

26. SLADKORNA BOLEZEN TIPA 2 PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Primož Kotnik, Darja Šmigoc Schweiger, Nataša Bratina, Tadej Battelino

Čezmerna prehranjenost in debelost pri otrocih in mladostnikih sta pomemben javnozdravstveni problem Slovenije. Čeprav se delež otrok in mladostnikov, ki so čezmerno prehranjeni oziroma debeli, trenutno več ne povečuje, je delež otrok, katerih zdravje je ogroženo zaradi debelosti, prevelik. Otroci, ki so debeli, imajo pomembno povečano tveganje, da bodo debeli tudi kot odrasli in bodo takrat razvili zaplete debelosti, vključno s sladkorno boleznijo tipa 2. Tudi pri otrocih in mladostnikih so že prisotni presnovni in nepresnovni zapleti debelosti. Navkljub temu, da je pogostnost sladkorne bolezni tipa 2 pri otrocih in mladostnikih v Sloveniji (podobno kot tudi v Evropi) trenutno še zelo nizka, pa zgodnje faze le te opredelimo tudi že v tej starosti skupini.

PRIPOROČILA

1. Nivojska obravnava otrok in mladostnikov ogroženih zaradi čezmerne prehranjenosti in debelosti:

1.1 Kriteriji za vodenje pri pediatru na primarni ravni:

- čezmerna prehranjenost (ITM med 91. in 98. percentilom): konzervativna obravnava (prehransko svetovanje, redna telesna dejavnost ipd.) za obdobje 6 mesecev,
- otroci, katerih ITM je še v normalnem območju, vendar je v času med dvema preventivnima pregledoma prišlo do povečanja ITM za dve percentilni krivulji: konzervativna obravnava za obdobje 6 mesecev,
- debelost (ITM nad 98. percentilom):
 - o priprava pred napotitvijo na sekundarno ali terciarno raven,
 - o obravnava debelih otrok in mladostnikov, ki odklanjajo obravnavo na sekundarni ali terciarni ravni,
 - o nadaljnja obravnava po obravnavi na sekundarni ali terciarni ravni (1). (E*, I)

1.2 Kriteriji za napotitev na sekundarno raven obravnave (regionalne bolnišnice z ustrežno strokovno in tehnično podporo za opredelitev stanj mejne bazalne glikemije in motene tolerance za glukozo, ter Center za zdravljenje bolezni otrok v Šentvidu pri Stični):

- debelost (ITM > 98. percentilom),
- čezmerna prehranjenost s sumom na zaplete (*za opredelitev glejte točko 1.3),
- čezmerna prehranjenost (ITM med 91. in 98. percentilom), kjer 6-mesečna obravnava na primarnem nivoju ni bila uspešna – ni prišlo vsaj do stabilizacije telesne teže (1). (E*, I)

1.3 Kriteriji za napotitev na terciarno raven obravnave (Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana):

- sum na hormonski ali genetski vzrok debelosti;
- sum na zaplete debelosti:
 - o motnja v presnovi glukoze (akantosis nigricans, hiperinsulinizem, povišan krvni sladkor na tešče, motena toleranca za glukozo, sladkorna bolezen),
 - o motnja menstrualnega cikla in/ali čezmerna poraščenost,
 - o hiperlipidemija (celokupni holesterol nad 6,0 mmol/l),
 - o povišan krvni tlak,
 - o maščobna infiltracija jeter,
 - o motnje dihanja,
 - o motnje spanja,
 - o ortopedski zapleti (1). (E*, I)

1.4 Opredelitev motene tolerance za glukozo, mejne bazalne glikemije in sladkorne bolezni tipa 2 v populaciji ogroženi zaradi čezmerne telesne teže ali debelosti (starost > 9 let):

- Laboratorijsko testiranje za opredelitev sladkorne bolezni tipa 2 izvajamo le v sekundarnih centrih, kjer je zdravstveno osebje usposobljeno za izvedbo in interpretacijo indiciranih laboratorijskih preiskav (glej 3. alinejo), ter v terciarnem centru (t.j. Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana).
- Opredelitev motnje v presnovi ogljikovih hidratov izvajamo:
 - o Pri vseh debelih mladostnikih (ITM > 98. percentiom).
 - o Pri čezmerno prehranjenih mladostnikih (ITM > 91. percentilom) z dvema dodatnima kriterijema:
 - prisotnost sladkorne bolezni tipa 2 pri sorodniku v prvem ali drugem kolenu,
 - prisotnost gestacijskega diabetesa pri materi,
 - pripadnost rasi/etnični skupini z večjo verjetnostjo za sladkorno bolezen tipa 2 (Romi),
 - klinični znaki odpornosti za insulin (akantosis nigricans, maščobna infiltracija jeter, hipertenzija, dislipidemija, sindrom policističnih ovarijev, majhen za gestacijsko starost) (1, 19). (E*, I)
- Uporabimo lahko naslednje laboratorijske metode: krvni sladkor in insulin na tešče ter standardni OGTT. Rezultat je treba interpretirati glede na starost, spol in pubertetni stadij.
- Testiranje opravljamo na 2-3 leta (1, 19). (E*, I)

2. Diagnoza sladkorne bolezni tipa 2:

2.1 Kriteriji za diagnozo mejne bazalne glikemije in motene tolerance za glukozo:

- laboratorijska meritev glukoze v plazmi na tešče (5,6 – 6,9 mmol/l) ali
- laboratorijska meritev glukoze v plazmi 2 uri po začetku OGTT (7,8 – 11,1 mmol/l) (19). (*E, I)

2.2 Kriteriji za diagnozo sladkorne bolezni tipa 2:

- simptomi sladkorne bolezni (poliurija, polidipsija, nepojasnjeno hujšanje) in glukoza v plazmi kadarkoli ($\geq 11,1$ mmol/l) ali
- laboratorijska meritev glukoze v plazmi na tešče ($\geq 7,0$ mmol/l) ali
- laboratorijska meritev glukoze v plazmi 2 uri po začetku standardnega OGTT ($\geq 11,1$ mmol/l) (19). (E*, I)

- V odsotnosti simptomov sladkorne bolezni moramo rezultat vsake izmed zgoraj navedenih laboratorijskih metod potrditi z isto ali katero izmed ostalih iz te skupine, ki ne sme biti opravljena istega dne (19). (E*, I)
- Pri vseh otrocih in mladostnikih s klinično postavljeno diagnozo sladkorne bolezni tipa 2 določimo tudi avtoprotitelesa značilna za sladkorno bolezen tipa 1 (E*, I):
 - o Prisotnost avtoprotiteles kaže na verjetnejšo diagnozo sladkorne bolezni tipa 1 in napoveduje zgodnejšo potrebo po zdravljenju z insulinom (20). (A, I)
 - o Avtoprotitelesa določimo tudi pri čezmerno prehranjenih otrocih s klinično sliko značilno za sladkorno bolezen tipa 1 (35). (A, I)

