

Orientações de Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

Orientações de Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica: Diabetes Tipo 2 em crianças e adolescentes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹¹Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

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

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

Conflitos de interesses. PZ: Consultadoria: Eli Lilly, Boehringer-Ingelheim, Merck, Daichi-Sankyo, Janssen, Novo Nordisk. JW: Conselho Científico e Núcleo de Palestrantes: Sanofi Aventis e Eli Lilly. Os restantes autores não têm conflitos de interesses a declarar.

Palavras-chave: diabetes tipo 2, pediatria, obesidade, juventude

1. O QUE É NOVO OU DIFERENTE

Desde as orientações da ISPAD de 2018 acerca deste tópico, o acompanhamento de grandes coortes ao redor do mundo continua fornecendo informação acerca da atual incidência e prevalência de comorbilidades e complicações em jovens adultos com diabetes tipo 2 (DM2) juvenil. Nestas orientações de 2022, incluímos:

- As atualizações mais importantes, obtidas a partir da fase observacional do ensaio clínico multicêntrico *Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY)*, do estudo *SEARCH for Diabetes in Youth (SEARCH)* e novos dados do estudo *Restoring Insulin Secretion (RISE)*, uma comparação direta da DM2 juvenil vs. DM2 na população adulta.

- Uma longa seção acerca dos fatores de risco associados à DM2.
- Algoritmos e tabelas para o tratamento, manejo e avaliação de comorbilidades e complicações.
- Seções acerca das terapêuticas farmacológicas recentemente aprovadas para o tratamento da DM2 juvenil, determinantes sociais de saúde, e cenários de cuidados no enquadramento da pandemia da COVID-19.

2. SUMÁRIO EXECUTIVO E RECOMENDAÇÕES

2.1 Rastreamento da DM2

- O rastreamento dirigido na identificação de casos de DM2 deve ser

considerado após o início da puberdade ou após os 10 anos de idade em jovens com IMC \geq percentil 85 para a idade e sexo, e fatores de risco da DM2. **A**

- A glicose plasmática em jejum (GPJ), a glicose plasmática de 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75 g de glicose, ou a HbA1c, podem ser usados para o rastreamento da DM2. **B**
- Se os testes estiverem normais, deve repetir-se o rastreamento no mínimo a cada 3 anos. Pode ser necessária um rastreamento anual se o IMC estiver aumentando, se o perfil de risco cardiometabólico estiver piorando, se houver uma história familiar estabelecida de DM2, ou se houver evidência de pré-diabetes. **C**
- Deve ser levada a cabo a avaliação clínica de outras comorbidades associadas à obesidade (hipertensão, dislipidemia, esteatose hepática, síndrome dos ovários policísticos, apneia obstrutiva do sono) ao considerarmos o rastreamento da DM2 juvenil. **A**

2.2 Diagnóstico da DM2

- Sintomas de hiperglicemia e um dos seguintes valores laboratoriais e autoanticorpos antiilhotas negativos. **B**
 - GPJ \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
 - Glicose plasmática de 2 horas obtida em TOTG \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l). TOTG: 1,75 g/kg (máx. 75 g) de glicose anidra dissolvida em água
 - Glicose plasmática aleatória \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
 - Hemoglobina A1c (HbA1c) \geq 6,5% (48 mmol/mol) avaliada através de dispositivo médico certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program*, padronizado para o estudo DCCT

2.3 Educação sobre a DM2

- A educação deve ser fornecida logo após o diagnóstico, de modo sensível à cultura e apropriado à idade, e deve incluir educação para o auto gerenciamento da diabetes específica para a DM2 pediátrica. **B**
- A educação deve ser administrada por membros da equipe especializados e com conhecimentos acerca das necessidades específicas da dieta, exercício e psicológicas dos jovens com DM2. **C**
- A equipe educacional e de tratamento da DM2 deve incluir idealmente alguém da especialidade de pediatria, um educador certificado em diabetes, um nutricionista, um psicólogo e/ou um assistente social, e um educador físico, todos com capacidade para fornecerem educação consistente às famílias. **E**
- Os conteúdos educacionais devem incluir a patofisiologia e o tratamento da DM2 nos jovens, desenvolver competências para comer de modo saudável, conhecimentos acerca de macronutrientes, tamanho das porções, leitura de rótulos de alimentos, monitorização de glicemia e, em alguns casos, teste de cetonas. **E**
- A educação deve incluir o desenvolvimento de competências para a resolução de problemas, a redução de comportamentos de risco (drogas, álcool, fumo, e cigarro eletrônico), aconselhamento contraceptivo e como viver com a diabetes. **E**
- A educação deve abordar quaisquer percepções negativas que possam impactar os cuidados com a diabetes. **E**

- As escolas devem ser educadas acerca da gestão da DM2, de modo a otimizar o apoio à gestão da diabetes do jovem. **E**

2.3.1 A modificação da dieta deve ser aconselhada para toda a família e deve focar-se em

- Eliminar os refrigerantes açucarados e os sucos. **B**
- Reduzir o consumo de alimentos produzidos a partir de açúcares simples refinados e xarope de milho com elevado teor de frutose. **B**
- Limitar a ingestão de alimentos com alto teor de gordura e/ou calorias. **B**
- Reduzir a ingestão de alimentos processados, pré-embalados e, de conveniência. **E**
- Limitar o tamanho das porções. **E**
- Reduzir as refeições fora de casa. **E**
- Aumentar a ingestão de vegetais e limitar o uso da fruta como substituto dos alimentos com muitas calorias e poucos nutrientes. **E**
- Mudar a alimentação básica, substituindo o arroz branco enriquecido e as farinhas brancas, pelo arroz integral e grãos integrais com menor índice glicêmico, de modo a promover a gradual absorção da glicose com as refeições. **E**

2.3.2 A educação acerca da dieta deve incluir

- Ensinar as famílias a interpretar os rótulos dos alimentos. **E**
- Reforçar as práticas saudáveis dos pais relativamente à dieta e atividade física, promovendo a modelação de hábitos alimentares saudáveis pelos pais, e simultaneamente evitando uma ingestão de alimentos demasiado restritiva. **E**
- Encorajar o reforço positivo de todos os objetivos atingidos (p. ex., nenhum ou mínimo aumento de peso, redução de bebidas de elevado índice calórico). **E**
- Promover as refeições realizadas em horários fixos, no mesmo lugar, preferivelmente em família, e sem atividades simultâneas (televisão, computador, estudo), e minimização dos lanches frequentes. **E**
- Manter um registo dos alimentos e atividades uma vez que são benéficos para aumentar a consciência quanto às questões colocadas pela comida e atividades, e para monitorizar o progresso. **E**

2.3.3 Educação sobre exercício físico

- Encorajar o jovem a praticar pelo menos 60 minutos diários de atividade física moderada a vigorosa, com treino de fortalecimento muscular e ósseo, pelo menos, 3 dias por semana. **B**
- Reduzir o tempo de sedentarismo, incluindo assistir televisão, praticar atividades relacionadas com o computador, mensagens de texto e videojogos, para menos de duas horas diárias. **C**
- Avaliar o tempo de sedentarismo que se passa fazendo os deveres escolares e identificar modos de incorporar uma atividade física neste tempo. **E**
- Promover a atividade física como um evento familiar, incluindo esforços diários para ser fisicamente mais ativo, tais como usar as escadas em vez dos elevadores, caminhar ou ir de bicicleta para a escola e fazer compras, e fazer as tarefas da casa e quintal. **E**

- Encorajar o reforço positivo de todas as conquistas e evitar a vergonha. **E**

2.3.4 Recomendações quanto ao sono

- Discutir a hora de deitar-se, a duração e a qualidade do sono. **E**
- Promover um sono de qualidade adequada de 8 a 11 horas por noite, de acordo com a idade (9 a 11 horas para crianças entre os 5 e os 13 anos e 8 a 10 horas para os adolescentes entre os 14 e os 17 anos. **C**
- Encorajar horários consistentes de acordar e se deitar. **E**

2.4 Monitorização e objetivos de glicemia

- Os objetivos de GPJ são 70-110 mg/dl (4-6 mmol/l). **E**
- Os objetivos de glicemia pós-prandial são 70-140 mg/dl (4-8 mmol/l). **E**
- O objetivo da HbA1c é <7% e na maioria dos casos pode ser <6,5%. **E**
- Após os objetivos de glicemia terem sido atingidos devem limitar-se os testes no domicílio, dependendo do regime de tratamento. Se os valores aumentarem de modo consistente além do limite definido, pode ser necessária uma testagem mais frequente. **E**
- Durante fases de doença aguda ou quando ocorrem sintomas de hiperglicemia ou hipoglicemia, os jovens devem efetuar uma testagem mais frequente e contactar a sua equipa de cuidados da diabetes para obterem aconselhamento. **E**
- Os jovens que fazem uso da insulina (ou sulfonilureias) necessitam realizar a auto monitorização da glicemia capilar (AMGC) mais frequentemente para monitorizar uma possível hipoglicemia assintomática, principalmente à noite. **E**
- A concentração de HbA1c deve ser determinada a cada 3 meses, se possível. **E**

2.5 Farmacoterapia

2.5.1 Terapêutica inicial

- Se a HbA1c for <8,5% (69 mmol/mol) – a metformina é o tratamento de escolha, juntamente com alterações para um estilo de vida saudável. **A**
- Nos jovens com cetose/cetonúria/cetoacidose ou HbA1c ≥8,5% (69 mmol/mol), é necessária insulina inicialmente, com uma dose diária de insulina basal de ação intermédia ou ação prolongada (dose inicial de 0,25-0,5 unidades/kg). **B**
- A transição para a metformina isoladamente, costuma normalmente ser atingida ao longo de 2-6 semanas, diminuindo a dose de insulina em 30-50% de cada vez que a dose de metformina é aumentada, com o objetivo de eliminar a terapêutica com insulina, se isto puder ser conseguido sem perda do controlo glicémico. **B**

2.5.2 Terapêutica subsequente

- O objetivo do tratamento inicial deve ser atingir uma HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) e em algumas situações <6,5% (48 mmol/mol), se isto puder ser atingido sem hipoglicemia. **C**
- Se não for atingida uma HbA1c <7,0% (53 mmol/mol), deve ser considerada a associação de um segundo agente farmacológico. **C**
- A escolha de um segundo agente farmacológico deve considerar

o grau de redução da glicose requerido, o mecanismo de ação, o custo e a participação, a aprovação regulamentar, a via de administração, o regime posológico, a perda de peso esperada, os efeitos secundários, e o impacto sobre as comorbilidades e complicações. **E**

- Se a HbA1c for >10%, iniciar ou reiniciar a insulina basal será a opção preferencial. **C**

2.6 Rastreio de comorbilidades e complicações

2.6.1 Hipertensão

- A tensão arterial (TA) deve ser determinada no momento do diagnóstico de diabetes e a cada visita subsequente, na posição de sentado, com os pés apoiados no chão, o braço apoiado ao nível do coração, após 5 minutos de descanso com uma braçadeira de tamanho apropriado. **A**
- Idealmente, a TA deve ser determinada sem utilização recente de estimulantes, cafeína ou tabaco. **B**
- A TA deve ser determinada através de um esfigmomanómetro de mercúrio, um esfigmomanómetro aneróide, ou um dispositivo oscilométrico. Os valores oscilométricos anormais devem ser confirmados com auscultação. **B**
- A monitorização da pressão arterial em ambulatório (MAPA) pode ser considerada no caso de haver suspeita de hipertensão essencial (HTE) ou para confirmar a HTE. A MAPA também pode ser usada para avaliar a resposta ao tratamento. **B**
- É recomendada a avaliação ecocardiográfica nos jovens com HTE confirmada, para avaliação de insuficiência ventricular esquerda do órgão alvo. **C**
- A gestão inicial deve incluir alterações da dieta consistentes com a dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)*. **B**
- O tratamento farmacológico inicial deve ser em monoterapia, com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou um bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA) e a dose deve ser aumentada até se atingir uma TA dentro dos valores normais. **A**
- No caso de um IECA não ser tolerado devido a efeitos adversos (principalmente tosse), podem ser alternativas um BRA, um bloqueador dos canais de cálcio, ou um diurético. **E**
- Pode ser necessária uma terapêutica combinada no caso de a HTE não normalizar com uma terapêutica baseada num único agente farmacológico. No entanto, não é recomendada a combinação de um IECA e um BRA devido a um excesso de efeitos adversos e nenhum benefício clínico adicional. **E**
- Se a HTE não responder à terapêutica médica inicial, devem ser investigadas as causas secundárias da HTE. **E**
- Os potenciais efeitos teratogénicos dos IECA e dos BRA nas adolescentes sexualmente ativas devem ser discutidos. **E**

2.6.2 Dislipidemia

- Nos jovens com DM2, o rastreio de dislipidemia deve ser realizado uma vez atingido o controlo glicémico ou 3 meses após o início da medicação, independentemente dos valores de HbA1c, e anualmente a partir daí, a não ser que sejam obtidos valores anormais. **B**
- Se os níveis de colesterol estiverem acima do objetivo, devem ser

implementadas uma otimização dos medicamentos para melhorar os níveis de glicemia e recomendações de dieta consistentes com a *American Heart Association Step 2 Diet* e a *Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet (CHILD-2 diet)*. **B**

- As estatinas devem ser iniciadas nos jovens com DM2 que continuem a apresentar níveis de C-LDL >130 mg/dl (3,4 mmol/l) após um estudo de 6 meses de intervenção com alterações no estilo de vida. **B**
- A terapêutica com estatinas demonstrou ser segura e eficaz nos jovens e deve ser a primeira intervenção farmacológica. **A**
- O tratamento com estatinas deve iniciar-se com a dose mais baixa disponível. **A**
- Deve obter-se um perfil lipídico 4-12 semanas após o início e após uma alteração da dose. **B**
- Se os níveis-alvo do colesterol LDL ainda não tiverem sido atingidos, pelo menos 3 meses após a utilização regular de estatinas, a dose pode ser aumentada em 1 incremento (normalmente 10 mg). Alternativamente, pode ser adicionado um segundo agente farmacológico como um sequestrador dos ácidos biliares ou um inibidor da absorção do colesterol. **E**
- O tratamento inicial dos triglicérides (TG) elevados (≥ 150 mg/dl ou $\geq 1,7$ mmol/l) deve focar-se na melhoria dos níveis de glicemia, limitando a gordura da dieta e os açúcares simples, e na perda de peso. **C**
- Se o C-LDL for <130 mg/dl, mas os níveis de TG forem >400 mg/dl, deve iniciar-se o uso de fibratos. **C**
- Pode ser considerado o consumo de óleo de peixe concentrado, mas os lipídios devem ser cuidadosamente monitorizados, uma vez que as doses elevadas de ácido docosahexanóico (DHA) podem aumentar o C-LDL. **C**
- A terapêutica combinada de estatinas e fibratos não é, de um modo geral, recomendada. **E**
- Os baixos níveis de C-HDL nos jovens não são geridos diretamente com a medicação; em vez disso devem ser encorajados a praticar atividade física, evitar o fumo e seguir uma dieta saudável. **E**
- Os potenciais efeitos teratogênicos das estatinas nas adolescentes sexualmente ativas devem ser discutidos. **E**

2.6.3 Nefropatia

- O rastreio de albuminúria a partir de três colheitas da primeira urina da manhã deve ser realizado no momento do diagnóstico e anualmente a partir daí. **A**
- Se a taxa de albumina/creatinina na urina for confirmada >30 mg/g (3 mg/mmol) e a TA for elevada, ou a taxa de albumina/creatinina na urina for >300 mg/g (30 mg/mmol) independentemente da TA, deve ser iniciado um IECA ou um BRA, e a TA normalizada. **B**
- Se existir um aumento marcado da albuminúria (taxa de albumina/creatinina >300 mg/g ou 30 mg/mmol) ou se existir HTE, devem ser consideradas causas de doença renal não relacionadas com a diabetes e deve ser efetuada uma consulta com um nefrologista. **E**
- A obtenção de um teste de repetição da taxa de albumina/creatinina na urina pode ser de utilidade 6 meses após o início de um IECA ou um BRA, de modo a assegurar que a albuminúria está normalizada. **E**

- Caso exista albuminúria, a concentração de potássio sérico e a função renal devem ser avaliadas anualmente. **E**
- As determinações da cistatina C como marcador da taxa de filtração glomerular não estão atualmente recomendadas, uma vez que apresentam elevada variabilidade e são afetadas pela idade, sexo, IMC e pelos níveis de HbA1c. **E**

