www.aecosan.mssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/subseccion/indicadores.shtml>

Peterson K, Silverstein J, Kaufman F, Warren-Boulton E. Management of type 2 diabetes in youth: an update. *Am Fam Physician.* 2007; 76: 658-664.

Bowen ME, Rothman RL. Multidisciplinary management of type 2 diabetes in children and adolescents. *J Multidisciplinary Healthcare.* 2010; 3: 113-124.

George MM, Copeland KC. Current treatment options for type 2 diabetes mellitus in youth: today's realities and lessons from the TODAY Study. *Curr Diab Rep.* 2013; 13: 72-80.

Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2002; 25: 89-94.