3. Prisotnost zapletov in komorbidnosti ocenimo ob postavitvi diagnoze sladkorne bolezni tipa 2 (3, 35) (A, I):

- Določimo lipidogram, jetrne encime, albuminurijo (albumin/kreatinin v urinu), prisotnost hipertenzije, pregled očesnega ozadja, izvedemo presejanje za ugotavljanje prisotnosti obstruktivne apneje med spanjem, nosečnosti in depresije (35). (E*, I)

4. Začetno zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2:

- Presnovno stabilni bolniki (brez ketoze, HbA1c < 9 in brez simptomov):
 - Začnemo z izvajanjem programa za spremembo življenjskega sloga vključno z obravnavo pri dietetiku in psihologu (9, 35). (E*, I)
 - Uvedemo zdravljenje z metforminom (3, 9, 35). (A) Začnemo z odmerkom 500 mg na dan, ki ga povečujemo za 500 mg v 7 dnevnikih intervalih, dokler v 3-4 tednih ne dosežemo maksimalnega odmerka 1000 mg 2-krat na dan.

- Pri presnovno nestabilnih bolnikih (ketoza, HbA1c > 9, simptomi) uvedemo zdravljenje z insulinom (35). (A, I)
 - Srednje dolgo delujoči humani insulin ali bazalni insulin 1-krat dnevno (0,25-0,5 E/kg).
 - V odsotnosti acidoze sočasno z insulinom začnemo zdravljenje z metforminom.
 - Po 2-6 tednih večinoma lahko preidemo na monoterapijo z metforminom.

Cilj začetnega zdravljenja je HbA1c < 6,5% (3, 35). (B, I)

Potrebna je redna samokontrola glukoze v krvi. Pogostost meritev prilagodimo posamezniku glede na urejenost glikemije (3, 9, 35). (E*, I)

5. Nadaljnje zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2:

- Če znotraj 3-4 mesecev monoterapije z metforminom ne dosežemo ciljne vrednosti HbA1c < 6,5%, uvedemo zdravljenje z **bazalnim insulinom** (35). (A, I)
- Kadar primerne urejenosti glikemije ne dosežemo s kombiniranim zdravljenjem z metforminom in bazalnim insulinom (do 1,2 E/kg) uvedemo **odmerke insulina ob obroku**, ki jih titriramo do ciljne vrednosti HbA1c < 6,5% (35). (B, I)
- Raziskave o uporabi drugih farmakoloških sredstev so omejene in večinoma niso odobrene za zdravljenje v pediatrični populaciji. Velja pa razmisliti o zgodnji uvedbi terapije z GLP1 agonistom ali SGLT2 inhibitorjem (9, 35). (E*, I)
- Pri izrazito čezmerno prehranjenih mladostnikih (ITM > 40 kg/m²) starih več kot 15 let (in zaključenim pubertetnim razvojem) ob neuspešnih konzervativnih pristopih (strukturirano prehransko zdravljenje in telesna dejavnost) in zdravljenju z metforminom več kot 6 mesecev je možno tudi zdravljenje z **bariatričnim posegom**, po možnosti endoskopskim in reverzibilnim (v tem primeru tudi pri ITM > 35 kg/m²). (E*) Mladostnik mora biti sposoben in je pripravljen sodelovati z bariatričnim timom (zdravnik-pediater endokrinolog, psiholog, nutricionist). Bariatrični poseg se lahko opravi le v terciarnem centru zdravstvene oskrbe, ki ima izkušnje in izoblikovane time za kirurške posege pri mladostnikih, to so poleg že navedenih, za pediatrično populacijo posebej izobraženi anesteziolog, pediater gastroenterolog, intenzivist in kirurg. Kontraindikacije za zdravljenje z bariatričnim posegom so: sekundarno povzročena sladkorna bolezen, nosečnost, psihomotorna retardacija, sindromske oblike debelosti, motnje hranjenja (prenajedanje, bulimija), neurejena psihiatrična bolezen, zloraba opojnih substanc (alkohol, droge ipd.), motnje strjevanja krvi, redno prejemanje nesteroidnih antirevmatikov, pomembna obolenja prebavnega trakta, predhodna operacija v predelu prebavnega trakta (45-48). (E*, I)

6. Odkrivanje in zdravljenje zapletov in komorbidnosti

1. **Krvni tlak** izmerimo ob vsakem pregledu v skladu s priporočili, ki veljajo za merjenje krvnega tlaka pri otrocih (59). (A, I)

- Povišan krvni tlak potrdimo še z dvema meritvama ob različnih dnevih.
- Hipertenzija je definirana kot povprečje sistolnega ali diastolnega krvnega tlaka > 95. percentilo za spol, starost in telesno višino. Če so vrednosti med 90. in 95. percentilo govorimo o visoko normalnem krvnem tlaku.
- Zdravljenje začnemo z normalizacijo telesne teže, omejitvijo soli v prehrani in povečano telesno aktivnostjo. (E*, I)
- Če je po 6 mesecih krvni tlak še vedno nad 95. percentilo pričnemo zdravljenje z zaviralcem ACE, ki ga titriramo do vrednosti krvnega tlaka pod 90. percentilo (A, I).
- Če zaradi neželenih učinkov zdravljenje z zaviralcem ACE ni mogoče, uvedemo zdravljenje z blokatorji receptorjev angiotenzina, kalcijevimi antagonisti ali diuretiki. (E*, I)
- V kolikor z monoterapijo ne dosežemo ciljnih vrednosti krvnega tlaka, preidemo na zdravljenje s kombinacijo antihipertenzivov (35, 59, 61). (E*, I)

2. **Določitev razmerja koncentracije albumina/kreatinina v enkratnem vzorcu urina** opravimo ob diagnozi in nato enkrat letno. (A, I)

- Za potrditev mikoralbuminurije sta potrebna dva patološka vzorca urina od treh.
- Ob potrjeni mikroalbuminuriji uvedemo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (ACE) s titriranjem odmerka na 3 mesece, dokler se vrednosti ne normalizirajo (19). (A, I)

3. **Dislipidemijo** opredelimo ob diagnozi, ko je dosežena zadovoljliva glikemična kontrola in nato enkrat letno (3, 35). (A, I)

- Holesterol: ciljne vrednosti: LDL < 2,6 mmol/l, HDL > 0,91 mmol/l, trigliceridi < 1,7 mmol/l. Če so vrednosti holesterola LDL nad priporočenimi, čimbolj izboljšamo urejenost glikemije in uvedemo dieto American Heart Association (AHA) druge stopnje. Kontrolo lipidograma opravimo po 6 meseceih.

Če so kontrolne vrednosti holesterola LDL > 3,4 mmol/l začnemo farmakološko zdravljenje, idealna ciljna vrednost je < 2,6 mmol/l (35, 69). (E*, I)

Zdravljenje s statini je varno in učinkovito (A, I).