2.6.4 Esteatose hepática não alcoólica (EHNA)

- As enzimas hepáticas [(alanina transaminase (ALT), aspartato aminotransferase (AST)] devem ser determinadas no momento do diagnóstico e anualmente a partir daí, e mais cedo se os valores obtidos forem anormais. **B**
- Se as enzimas hepáticas se mantiverem >3 vezes acima do limite superior do normal após 6 meses, deve consultar-se um gastroenterologista pediátrico de modo a excluir outras causas para as enzimas hepáticas elevadas, efetuar exames de imagiologia e/ou efetuar uma biópsia hepática. **B**
- A existência de EHNA não exclui a utilização de metformina. **B**
- A otimização dos níveis de glicemia e a melhoria do peso são necessárias para gerir a EHNA adequadamente. **C**

2.6.5 Apneia obstrutiva do sono (AOS)

- Os sintomas da AOS devem ser avaliados no momento do diagnóstico e anualmente a partir daí, a não ser que ocorra um aumento de peso excessivo que requeira uma revisão mais precoce dos sintomas de AOS. **C**
- Inicialmente, a AOS pode ser avaliada através da colocação de questões acerca do ressonar, da qualidade do sono, apneia, dores de cabeça matinais, sonolência durante o dia, noctúria e enurese. **E**
- Se os sintomas forem sugestivos de AOS, o diagnóstico de AOS é feito através da referência para um especialista do sono e efetuando um estudo do sono. **C**
- Uma oximetria de pulso noturna pode ser uma avaliação inicial útil, no caso de o acesso a um estudo do sono estar limitado. **E**

2.6.6 Síndrome dos ovários policísticos (SOP)

- Deve ser recolhida uma história das menstruações de todas as meninas com DM2, no momento do diagnóstico e a cada visita subsequente. **B**
- O rastreio da SOP deve ocorrer no momento do diagnóstico nas meninas na puberdade e anualmente a partir daí, com uma avaliação da história menstrual (amenorreia primária ou secundária) e evidências de hiperandrogenismo (hirsutismo e/ou acne moderado a grave e/ou níveis elevados de testosterona livre). **B**
- A SOP é diagnosticada com base na presença de oligomenorreia ou amenorreia com evidência clínica ou bioquímica de hiperandrogenismo, após exclusão de outras causas possíveis. **B**
- Não é recomendada a ecografia pélvica para o diagnóstico da SOP até 8 anos após a menarca. **B**

2.6.7 Retinopatia

- Deve-se fazer um rastreio da retinopatia nos jovens com DM2 no momento do diagnóstico inicial e anualmente, por um oftalmologista ou optometrista, através de um exame completo

- dos olhos com dilatação das pupilas ou uma fotografia da retina. **A**
- Podem ser necessários exames mais frequentes por um oftalmologista no caso de existir retinopatia ou haver progressão. **C**
 - A gestão da retinopatia também deve incluir a otimização dos níveis de glicemia, bem como o tratamento da dislipidemia e da HTE, caso existam. **E**

2.6.8 Neuropatia

- É recomendado o exame dos pés (incluindo a parte sensorial, o sentido da vibração, o toque ligeiro e os reflexos do tornozelo) no momento do diagnóstico e anualmente para detectar a existência de neuropatia.
- Os jovens com diabetes devem ser ensinados a cuidar devidamente dos pés. **E**
- A gestão deve ser individualizada de acordo com os sintomas e sinais; e deve ser considerada a referenciação para um neurologista no caso de existirem sinais neurológicos anormais. **E**

2.6.9 Saúde psicossocial

- Os jovens com DM2 devem ser rastreados quanto a comorbilidades psicológicas incluindo depressão, estresse causado pela diabetes, e perturbações alimentares, no momento do diagnóstico e em intervalos regulares de acompanhamento. **B**
- Deve ser oferecido apoio na área da saúde mental aos jovens identificados com problemas de saúde mental, seja conjuntamente com o apoio clínico ou através de programas de saúde mental na comunidade. **E**
- Os prestadores devem evitar linguagem estigmatizante e promover a contextualização e a compreensão da complexidade da DM2 infantil, uma vez que esta envolve mais do que comportamentos com base no estilo de vida. **E**

2.7 Determinantes sociais da saúde (DSS)

- Os prestadores devem determinar as barreiras culturais, sociais, geográficas e econômicas para a implementação de alterações comportamentais, e prescrever modificações do estilo de vida no contexto da vida do jovem e da família. **E**
- Os prestadores devem considerar a alimentação segura no seio familiar, a estabilidade do alojamento e os recursos financeiros familiares ao elaborarem o plano de tratamento com o jovem e a família. **E**

2.8 Transição dos cuidados

- O aconselhamento deve incluir a autogestão da diabetes, o fumo, fumo com cigarro eletrônico, o consumo de bebidas alcoólicas, o planeamento familiar para todas as meninas em idade fértil e as complicações da diabetes. **E**
- A avaliação da preparação para a transferência deve incluir uma avaliação das barreiras socioeconômicas no acesso aos cuidados de saúde. **E**
- Deve fornecer protocolos de transição estruturadas com orientações específicas e detalhadas acerca dos conteúdos educacionais para a transição, planos de transição e referenciações específicas de prestadores para adultos. **E**

- A transição para um endocrinologista e equipes multidisciplinares quando for viável. **E**

Este capítulo se foca nos fatores de risco, diagnóstico e caracterização da DM2 juvenil, na gestão inicial e subsequente da DM2 juvenil, e na gestão das comorbilidades e complicações. Este capítulo não aborda o manejo das complicações agudas da DM2, tais como a cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH), uma vez que estes se encontram discutidos nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 13, Cetoacidose diabética e o estado hiperglicêmico hiperosmolar.

3. PATOFISIOLOGIA E FATORES DE RISCO

3.1 Patofisiologia da DM2 e as diferenças entre jovens e adultos

A DM2 juvenil resulta de causas genéticas, ambientais e metabólicas, que podem variar entre indivíduos e populações. Ao contrário da diabetes tipo 1 (DM1), não existe um processo autoimune que conduza à deficiente secreção de insulina na DM2. A patofisiologia da DM2 juvenil inclui uma resistência à insulina nos tecidos hepáticos, periféricos e adiposos, juntamente com uma deficiência de insulina relativa devida à deficiente função das células beta (β) pancreáticas,¹⁻³ e uma hiperglicagonemia devida à disfunção das células alfa (α), bem como um deficiente efeito da incretina.⁴ Ao mesmo tempo que a DM2 juvenil compartilha estas características patofisiológicas com a DM2 no adulto, foram identificadas algumas características únicas na DM2 juvenil vs. DM2 no adulto. Dados longitudinais limitados de jovens com DM2, obtidos através do método de diagnóstico por clameamento⁵, e a partir do estudo TODAY, usando estimativas alternativas da sensibilidade à insulina e da função das células β em jejum e após um TOTG, demonstraram que ocorre uma deterioração relativamente rápida da função das células β de 20 a 35% em média, por ano. Estes dados contrastam com o declínio anual de ~7-11% da função das células β , reportado em adultos com DM2.⁷ Tais observações sugerem que a DM2 nestes indivíduos mais jovens é uma doença mais grave e de progressão mais rápida do que nos adultos.¹ O consórcio RISE foi formado para combater esta situação.⁸

As intervenções postas à prova pelo consórcio RISE, concebidas para preservar ou melhorar a função das células β na pré-diabetes ou no início da DM2 (<6 meses nos jovens e <1 ano nos adultos) consistiram em comparações diretas entre jovens e adultos, utilizando metodologias compartilhadas de modo a compreender as semelhanças e diferenças na patogênese da doença entre jovens e adultos.⁸ Os jovens e adultos com obesidade e tolerância diminuída à glicose (TDG) ou DM2 recém-diagnosticada, foram randomizados para fazerem 3 meses de insulina glargina seguida de 9 meses de metformina, ou 12 meses de metformina. Os clameamentos hiperglicêmicos e TOTGs efetuados no início do estudo, após 12 meses de medicação, e após 3 e 9 meses de retirada da medicação, avaliaram a função das células β .

As principais semelhanças e diferenças entre jovens e adultos com DM2 precoce e TDG podem ser resumidas conforme segue:

- Comparativamente aos adultos, os jovens apresentaram uma sensibilidade à insulina cerca de 50% menor, utilizando o

clameamento hiperglicêmico e o inverso da concentração de insulina em jejum, que não foi devido à raça/etnia, sexo ou índice de massa corporal (IMC).^{9,10}

- Os jovens apresentaram uma hiperreatividade das células β , tanto à administração intravenosa como oral de glicose, com respostas mais elevadas de peptídeo-C e de insulina, apesar das concentrações de glicose semelhantes. Estas respostas aumentadas de peptídeo-C e de insulina nos jovens excederam aquilo que teria sido necessário para compensar a sua sensibilidade à insulina marcadamente mais baixa.^{9,11} Esta resistência à insulina grave nos jovens e a hiperreatividade das células β podem desempenhar um papel na ocorrência de diabetes nesta idade jovem.
- Nos jovens, a função das células β deteriorou-se durante o tratamento e após a retirada do tratamento, resultando em níveis agravados de glicose em jejum e no TOTG de 2 horas, sem diferenças entre os dois grupos de tratamento. Assim, nem a metformina nem a glargina seguida de metformina preveniram o agravamento da função das células β nos jovens. Nos adultos, a função das células β melhorou durante o tratamento, apesar de, de modo semelhante aos jovens, esta melhoria não ter sido mantida após a retirada do tratamento.^{12,13}
- O agravamento dos valores glicêmicos foi mais comum entre os jovens do que nos adultos; 17,8% vs. 7,5% no mês 12, e 36% vs. 20% no mês 21, respetivamente.¹⁴ Ao mesmo tempo que tanto nos jovens como nos adultos as respostas iniciais mais baixas das células β permitiram prever um agravamento glicêmico, um valor inicial mais elevado de HbA1c e das concentrações de glicose plasmática de 2 horas constituíram fatores de previsão adicionais da deterioração glicêmica nos jovens. Este também foi o caso no estudo TODAY em que o valor inicial de HbA1c e da função das células β constituíram fatores de previsão do agravamento do controlo glicêmico e da necessidade de insulina.⁶
- A disfunção das células α foi essencialmente semelhante entre jovens e adultos com TDG ou DM2 recém diagnosticada, e não explicou as diferenças na função das células β e na sensibilidade à insulina, encontradas entre jovens e adultos.¹⁵

3.2 Fatores de risco

A informação recolhida de vários estudos de grandes coortes sugere que os fatores de risco associados à DM2 juvenil são semelhantes aos associados à DM2 de início mais tardio. No entanto, existem diferenças-chave, conforme discutido mais adiante.¹⁶⁻¹⁹ Estes fatores de risco e as correlações clínicas da DM2 juvenil fundamentam as abordagens de rastreio atualmente recomendadas com base no risco. Individualmente, também servem para alertar os profissionais da saúde acerca da criança ou adolescente que podem estar em risco. Os fatores de risco que podem ser modificados continuam sendo alvos importantes na prevenção da DM2 em crianças e jovens adultos.

3.2.1 Raça/etnia

A DM2 juvenil ocorre em todos os grupos raciais/étnicos, mas com uma incidência e prevalência desproporcionalmente elevadas entre os nativos americanos, aborígenes canadenses, indígenas australianos, afro-americanos, hispânicos, as populações do Sudeste Asiático e do

Oriente-Médio, e ilhas do Pacífico. O estudo SEARCH reportou que a DM2 representava, entre os jovens com idades compreendidas entre os 10 e os 19 anos com diabetes nos Estados Unidos, 46% dos novos casos de diabetes nos hispânicos, 58% nos afro-americanos, 70% nas populações do Oriente-Médio e ilhas do Pacífico, e 86% nos nativos americanos, para apenas 15% dos casos de diabetes em jovens caucasianos.²⁰ Em outros países, a proporção de DM2 juvenil reportada foi de 66% entre os indígenas australianos²¹ e 68,6% na China.²²

Uma das taxas mais elevadas de prevalência de DM2 juvenil de entre as reportadas, diz respeito aos povos aborígenes do Canadá (821/100.000 com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos) e do norte da Austrália (670/100.000 com idades <24 anos), às populações afro-americana e hispânica nos EUA, e à América latina (entre 79 e 3.300 por cada 100.000).²³⁻²⁷ Algumas das taxas de prevalência mais baixas reportadas são observadas na Europa e no Reino Unido (entre 0,6 e 1,4 por cada 100.000),²⁸⁻³⁰ em que a maioria da população é caucasiana.²⁸ As estimativas de prevalência de DM2 juvenil diferem por região^{23,28} e podem ser explicadas por diferenças metodológicas na captura de casos, variações das taxas de obesidade infantil, diferenças culturais, ambientais e/ou outras condições de saúde.

3.2.2 Obesidade, nutrição, atividade e sedentarismo

A obesidade constitui um fator de risco para o desenvolvimento da DM2 juvenil e contribui para a resistência à insulina. Dados dos Estados Unidos sugerem uma forte relação inversa entre a idade de início da diabetes e o índice de massa corporal (IMC).³¹ Do mesmo modo, o estudo SEARCH concluiu que a prevalência da obesidade e do excesso de peso na DM2 juvenil era de 79,4% e 10,4%, respetivamente, e estão reportadas percentagens semelhantes em grupos europeus.^{32,33} No entanto, existe uma considerável heterogeneidade, e para algumas etnias a relação da obesidade com a idade de início da DM2 é menos clara. Na DM2 juvenil, as crianças que vivem nas zonas urbanas do Sul da Ásia, 50% apresentaram um peso normal (<120% peso pela altura).³⁴ Em Taiwan, a obesidade estava presente em 37,9% e 39,5%, respetivamente, dos meninos e meninas em idade escolar com DM2.³⁵ As crianças japonesas com DM2 juvenil são mais magras do que as crianças caucasianas com DM2 juvenil.³⁶ Tal como acontece nos adultos, o aumento de peso pode ser mal tolerado metabolicamente devido a diferenças específicas das etnias no que diz respeito à distribuição da gordura corporal com base numa reserva secretória de células β mais pobre.³⁶⁻³⁸

As causas do excesso de adiposidade nos jovens são complexas. Os fatores relacionados com a dieta são importantes; o consumo de alimentos de alta densidade calórica e os refrigerantes açucarados, frequentemente com xarope de milho com alto teor de frutose (HFCS), é frequentemente comum entre os jovens com DM2.³⁹ Apesar de as evidências que ligam especificamente o HFCS à obesidade em crianças serem variadas, estas suportam a hipótese de que a frutose é especialmente prejudicial para a saúde metabólica, aumentando assim o risco de DM2.⁴⁰ Num estudo ecológico global, os países com maior disponibilidade de HFCS apresentam uma maior prevalência de DM2 em adultos, independentemente da obesidade.⁴⁰ Os distúrbios alimentares no contexto da obesidade também podem contribuir para esse facto. No estudo TODAY, 30% dos jovens com DM2 reportaram

petiscar entre as refeições.⁴¹ A baixa atividade física, o aumento do sedentarismo e o excesso de tempo passado em frente às telas também contribui para a obesidade, a resistência à insulina e o risco de diabetes.^{42,43} Atualmente, existe falta de evidência de intervenções eficazes direcionadas para as alterações no estilo de vida, na prevenção da DM2 juvenil.⁴⁴

3.2.3 Idade, sexo e puberdade

A incidência de DM2 juvenil é extremamente baixa entre as crianças em idades pré-puberdade, e raramente é detectada abaixo dos 10 anos de idade, exceto entre os nativos americanos, os aborígenes canadenses e os indígenas australianos.⁴⁵ A incidência aumenta gradualmente na puberdade, o que pode ser atribuído à resistência à insulina fisiológica característica da puberdade.⁴⁶ Consistente com esta afirmação é a observação de que a média de idades para o início da DM2 juvenil ocorre mais cedo nas meninas do que nos meninos, correspondendo à idade de pico de resistência à insulina na puberdade para cada sexo.^{16,47}

Tanto as taxas de prevalência como as de incidência são superiores nas meninas, comparativamente aos meninos, uma diferença entre sexos que não é observada na DM2 de início mais tardio. A taxa de prevalência das meninas comparativamente aos meninos, é reportada como sendo de 6:1 entre os jovens aborígenes do Canadá, 5:1 para os índios Pima, 3:1 para os mexicanos e 1,2:1 para os japoneses.^{35,48,49} Foram encontradas diferenças semelhantes entre os dois sexos em Taiwan, mas não nos estudos conduzidos na China.^{22,35,50} Estas diferenças entre sexos não são bem compreendidas e podem ser devidas aos efeitos diferenciais dos hormônios sexuais, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) não diagnosticada, que constitui um fator de risco conhecido para a DM2 juvenil (ver o capítulo acerca de **Comorbidades e complicações** adiante), aumento de peso e padrões comportamentais pós-puberdade divergentes, ou abordagens culturais de saúde específicas para cada sexo.