- Trigliceridi: Če so vrednosti trigliceridov > 4,5 mmol/l na tešče ali > 11 mmol/l kadarkoli: začnemo farmakološko zdravljenje s ciljem < 4.5 mmol/l na tešče, da znižamo nevarnost pankreatitisa (35). (E*)

Priporočeno zdravilo izbora za zdravljenje hipertrigliceridemije so fibrati, ki so varni in učinkoviti (35, 68). (A)

4. Prisotnost **retinopatije** ocenimo ob diagnozi in nato enkrat letno (3, 35). (A, I)

5. Prisotnost **nealkoholne maščobne bolezni jeter (NAFLD)** ocenimo ob diagnozi in nato enkrat letno (35). (A, I) Če so vrednosti jetrnih encimov povišane kljub znižanju telesne teže in doseženi glikemični kontroli, napotimo bolnika k specialistu gastroenterologu (35). (E*, I)

6. Pri mladostnicah ocenimo prisotnost **motenj menstrualnega cikla, hiperandrogenizma, depresije in obstruktivne apneje v spanju** ob diagnozi in nato enkrat letno (35). (E*, I)

7. Prisotnost **kajenja in uživanja alkoholnih pijač** ocenimo ob diagnozi in nato enkrat letno (3, 35). (E*, I)

Smernice so povzete po priporočilih: ISPAD (angl. International Society for Pediatric Endocrinology) 2014, ADA (American Diabetes Association) 2015, AAP (American Academy of Pediatrics) 2013, NICE (angl. National Institute for Health and Care Excellence) 2015, IFSO-EC (angl. International Federation for the Surgery of Obesity – European Chapter) 2013, EASO (angl. European Association for the Study of Obesity) 2013.

UTEMELJITEV

Čezmerna prehranjenost in debelost

Zgodnja opredelitev posameznikov, katerih zdravje je ogroženo zaradi nezdrave telesne teže, je pomembno z vidika, da imajo pomembno večjo verjetnost, da bodo debeli kot odrasli in bodo lahko razvili zaplete takrat – lahko tudi že kot mladi odrasli, nekateri pa bodo razvili zaplete tudi že kot mladostniki (1,2).

Čezmerna prehranjenost in debelost pri otrocih in mladostnikih sta definirani glede na indeks telesne mase (ITM). Čezmerna prehranjenost je opredeljena kot ITM nad 91. percentilom za starost in spol, medtem, ko je debelost opredeljena kot ITM nad 98. percentilom (3). Dodatno je pomembna tudi opredelitev t.i. trebušne debelosti z opredelitvijo obsega pasu, ki zelo dobro

korelira s povečanim tveganjem za presnovne in srčno-žilne zaplete debelosti (4).

Čezmerna prehranjenost in debelost, še posebej trebušna, je povezana s presnovnimi zapleti. Na razvoj teh vpliva tudi kopičenje maščevja v jetrih in skeletni mišici. Odpornost za insulin, ki je posledica teh procesov, je osnovni patofiziološki mehanizem, ki vodi v razvoj sladkorne bolezni tipa 2 in drugih presnovnih zapletov debelosti. Zaradi odpornosti na insulin so obremenjene celice beta trebušne slinavke, kar po različnih mehanizmih vodi v njihov zgodnejši propad. Odpornost na insulin je prisotna že 10-20 let pred diagnozo sladkorne bolezni tipa 2 in je dober označevalec ogroženosti. V sklopu klinične obravnave za njeno opredelitev večinoma uporabljajo posredne indekse, ki vključujejo laboratorijske meritve krvnega sladkorja in insulina na tešče ali ob standardnem oralnem glukoza-tolerančnem testu (OGTT) (5, 6). Ob odpornosti na insulin je pomemben mehanizem, ki vodi v razvoj sladkorne bolezni tipa 2 tudi motnja v delovanju celice beta, ki je neodvisna od odpornosti na insulin. Kako hitro bo prišlo do motnje v delovanju celic beta je odvisno od mase celic in njihove sposobnosti izločati insulin, na kar vplivajo različni genetski in okoljski dejavniki. Pri tistih posameznikih, ki zgodaj razvijejo sladkorne bolezni tipa 2, so celice beta že v osnovi disfunkcionalne (7).

Diagnoza sladkorne bolezni tipa 2

Pogostnost sladkorne bolezni tipa 2 narašča tudi v pediatrični populaciji predvsem v Združenih državah Amerike, kjer je v obdobju od 2001 do 2009 narasla za 30,5% (8, 9). Podatki iz evropskih registrov kažejo nekoliko nižjo prevalenco (<1000 bolnikov v registru DPV za Nemčijo in Avstrijo) (10). Tudi v Sloveniji je sladkorna bolezen tipa 2 pri mladostnikih trenutno redka (11).

Osnovni patofiziološki mehanizem sladkorne bolezni tipa 2 z začetkom v adolescenci je podoben, kot če se bolezen pojavi kasneje v življenju. Primarno je prisotna odpornost za insulin, ki se kaže z visokimi vrednostmi insulina v krvi ter je povezana s čezmerno prehranjenostjo oziroma debelostjo in trebušno debelostjo. S časom pride do relativnega pomanjkanjem insulina, ko je ob povečani potrebi zaradi odpornosti na insulin in je njegovo izločanje nezadostno (12, 13). Rezultati raziskave TODAY (Treatment options for T2DM in adolescents and youth) kažejo, da je upad izločanja insulina pri adolescentih s sladkorno boleznijo tipa 2 hitrejši v primerjavi z odraslimi (14). Odpornosti na insulin in sladkorni bolezni tipa 2 so tudi pri mladostnikih lahko pridružene tudi druge presnovne motnje; kot so dislipidemija, arterijska hipertenzija, sindrom policističnih ovarijev in nealkoholna maščobna bolezen jeter (15). Sladkorna bolezen tipa 2 z začetkom v adolescenci se večinoma pojavi v drugi dekadi življenja v srednji starosti 13,5 let in le izjemoma pred začetkom pubertete. Čas sovpada z vrhom fiziološke odpornosti na insulin v

pubertetnem obdobju, ki lahko pri do takrat kompenziranem posamezniku pripomore k razvoju sladkorne bolezni. Glede na kasnejši začetek pubertete se pri dečkih sladkorna bolezen tipa 2 v povprečju pojavi eno leto kasneje kot pri deklicah, ki sicer predstavljajo 2/3 vseh obolelih (16, 17). Sladkorna bolezen tipa 2 z začetkom v adolescenci se pojavlja pri vseh rasah, vendar z veliko višjo prevelenco pri nebelih rasah (16). V Evropi ima večina otrok s sladkorno boleznijo tipa 2 ITM nad 85. percentilom za starost in spol. V razvitem svetu se pogosteje pojavlja pri otrocih, ki izhajajo iz družin, ki živijo v slabših socialno-ekonomskih razmerah (17). Sladkorna bolezen tipa 2 pri mladostnikih večinoma odkrijemo kot asimptomatsko hiperglikemijo v sklopu presejalnega testiranja, v 25% pa s klinično izraženo ketoacidozo ali aketotičnim hiperosmolarnim sindromom (18).

Diagnoza sladkorne bolezni temelji na laboratorijsko izmerjeni vrednosti glukoze v plazmi in prisotnosti ali odsotnosti simptomov. V odsotnosti simptomov sladkorne bolezni mora biti rezultat katerekoli opravljene laboratorijske preiskave potrjen z rezultatom iste ali katerekoli druge preiskave, ki se lahko uporabljajo kot diagnostično merilo in ki ne sme biti opravljena istega dne. Priporočila Ameriškega združenja za sladkorno bolezen (ADA) uvrščajo meritev glikiranega hemoglobina (HbA1c) med možne diagnostične kriterije. Ker HbA1c kot možni diagnostični kriterij v pediatrični populaciji še ni dovolj raziskan, ga v ta namen zaenkrat ne uporabljamo (19, 35). Po postavljeni diagnozi sladkorne bolezni je potrebno pri vseh osebah iz pediatrične starostne skupine opraviti še določitev avtoprotiteles. Avtoprotitelesa so prisotna pri 10-20% oseb s klinično sliko sladkorne bolezni tipa 2 z različnim deležem glede na raso in etnično pripadnost (20). Avtoprotitelesa določimo tudi pri vseh pubertetnih otrocih s čezmerno telesno težo ali debelostjo in klinično sliko sladkorne bolezni tipa 1 (21). Opredelitev tipa sladkorne bolezni pri mladostnikih na podlagi klinične slike je pogosto nezanesljiva. Zaradi naraščajoče pogostosti debelosti pri otrocih in mladostnikih v splošni populaciji je vsaj 30% novoodkritih otrok s sladkorno boleznijo tipa 1, vključno s tistimi z monogenskimi oblikami sladkorne bolezni debelih. Po drugi strani imajo številni adolescenti s sladkorno boleznijo tipa 2 ob diagnozi ketozo ali ketoacidozo (22). Zaradi visoke pogostosti sladkorne bolezni tipa 2 v splošni populaciji ima kar 15% oseb z novoodkrito sladkorno boleznijo pozitivno družinsko anamnezo, kar znižuje njeno specifičnost. Znotraj prvega leta od postavitve diagnoze sladkorne bolezni je na podlagi meritev insulina ali C-peptida težko opredeliti njen tip, saj se rezultati pogosto prekrivajo, zato sta preiskavi v akutni fazi bolezni nediagnostični (3, 16, 23). Določitev avtoprotiteles je zato bolj specifična preiskava za opredelitev tipa sladkorne bolezni, ki pa jo omejuje razpoložljivost standardizirane metode in morebitna prisotnost še neidentificiranih avtoprotiteles.

Motena toleranca za glukozo in mejna bazalna glikemija sta vmesni stanji med normalno homeostazo glukoze in sladkorno boleznijo, ki se pojavita v procesu nastajanja motnje presnove ogljikovih hidratov. Vrednosti krvnega sladkorja so nad normalnim območjem, vendar še ne dosegajo diagnostičnih kriterijev za sladkorno bolezen, predstavljajo pa visoko tveganje za njen nastanek (19, 24). Pri mladostnikih z debelostjo sta motena toleranca za glukozo in mejna bazalna glikemija pogosto reverzibilni stanji, ki se lahko znotraj dveh let normalizirata celo v 60% primerov, medtem ko progresivno naraščanje telesne teže napoveduje perzistentno motnjo v presnovi ogljikovih hidratov in pojav sladkorne bolezni v nadaljnjem poteku (25).

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2

Komorbidna stanja sladkorne bolezni tipa 2, kot so dislipidemija, nealkoholna maščobna bolezen jeter, apneja v spanju in hipertenzija (17) so lahko prisotna že v času postavitve diagnoze. V primerjavi s sladkorno boleznijo tipa 1 pride v nadaljnjem poteku sladkorne bolezni tipa 2 hitreje do mikro in makro-vaskularnih zapletov. Če želimo preprečiti ali vsaj zmanjšati zaplete sladkorne bolezni, moramo pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 sočasno z zdravljenjem same sladkorne bolezni aktivno iskati in zdraviti tudi komorbidna stanja (26, 27). Tako cilj zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 ni le normalizacija glikemije in opolnomočenje posameznika za samovodenje sladkorne bolezni, pač pa ima osrednjo vlogo sprememba življenjskega sloga z normalizacija telesne teže ter sočasno obvladanje komorbidnih stanj in zapletov.

Edukacija

Začetna in nadaljnja edukacija mladostnika s sladkorno boleznijo tipa 2 ni usmerjena le k opolnomočenju za samostojno vodenje sladkorne bolezni, pač pa zlasti k spremembi življenjskega sloga. Sprememba življenjskega sloga je temeljni ukrep pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2, zato je že ob njeni diagnozi potrebno začeti z izvajanjem intenzivnega edukacijsko-interventnega programa (28, 29), ki vključuje spremembo prehranskih navad (30), zadostno telesno aktivnost (31), normalizacijo telesne teže (32) in opustitev razvad (33). Sprememba življenjskega sloga lahko učinkovito prepreči razvoj sladkorne bolezni pri osebah z moteno toleranco za glukozo in mejno bazalno glikemijo ter zmanjša njeno pojavnost pri osebah z visokim tveganjem (34). Program je priporočljivo izvajati v centrih, v katerih se lahko oblikujejo timi, ki so posebej usposobljeni za obravnavo otrok in mladostnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Zaželeno je, da edukacijsko-terapevtski tim vključuje diplomirano medicinsko sestro oziroma zdravstvenika s posebnimi znanji, kliničnega dietetika, psihologa in/ali socialnega delavca, profesorja športne vzgoje/kineziologije ali preventivnega fizioterapevta. Člani edukacijskega tima morajo imeti znanje in izkušnje na področju prehranskih, telesnih in psiholoških potreb mladostnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Edukacijo