3.2.4 História familiar e genética

Na DM2 juvenil, observa-se um aumento da agregação familiar da diabetes, com elevada prevalência de DM2 nos familiares de primeiro e segundo grau, mesmo excluindo as formas monogênicas. Esta observação, apoiada pelas elevadas taxas de concordância de DM2 em gêmeos idênticos, e a prevalência desproporcional de DM2 juvenil em certos grupos raciais e étnicos, aponta no sentido da hereditariedade e o impacto do ambiente partilhado.^{51, 52} Em crianças caucasianas saudáveis, uma investigação hormonal e metabólica detalhada revelou um fenótipo metabólico menos favorável, caracterizado por uma redução da sensibilidade à insulina e uma redução da função secretora compensatória das células β nos jovens com um familiar de primeiro grau com DM2.⁵³ Estas diferenças metabólicas nos indivíduos com história familiar de diabetes foram demonstráveis logo na primeira década de vida, apoiando a noção de que existe um fenótipo metabólico hereditário, suscetível, sobre o qual se podem combinar fatores de estresse adicionais (puberdade, obesidade, estilo de vida sedentário, determinantes sociais de saúde) e em última instância resultarem em DM2 juvenil.

Recentemente, o *First Genome-Wide Association Study (GWAS)*

(Estudo de associação ampliada do genoma) na DM2 juvenil identificou sete mutações significativas do genoma ampliado num grupo multiétnico, incluindo variações nos ou perto dos genes *TCF7L2*, *MC4R*, *CDC123*, *KCNQ1*, *IGF2BP2*, *PHF2*, e *SLC16A11* que tinham sido previamente identificados nos estudos GWAS conduzidos em adultos com DM2, com efeitos de amplitude semelhante ou aumentada. Foram identificados dois novos loci no *PHF2* e *CPEB2* mas, de um modo geral, os resultados sugerem que o panorama genético da DM2 juvenil e da DM2 no adulto se sobrepõem.⁵⁴ Exceto por uma variante genética particular, identificada em nativos canadenses da tribo Oji-Cree, que confere uma predisposição para a DM2 juvenil,⁵⁵ a evidência atualmente não apoia uma predisposição genética diferente, ou uma maior sobrecarga de genes associados ao risco de DM2 juvenil comparativamente à DM2 em adultos. Estudos adicionais levados a cabo para avaliar o efeito das interações gene-ambiente e dos modificadores epigenéticos podem realçar variações na suscetibilidade e no início mais prematuro da DM2 juvenil.

3.2.5 Determinantes nos primeiros anos de vida: nutrição, diabetes materna e obesidade

A exposição intrauterina à diabetes materna (tanto pré-gestacional como diabetes mellitus gestacional (DMG)) e a obesidade materna/sobrenutrição fetal, estão associadas ao desenvolvimento de DM2 nos descendentes.^{56,57} Salienta-se que, no grupo do estudo TODAY, um terço dos jovens com DM2 nasceram de mães com diabetes pré-existente ou com DMG.¹⁶ Num estudo multiétnico de caso-controle de DM2 juvenil conduzido nos EUA, a exposição à DMG ou diabetes pré-gestacional materna e à obesidade materna foram associadas de modo independente à DM2 em adolescentes (OR 5,7 e 2,8 respetivamente), e os ajustes para os fatores socioeconômicos e outros fatores perinatais não alteraram estas associações.⁵⁸ Evidências de outras populações, incluindo os jovens aborígenes canadenses, os índios Pima e as famílias com diabetes monogênica, sugerem que o risco de contrair diabetes numa idade mais prematura inferido pela exposição intrauterina, sobrepõe-se a qualquer risco genético hereditário.⁵⁹⁻⁶¹ A subnutrição materna, restrição do crescimento intrauterino, e um baixo peso ao nascer também estão associados a um risco aumentado de obesidade e DM2 numa idade mais madura em algumas populações.⁶² O ambiente pós-natal inicial, e o tempo de recuperação do crescimento, nos descendentes nascidos com baixo peso, também podem impactar este risco geral; o aumento de peso durante os primeiros quatro meses de vida está associado a um risco aumentado de excesso de peso aos sete anos.⁶³ As lesões mitocondriais, o estresse do retículo endoplasmático, e as modificações epigenéticas podem fundamentar estas observações, mas persistem muitas questões mecanicistas.⁶⁴

O peso materno antes e durante a gravidez foi descrito como um possível “ponto de controle” para a prevenção da DM2. O IMC e a glicemia da mãe na metade da gravidez estão associados de modo independente e aditivo aos valores de adiposidade direta nas crianças entre os 10 e os 14 anos de idade.⁶⁵ Além disso, as categorias de intolerância à glicose gestacional, que não cumprem o limite para a diabetes gestacional, foram associadas a um risco aumentado do peso, obesidade e obesidade grave dos descendentes na fase tardia da adolescência.⁶⁶ Foi sugerido que alguma perda de peso prévia à

concepção pode modificar os fatores relacionados com a obesidade transmitidos através do ambiente intrauterino.⁶⁷ A amamentação pode ser protetora contra a pré-diabetes e a síndrome metabólica nos descendentes expostos à diabetes mellitus gestacional (DMG) intrauterina. Comparativamente aos descendentes com DMG que não foram amamentados, os descendentes com DMG que foram amamentados apresentaram menor probabilidade de contraírem pré-diabetes persistente e síndrome metabólica.⁶⁸

3.2.6 Fatores de risco cardiometabólico e saúde psicológica

A hipertensão (HTE), a dislipidemia, a esteatose hepática não alcoólica (EHNA), a SOP e a apneia obstrutiva do sono (AOS) são comorbidades frequentemente observadas nos jovens com DM2. A presença destas doenças na infância também pode identificar os indivíduos com risco aumentado de desenvolverem DM2 juvenil. Também se observa uma relação bidirecional entre a saúde psicológica, principalmente transtornos depressivos, e a DM2. Estas relações são discutidas no capítulo acerca de **Comorbidades e complicações**.

4. RASTREIO E DIAGNÓSTICO DE PRÉ-DIABETES E DIABETES TIPO 2

4.1 Rastreio da DM2

A detecção e a intervenção precoces na DM2 podem prevenir ou atrasar as complicações microvasculares e estão associadas a melhores resultados em adultos,⁶⁹ apesar da falta de evidências em jovens. É pouco provável que o rastreio da DM2 na população em geral ou na população de todos os jovens com excesso de peso/obesos, seja custo-efetiva. Nos Estados Unidos, o país com maior prevalência de DM2 juvenil, o rastreio com base na glicemia em jejum e após uma carga de glicose nos jovens com risco elevado de obesidade, identificou <1% dos jovens com DM2.^{70,71} A utilidade do rastreio de populações específicas onde há taxas mais elevadas de DM2 nos jovens também permanece pouco clara. O rastreio dos valores de glicose urinária em 1.500.000-3.000.000 de crianças em idade escolar no Japão, entre 1975 e 2015 apenas identificou 301 estudantes com DM2.^{72,73}

Nos jovens, recomenda-se o rastreio com base no risco. **Tabela 1.**⁶⁹ As análises clínicas podem ser consideradas em populações específicas com risco elevado antes dos 10 anos, em circunstâncias clínicas apropriadas.^{45,74}

Tabela 1: Rastreio com base no risco de diabetes tipo 2 em jovens.

Os testes de rastreio nos jovens devem ser considerados após o início da puberdade ou aos 10 anos de idade, o que ocorrer primeiro, nos jovens com IMC \geq percentil 85 para a idade e sexo, com uma ou mais das seguintes condições:

- História familiar de DM2 em parentes de primeiro ou segundo grau. **A**
- Raça/etnia (negra, nativos americanos, africanos, latino-americanos, asiáticos, populações do Oriente-Médio, ilhéus do Pacífico, indígenas australianos, aborígenes canadianos). **A**

- Sinais de resistência à insulina (acantose nigricans, HTE, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos), baixo peso ao nascer (baixo para a idade gestacional) ou peso elevado ao nascer. **A**
- História maternal de DM2 ou diabetes gestacional durante a gestação da criança. **A**
- Utilização atual de agentes antipsicóticos atípicos favorecedores de aumento de peso.⁷⁵⁻⁷⁹ **B**

4.2 Diagnóstico de pré-diabetes

Existem indivíduos cujos níveis de glicose não cumprem os critérios para a diabetes, mas estão demasiado altos para serem considerados normais. A tolerância diminuída à glicose (TDG) e as anomalias da glicemia em jejum (AGJ) constituem estádios intermédios da história natural de um transtorno do metabolismo dos hidratos de carbono, entre a homeostase da glicose normal e a diabetes. **Tabela 2.**⁶⁹ A pré-diabetes foi usada para reconhecer o risco elevado de progressão para a doença renal crônica e doença cardiovascular da DM2, na população adulta. De notar que nenhum dos critérios de diagnóstico foi especificamente validado nos jovens e todos foram extrapolados de definições da população adulta.⁸⁰

Tabela 2: Diagnóstico de pré-diabetes nos jovens.

Diagnóstico	Valores laboratoriais
Anomalia da glicemia em jejum (AGJ)	Glicose plasmática em jejum (GPJ) 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l).
Tolerância diminuída à glicose (TDG)	Glicose plasmática de 2 horas >140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) após TOTG (após 1,75 g/kg (máx. 75 g) de glicose anidra dissolvida em água).
Pré-diabetes	Hemoglobina A1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) determinada em laboratório por metodologia certificada pelo <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> , e padronizada para o <i>Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)</i> .

A definição da TDG aceita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é consistente com a definição da ADA; no entanto, a definição da OMS para a AGJ, 6,1-6,9 mmol/l (110-125 mg/dl), é diferente da definição da ADA.⁸¹ É importante salientar que os indivíduos que cumprem os critérios da TDG ou da AGJ podem manifestar hiperglicemia apenas quando lhes é administrada uma carga de glicose substancial e podem ser euglicêmicos na sua vida quotidiana, conforme demonstrado pelos níveis normais ou perto do normal de HbA1c. Adicionalmente, 2,2% dos jovens com peso normal apresentaram uma HbA1c e concentrações de glicose em jejum elevadas, que sugerem que estes critérios definidos para os adultos devem ser aplicados com precaução.⁸² É de notar que, foram observadas diferenças entre raças/etnias; 7,1% dos jovens negros com peso normal apresentava uma HbA1c \geq 5,7%, e apenas 1,3% dos hispânicos e 0,1% dos jovens

caucasianos apresentavam uma HbA1c em níveis pré-diabéticos.⁸²

Há escassos dados longitudinais disponíveis acerca da história natural e da taxa de progressão da pré-diabetes para DM2. Uma revisão sistemática da base de dados Cochrane mostrou que a incidência cumulativa agrupada de DM2 nos jovens, normalmente associada a uma TDG inicial e com um acompanhamento entre 1 e 10 anos, foi de 1% a 56%.⁶⁵ Existe uma taxa elevada de remissão espontânea da pré-diabetes nos jovens com obesidade, uma vez ultrapassada a resistência à insulina característica da puberdade.⁸³ Ocorreu uma regressão da pré-diabetes para normoglicemia durante um período de acompanhamento de um a quatro anos, entre os 45% e os 81%.⁶⁵ Em 547 jovens com excesso de peso/obesos com idades compreendidas entre os 14,5 ± 2,2 anos (70% hispânicos), com valores iniciais de HbA1c nos níveis de pré-diabetes e DM2, 76% apresentaram uma HbA1c subsequente disponível numa mediana de 12-22 meses. O percentual com HbA1c com valores compatíveis com a diabetes foi de 4% nos jovens com valores iniciais de HbA1c na ordem dos 5,7-5,9%, 8% com um valor inicial de HbA1c de 6,0-6,4%, e 33% com um valor inicial de HbA1c de ≥6,5%.⁸⁴

Foi demonstrado que uma alteração do estilo de vida, com uma diminuição da ingestão calórica e um aumento da atividade física, são eficazes nos jovens em pré-diabetes.⁸⁵ No entanto, mesmo quando existe uma intervenção de alta qualidade no estilo de vida, como a que foi fornecida por pessoal apropriado e treinado de modo adequado com ampla fundamentação no estudo TODAY, não ocorreu uma alteração mantida nos comportamentos.⁸⁶ Devido aos dados insuficientes e recentes do estudo RISE, atualmente o uso de metformina e/ou insulina nos jovens em pré-diabetes não é recomendado.⁸⁷

4.3 Diagnóstico de diabetes

Tabela 3: Critérios para o diagnóstico da diabetes tipo 2 em jovens.

Sintomas de hiperglicemia, um dos seguintes valores laboratoriais e autoanticorpos negativos antiilhota*. B
• GPJ ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l)
• Glicose plasmática de 2 horas num TOTG ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) TOTG: 1,75 g/kg (máx. 75 g) de glicose anidra dissolvida em água
• Glicose plasmática aleatória ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)
• Hemoglobina A1c (HbA1c) ≥6,5% (48 mmol/mol) determinada através de um dispositivo médico certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program, e padronizado para estudo DCCT

* Os sintomas de hiperglicemia incluem poliúria, polidipsia, noctúria, perda de peso sem causa aparente e fadiga generalizada. Na ausência de sintomas inequívocos de hiperglicemia, as análises laboratoriais devem ser confirmadas através de um teste diferente a partir da mesma amostra ou num dia diferente.

4.3.1 Apresentação clínica

A apresentação da DM2 juvenil pode variar desde uma hiperglicemia assintomática detectada através de um rastreio na altura do exame físico de rotina, até CAD em até 25% dos doentes,⁸⁸⁻⁹⁰ ou estado hiperglicémico hiperosmolar.⁹¹ Estas últimas duas apresentações

podem envolver um risco significativo de morbilidade e mortalidade se não forem reconhecidas e tratadas de modo apropriado. Durante a pandemia de COVID-19 se reportaram taxas crescentes de CAD na apresentação da DM2 de novo.⁹²⁻⁹⁴

4.3.2 Pesquisas laboratoriais

O diagnóstico de DM2 requiere dois passos: a confirmação da presença de diabetes, seguida da determinação do tipo de diabetes. A diabetes juvenil deve ser diagnosticada através dos critérios da ADA ou da ISPAD.^{69,95} O teste da HbA1c encontra-se universalmente disponível e pode ser efetuado em qualquer altura do dia, mas deve usar uma metodologia laboratorial padronizada para o DCCT, certificada pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)* e não ser um método ambulatorio. O teste de HbA1c em ambulatorio deve ser reservado para a avaliação do controle clínico glicémico.⁶⁹ Na ausência de sintomas inequívocos de hiperglicemia, as análises laboratoriais devem ser confirmadas através de um teste diferente a partir da mesma amostra ou num dia diferente. A presença de comorbilidades clinicamente relevantes deve ser avaliada na altura do diagnóstico ou após ter sido atingido o controlo glicémico e incluir uma avaliação de HTE, dislipidemia, DFGNA e compromisso renal. **Tabela 6.**

Nenhum dos critérios de diagnóstico da diabetes foi especificamente validado nos jovens e todos foram extrapolados a partir das definições para os adultos.⁸⁰ A marcada discordância entre a HbA1c e os níveis de glicose plasmática devia levantar a possibilidade de interferência da análise da HbA1c. Os estudos que utilizam a monitorização contínua da glicose (MCG) nos jovens com obesidade demonstram que a HbA1c e o TOTG são igualmente eficazes na identificação de anomalias glicémicas na MCG, mas os padrões glicémicos diferem, com uma HbA1c anormal associada a um valor superior de glicose média e um TOTG anormal associado a picos mais frequentes.⁹⁶ O TOTG tem baixa reprodutibilidade nos jovens, com taxas de concordância de menos de 30% entre testes efetuados com algumas semanas de intervalo.⁹⁷ Uma análise recente dos dados produzidos pela *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* suporta o uso da HbA1c para o rastreio dos jovens com risco elevado.⁷¹

4.3.3 Avaliação da autoimunidade

Os testes de autoanticorpos antiilhota de descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), antígeno-2 (IA-2), transportador 8 do zinco (ZnT8) e insulina (IAA), devem ser efetuados nos casos em que haja disponibilidade nos indivíduos que não receberam tratamento com insulina, em todos os jovens com diagnóstico clínico de DM2, devido à elevada frequência de autoimunidade antiilhota nos jovens com diagnóstico clínico de DM2. Estudos demonstraram que os autoanticorpos estão presentes em 10 a 20% dos jovens com diagnóstico clínico de DM2.⁹⁸⁻¹⁰² A presença de anticorpos permite prever uma rápida progressão para a necessidade de insulina,⁹⁹ bem como o risco de desenvolvimento de outras doenças autoimunes. A testagem dos autoanticorpos na diabetes também deve ser confirmada nas crianças na puberdade com excesso de peso/obesas com um quadro clínico de DM1 (perda de peso, cetose/cetoacidose), algumas das quais podem ter DM2 e em que pode ser feito o desmame de insulina durante extensos períodos de tempo com um controlo

glicêmico ótimo.^{103,104} Os jovens com hiperglicemia e a presença de autoanticorpos antiilhotas são melhor classificados como tendo DM1.