prilagodimo posameznikovi starosti upoštevajoč tudi kulturne in etnične značilnosti okolja, iz katerega izhaja. Za uspešno zdravljenje mora biti v edukacijo vključena celotna družina. Družinski člani morajo biti seznanjeni z osnovami zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 in razumeti ključni pomen spremembe življenjskega sloga, ki mora biti izpeljana na nivoju celotne družine (3, 35, 36). Ob individualnem svetovanju glede zdrave prehrane in napotkov za znižanje telesne teže, je k spremembi prehranski navad potrebno vzpodbuditi celotno družino. Zaželeno je sodelovanje dietetika z izkušnjami in znanjem na področju zdravljenja sladkorne bolezni ter s poznavanjem posebnosti mladostnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Prehranska priporočila morajo biti prilagojena družinskim prihodkom in usklajena z navadami kulture iz katere družina izhaja (30, 32). Redna telesna aktivnost izboljša glikemično kontrolo, zmanjša tveganje za srčno-žilne bolezni, prispeva k znižanju telesne teže in izboljša počutje (31, 37), zato je pomemben del zdravljenja sladkorne bolezni. Otroke in mladostnike s sladkorno boleznijo tipa 2 je potrebno vzpodbuditi k zmerni do intenzivni telesni aktivnosti v času najmanj 60 minut na dan, ki je lahko razdeljen na krajše intervale preko dneva. V sodelovanju z mladostnikom pripravimo uresničljiv program vsakodneвне telesne vadbe, ki bo pripomogel k zmanjšanju sedečega načina življenja. Predpisana telesna vadba naj bo prilagojena posamezniku in njegovi družini, njenim dohodkom in razpoložljivim možnostim v njihovem okolju. Čas, ki ga mladostnik preživi pred televizijo, računalnikom ali porabi za uporabo novejših telekomunikacijskih naprav, naj bo omejen na največ 2 uri na dan (38). Vzpodbujamo uvajanje rutine v domačem okolju, ki bo pripomogla k zagotavljanju zadostno količino spanja (39). Pri mladostniku z že prisotno kronično boleznijo, slabšim splošnim zdravstvenim stanjem je škodljivi učinek kajenja na zdravje toliko večji. Ob prvi obravnavi, kakor tudi kasneje, mladostnike poučimo o škodljivosti kajenja. V kolikor mladostnik že kadi, ga seznanimo s pomenom prenehanja kajenja za njegovo zdravje in mu ob tem ponudimo vire podpore in pomoči (40).

Mladostniki s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se zdravijo z dieto ali z zdravili naj redno izvajajo samokontrolo krvnega sladkorja. Pogostost meritev, ki naj vključujejo krvni sladkor na tešče in postprandialne vrednosti, je individualna in prilagojena urejenosti glikemije. Pri mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so zdravljeni z insulinom ali preparati sulfonilsečnin je potrebno redno merjenje krvnega sladkorja zaradi možnega pojava asimptomatskih hipoglikemij. HbA1c določamo najmanj štirikrat letno. Ob slabo urejeni sladkorni bolezni intenziviramo njeno zdravljenje (9, 35).

Zdravljenje z zdravili

S farmakološkim zdravljenjem sladkorne bolezni tipa 2 pri mladostnikih znižamo odpornost na insulin, spodbudimo izločanje insulina ali nadomeščamo insulin. Medtem ko so pri odraslih na voljo številni

antihyperglikemiki, sta za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 za starostno skupino pod 18 let odobrena le metformin in insulin, saj trenutno še ni na voljo zadostnih dokazov o varnosti in učinkovitosti drugih antihyperglikemikov pri mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (9, 35). Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 začnemo z metforminom in/ali insulinom ločeno ali v kombinaciji. Oblika začetnega zdravljenja je odvisna od prisotnosti simptomov, stopnje hyperglikemije in prisotnosti ali odsotnosti ketoze ali ketoacidoze. Vsi bolniki z izraženimi simptomi potrebujejo takojšnjo diagnostično obravnavo in zdravljenje. Pri metabolno stabilnem bolniku ($HbA1c < 9$, brez ketoze in simptomov) uvedemo zdravljenje z metforminom. Začnemo z nizkim odmerkom 500 mg na dan, 7 dni. Odmerek postopno povišanjem za 500 mg v 7 dnevni intervalih, dokler v 3-4 tednih ne dosežemo maksimalnega odmerka 1000 mg 2-krat na dan. Pri metabolno nestabilnem bolniku začnemo zdravljenje z insulinom. Začnemo z bazalnim insulinom v začetnem odmerku 0.25 - 0.5 E/kg. Kot bazalni insulin uporabljamo dolgo delujoče analoge humanega insulina (glargin, detemir) ali srednje dolgo delujoči humani insulin (NPH). V odsotnosti acidoze lahko sočasno začnemo zdravljenje z metforminom. Varen prehod na zdravljenje z metformin v monoterapiji je večinoma možen po 2-6 tednih s postopnim zniževanjem odmerka insulina za 30-50% ob sočasnem poviševanju odmerka metformina (21, 35). V kolikor z opisanim režimom ne dosežemo tarčne glikemije, ponovno ovrednotimo diagnozo sladkorne bolezni tipa 2 in razmislimo o intenziviranju zdravljenja. O dodatku bazalnega insulina razmislimo tudi, če ne dosežemo ciljne vrednosti $HbA1c < 6.5\%$ po 3-4 mesecih monoterapije z metforminom. Ob nedoseganju tarčnih vrednosti $HbA1c$ ali ob visokih postprandialnih vrednostih glukoze v krvi s kombiniranim zdravljenjem z metforminom in bazalnim insulinom (do 1.2 E/kg) je potrebno dodati kratko delujoči humani insulin ali ultrakratkodelujoče analoge (lispro, aspart, glulisin) za prandialne ali korekcijske odmerke (41). Dobro dolgoročno kontrolo glikemije skušamo doseči z intenziviranjem zdravljenja dokler ne dosežemo ciljne vrednosti $HbA1c < 6.5\%$ (3, 35). Zaradi odpornosti na insulin se priporoča sočasno zdravljenje z metforminom (35). Najpogostejša neželena učinka zdravljenja z insulinom sta hipoglikemija in pridobivanje telesne teže, kar preprečimo z ustrezno dieto in telesno aktivnostjo (42). Skoraj polovica otrok in adolescentov s sladkorno boleznijo tipa 2 ima po 4-5 letih monoterapije z metforminom suboptimalno urejeno glikemijo (14). Tudi s kombiniranim zdravljenjem z metforminom in insulinom pogosto ne uspemo doseči zadostne urejenosti sladkorne bolezni tipa 2 (43). Prav tako se z zapleti sladkorne bolezni, kot so hipertenzija, dislipidemija in mikrovaskularnimi zapleti srečamo že 2 leti po postavljeni diagnozi (15, 26, 27). Ti podatki kažejo na nujnost odobritve uporabe dodatnih oralnih ali parenteralnih antihyperglikemikov za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri mladostnikih, ki so lahko dodatek ali nadomestilo metformina v monoterapiji ali v kombinaciji z insulinom (9, 43, 44).

Bariatrično zdravljenje

Če je bilo farmakološko zdravljenje neuspešno, je pri izrazito čezmerno prehranjenih mladostnikih s sladkorne bolezni tipa 2 starih več kot 15 let možno tudi zdravljenje z bariatričnim posegom. Z metaanalizo je bilo pri mladostnikih kot uspešno opredeljeno kirurško zdravljenje z zažetjem želodca s prilagodljivim obročem (angl. adjustable gastric banding), želodčni obvod po Rouxu (angl. *Roux-en-Y gastric bypass*) in laparoskopska vzdolžna resekcija želodca (angl. laparoscopic sleeve gastrectomy) (45). S temi metodami dosežemo relevantno znižanje telesne teže, pride tudi do izboljšanja nepresnovnih in presnovnih zapletov debelosti. Navkljub temu, da je ta način zdravljenja opredeljen kot relativno varen, pa je treba poudariti, da gre za kirurški poseg, ki je invaziven in večinoma ireverzibilen ter, da so možni tudi resni zapleti zdravljenja. Zato morajo biti vsi mladostniki, ki so kandidati za takšen poseg predhodno vsaj 6 mesecev obravnavani v terciarnem centru obravnave debelosti in s strani multidisciplinarnega tima, ki se ukvarja z bariatričnimi posegi pri mladostnikih opredeljeni kot ustrezni kandidati. Tudi po posegu naj bodo ti mladostniki vodeni v tem centru. Multidisciplinarni tim sestavljajo pediater-endokrinolog, pediater-gastroenterolog ter psiholog in nutricionist, ki sta usposobljena za delo z mladostniki, kineziolog in specializirano drugo medicinsko osebje. V primeru operativnega bariatričnega posega mora le tega opraviti izkušen abdominalni kirurg, ki je specializiran za bariatrične posege in ima izkušnje s posegi pri mladostnikih (46).

Bolj zaželeno pa je, da je kot prvo bariatrično zdravljenje izjemno čezmerno prehranjenih mladostnikov (ITM nad 35 kg/m²) endoskopsko in reverzibilno. Svetovana je uporaba metode duodeno-jejunalnega obvoda, ki je opredeljena, kot učinkovita in varna pri odraslih s sladkorne bolezni tipa 2, metoda pa je bila uspešno uporabljena tudi pri omejenem številu mladostnikov (47, 48).

Prepoznavanje in zdravljenje zapletov sladkorne bolezni tipa 2 in komorbidnih stanj

Komorbidna stanja povezana z odpornostjo na insulin so prisotna že ob diagnozi sladkorne bolezni tipa 2 ali pa se pojavijo zgodaj v njenem poteku (49, 50). Odrasli s sladkorno boleznijo tipa 2 nastalo v otroštvu imajo pri 40. letih številne resne zaplete sladkorne bolezni in večje tveganje za pojav srčno-žilnih bolezni, kot so srčni infarkt ali možganska kap ter v povprečju 15 let krajšo življenjsko dobo. Zgodnje in intenzivno zdravljenje sladkorne bolezni in z njo povezanih zapletov ter zmanjšanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni je nujno za preprečevanje zgodnje umrljivosti in obolevnosti (51, 52). Debelost negativno vpliva na posameznikovo zdravje neodvisno od prisotnosti odpornosti na insulin ali sladkorne bolezni. Debelost otrok in mladostnikov pomembno vpliva na pojav dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni (53,

54). Večina mladostnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 ima ITM izražen kot Z-score 2,15 (17). Normalizacija telesne teže in telesna aktivnost obenem zmanjšata odpornost na insulin in izboljšata urejenost glikemije. Ocena in spremljanje ITM otrok in mladostnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 je zato pomemben del rutinske obravnave (55, 56).

Hipertenzija je prisotna pri 13,6% mladostnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 s povprečnim trajanjem bolezni 7 mesecev (17) in pri 33,8% s trajanjem 3,9 let (15). Nekatere raziskave so pri dolgotrajni sladkorne bolezni tipa 2 pokazale prevalenco celo do 65% (57, 58). Krvni tlak izmerimo z ustrezno manšeto ob vsakem pregledu in ga ocenimo glede na spol, višino in starost (59). Ob vrednostih krvnega tlaka, ki so nad 95. percentilo za starost, spol in telesno višino ali višje ob vsaj treh ločenih zaporednih pregledih, začnemo z nefarmakološkim zdravljenjem, ki vključuje znižanje telesne teže, omejitev soli v prehrani in redno telesno aktivnost. Ob neuspešnem nefarmakološkem zdravljenju po 6 mesecih (krvni tlak nad 95. percentilo) uvedemo zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (ACE). Ciljna vrednost krvnega tlaka je pod 90. percentilo (60). V primeru neželenih učinkov zaviralcev ACE so zdravila drugega izbora blokatorji angiotenzinskih receptorjev. Ob neuspehu monoterapije preidemo na zdravljenje s kombinacijo zdravil, ki lahko vključuje tudi antagonist kalcijevih kanalov ali diuretiki. Ob ugotovljeni hipertenziji opravimo tudi preiskave za oceno okvare tarčnih organov (59, 61).

Albuminurija je prisotna pri pomembnem delu adolescentov s sladkorno boleznijo tipa 2 z naraščajočo prevalenco v poteku bolezni. Mikroalbuminurija je prisotna pri 6,3% mladostnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 že ob postavitvi diagnoze in pri 16,6% po 36 mesecih (15, 17). V primerjavi s sladkorno boleznijo tipa 1 je pri mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 večja prevalenca mikro in albuminurije s hitrejšim razvojem nefropatije. Tveganje za razvoj nefropatije je povezano s trajanjem sladkorne bolezni, HbA1c in diastoličnim krvnim tlakom (62, 63, 64). Prisotnost mikro/albuminurije ocenjujemo ob postavitvi diagnoze in nato enkrat letno. Za mikroalbuminurijo uporabljamo diagnostične kriterije ADA: razmerja med koncentracijo albumina in kreatinin je 30-299 mg/g v enkratnem vzorcu urina ali očistek albumina 20-199 mcg/min določen v 24 urnem vzorcu urina. Za potrditev mikroalbuminurije sta potrebna dva patološka vzorca v 3 zaporednih vzorcih odvzetih ob različnih dnevih. Ponovno določitev opravimo v jutranjem vzorcu urina (19). Zaviralci ACE so zdravilo izbora za preprečevanja diabetične nefropatije tudi ob normalnih vrednostih krvnega tlaka (23).

Poglavitni značilnosti dislipidemije pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 sta trigliceridemija in znižan HDL holesterol (65, 66, 67). Nekaj mesecev po diagnozi ima znižane vrednosti HDL holesterola 79,8% mladostnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in 10,2% povišane vrednosti

trigliceridov (17). Lipidni profil ocenimo kmalu po postavljeni diagnozi, ko je dosežena ustrezna kontrola glikemije in nato enkrat letno. Ciljne vrednosti so LDL holesterol pod 2,6 mmol/L, HDL holesterol nad 0,91 mmol/L in trigliceridi pod 1,7 mmol/L. Ob višjih vrednostih LDL holesterola skušamo izboljšati kontrolo glikemije in uvedemo dieto z nižjo vsebnostjo nasičenih in trans maščob ter holesterola (68). Če so po 6 mesecih nefarmakoloških ukrepov vrednosti LDL nad 3,4 mmol/l začnemo zdravljenje z zdravili. Zdravilo prvega izbora so statini. Začnemo z najnižjim odmerkom, ki ga postopno povečujemo. Ciljna vrednost je LDL holesterol je pod 2,6 mmol/l. Ob povišanih vrednostih trigliceridov skušamo izboljšati glikemično kontrolo, normalizirati telesno težo, omejimo vnos maščob in enostavnih sladkorjev. Ob vrednostih trigliceridov nad 4,5 mmol/l zaradi tveganja za pojav pankreatitisa začnemo zdravljenje s fibrati. Nizke vrednosti HDL holesterola zdravimo le z nefarmakološkimi ukrepi (69).