4.3.4 Avaliação da diabetes monogênica

Aproximadamente 2,5-6,5% dos indivíduos de algumas populações diagnosticadas com DM2 apresentam mutações identificáveis associadas à diabetes monogênica (MODY).^{105,106} A distinção entre a DM2 e a MODY apresenta importantes implicações clínicas (50% de probabilidade de os descendentes serem afetados, melhor prognóstico, menos restrições ao emprego e a possibilidade de evitar a necessidade de insulina) pelo que o teste genético deve ser considerado quando apropriado e disponível. A DM2 juvenil que parece ser leve, que não está associada aos fatores de risco ou comorbilidades clássicas da DM2, e que não responde à metformina, deve levantar a suspeita da possibilidade de uma forma de MODY. Por favor, consulte as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 4, Diabetes monogênica.

5. MANEJO DA DIABETES

5.1 Educação

A educação para a diabetes é muito importante e deve focar-se nas alterações comportamentais (dieta e atividade física), na utilização dos medicamentos e os seus efeitos secundários e na AMGC.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Para as sessões educacionais, será necessário dedicar tempo extra e utilizar um intérprete, se os jovens e as suas famílias vierem de diferentes áreas linguísticas ou países. Os materiais educacionais escritos são úteis, mas são limitados na DM2 pediátrica. Os materiais educacionais acerca da diabetes usados no ensaio clínico TODAY foram especificamente concebidos para serem apropriados para as idades e culturas das populações norte-americanas de língua inglesa e espanhola e estão disponíveis ao público, tanto em inglês como em espanhol, no site público do ensaio TODAY (portal.bsc.gwu.edu/web/today). Também foram modificados e disponibilizados pela *American Diabetes Association* sob a forma de um programa intitulado *Be Healthy TODAY; Be Healthy for Life* (Sê saudável HOJE; sê saudável para a vida) (<http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/parents-and-kids/children-and-type-2/>). As estratégias específicas e as questões a considerar ao educar os grupos indígenas foram descritas nas recentes orientações australiana-asiáticas para os jovens com DM2, e incluem o envolvimento dos jovens/famílias/comunidades, considerações linguísticas, a utilização de uma abordagem para a família como um todo, e abordam a saúde psicossocial, a segurança alimentar e o bem-estar social.⁷⁹ Ver também as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 6, Educação sobre a Diabetes em crianças e adolescentes. Os cuidadores devem reconhecer que a incerteza inicial no diagnóstico do tipo de diabetes em alguns jovens pode ser confusa e provocar ansiedade para o jovem e para a família. A ansiedade pode ser minimizada, enfatizando a importância de normalizar a glicemia usando qualquer terapêutica apropriada às circunstâncias metabólicas do indivíduo específico, independentemente do eventual “tipo” de diabetes.

5.1.1 Dieta

A modificação da dieta nos jovens com DM2 deve focar-se na educação

dos jovens e das suas famílias (e se possível, a família alargada). A eliminação dos refrigerantes e sucos adoçados com açúcar deve ser enfatizada. A eliminação completa destas bebidas e a sua substituição por água e outras bebidas sem calorias pode resultar numa perda de peso substancial. Os adoçantes não-nutritivos (ANN) aprovados pela FDA, podem ajudar os jovens a limitarem a ingestão de hidratos de carbono e calorias,¹¹⁰ mas não existem provas de que os ANN possam fornecer uma redução mantida do peso ou resistência à insulina. Outras alterações incluem a eliminação da ingestão de alimentos elaborados a partir de açúcares refinados simples e xarope de milho com elevado teor de frutose, e uma ênfase na diminuição dos tamanhos das porções e um aumento da ingestão de vegetais. Um estudo concluiu que uma dieta muito baixa em calorias estava associada à perda de peso e à eliminação da terapêutica com insulina num pequeno número de jovens com DM2.¹¹¹ Atualmente não existem dados que suportem a utilização de uma dieta muito baixa em calorias, com baixo teor de hidratos de carbono, cetônica (keto) ou o jejum intermitente na DM2 juvenil.

As famílias também deviam ser ensinadas a interpretar os rótulos dos alimentos. O objetivo deve ser enfatizar as práticas saudáveis dos pais relativamente à dieta e à atividade promovendo a modelação parental de hábitos alimentares saudáveis, enquanto evitando uma ingestão alimentar demasiado restrita. A promoção das refeições realizadas em horários fixos, no mesmo lugar, preferivelmente em família, e sem atividades simultâneas (televisão, computador, estudo), e a minimização dos lanches frequentes também ajuda.

É necessário o envolvimento de um nutricionista/dietista com conhecimento e experiência na gestão nutricional de jovens com diabetes. É desejável um nutricionista/dietista com experiência no que diz respeito às características únicas dos jovens com DM2. A família deve ser encorajada a introduzir alterações na dieta, consistentes com as recomendações de alimentação saudável, incluindo aconselhamento individualizado para a redução do peso, redução da ingestão de hidratos de carbono, de gordura total e gordura saturada, o aumento da ingestão de fibras e da atividade física. São fornecidas recomendações adicionais relacionadas com a dieta nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 10, Gestão nutricional em crianças e adolescentes com diabetes.

5.1.2 Atividade física

O exercício é uma parte importante do plano de gestão da diabetes. O exercício regular melhora os níveis de glicose sanguínea, reduz os fatores de risco cardiovascular, contribui para a perda de peso e melhora o bem-estar.^{112,113} Os jovens com DM2, tal como todas as crianças, devem ser estimulados a praticar pelo menos 60 minutos de atividade física moderada a vigorosa diariamente, com treino de fortalecimento muscular e ósseo, pelo menos 3 dias por semana; isto pode ser completado em vários segmentos mais curtos. Para cada jovem e família devem ser desenvolvidas prescrições de exercício físico específicas, negociadas, agradáveis e atingíveis, sensíveis aos recursos e ambiente familiares. Deve ser identificado um membro da família ou amigo que esteja disponível para participar na atividade física com o jovem. Promover a atividade física como um evento familiar, incluindo esforços diários para ser fisicamente mais ativo, tais como usar as escadas em vez dos elevadores, caminhar ou ir de bicicleta para a escola e fazer

compras, e fazer trabalhos em casa e no quintal também pode ajudar. A eficácia do exercício e da modificação do estilo de vida na DM2 juvenil podem ser inferiores ao esperado e a falha na melhoria da boa forma física, dos níveis de HbA1c ou do peso pode ter uma base fisiológica.¹¹⁴

As recomendações para os jovens também devem incluir a limitação do tempo de sedentarismo, incluindo assistir televisão, praticar atividades relacionadas com o computador, trocar mensagens de texto e videogames, para menos de 2 horas diárias.¹¹⁵ A utilização de entretenimento e dispositivos de comunicação eletrônicos, tais como videogames, computadores e telefones inteligentes, está associada a uma diminuição da duração do sono, excesso de peso corporal, menor qualidade da dieta e níveis mais baixos de atividade física.¹¹⁵⁻¹¹⁷ São fornecidas recomendações específicas nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 14, Exercício em crianças e adolescentes com diabetes.

5.1.3 Sono

O tempo de sono, a sua duração e qualidade devem ser discutidos com os jovens e as suas famílias.^{117,118} Deve ser aconselhado um tempo de sono adequado de acordo com a idade, de 9 a 11 horas para as crianças entre os 5 e os 13 anos de idade e 8 a 10 horas para os adolescentes entre os 14 e os 17 anos.⁷⁹

5.1.4 Fumo e bebidas alcoólicas

Ao mesmo tempo que o fumo do cigarro é prejudicial a todos os jovens, no caso dos jovens com necessidades de cuidados de saúde especiais são especialmente vulneráveis às consequências negativas do tabaco para a saúde, como resultado do seu estado de saúde comprometido e da doença, bem como das complicações relacionadas com o tratamento.¹¹⁹ É necessária investigação adicional para desenvolver e examinar a eficácia das intervenções, especificamente direcionadas ao uso do tabaco entre os jovens com DM2 em contextos dos cuidados de saúde. Em cada visita, deve perguntar-se aos jovens se são fumantes, se fumam cigarro eletrônico ou se usam outras drogas recreativas, e aconselhamos-nos contra iniciarem o seu consumo e acerca da importância de cessarem o mesmo, e serem-lhes fornecidos os recursos para os apoiar. De modo semelhante, os efeitos prejudiciais do mau uso das bebidas alcoólicas no contexto da diabetes e do risco de contraírem a doença do fígado gordo, bem como de hipoglicemia, devem ser discutidos em cada visita.

5.1.5 Monitorização e objetivos de glicemia (cf. 2.4)

A AMGC deve ser individualizada e incluir uma combinação de determinações de glicose em jejum e pós-prandial, com uma frequência baseada no(s) medicamento(s) usado(s), no valor da HbA1c, e nos recursos disponíveis. Ao contrário do que se passa na DM1, a evidência de que AMGC tem um impacto sobre o controle glicêmico nos indivíduos com DM2 é limitada. O potencial benefício vs. o custo da monitorização contínua da glicose nesta população também continua a estar pouco claro.

5.1.6 Terapêutica farmacológica

Os objetivos da terapêutica na DM2 juvenil são melhorar a glicemia, prevenir as complicações agudas e crônicas, prevenir a descompensação metabólica, melhorar a sensibilidade à insulina, melhorar a secreção de

insulina endógena e fisiológica do glucagon e da incretina, se possível; e fornecer insulina exógena quando necessário, ao mesmo tempo que se reduz o fardo da gestão da doença crônica. Além disso, a escolha da abordagem terapêutica deve considerar as preferências individuais, a via de administração, os potenciais efeitos secundários e o impacto das comorbilidades e do risco cardiovascular. Enquanto muitos agentes anti hiperglicêmicos se encontram aprovados para o uso em adultos, até recentemente a terapêutica dos jovens estava limitada à metformina na maioria dos países e às sulfonilureias em alguns. No entanto, um número crescente de ensaios clínicos com agentes farmacológicos na DM2 juvenil já terminaram ou estão perto de serem completados, o que resulta na disponibilidade de mais dados de eficácia e na aprovação regulamentar de dois agonistas do GLP-1. Todos os agentes farmacológicos disponíveis estão descritos adiante, na **Tabela 4**, reconhecendo que alguns jovens podem beneficiar do seu uso fora das indicações aprovadas. No entanto, os novos agentes farmacológicos são geralmente mais caros do que as terapias estabelecidas e, salvo raras exceções, a evidência da sua eficácia e segurança nos jovens continua a ser limitada.

5.2 Farmacoterapia

5.2.1 Tratamento inicial

Figura 1. O tratamento inicial dos jovens com DM2 deve incluir metformina e/ou insulina, isoladamente ou em combinação, determinada pelos sintomas, gravidade da hipoglicemia e presença ou ausência de cetose/CAD. Tal como acontece na DM1, o estado dos jovens com sintomas, particularmente vômitos, pode deteriorar-se rapidamente pelo que precisam de avaliação e tratamento urgentes. Como parte da avaliação inicial e do tratamento em todos os jovens para os quais o diagnóstico de DM2 é considerado, deve ser obtido um teste aos autoanticorpos antiilhotas.

No caso dos jovens com glicemia estável, definida como um valor de HbA1c <8,5% (69 mmol/mol), a metformina é o tratamento de escolha, combinado com alterações para um estilo de vida saudável.¹⁰³ Nos jovens com cetose/cetonúria/CAD ou HbA1c ≥8,5% (69 mmol/mol) inicialmente será necessária insulina. Existem vários regimes insulínicos eficazes, mas a administração de insulina basal de ação intermédia ou prolongada uma vez por dia (iniciando com uma dose de 0,25-0,5 unidades/kg) é frequentemente eficaz para atingir um controlo metabólico, ao mesmo tempo que minimiza o fardo. O principal efeito adverso da insulina é o aumento de peso. O risco de hipoglicemia também deve ser considerado, mas é incomum. A metformina deve ser iniciada ao mesmo tempo e a dose titulada, a não ser que exista acidose. A transição para a metformina isoladamente pode normalmente ser conseguida após 2 a 6 semanas, diminuindo a dose de insulina em 30 a 50% de cada vez que a dose de metformina é aumentada, com o objetivo de eliminar a terapêutica insulínica se isto puder ser atingido sem perda do controlo glicêmico. Dados do estudo TODAY indicam que 90% dos jovens com DM2 podem fazer o desmame da insulina com sucesso e serem tratados com metformina isoladamente atingindo os valores glicêmicos alvo.^{103, 104}

5.2.2 Terapêutica subsequente (3 meses ou mais após o diagnóstico)

O objetivo do tratamento inicial deve ser atingir uma HbA1c inferior

a 7,0% (53 mmol/mol).¹²⁰ Em algumas situações, é apropriado um objetivo de <6,5% (48 mmol/mol)¹²¹ se este puder ser atingido sem hipoglicemia, o que é verdade para a maioria dos jovens com DM2. É mais provável que se atinja um controle glicêmico a longo prazo quando a terapêutica é intensificada conforme a necessidade de modo a manter os objetivos de HbA1c (tratamento-com-objetivo) do que esperando que a HbA1c aumente antes de intensificar a terapêutica (tratamento-para-alterar).¹²² Se os objetivos de HbA1c de <7,0% (53 mmol/mol) (objetivo da ADA) ou <6,5% (48 mmol/mol) não forem atingidos, sendo este último apoiado pelos dados do estudo TODAY durante 4 meses com metformina em monoterapia,¹²¹ deve ser considerada a adição de um segundo agente farmacológico. **Figura 1 e Tabela 4.** A escolha de um segundo agente farmacológico deve considerar o grau de diminuição da glicose necessário, o mecanismo de ação, o custo e a comparticipação, a aprovação regulamentar, a via de administração, a posologia, a perda de peso esperada, os efeitos secundários e o impacto das comorbilidades e complicações. Com valores de HbA1c mais elevados (**Figura 1**), o início ou reinício da insulina basal é a opção preferível. A dose inicial de insulina basal é de 0,25-0,5 unidades/kg, e a dose é titulada com base nos resultados da AMGC. Se o objetivo glicêmico não for atingido com uma combinação de metformina e insulina basal numa dose de até 1,5 unidades/kg/dia, deve considerar-se iniciar insulina prandial, com titulação de modo a atingir um objetivo de HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) ou <6,5% (48mmol/mol) desde que o jovem não entre em hipoglicemia.

5.2.3 Considerações adicionais no tratamento

Os medicamentos para a DM2 juvenil devem ser iniciados em colaboração com um endocrinologista pediátrico. Em cada visita deve ser avaliado o padrão de medicação, especialmente antes de adicionar medicamentos adicionais. A capacidade de compra dos medicamentos também deve ser considerada. Se ocorrerem efeitos secundários dos medicamentos, é aceitável fazer uma redução da dose para a dose mais alta tolerada.

Metformina

- Estudos recentes em adultos indicam um aumento da prevalência da deficiência de vitamina B12 nos adultos que tomam metformina, mas não foram reportados quaisquer casos de deficiência de vitamina B12 no estudo TODAY.¹⁴⁴ A monitorização periódica dos níveis séricos de vitamina B12 deve ser considerada, especialmente em crianças que seguem dietas vegetarianas.
- Efeitos secundários gastrointestinais são o principal fator limitador ao uso de metformina, mesmo nas formulações de liberação prolongada.