Sindrom policističnih ovarijev (PCOS) je pogosto prisoten v sklopu odpornosti na insulin. Povezan je z večjim tveganjem za srčno-žilne bolezni (70). Podatke o menstrualnem ciklu preverimo ob diagnozi sladkorne bolezni tipa 2 in ob vsakem nadaljnjem obisku. Diagnostiko sindroma policističnih ovarijev izpeljemo ob primarni ali sekundarni amenoreji, hirsutizmu ali aknah. Diagnozo postavimo na osnovi prisotnosti oligo ali amenoreje in klinične ali laboratorijske androgenizacije tudi v odsotnosti policističnih ovarijev na ultrazvoku. Z znižanjem odpornosti na insulin z izgubo telesne teže, telesno aktivnostjo ali metforminom izboljšamo delovanje ovarijev in plodnost. Bolnice moramo ob tem opozoriti na večjo verjetnost zanositve (71)

Steatoza jeter je prisotna pri 25-50% mladostnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Vse pogosteje se srečamo tudi s steatohepatitisom in razvojem ciroze s portalno hipertenzijo ali jeterno odpovedjo (72, 73). Nealkoholna maščobna bolezen jeter (NAFLD) spada med najpogostejše kronične jetrne bolezni pri mladostnikih s čezmerno telesno težo (74). Njen razvoj je povezan z odpornostjo na insulin, zmanjšanjem antilipolitičnega učinka insulina in lipotoksičnostjo prostih maščobnih kislin. Znižanje telesne teže in zdravljenje z metforminom izboljšata steatozo jeter (75) Zaradi tveganja za razvoj steatohepatitisa in jetrne ciroze pri mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 redno spremljamo jetrne encime in v primeru izrazito visokih vrednosti, zlasti če ni izboljšanja ob izgubi telesne teže in dieti, opravimo biopsijo jeter (35).

Obstruktivna apneja v spanju (OSA) je povezana s slabšo kvaliteto spanja, zaspanostjo preko dneva, hipertenzijo, hipertrofijo levega ventrikla in večjim tveganjem za pojav ledvičnih in srčno-žilnih bolezni. Prevalenca pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 je med 70 in 90%, zato ob sladkorni bolezni tipa 2 ocenimo prisotnost obstruktivne apneje v spanju. Diagnozo postavimo na osnovi analize spanja s strani ustreznega specialista (76, 77).

Mladostniki s sladkorno boleznijo tipa 2 imajo večje tveganje za pojav depresije, kar je lahko povezano s slabšim vodenjem bolezni. Prisotnost depresije ugotavljamo ob diagnozi sladkorne bolezni tipa 2 in nato periodično, zlasti ob slabo urejeni bolezni (78, 79).

KOMENTAR

Čezmerna prehranjenost in debelost pri otroku in mladostniku sta povezana s pomembnimi presnovnimi in ne-presnovnimi zapleti že v otroštvu/adolescenci ter tudi v odrasli dobi. Odpornost na insulin je osnovni patofiziološki mehanizem povezan s temi zapleti, vključno z večjo verjetnostjo za razvoj sladkorne bolezni tipa 2. Za sladkorno bolezen tipa 2 z začetkom v adolescenci je v primerjavi z odraslimi značilen hitrejši upad delovanja beta celic, pogosto so ji pridruženi tudi drugi pomembni dejavniki za srčno-žilne bolezni kot sta hipertenzija in dislipidemija, prav tako se v primerjavi s sladkorno boleznijo tipa 1 veliko hitreje pojavijo mikro- in makro-vaskularni zapleti. Vse navedeno narekuje odkrivanje ne le polno razvite sladkorne bolezni tipa 2 temveč tudi njenih zgodnejših faz. Slediti mora ustrezna obravnava posameznikov, ki imajo povečano tveganje za razvoj navedenih zapletov. Za uspešno obravnavo je osrednjega pomena sprememba življenjskega sloga celotne družine upoštevajoč njene kulturojne značilnosti in razpoložljivost sredstev za izvajanje programa v domačem okolju. V programu naj sodeluje multidisciplinarni tim s poznavanjem in izkušnjami na področju vodenja sladkorne bolezni tipa 2 pri otrocih in mladostnikih. Zdravljenje z zdravili pri mladostnikih je omejeno, saj sta trenutno na voljo le insulin in metformin, s katerima pogosto ne dosežemo zadovoljive urejenosti glikemije. Novo možnost zdravljenja za to najbolj ogroženo skupino predstavlja reverzibilno endoskopsko bariatrično zdravljenje z uporabo metode duodeno-jejunalnega obvoda, ki je opredeljena, kot učinkovita in varna pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2, metoda pa je bila uspešno uporabljena tudi pri omejenem številu mladostnikov.

LITERATURA

1. Šolman L, Kotnik P, Pavčnik Arnol M, Bratanič N, Žerjav Tanšek M, Avbelj M, et al. Priporočila za obravnavo čezmerne prehranjenosti in debelosti pri otrocih in mladostnikih. Slovenska pediatrija. 2009; 16: 226-41.
2. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. Preventive Medicine. 1993; 22: 167-77.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes (Type 1 and Type 2) in Children and Young People: Diagnosis and Management. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) 2015. Dosegljivo 10.11.2016 s spletne strani: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18>.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. The New England Journal of Medicine. 1998; 338: 1650-6.
5. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. J Pediatr. 2004; 144: 47-55.
6. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 1096-101.
7. Adamo ED, Caprio S. Type 2 Diabetes in Youth: Epidemiology and Pathophysiology. Diabetes Care. 2011; 34 (Suppl): s161-s5.
8. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. JAMA. 2014; 311: 1778-86.
9. Springer SC, Silverstein J, Copeland K, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, et al. American Academy of Pediatrics. Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Pediatrics. 2013; 131: e648-e664.
10. Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S. Austrian Diabetes Incidence Study Group. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999–2007. J Pediatr. 2009; 155: 190-193.e1.
11. Avbelj M, Bratanič N, Uršič Bratina N, Žerjav Tanšek M, Kržišnik C, Kotnik P, Battelino T. Low prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus among obese children and adolescents in a middle European population. Horm Res. 2006; 65: 92.
12. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O, Polak M, Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 401-4.
13. Miller J, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F (ed) Pediatric Endocrinology: fifth edition, volume 1. New York, Marcel Dekker 2007: pp 169-188.
14. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012; 366: 2247-56.
15. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. Diabetes Care. 2013; 36: 1735-41.
16. The SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. JAMA..2007; 297: 2716-24.