Agonistas dos receptores do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1)

- A eficácia do uso diário do agonista do GLP-1 liraglutida na DM2 juvenil foi estudada no ensaio clínico Ellipse,¹²⁷ que demonstrou uma redução da HbA1c após retirada do placebo de 1% e 1,5% às 26 e 52 semanas, respetivamente. Esta redução glicêmica foi acompanhada de uma pequena descida nos z-scores de IMC. A

liraglutida (Victoza 0,6-1,8 mg por dia) recebeu em seguida a aprovação pela FDA para ser usada em jovens entre os 12 e os 17 anos de idade.

- A dose mais elevada de liraglutida (Saxenda 3 mg por dia) foi aprovada para ser usada em jovens >12 anos de idade para a perda de peso.
- Recentemente, a exenatida de libertação prolongada (Bydureon BCise 2 mg) foi aprovada na apresentação de 1 injeção semanal para jovens entre os 10 e os 17 anos de idade com base nos dados do estudo BCB114 que demonstrou superioridade comparativamente a placebo na redução da HbA1c, com uma diferença entre grupos de 0,85 pontos percentuais ($p=0,012$).¹²⁸
- Um ensaio clínico com outro agonista dos receptores de GLP-1 (dulaglutida) numa dose semanal de 0,75 mg ou 1,5 mg, demonstrou superioridade comparativamente a placebo na melhoria do controle glicêmico. A redução da A1c foi de -0,6 pontos percentuais no grupo a fazer 0,75 mg e de -0,9 pontos percentuais no grupo que administra 1,5 mg, $p<0,001$ para ambas as comparações vs. placebo e irá provavelmente resultar na aprovação pela FDA de outro agonista dos receptores de GLP-1.
- Desconhece-se se as reduções a longo prazo nos eventos cardiovasculares e renais com os agonistas dos receptores de GLP-1 também serão observadas nos jovens, mas a elevada prevalência e a rápida acumulação de comorbilidades e complicações na DM2 juvenil fazem com que valha a pena considerar o potencial impacto destes agentes farmacológicos ao escolher terapêuticas adicionais (**Tabela 4**).

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2)

- O uso dos inibidores do SGLT2 em adultos está associado a uma redução da HbA1c perto da observada com a metformina.¹²² Estudos iniciais com dapagliflozina apresentaram uma diminuição de 1,1% na A1c nos indivíduos que reportaram um uso consistente da medicação, comparativamente a placebo.¹³⁵

Tiazolidinedionas (TZD)

- No estudo TODAY, as taxas de insucesso terapêutico foram menores no grupo a receber metformina mais rosiglitazona (38,6%) vs. metformina isoladamente (51,7%) vs. metformina mais alterações no estilo de vida (46,6%).¹⁴⁵ Assim, a associação de rosiglitazona à metformina diminuiu o risco de progressão para a necessidade de insulina em 23%.
- Não foram identificados efeitos secundários significativos nos indivíduos tratados com rosiglitazona e este agente farmacológico podia ser útil nos jovens, dada a sua resistência marcada à insulina e função cardíaca normal, particularmente quando a metformina não é tolerada.
- A pioglitazona é a TZD de escolha preferencial devido a menos efeitos secundários cardiovasculares de um modo geral em adultos, comparativamente à rosiglitazona.
- O maior risco de aumento de peso, especialmente se usado em combinação com insulina, pode ser um fator limitador à utilização de uma TZD.

Tabela 4: Medicamentos anti hiperglicêmicos não-insulínicos para o tratamento da DM2.

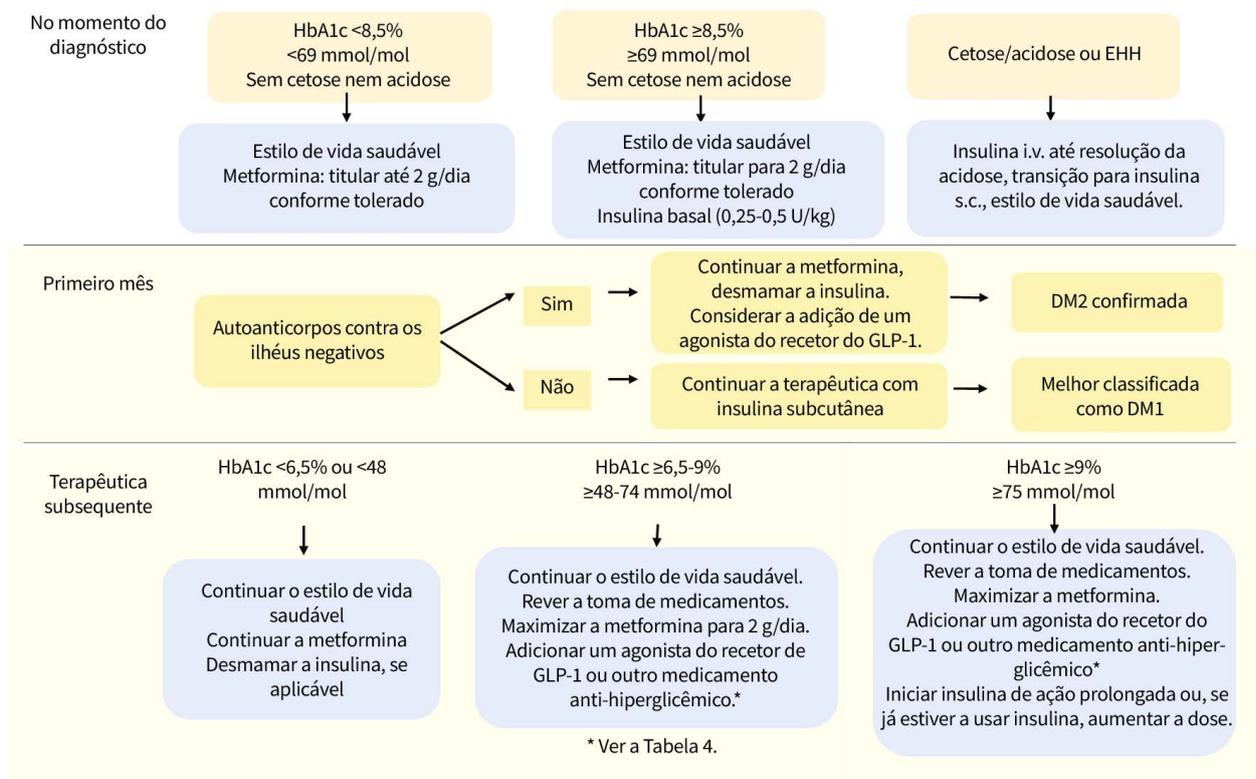
Medicamentos	Mecanismo de ação	Benefícios	Efeitos adversos	Nomes e dosagem	Considerações especiais	Porcentagem de redução da HbA1c*
Medicamentos aprovados nos jovens						
Biguanidas (metformina)	Atua através da AMPK no fígado, músculos e gordura. Reduz a produção de glicose hepática diminuindo a gliconeogênese e estimulando a absorção periférica da glicose.	Oral. Sem risco de hipoglicemia. Efeito inicial anorético e pode promover uma perda de peso limitada.	Dor abdominal transitória, diarreia, náuseas. Efeitos atenuados com a formulação de liberação prolongada. Acidose láctica raramente reportada.	Inicia com 500-1000 mg diários durante 7 dias. Titulação em incrementos de 500 mg a cada 1-2 semanas, dependendo da tolerabilidade, até à dose máxima tolerada ou 1000 mg BID ou 850 mg TID da preparação padrão de metformina ou 2.000 mg uma vez por dia de metformina de liberação prolongada. Formulação líquida disponível. As formulações-padrão podem ser esmagadas. Tomar a metformina com alimentos.	Evitar a utilização na CAD, se a TFG <30 ml/min, na insuficiência cardíaca ou respiratória, ou se usar materiais radiológicos de contraste. Precaução na doença gastrointestinal por risco de desidratação. ¹²⁰ A metformina pode neutralizar anomalias ovulatórias nas meninas com SOP e aumentar o risco de gravidez. ¹²³	1-2%
Agonistas dos receptores do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1)	O GLP-1 é secretado pelas células-L do intestino delgado em resposta aos alimentos, aumentando a secreção de insulina proporcional às concentrações de glicose sanguínea, suprimindo o glucagon, prolongando o esvaziamento gástrico, e promovendo a saciedade.	Ensaio clínicos conduzidos com administração subcutânea em adultos evidenciaram uma redução da GP em jejum e da GP pós-prandial, perda de peso, HbA1c mais baixa e uma redução de eventos cardiovasculares e renais e mortalidade. ¹²⁴⁻¹²⁶ Formulação oral aprovada em adultos.	Náuseas, vômitos, diarreia e tonturas pouco frequentes, dores de cabeça e dispepsia inicialmente. Hiperplasia das células C e risco de carcinoma da tireóide nos indivíduos com NEM.	As formulações pediátricas atualmente aprovadas são administradas sob a forma de injeções subcutâneas, uma vez por dia ou por semana. Liraglutida (Victoza 0,6-1,8 mg diários s.c.). Iniciar com doses mais baixas e aumentar para a dose máxima tolerada. Exenatida de liberação prolongada, 2 mg injeção s.c. uma vez por semana. Dulaglutida s.c. uma vez por semana, ensaio em crianças em curso (NCT02963766).	Descontinuar em caso de suspeita de pancreatite. Não usar em combinação com um inibidor da DPP-4. Risco de hipoglicemia quando usado em combinação com insulina (ver informação do produto).	0,5-0,8% O estudo Ellipse demonstrou que o grupo em uso da liraglutida apresentou uma redução de 1% e 1,5% da HbA1c nas semanas 26 e 52, respectivamente. ¹²⁷ Exenatida (Bydureon) 2 mg uma vez por semana diminuiu a A1c de 0,85% comparativamente a placebo. ¹²⁸

Medicamentos atualmente não aprovados nos jovens						
Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2)	Inibe a reabsorção renal tubular da glicose, conduzindo a um aumento da perda de glicose urinária, uma redução da glicose sérica, e perda de peso.	Oral. Perda de peso, redução da TA, melhoria da função renal, e resultados cardiovasculares em adultos. ¹²⁹⁻¹³²	Aumento da prevalência de infecções genitourinárias, particularmente entre as mulheres e entre os homens não circuncidados. ¹³³ Risco de cetoacidose diabética euglicémica. ¹³⁴ Precaução nos jovens com episódios anteriores de CAD.	Canagliflozina 100-300 mg/dia. Empagliflozina 10-25 mg/dia. Dapagliflozina 10 mg/dia. Ertugliflozina 15 mg/dia. Synjardy, uma associação de empagliflozina e metformina. Canagliflozina, ensaio em crianças em curso (NCT03170518).	Considerar a descontinuação prévia a procedimentos cirúrgicos de modo a evitar potencial CAD. Risco de depleção de volêmia. Risco de hipoglicemia quando usado em combinação com insulina (ver informação do produto).	1-2%. A utilização de dapagliflozina nos jovens com DM2 não apresentou benefícios relativamente à metformina ± insulina; apesar de a subanálise ter apresentado uma diminuição de 1,1% na A1c dos jovens que reportaram o seu uso consistente. ¹³⁵
Tiazolidinedionas (TZD)	Ligam-se aos receptores nucleares PPAR- γ , receptores esteroides órfãos abundantes ubíquos dos adipócitos. Aumentam a sensibilidade à insulina nos tecidos muscular, adiposo e hepático, com um efeito superior ao das biguanidas sobre a absorção da glicose muscular.	Oral. Aumentam a sensibilidade à insulina nos tecidos muscular, adiposo e hepático.	Aumento de peso, anemia, retenção de líquidos (incluindo insuficiência cardíaca congestiva, quando usado em associação com a insulina. ^{136,137} Possível associação a câncer de bexiga e risco de fratura em mulheres. ¹³⁸	Pioglitazona: 15 mg, pode ser aumentada para 30 mg/dia. Dose de 45 mg/dia disponível, mas com benefício adicional limitado e mais efeitos secundários.	Pode ser útil nos jovens devido à sua resistência grave à insulina e função cardíaca normal, particularmente quando a metformina não é tolerada. Não foi observada toxicidade hepática com as TZDs mais recentes; pode trazer benefícios na EHNA. ¹³⁹	0,5-1,3%.

Inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (DPP-IV)	Inibe a enzima que degrada o GLP-1, resultando em concentrações mais elevadas de GLP-1.	Oral. Reduz a GS em jejum e a GS pós-prandial. Ao contrário dos agonistas do GLP-1 não produz efeitos sobre o esvaziamento gástrico, a saciedade ou a perda de peso.	Infecções respiratórias altas, nasofaringite.	Sitagliptina 100 mg/dia. Alogliptina 25 mg/dia. Saxagliptina 5 mg/dia. Linagliptina 5 mg/dia.	Não devem ser usados em associação com os agonistas do GLP-1.	0,5% O uso da sitagliptina nos jovens com DM2 não apresentou benefícios relativamente à metformina em monoterapia. ^{1,40}
Inibidores da α-glucosidase (acarbose, miglitol)	Reduzem a absorção dos hidratos de carbono no intestino delgado superior inibindo a degradação dos oligossacarídeos, atrasando assim a absorção no intestino delgado inferior.	Oral. Reduzem a elevação da glicose pós-prandial.	Flatulência. Diarreia. Dores abdominais.	Devem ser administrados com as refeições. Acarbose 25-100 mg três vezes por dia. Miglitol 100 mg três vezes por dia.	Particularmente famosos nos países em que os hidratos de carbono constituem uma parte substancial da dieta. ¹⁴¹	0,5-1%.
Sulfonilureias e meglitinidas	As sulfonilureias ligam-se aos receptores do complexo dos canais de potássio/ATP, fazendo com que os canais de potássio se fechem, resultando na secreção de insulina. As meglitinidas ligam-se num ponto separado das sulfonilureias no complexo dos canais de potássio/ATP.	Oral. Anti-hiperglicêmicas.	Hipoglicemia ligeira ou grave. Aumento de peso. Podem acelerar a perda da função das células β . ¹⁴²	As meglitinidas são prescritas para um rápido aumento da secreção de insulina antes das refeições. ¹³⁶ 1 mg tomado uma vez por dia no jejum ou na primeira refeição principal do dia. Dose máx. de 8 mg.	Particularmente famosos nos países em que os hidratos de carbono constituem uma parte substancial da dieta. ¹⁴¹	1,5-2%. Um único ensaio clínico pediátrico com uma sulfonilureia (glimepirida) demonstrou eficácia não superior à metformina e maior aumento de peso e hipoglicemia. ¹⁴³

* Indica a percentagem de diminuição da HbA1c nos estudos em adultos, a não ser que especificado na tabela.

Figura 1. Manejo da DM2 nos jovens. Inclui a gestão inicial e a terapêutica subsequente. Adaptado da declaração de posicionamento da ADA *Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes* (avaliação e gestão da diabetes tipo 2 juvenil). GLP-1, peptídeo semelhante a glucagon¹



5.2.4 Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica devia ser considerada nos jovens com comorbidades relacionadas com a obesidade, incluindo a DM2, particularmente quando a terapêutica médica isoladamente não teve sucesso. Um grande consórcio americano de centros de cirurgia bariátrica pediátrica comparou os seus resultados com os de indivíduos semelhantes, tratados com terapêutica médica no estudo TODAY e demonstraram uma redução maior e mais mantida da HbA1c com a cirurgia e uma melhoria/normalização de outras comorbidades (dislipidemia, HTN, doença renal) em quase todos os jovens.^{146,147} Ainda estão em falta dados de longo prazo pós-cirurgia bariátrica (>10-15 anos) no que diz respeito a reoperações, complicações, saúde óssea e deficiências nutricionais. Atualmente, a cirurgia metabólica é considerada nos jovens pós-puberdade com DM2 e IMC ≥35 kg/m² que têm glicemia descontrolada e/ou comorbidades apesar do estilo de vida e do tratamento farmacológico. A cirurgia metabólica apenas deve ser efetuada em centros de excelência com uma equipa de apoio treinada e com experiência cirúrgica, nutricional, comportamental e médica, e com um programa de coleta dos dados dos resultados. Adicionalmente, o adolescente deve poder fornecer o seu consentimento informado, isto é, assinar em como compreendeu o procedimento no seu todo, os riscos/benefícios e a necessidade de um acompanhamento a longo prazo.

5.3 Cenário dos cuidados

Até recentemente, a educação sobre a diabetes e os cuidados com a diabetes eram largamente prestados presencialmente e a telemedicina

era menos usada devido à falta de equipamento, infraestruturas e participações dos pagamentos.^{148,149} Em 2020, a pandemia de COVID-19 trouxe a telemedicina para a ribalta dos cuidados médicos incluindo a educação sobre a diabetes. A telemedicina foi definida como o uso de quaisquer técnicas de telecomunicações para o fornecimento de cuidados de saúde, utilizadas por qualquer profissional de cuidados de saúde e apareceu como um modo de os jovens procurarem cuidados de modo seguro enquanto mantinham o distanciamento social e minimizavam o risco de transmissão do vírus.¹⁵⁰ Num estudo de revisão curto que incluiu adultos com DM2 ou DM1, mulheres com diabetes na gravidez e jovens com DM1, os cuidados de telessaúde virtuais para a gestão glicémica obtiveram resultados de HbA1c semelhantes ou superiores comparativamente aos cuidados habituais, particularmente em adultos com DM2 ao longo do um período mediano de acompanhamento de 9 meses. Até o momento, não existem estudos publicados com avaliação de resultados de telessaúde ou telemonitorização em jovens com DM2. Um estudo concluiu que os kits para colheita de sangue capilar adequados para a utilização no domicílio forneciam resultados de HbA1c semelhantes aos obtidos a partir de amostras de sangue venoso,¹⁵¹ fornecendo uma alternativa aos testes na clínica. No seguimento da pandemia de COVID-19, é provável que a telessaúde venha a ser permanentemente integrada na prática. Os fornecedores de cuidados de saúde precisam de ter em consideração os benefícios e barreiras reportados relativamente à telessaúde nos jovens com DM2. Ver a **Tabela 5**.

Tabela 5. Benefícios e barreiras à telessaúde e à telemonitorização em jovens com DM2.

Benefícios	Barreiras
A telessaúde evita os custos, o tempo e o inconveniente da viagem e do estacionamento, ajudando a minimizar o tempo passado fora do trabalho e/ou da escola. ¹⁵⁰	Falta de infraestrutura institucional apropriada, apoio tecnológico e participação consistente.
A satisfação individual, da família e do prestador de cuidados de saúde pode ser elevada. ^{152,153}	Falta de rede para o uso de Internet ou celular, ou inexperiência com a tecnologia.
Os serviços de telessaúde, combinados com a tecnologia avançada da diabetes, oferecem alternativas práticas, convenientes e eficazes em termos de custo às visitas trimestrais personalizadas, conforme demonstrado na DM1 pediátrica. ¹⁰⁹	Barreira da língua/cultura e falta de serviços de intérprete para os falantes de línguas estrangeiras.
Em alguns jovens, a telessaúde pode diminuir a ansiedade, uma vez que são observados no seu ambiente familiar em casa. ¹⁴⁸	Limitações ao carregamento dos dados de monitorização da glicose e da HbA1c em ponto de atendimento, ao exame físico, pesagem e monitorização da TA. ^{152,154}

6. COMORBILIDADES E COMPLICAÇÕES

Tabela 6. Recomendações para o rastreio de comorbilidades/complicações, determinantes sociais de saúde e comportamentos de alto risco.

Comorbilidade/complicação	Intervalos do rastreio	Componentes do rastreio
Hipertensão	No diagnóstico da diabetes e depois a cada consulta relacionada com a diabetes.	Determinação da TA utilizando uma braçadeira de tamanho apropriado.
Dislipidemia	Anualmente, a começar no diagnóstico da diabetes (idealmente após atingir o controlo glicémico ou até 3 meses após o diagnóstico).	Lipidograma em jejum.
Nefropatia	Anualmente, a começar no diagnóstico da diabetes.	Taxa de albumina/creatinina.
EHNA	Anualmente, a começar no diagnóstico da diabetes.	ALT, AST.
AOS	Anualmente, a começar no diagnóstico da diabetes.	Sintomas: roncos, qualidade do sono, apneia, dores de cabeça matinais, sonolência durante o dia
SOP	Anualmente (a não ser que ocorram irregularidades menstruais) a começar no diagnóstico da diabetes, em meninas na puberdade.	História do ciclo menstrual e evidência de hiperandrogenismo
Retinopatia	Anualmente, a começar no diagnóstico da diabetes.	Exame completo do olho com pupilas dilatadas ou fotografia da retina.
Neuropatia	Anualmente, a começar no diagnóstico da diabetes.	Sintomas de dormência, dor, câibras e parestesia, e testes sensoriais de vibração, toque ligeiro e reflexos do tornozelo.
Saúde psicossocial	No diagnóstico da diabetes e depois a cada consulta relacionada com a diabetes.	Sintomas de depressão e transtornos alimentares; usar questionários de rastreio validados ou referenciar para outras avaliações.
Determinantes sociais de saúde	No diagnóstico da diabetes e depois a cada consulta relacionada com a diabetes.	Avaliação da segurança da alimentação, preocupações financeiras, apoio social/escolar e comunitário.
Fumo, fumo de cigarro eletrónico, consumo de drogas e bebidas alcoólicas	No diagnóstico da diabetes e depois a cada consulta relacionada com a diabetes.	Avaliação da história clínica.
Planeamento familiar	No diagnóstico da diabetes e depois a cada consulta relacionada com a diabetes.	História da atividade sexual.

6.1. Hipertensão

A HTE está associada a uma disfunção do endotélio, um enrijecimento arterial, hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica nos jovens com risco de, ou afetados pela DM2.¹⁵⁵⁻¹⁵⁹ Dos 699 jovens americanos incluídos no estudo TODAY, a prevalência de HTE no início era de 11,6% e esta aumentou para 67,5% após 12 anos de acompanhamento.^{160,161} De modo semelhante, o estudo *SEARCH for Diabetes in Youth* revelou HTE em 27% (95% IC 18-36) dos jovens com DM2 que tinham diabetes há 1,5 ano¹⁶² com incidência de HTE desenvolvendo-se em mais 35,6% no acompanhamento em 7 anos.¹⁶³ Através da monitorização da TA em ambulatório, foi detectada HTE em 49,3% dos jovens canadenses com DM2.¹⁶⁴ A prevalência de HTE ajustada para a idade em jovens adultos com DM2 no estudo *SEARCH* foi duas vezes superior (21,6%, 95% IC 17-1-26,9) comparativamente aos jovens com DM1 (10,1%, 95% IC 8,6-11,9).¹⁶⁵ Foram associadas taxas mais elevadas de HTE nos jovens com DM2 ao sexo masculino, a um IMC mais elevado e a uma idade mais avançada. No estudo TODAY, os indivíduos do sexo masculino apresentaram um risco 87% superior de desenvolverem HTE comparativamente ao sexo feminino.¹⁶⁰ De um modo geral, os medicamentos de redução da TA têm historicamente sido subutilizados nos jovens com DM2^{166,167} apesar de os ensaios

clínicos randomizados controlados em adultos terem demonstrado inequivocamente que baixar a TA reduz as complicações micro e macrovasculares e a mortalidade.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

Nos jovens com idade <13 anos, os valores de TA devem ser comparados aos valores de referência para a idade, sexo e altura dos jovens com peso normal.¹⁷¹ **Tabela 7.** Nos jovens ≥13 anos, pode ser usada uma classificação da TA simplificada, independentemente do sexo e da altura. A HTE deve ser confirmada em duas visitas adicionais. A gestão inicial deve incluir alterações na dieta consistentes com a dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)*. **Tabela 8.** O tratamento farmacológico inicial deve ser em monoterapia, com um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), ou um bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA) e a dose aumentada de modo a atingir uma TA dentro dos valores normais.¹⁷²⁻¹⁷⁴

A utilização dos inibidores da ECA ou dos BRA em meninas adolescentes sexualmente ativas deve ser cuidadosamente considerada e os riscos explicitamente discutidos, uma vez que estes medicamentos são potencialmente teratogênicos e não aprovados na gravidez. A avaliação da TA não respondedora à terapêutica médica inicial deve incluir uma avaliação das causas secundárias da HTE.¹⁷²

Tabela 7: Classificação e gestão da TA nos jovens com diabetes tipo 2.

Diagnóstico	Idade <13 anos (tabelas de TA por idade, sexo e altura)	Idade ≥13 anos	Tratamento inicial	Tratamento subsequente
Normal	< percentil 90	<120/80 mmHg	Estilo de vida saudável. Monitorização da TA a cada visita.	Estilo de vida saudável Monitorização da TA a cada visita
TA elevada ou pré-hipertensão	≥ percentil 90 ou 120/80 mmHg (o que for mais baixo) a < percentil 95	120/<80 a 129/<80 mmHg	Perda de peso, controle do sal na dieta para <2300 mg por dia	Se mantida após 6 meses, <i>considerar</i> a terapêutica farmacológica.
HTE de estadio 1	≥ percentil 95 ou 130/80 a < percentil 95 + 12 mmHg ou 139/89 mmHg (o que for mais baixo)	130/80 a 139/89 mmHg	[consistente com a dieta <i>Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)</i>], e aumento da atividade física.	Se mantida após 6 meses, <i>iniciar</i> IECA ou BRA.
HTE de estadio 2	≥ percentil 95 + 12 mmHg ou ≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg	Tabela 8	Avaliar as causas secundárias de HTE e iniciar a terapêutica farmacológica, uma vez confirmadas.

Tabela 8: Recomendações da dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)*.

Grupo alimentar	Número de porções por dia
Frutas e vegetais	4-5
Laticínios magros	≥2
Grãos completos	6
Peixe, aves, e carnes vermelhas magras	≤2
Leguminosas e frutos secos	1
Óleos e gorduras	2-3
Açúcares e doces (incluindo refrigerantes açucarados)	≤1
Sal alimentar	<2300 mg por dia

6.2. Dislipidemia

O padrão típico da dislipidemia nos jovens com DM2 caracteriza-se por elevadas concentrações de TG no plasma, C-HDL baixo e um aumento da concentração das subclasses LDL pequenas e densas aterogênicas.¹⁷⁵ Isto ocorre secundariamente à resistência adiposa à insulina, resultando num aumento da liberação dos ácidos graxos livres, com um influxo para o fígado, que resulta na produção exagerada de lipoproteínas ricas em TG. Uma dieta rica em gorduras saturadas e hidratos de carbono vai exacerbar a dislipidemia na DM2.

No ensaio clínico TODAY, 79,8% dos jovens com DM2 apresentavam um baixo valor de C-HDL e 10,2% apresentavam TG elevados poucos meses após o diagnóstico de DM2.¹⁷⁶ Os valores de C-LDL elevados, definidos como >130 mg/dl (3,4 mmol/l) ou a utilização de medicação redutora de lipídios, subiram de 4,5% dos valores iniciais para 10,7% ao longo de 36 meses no ensaio.¹⁷⁷ No acompanhamento de longo prazo do grupo, quando a duração da diabetes estava nos 13,3±1,8 anos, 51,6% apresentava dislipidemia.¹⁶¹ As taxas de dislipidemia são superiores na DM2 comparativamente à DM1, apesar de uma duração mais curta da diabetes. Foram observados valores elevados de C-LDL e TG em 8,6% e 50,0% dos jovens canadenses com DM2 e uma duração média da diabetes de 2,3 anos, comparativamente a 3,5% e 7,5% dos jovens com DM1 que tinham diabetes há 7,2 anos.¹⁶⁴ No estudo SEARCH também foi observada uma maior prevalência de TG elevados, apoB e subclasses LDL pequenas e densas nos jovens com DM2 comparativamente aos jovens com DM1, com um agravamento continuado ao longo do tempo nos jovens com DM2.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ As taxas mais elevadas de dislipidemia e complicações relacionadas com a diabetes pelos jovens adultos¹⁶⁵ são a razão primária para que os limites de tratamento de C-LDL nos jovens com DM2 sejam mais rígidos comparativamente à DM1.

Não foram conduzidos ensaios clínicos focados na redução de lipídios na DM2 juvenil. No entanto, num estudo multinacional em jovens com DM1 (idades entre os 10 e os 16 anos) o uso de estatinas durante pelo menos 2 anos foi associado a reduções no C-LDL total e nas concentrações de TG.¹⁸² A terapêutica com insulina e metformina combinadas resultou numa melhoria das concentrações do C-não-HDL e do C-HDL num estudo retrospectivo conduzido em 301 jovens com DM2.¹⁸³ Um ensaio clínico randomizado controlado com liraglutida vs. placebo em jovens com DM2, com idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos apresentou uma diminuição nos níveis de C-LDLV e TG no grupo com liraglutida na semana 26 (taxa de alteração entre liraglutida e placebo, 0,82; 95% IC 0,72 a 0,94 e 0,83; 95% IC 0,72 a 0,95 respetivamente), mas sem diferenças na semana 52.¹²⁷ A cirurgia de perda de peso metabólico em jovens com DM2 está associada a uma quase normalização dos lipídios, pouco tempo após a cirurgia, com melhorias mantidas observadas além dos 5 anos.^{146,184,185} Uma vez que a dislipidemia nos jovens se arrasta para a idade adulta¹⁸⁶ e que a dislipidemia nos jovens com DM2 está associada a retinopatia, neuropatia e nefropatia,¹⁸⁷ espera-se que uma diminuição nos níveis lipídicos venha a reduzir futuras complicações relacionadas com a diabetes.

Nos jovens com DM2, deve ser realizado o teste à dislipidemia assim que a HbA1c-alvo tenha sido atingida ou 3 meses após o início da medicação, independentemente do grau de controle atingido. A partir

daí devem ser levados a cabo testes anuais, a não ser que os resultados do rastreio inicial apresentem anomalias.¹⁷² O rastreio inicial pode ser efetuado sem jejum, com uma avaliação do C-não-HDL.¹⁸⁸ **Figura 2.** Se os níveis de colesterol se situarem acima do objetivo, a HbA1c deve ser otimizada e a gestão do estilo de vida deve ser intensificada, de modo consistente com a *American Heart Association Step 2 Diet* e a *Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet* (dieta CHILD-2).¹⁷² **Tabela 9.** O início das estatinas nos jovens com DM2, que não cumprem os objetivos de LDL após um ensaio clínico de 6 meses de intervenção em alterações no estilo de vida, está alinhado com as recomendações em geral para a dislipidemia nos jovens.¹⁷² A terapêutica com estatinas demonstrou ser segura e eficaz em crianças com idades a partir dos 8 anos, com história familiar de hipercolesterolemia. Como tal, as estatinas devem constituir a primeira intervenção farmacológica.¹⁷² O tratamento com estatinas deve iniciar-se na dose mais baixa disponível. Deve obter-se um perfil lipídico 4 a 12 semanas após o início e após uma alteração da dose. Se os níveis alvo de colesterol LDL continuarem a não ser atingidos com pelo menos 3 meses de uso consistente, a dose pode então ser aumentada em um incremento (normalmente 10 mg). Alternativamente, pode ser adicionado um segundo agente farmacológico, como um sequestrador dos ácidos biliares, ou um inibidor da absorção do colesterol.

Os efeitos secundários das estatinas incluem a elevação das enzimas hepáticas e toxicidade muscular. A preocupação de que as estatinas possam causar perturbações cognitivas, não está neste momento suportada pela evidência em adultos.¹⁸⁹ O uso de estatinas em meninas adolescentes sexualmente ativas deve ser cuidadosamente considerado e os riscos explicitamente discutidos, uma vez que estes medicamentos são potencialmente teratogênicos e não aprovados na gravidez. As famílias devem ser aconselhadas acerca das potenciais interações medicamentosas com estatinas. Um C-LDL >190 mg/dl (4,9 mmol/l) deve levantar a suspeita de hipercolesterolemia familiar.

O tratamento inicial dos TG elevados deve otimizar o controlo da glicose sanguínea e o peso, e limitar a gordura e os açúcares simples da dieta (**Tabela 9**). Um nível de TG em jejum >400 mg/dl (4,6 mmol/l) ou TG sem jejum >1000 mg/dl (11,3 mmol/l) deve desencadear a avaliação das causas secundárias de hipertrigliceridemia e deve ser considerado o tratamento com um ácido fibríco devido ao aumento significativo do risco de pancreatite. Pode ser considerado o óleo de peixe concentrado, mas o C-LDL deve ser cuidadosamente monitorizado, uma vez que uma dose elevada de ácido decosahexaenóico (DHA) pode aumentar o C-LDL.¹⁷² A terapêutica de estatinas e fibratos em associação não é, de um modo geral, recomendada. Níveis reduzidos de C-HDL nos jovens não são geridos diretamente com a medicação, mas devem ser encorajados a atividade física, evitar o fumo e seguir uma dieta saudável.

Tabela 9: Terapêutica médica nutricional e a gestão do estilo de vida na dislipidemia.