17. 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: 159-67.
18. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr.* 2011; 158: 9-14.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015. *Diabetes Care.* 2015; 38 (Suppl): s1-s90.
20. Klingensmith GJ, Laffel L, Pyle L, Copeland KC, Cuttler L, Kaufman F, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1970-5.
21. 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: 369-75.
22. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents: consensus conference report. *Diabetes Care.* 2000; 23: 381-389.
23. The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA.* 2003; 290: 2159-67.
24. Cali AMC, Bonadonna RC, Trombetta M, Weiss R, Caprio S. Metabolic abnormalities underlying the different prediabetic phenotypes in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1767-73.
25. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care.* 2005; 28: 902-9.
26. Group TS. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1772-4.
27. Group TS. Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1758-64.
28. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffmann RN, et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics.* 2013; 131: e648-e64.
29. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 543-51.
30. Aslander-van Vliet E, Smart C, Waldron S. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8: 323-39.
31. Lee S, Kim Y. Effects of exercise alone on insulin sensitivity and glucose tolerance in obese youth. *Diabetes Metab J.* 2013; 37: 225-32.
32. Barlow SE, Committee E. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007; 120 (Suppl): s164-s92.
33. Dhuper S, Buddhe S, Patel S. Managing cardiovascular risk in overweight children and adolescents. *Paediatr Drugs.* 2013; 15: 181-90.
34. Yoon U, Kwok LL, Magkidis A. Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2013; 62: 303-14.
35. Zeitler P, Fu J, Tandon N, Nadeau K, Urakami T, Barrett T, Maahs D. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes.* 2014; 15: 26-46.

36. Lange K, Swift P, Pańkowska E, Danne T. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes education in children and adolescents. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Pediatr Diabetes.* 2014; 15: 77-85.
37. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 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; 63: 2985-3023.
38. 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: 42-51.
39. Haines J, McDonald J, O'Brien A, Sherry B, Bottino CJ, Schmidt ME, Taveras EM. Healthy Habits, Happy Homes: randomized trial to improve household routines for obesity prevention among preschool-aged children. *JAMA Pediatr.* 2013; 167: 1072-9.
40. Mays D, Streisand R, Walker LR, Prokhorov AV, Tercyak KP. Cigarette smoking among adolescents with type 1 diabetes: strategies for behavioural prevention and intervention. *JDiabetes Complications.* 2012; 26: 148-53.
41. Bretzel RG, Number U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 1073-84.
42. The TODAYT Study Group. Safety and tolerability of the treatment of youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1765-71.
43. Tamborlane WV, Klingensmith G. Crisis in care: limited treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1777-8.
44. Karres J, Pratt V, Guettier JM, Temeck J, Tamborlane WV, Dunger D, et al. Joining forces: a call for greater collaboration to study new medicines in children and adolescents with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37: 2665-7.
45. Paulus GF, de Vaan LE, Verdam FJ, Bouvy ND, Ambergen TA, van Heurn LW. Bariatric surgery in morbidly obese adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2015; 25: 860-78.
46. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al. European Association for the Study of Obesity. International Federation for the Surgery of Obesity - European Chapter. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts.* 2013; 6: 449-68.
47. Escalona A, Pimentel F, Sharp A, Becerra P, Slako M, Turiel D, et al. Weight loss and metabolic improvement in morbidly obese subjects implanted for 1 year with an endoscopic duodenal-jejunal bypass liner. *Ann Surg.* 2012; 255: 1080-5.
48. Kotnik P, Homan M, Orel R, Battelino T. Initial Experience with Endoscopically Placed DuodenalJejunal Bypass Liner (Endobarrier) in Morbidly Obese Adolescents. 54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Barcelona, Spain, October 1-3, 2015: Abstracts. *Horm Res Paediatr.* 2015; 84: 1-622.
49. Kirpichnikov D, Sowers JR. Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2001; 12: 225-30.
50. Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 965-71.
51. 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: 3863-9.
52. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012; 29: 453-63.

53. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa heart study. *Pediatrics*. 2001; 108: 712-8.
54. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001; 107: e13.
55. Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Mucic R, Hay B, Mayer H, et al. Type II diabetes and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obes*. 2004; 28: 307-13.
56. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary care center in Israel. *Int J Obes*. 2005; 29: 571-8.
57. West NA, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, D'Agostino RB, Marcovina SM, Liese AD, et al. Cardiovascular risk factors among youths with and without type 2 diabetes: differences and possible mechanisms. *Diabetes Care*. 2009; 32: 175-80.
58. Mayer-Davis EJ, Ma B, Lawson A, D'Agostino RB, Liese AD, Bell RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with type 1 and type 2 diabetes: implications of a factor analysis of clustering. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009; 7: 89-95.
59. Rus R, Meglič A. Arterijska hipertenzija pri otrocih in mladostnikih-smernice za stopenjsko obravnavo otrok in mladostnikov z visoko normalnim krvnim tlakom in arterijsko hipertenzijo. *Izbrana poglavja iz pediatrije 2010*; 114-35.
60. Batisky DL. What is the optimal first-line agent in children requiring antihypertensive medication? *Curr Hypertens Rep*. 2012; 14: 603-7.
61. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009; 27: 1719-42.
62. Ettinger LM, Freeman K, DiMartino-Nardi JR, Flynn JT. Microalbuminuria and abnormal ambulatory blood pressure in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2005; 147: 67-73.
63. Yokohama 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 Int*. 2000; 58: 302-11.
64. Dart AB, Sellers EA, Martens PJ, Brownell MD, Dean HJ. High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1265-71.
65. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, Silink M, Donaghue KC. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1300-6.
66. Sellers E, Young G, Dean H. Dyslipidemia and other cardiovascular risk factors in a Canadian First Nation pediatric population with type 2 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8: 384-90.
67. Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, Imperatore G, Williams DE, Bell RA, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1891-6.
68. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15: 257-69.
69. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents, National Heart Lung and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128 (Suppl): s213-s56.
70. Amini M, Horri N, Farmani M, Haghghi S, Sattari G, Pornaghshband Z, Aminorroaya A. Prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women with type 2 diabetes. *Gynecol Endocrinol*. 2008; 24: 423-7.

71. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4565-92.
72. Newfield R, Schwimmer J. Non alcoholic steatohepatitis in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2003; 52: A4041754.
73. Nadeau KJ, Klingensmith F, Zeitler P. Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 94-8.
74. Roberts EA. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Front Biosci.* 2005; 10: 2306-18.
75. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21: 529-35.
76. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Group SAR. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 326: 1017-9.
77. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG, Zimmet PZ, Prevention IDFToEa. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 8: 2-12.
78. Walders-Abramson N. Depression and quality of life in youth-onset type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2014; 14: 449.
79. Anderson BJ, Edelstein S, Abramson NW, Katz LE, Yasuda PM, Laviates 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: 2205-7.