Limitar a gordura total a 25-30% da ingestão calórica diária
Limitar a gordura saturada a <7% da ingestão calórica diária
Limitar o colesterol a <200 mg do colesterol da ingestão calórica diária

Evitar a ingestão de gorduras trans

Para os níveis de C-LDL acima do ótimo, considerar a adição de suplementação com esteróis de plantas e ésteres de estanol até 2 g/dia e a adição de fibra de psílio solúvel em água numa dose de 6 g/dia em crianças entre os 2 e os 12 anos de idade, e 12 g/dia em crianças ≥ 12 anos de idade

Para os níveis de triglicérides acima do ótimo, considerar a redução da ingestão de açúcar, a substituição de hidratos de carbono simples por hidratos de carbono complexos, evitar bebidas açucaradas, e aumentar o peixe da dieta de modo a aumentar a ingestão de ácidos gordos ômega-3

Encorajar a prática de pelo menos 1 hora diária de atividade física moderada a vigorosa, limitando o tempo de sedentarismo à frente das telas para < 2 horas/dia¹⁷²

6.3 Aterosclerose e alterações vasculares

A hiperglicemia, a dislipidemia, e a HTE contribuem para a aceleração da aterosclerose na DM2, juntamente com o estresse oxidativo, a glicosilação das proteínas vasculares, e as anomalias na função plaquetária e na coagulação. Uma deficiente vasodilatação dependente do endotélio constitui um fator adicional para acelerar a aterosclerose na DM2. A disfunção endotelial constitui um sinal prematuro de um risco aumentado de doença cardiovascular, é preditiva de eventos cardiovasculares e ocorre em crianças obesas relativamente ao seu nível de obesidade e grau de resistência à insulina.¹⁹⁰ Adicionalmente, os jovens com DM2 apresentam um aumento da espessura da *intima media*, hipertrofia ventricular esquerda,¹⁹¹ disfunção diastólica, uma capacidade máxima de exercício reduzida,¹⁹² e um aumento da rigidez arterial,¹⁹³ sendo que todos estes fatores são preditores de uma morbidade e mortalidade cardiovasculares prematuras. É recomendada a avaliação por ecocardiograma nos jovens com HTE confirmada, de modo a avaliar uma eventual insuficiência ventricular esquerda do órgão alvo.¹⁷¹ Atualmente, não é recomendada a monitorização de rotina da função vascular.

6.4 Nefropatia

A albuminúria, seja um aumento moderado da albuminúria ou um aumento grave da albuminúria (anteriormente denominadas microalbuminúria e macroalbuminúria, respectivamente)¹⁹⁴ pode ser encontrada no momento do diagnóstico de DM2 e a sua prevalência aumenta com a duração da diabetes. Uma revisão sistemática e meta-análise recentes que incluíram quase 2.500 jovens com uma ampla faixa de duração da diabetes DM2 (0 aos 15 anos) revelou que 21% dos jovens apresentava albuminúria moderadamente aumentada. A prevalência de um aumento grave da albuminúria em 736 jovens foi de 3,9%. Os habitantes das Ilhas do Pacífico, os jovens indígenas da América do Norte e os Asiáticos apresentaram taxas mais elevadas de albuminúria comparativamente aos jovens caucasianos.¹⁹⁵

No estudo TODAY, foi detectada inicialmente albuminúria com um aumento moderado em 6,3% dos 699 jovens com DM2, com uma duração mediana da diabetes de 7 meses, e que aumentou para 16,6% após 3 anos, e para 18% após 7 anos.^{16,196,197} De modo semelhante,

o estudo longitudinal SEARCH reportou inicialmente um aumento moderado de albuminúria em 9% dos 143 jovens com DM2 e em 18% após 7 anos de acompanhamento.¹⁹⁸ Recentemente, o estudo TODAY de seguimento, apresentou uma incidência cumulativa de nefropatia diabética de 54,8% com uma duração média da diabetes de 13,3 anos.¹⁶¹ Níveis mais elevados de HbA1c foram associados a um risco aumentado de desenvolver albuminúria.^{161,196-198} Outros fatores que influenciam a progressão da doença renal incluem pertencer a uma minoria racial ou étnica, menor sensibilidade à insulina, IMC mais elevado, TA mais elevada e dislipidemia.^{161,197,198} A presença de albuminúria nos jovens é altamente preditiva de um risco futuro de falência renal, de acordo com um estudo associativo que incluiu 342 indivíduos com DM2 de Manitoba, no Canadá.¹⁹⁹

A prevalência de albuminúria com um aumento moderado e grave é superior, e a taxa de progressão da albuminúria é mais acelerada na DM2 juvenil, comparativamente à DM1 (15,4 vs. 6%).^{165,198,199} É duas a quatro vezes mais provável para os jovens com DM2, desenvolverem falência renal, comparativamente aos jovens com DM1.^{199,200} Os jovens com uma duração relativamente curta de DM2 e microalbuminúria apresentam um aumento dos fatores de riscos cardiovasculares e de disfunção diastólica ventricular esquerda, comparativamente aos jovens sem microalbuminúria.²⁰¹

O rastreio da albuminúria deve ocorrer na altura do diagnóstico e anualmente a partir daí, usando três colheitas da primeira urina da manhã. Um valor imediato elevado pode ser secundário a contaminação, exercício, fumo, menstruação, infecção e ortostasia. Portanto, o diagnóstico de uma excreção persistente anormal de albumina requer a documentação de dois ou três valores anormais consecutivos, obtidos em dias diferentes. A colheita de urina deve ser feita de manhã, imediatamente após levantar-se, uma vez que a proteinúria ortostática, considerada benigna, é comum entre os jovens.

Se a taxa de albumina/creatinina na urina for confirmadamente > 30 mg/g (3 mg/mmol) e a TA estiver elevada, ou se a taxa de albumina/creatinina na urina for > 300 mg/g (30 mg/mmol) independentemente da TA, deve iniciar-se um IECA ou um BRA, e a TA deve ser normalizada.^{202,203} Devem ser consideradas as possíveis causas de doença renal não relacionadas com a diabetes e marcada uma consulta com um nefrologista, se for detectado um aumento grave da albuminúria (macroalbuminúria-taxa de albumina/creatinina > 300 mg/g ou 30 mg/mmol) ou HTE. Pode ser útil determinar a taxa de albumina/creatinina na urina seis meses após o início do tratamento com um IECA ou um BRA para assegurar que a albuminúria está normalizada.^{79,204} Se houver albuminúria, o potássio sérico e a função renal devem ser avaliados anualmente. A função renal pode ser avaliada através da taxa de filtração glomerular estimada (TFGE). Há novas fórmulas validadas para avaliar a TFGE nos jovens com DM2 com probabilidade de apresentarem hiperfiltração nos estágios iniciais da nefropatia diabética.^{197,202,205} As determinações de cistatina C como sendo outro marcador da taxa de filtração glomerular não são neste momento recomendadas, uma vez que apresentam elevada variabilidade e são afetadas pela idade, sexo, IMC e pelos níveis de HbA1c.²⁰⁶ Também é importante otimizar o controle da diabetes, melhorar o peso e tratar a dislipidemia.^{79,161}

6.5 Esteatose hepática não-alcoólica (EHNA)

A EHNA constitui a causa mais comum de doença hepática crônica entre os jovens. A EHNA é geralmente uma doença silenciosa, caracterizada pela acumulação de gordura (em pelo menos 5% dos hepatócitos) detectada através de imagiologia ou biópsia hepática, na ausência de outras causas de doença hepática. A EHNA pode progredir para uma forma mais grave, chamada NASH (hepatite grave não alcoólica, sigla em inglês para *nonalcoholic steatohepatitis*) que pode ocorrer com ou sem fibrose avançada e que pode progredir para cirrose. A biópsia hepática é o teste padrão de referência para o diagnóstico de todos os estágios da EHNA.²⁰⁷ A avaliação da fibrose hepática em crianças com EHNA através de testes de imagiologia não invasiva, tais como a elastografia transitória por FibroScan®, a elastografia *point shear-wave* ou o teste avançado do grau de fibrose hepática é promissora, mas a interpretação dos resultados é um desafio devido à falta de dados rigorosos validados.²⁰⁸ Outros testes de imagiologia, tais como a elastografia de ressonância magnética para detectar a rigidez e a ressonância magnética com fração de gordura de densidade de prótons para avaliar a gordura hepática, têm sido menos utilizados e são mais dispendiosos e menos acessíveis.^{207,208} Atualmente, estas últimas modalidades de avaliação são usadas em contexto de investigação.

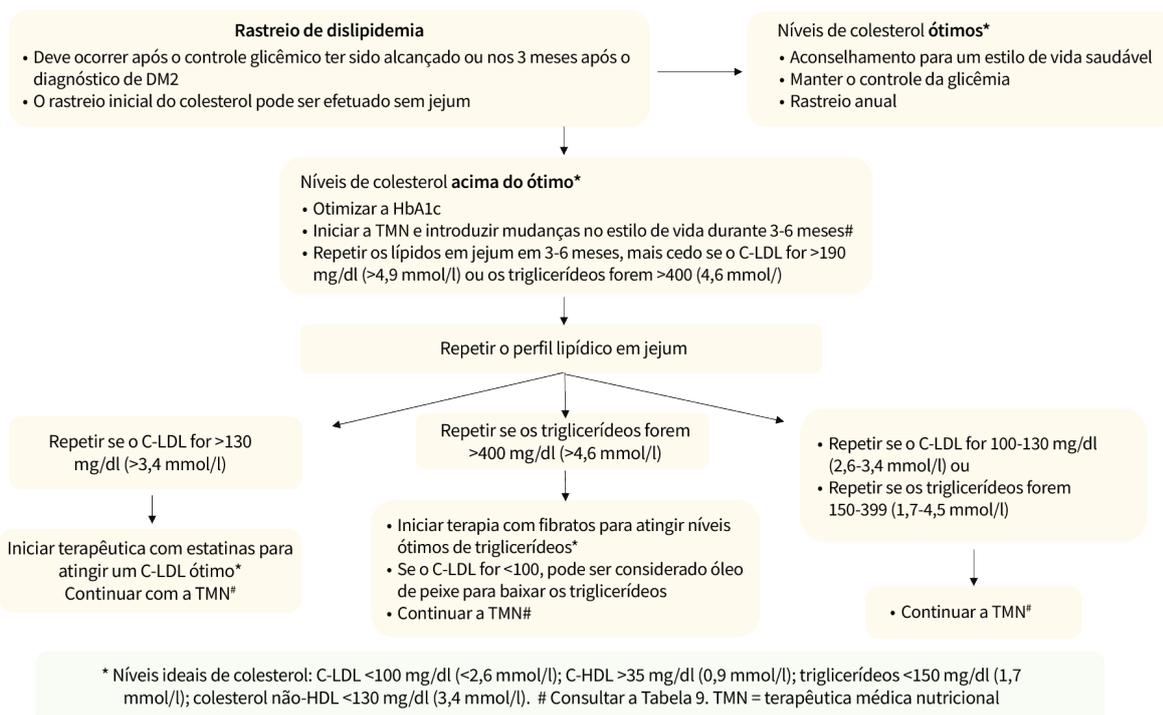
As crianças com EHNA confirmada por biópsia têm maior prevalência de AGJ, TDG e DM2, comparativamente aos jovens sem EHNA com idade, sexo e adiposidade semelhantes.²⁰⁹ Estudos conduzidos em Itália e nos EUA estimaram uma prevalência de 20 a 30% de pré-diabetes ou diabetes nos jovens com EHNA confirmada

por biópsia.^{209,210} Num estudo populacional de grupos conduzido em Israel, os jovens normoglicêmicos com EHNA diagnosticada através de biópsia ou testes de imagem apresentaram aproximadamente um risco três vezes superior de DM2 entre os jovens adultos, comparativamente aos jovens sem EHNA, após um ajuste do IMC.²¹¹ Nos jovens com EHNA, a presença de diabetes constitui um fator associado ao risco de progressão, aumentando a probabilidade de desenvolver NASH e com um risco aumentado de progressão para cirrose.²¹⁰ Uma meta-análise conduzida em adultos com DM2 apresentou uma prevalência de 55,5%, 37% e 17% de EHNA, NASH e fibrose avançada, respetivamente.²¹²

As intervenções no sentido de um estilo de vida saudável que promova a perda de peso são mais passíveis de melhorar a EHNA.²¹³ Uma meta-análise que incluiu 106 ensaios clínicos randomizados controlados (4 destes ensaios conduzidos em crianças) apresentou dados limitados relativamente a medicamentos eficazes para a EHNA e nenhuma recomendação específica de tratamento.²¹⁴ Uma revisão sistemática que avaliou a eficácia dos medicamentos para a DM2 em 2.617 indivíduos com EHNA com ou sem diabetes, mostrou que, ao mesmo tempo que a maioria dos medicamentos para a DM2 melhoraram as enzimas hepáticas, apenas as glitazonas e os agonistas dos receptores do GLP-1, a liraglutida e a semaglutida, melhoraram as características histológicas da EHNA. Esta revisão sistemática também sublinhou a necessidade de ensaios de maior duração com outros agonistas dos receptores do GLP-1 e inibidores do SGLT2 e biópsias hepáticas, como objetivo.²¹⁵

As enzimas hepáticas [(alanina transaminase (ALT), aspartato aminotransferase (AST))] devem ser avaliadas na altura do diagnóstico

Figura 2. Rastreio da dislipidemia e tratamento em jovens com DM2. A figura inclui o rastreio inicial, gestão e terapêutica subsequente. TNM, terapêutica nutricional médica



de DM2 sendo a ALT e a AST avaliadas anualmente a partir daí, talvez até mais cedo se apresentarem valores anormais. Se as enzimas hepáticas continuarem >3 vezes o limite superior do normal ao longo de 6 meses, deve ser feita a referência para um gastroenterologista pediátrico de modo a excluir outras causas de elevação das enzimas hepáticas, imagiologia e/ou biópsia hepática. A presença de EHNA não exclui o uso de metformina. É necessário otimizar os níveis de glicemia e melhorar o peso, de modo a gerir adequadamente a EHNA.

6.6 Apneia obstrutiva do sono (AOS)

A AOS é muito prevalente entre os adultos com DM2 mas a prevalência na DM2 pediátrica não foi bem documentada através de determinações objetivas como estudos do sono, que são o teste padrão de referência para a avaliação da AOS.^{216,217} A má qualidade do sono, a sonolência durante o dia e o risco elevado de AOS avaliado através de questionários do sono, ocorrem em 26%, 51% e 28% dos jovens com excesso de peso/obesos com, ou em risco de contraírem, DM2.²¹⁸

A AOS grave nos adultos está associada a um risco aumentado da incidência de diabetes²¹⁹ e os adultos com DM2 que desenvolvem AOS apresentam um risco aumentado de doença cardiovascular, neuropatia periférica, doença renal crônica e mortalidade em geral, comparativamente aos adultos sem AOS.²²⁰ A avaliação da AOS em adultos com DM2 é fortemente recomendada pela *International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention*.²²¹ Nas crianças sem diabetes, a AOS está associada a características de síndrome metabólica e resistência à insulina.^{222,223} Os dados longitudinais em crianças com AOS são limitados e não se sabe se o tratamento da AOS pode atenuar algum risco metabólico. Os jovens com DM2 devem ser rastreados quanto aos sintomas de AOS na altura do diagnóstico e anualmente a partir daí, a não ser que ocorra um aumento excessivo de peso que requeira uma revisão mais prematura dos sintomas de AOS. A AOS pode ser inicialmente avaliada através de questões gerais relativamente ao ressonar, à qualidade do sono, apneia, dores de cabeça matinais, sonolência durante o dia, noctúria e enurese. Não existem questionários de rastreio que possam prever de modo rigoroso o diagnóstico de AOS nas crianças.^{79,224} Se os sintomas forem sugestivos de AOS, o diagnóstico de AOS é efetuado através da referência para um especialista do sono e levando a cabo um estudo do sono. A oximetria de pulso noturna pode constituir uma avaliação inicial útil no caso de haver acesso limitado a um estudo do sono.

6.7 Síndrome dos ovários policísticos (SOP)

As jovens com SOP apresentam resistência à insulina comparativamente às meninas sem SOP com composição corporal semelhante.²²⁵ As jovens obesas com SOP têm mais resistência à insulina, anomalias nos lipídios e hiperandrogenismo, comparativamente às jovens com SOP com peso saudável.²²⁶ Um estudo que incluiu 493 meninas com idades entre os 11 e os 21 anos com SOP (oligomenorreia e hiperandrogenismo detectou uma incidência de DM2 entre as meninas com excesso de peso ou obesas de 22,6/1000 pessoas-anos²²⁷ comparativamente a uma incidência de 15,8/1000 pessoas-anos em 1.136 jovens mulheres com idades compreendidas entre os 15 e os 44 anos, com SOP, com e

sem obesidade.²²⁸ O estudo TODAY reportou que as meninas com DM2 com mais de 1 ano pós-menarca apresentaram maior frequência de ciclos menstruais irregulares (três ou menos períodos nos seis meses anteriores) comparativamente aos dados anteriores em meninas saudáveis.²²⁹ Neste estudo, os ciclos menstruais irregulares estiveram associados a níveis mais elevados de testosterona plasmática e de AST. A diminuição da resistência à insulina com um estilo de vida saudável, perda de peso e a metformina melhora a função ovária e aumenta a fertilidade.

Deve ser recolhida a história menstrual de cada menina com DM2 no momento do diagnóstico e a cada consulta de acompanhamento da diabetes. O rastreio de SOP deve ocorrer no momento do diagnóstico em meninas na puberdade e anualmente após isso, com avaliação da história menstrual (amenorreia primária ou secundária) e evidência de hiperandrogenismo (hirsutismo e/ou acne moderado a grave e/ou determinação da testosterona livre). A SOP é diagnosticada com base na presença de oligomenorreia ou amenorreia com evidência clínica ou bioquímica de hiperandrogenismo (testosterona livre) após a exclusão de outras causas possíveis. A testosterona livre é preferível uma vez que a testosterona total pode ser normal devida a um baixo nível de globulina que se liga às hormonas sexuais. Não é recomendada uma ecografia pélvica para o diagnóstico da SOP num intervalo de 8 anos após a menarca.²³⁰

6.8 Retinopatia diabética

A retinopatia diabética (RD) é uma das principais causas de cegueira nos adultos. Os estágios da RD incluem RD não-proliferativa (de muito leve a grave), RD proliferativa e edema macular. Outras doenças dos olhos, como glaucoma e cataratas, também são comuns nos adultos com diabetes. Uma meta-análise que incluiu 7.604 adultos com DM2 mostrou que a presença de RD proliferativa ou edema macular estão associados a um aumento do risco de doença cardiovascular, independentemente de outros fatores de risco.²³¹ O risco de retinopatia na DM2 juvenil (diagnosticada entre os 15 e os 40 anos) foi duas vezes superior à DM2 no adulto após um ajuste da duração da diabetes, da HbA1c e outros fatores de risco.²³²

A taxa de incidência de RD para a DM2 juvenil é reportada como sendo de 19,6 casos por cada 1.000 pessoas-anos.²³² A prevalência da RD não-proliferativa diagnosticada por fotografias digitais do fundo do olho foi de 13,4% nos jovens e jovens adultos (idade média de 22,1 anos) após uma duração média da diabetes de 7,9 anos no estudo SEARCH.¹⁶⁵ Uma prevalência semelhante foi observada no estudo TODAY, em que 13,7% dos jovens, com uma idade média de 18 anos, apresentaram RD não-proliferativa após uma duração média da diabetes de 4,9 anos.²³³ Mais de metade dos indianos asiáticos apresentou RD não-proliferativa após uma duração média da diabetes de 11,8 anos.²³⁴ No estudo TODAY, a gravidade das doenças da retina aumentou para moderada-grave, incluindo RD proliferativa, de 0 para 8,8% após 13 anos e 3,5% desenvolveu edema macular. A prevalência geral de RD após 13 anos foi de 51%.¹⁶¹

A prevalência de RD é superior nos jovens com DM2 comparativamente à DT1 com duração semelhante da diabetes (7,9 anos) mesmo após um ajuste da HbA1c, obesidade do tronco e TA ao longo do tempo.¹⁶⁵ Apesar desta prevalência de RD mais elevada nos

jovens com DM2, é menos provável que estes jovens sejam sujeitos a rastreio ocular, comparativamente aos jovens com DM1.²³⁵ Em um estudo, 42,2% dos participantes com DM2 não tinha sido submetido a exame ocular após 6 anos de diagnóstico da diabetes.²³⁵

Na altura do diagnóstico inicial, os jovens com DM2 devem ser submetidos a um exame ocular completo com pupilas dilatadas ou fotografia da retina, efetuado por um oftalmologista ou optometrista. São necessários exames mais frequentes efetuados por um oftalmologista se for detectada retinopatia, ou se houver progressão da doença. A gestão da retinopatia também deve incluir a otimização dos níveis de glicemia, bem como o tratamento da dislipidemia/HTE caso existam. As terapias injetáveis atuais para o edema macular diabético e a RD proliferativa não têm sido extensamente estudadas nos jovens com DM2.

6.9 Neuropatia

A diabetes afeta o sistema nervoso periférico conduzindo a neuropatia periférica e o sistema nervoso autónomo impacta os nervos dos sistemas gastrointestinal, geniturinário e cardiovascular (neuropatia autonômica cardíaca diabética, NAD).

A maioria das neuropatias periféricas são assintomáticas. A neuropatia periférica aumenta o risco de complicações do pé, incluindo amputação. A avaliação da neuropatia periférica na clínica deve incluir uma história cuidadosa e um teste com picada de alfinete ou temperatura (sensibilidade das fibras finas) e vibração usando um diapasão de 128 Hz (sensibilidade das fibras musculares).²³⁶ Todos os jovens devem ser submetidos a um exame de sensibilidade à pressão com um monofilamento de 10 g para identificar os pés em risco de ulceração e amputação. Outros métodos usados incluem a utilização do *Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)* e biotensiómetro.²³⁶ As avaliações devem ser levadas a cabo no início e depois anualmente. Os jovens devem ser ensinados a cuidar devidamente dos pés. A gestão deve ser individualizada de acordo com os sintomas e sinais; e deve ser considerada uma referência para um neurologista caso sejam detectados sinais neurológicos anormais.

A prevalência de neuropatia, conforme avaliada através dos exames de MNSI e de monofilamento de Semmes-Weinstein conduzidos em 677 jovens com DM2 com uma idade média de 14 anos no estudo TODAY foi de 1%.¹⁶ Adicionalmente, nenhum dos participantes acusou neuropatia usando um biotensiómetro para a avaliação mediante o teste de vibração no dedo grande do pé em 388 jovens com DM2 com idade média de 23 anos e diagnosticados antes dos 16 anos de idade num centro de cuidados especializados hospitalares da diabetes na Índia.²³⁷

O risco de neuropatia aumenta com a duração da diabetes. No grupo populacional de 342 jovens com DM2 do Canadá, a prevalência bruta de neuropatia foi de 7,6% em 6,5 anos de duração da diabetes.²³⁸ No estudo SEARCH que incluiu 272 jovens com DM2 e que usou o teste de MNSI, a prevalência da neuropatia ajustada à idade foi significativamente mais elevada na DM2 juvenil do que na DM1 (17,7% vs. 8,5%) apesar da duração semelhante da diabetes (7,9 anos) e do controle glicémico.¹⁶⁵ Num grupo longitudinal de base clínica que incluiu 354 australianos com DM2 (entre os 15 e os 30 anos) as

z-scores biotensiométricas estavam significativamente aumentadas nos indivíduos com DM2, comparativamente aos indivíduos com DM1 um da mesma idade, e apesar de uma duração mais curta da diabetes (11,6 vs. 14,7 anos) e semelhante controlo glicémico.²³⁹

No estudo TODAY, o único estudo de acompanhamento prospetivo conduzido em jovens com DM2 juvenil, a incidência cumulativa de neuropatia diabética periférica foi de 32,4% aos 15 anos de acompanhamento¹⁶¹ de 1% inicial (duração da diabetes <2 anos).¹⁶ A incidência da neuropatia ajustada à idade de acordo com a duração da diabetes, foi reportada como sendo de 11 por cada 1000 doentes-anos para uma duração inferior a 14 anos e 66 por cada 1.000 doentes-anos de duração >15 anos de dados clínicos de um centro de cuidados especializados hospitalares da diabetes na Índia.²³⁷ Os fatores de risco associados à neuropatia periférica em jovens são: uma idade mais avançada, serem do sexo masculino, terem uma duração mais prolongada da diabetes, serem fumantes, e apresentarem valores mais baixos de C-HDL.²⁴⁰

A neuropatia autonômica cardíaca diabética (NAD), um fator preditivo de mortalidade cardiovascular independente, é observada nos jovens com DM1 e DM2. Nos estágios iniciais, a NAD é assintomática e é detectada apenas pela diminuição da variabilidade dos batimentos cardíacos com a respiração profunda. A doença avançada pode ser associada a uma taquicardia em descanso e hipotensão ortostática. No estudo SEARCH, a NAD foi definida como a presença de ≥ 3 de 5 índices de variabilidade de batimentos cardíacos anormais.²⁴¹ A NAD estava presente em 17% dos jovens e jovens adultos com DM2, e foi associada a níveis elevados de TG e um aumento da excreção da albumina na urina.²⁴¹ No estudo TODAY, 8% dos participantes apresentava NAD quando avaliados após 7 anos no estudo, e esta estava relacionada com uma HbA1c mais elevada ao longo do tempo.²⁴² Atualmente, as avaliações da NAD são limitadas aos estudos de investigação em jovens.

6.10 Mortalidade

Há dados limitados de mortalidade a longo prazo, que correspondem a um aumento recente da incidência de DM2 juvenil, uma vez que o acompanhamento destes indivíduos ainda não é suficientemente longo. Podem ser elaboradas estimativas a partir dos resultados dos estudos que incluíram adultos jovens com DM2. Um estudo australiano examinou a mortalidade naqueles em cuja idade de início da diabetes se situava entre os 15 e os 30 anos e concluiu que os jovens com uma DM2 de início mais prematuro apresentavam um aumento nos números da mortalidade por todas as causas 3 vezes superior, comparativamente à população australiana em geral, um impacto muito superior ao da mortalidade observada nos grupos com início mais tardio da diabetes.¹⁶⁷ A diminuição da idade de diagnóstico da diabetes em 10 anos está associada a 20-30% de aumento do risco de mortalidade por todas as causas e 60% de aumento do risco de mortalidade por doença cardiovascular, de acordo com um estudo de registo nacional australiano que analisou dados de >700.000 adultos com DM2.²⁴³

Estes dados de longo prazo estão de acordo com o risco de mortalidade a curto prazo avaliado no estudo SEARCH, que incluiu 1518 indivíduos diagnosticados com DM2 antes dos 20 anos de

idade, que foram acompanhados durante um período mediano de 5,3 anos. A taxa de mortalidade padronizada de 2,4 foi significativamente superior à esperada para os indivíduos com DM2, comparativamente à população dos Estados Unidos; no entanto, nesta idade mais jovem (15-19 anos) a DM2 não foi identificada como a causa de morte.²⁴⁴

Um estudo australiano que incluiu 354 indivíduos com DM2 com uma idade de início entre os 15 e os 30 anos, reportou um excesso de mortalidade significativo, maior probabilidade de morte que ocorreu em idade relativamente mais jovens e com uma menor duração de diabetes, comparativamente a 471 indivíduos com DM1 com uma idade semelhante de início da doença.²³⁹ O grupo com DM2, com níveis de HbA1c semelhantes aos indivíduos com DM1, apresentou mais mortes por DC (doença cardiovascular) e menos fatores de risco cardiovascular favoráveis.²³⁹ A sobrevivência geral aos 10 e aos 20 anos foi reportada como sendo de 91,4% e 77,5%, respetivamente, no grupo com DM2 (n=342) comparativamente a 99,5 e 97,6% no grupo (p=0,0001) com DM1 (n=1011) do Canadá.²³⁸

Os modelos de dados sugerem uma diminuição da esperança de vida de 14 anos nos homens e 16 anos nas mulheres que têm um início da DM2 entre os 20 e os 40 anos de idade.²⁴⁵ Estas estatísticas alarmantes sublinham a necessidade de prevenção da diabetes, se possível, e reforçar a gestão dos fatores de risco nos jovens com DM2.

6.11 Saúde psicossocial

A DM2 juvenil afeta desproporcionadamente os jovens que enfrentam desvantagens estruturais, incluindo viver na pobreza,^{16,164-166,246} em famílias onde a alimentação não é segura, e fazendo parte de uma minoria racial.^{247,248} Neste contexto, as comorbilidades de saúde mental, incluindo a depressão e a ansiedade, são frequentes entre os jovens a viverem com a DM2. A prevalência da depressão na DM2 está reportada como situando-se entre 15 e 38%, sendo que alguns estudos que reportaram sintomas depressivos mais elevados em mulheres.²⁴⁹⁻²⁵¹ O estudo SEARCH²⁵² e o *Pediatric Diabetes Consortium*²⁵¹ reportaram de modo independente que os jovens com DM2 reportaram valores de depressão 50% superiores e ~10% de qualidade de vida inferior, comparativamente aos seus pares que vivem com DM1. Em um estudo, foram feitos diagnósticos neuropsiquiátricos tais como depressão, perturbações de hiperatividade e déficit de atenção, esquizofrenia, doença bipolar, e perturbações do desenvolvimento neurológico em 19% dos diabéticos com DM2 juvenil.²⁵³ Adicionalmente, os jovens com DM2 reportaram sentimentos de vergonha e culpa significativos por terem desenvolvido DM2, e angústia relacionada com a compreensão profunda advinda de experimentarem as complicações da diabetes a longo prazo devidas ao fardo intergeracional da DM2 no seio das famílias.²⁵⁴

Os sintomas de depressão estão associados à administração inconsistente da medicação,^{255,256} uma menor prontidão em adotarem comportamentos de autoajuda,²⁵⁷ e taxas mais elevadas de complicações e morbilidade^{258,259} associadas à diabetes. Num grupo de jovens canadenses com DM2, os dados preliminares demonstraram uma ligação indireta entre a saúde mental adversa e uma evidência prematura de disfunção renal.²⁶⁰ Apesar de a depressão e a ansiedade não terem sido diretamente relacionadas com os níveis de glicemia e HbA1c, espera-se que a sua associação a comportamentos

relacionados com a saúde, tais como o uso regular da medicação,^{261,262} a prontidão para implementar alterações comportamentais,²⁵⁷ os distúrbios alimentares^{41,263,264} e uma pior higiene do sono^{265,266} impacte indiretamente os resultados da diabetes. A comorbilidade de saúde mental está associada a hospitalização e mortalidade por todas as causas^{267, 268} nos adultos que vivem com DM2, o que sugere um papel potencial de os apoios à saúde mental melhorarem os resultados dos jovens com DM2.

Os jovens com DM2 com níveis mais baixos de estresse e angústia, e evidência de níveis mais elevados de resiliência reportaram mais frequentemente uma prontidão para adotar comportamentos de autoajuda,²⁵⁷ e um sentido de autodomínio contra a depressão e ansiedade, numa grande população de jovens e adultos na Noruega.²⁶⁹ Futuras abordagens terapêuticas em jovens com DM2 devem ter em conta as variáveis culturais, socioeconómicas e psicológicas que impactam os comportamentos relacionados com a saúde.²⁰² Os primeiros estudos com intervenções em grupos de mulheres jovens em risco de desenvolverem DM2 baseados na atenção plena^{270,271} e nas terapêuticas cognitivas comportamentais²⁷¹ demonstraram ser promissoras na melhoria da saúde mental e dos comportamentos saudáveis.

Várias ferramentas de rastreio, usadas primariamente em contexto de investigação, identificaram os jovens com DM2 como tendo níveis mais elevados de estresse e angústia e podem ser incorporadas nos cuidados clínicos com os apoios psicológicos apropriados. Estas incluem a *Diabetes Distress Scale*, o questionário PHQ-9, a escala de stress de Kessler (K6), as escalas de resiliência de Unger, e a *Psychological Stress Score* (PSS14). O uso de psicotrópicos, incluindo agentes antipsicóticos atípicos que aumentam o peso e a resistência à insulina, também pode contribuir para o risco de diabetes.⁷⁵⁻⁷⁸

Os jovens com DM2 devem ser rastreados quanto às comorbilidades psicológicas incluindo depressão, angústia da diabetes e transtornos alimentares na altura do diagnóstico e em intervalos regulares de acompanhamento. Devem ser oferecidos apoios de saúde mental aos jovens identificados com problemas de saúde mental, quer conjuntamente com a clínica ou através de programas de saúde mental comunitários. Os profissionais da saúde devem considerar especificamente a segurança da alimentação em casa, a estabilidade no lar e os recursos financeiros familiares ao elaborar um plano de tratamento com o jovem e a família. Os profissionais de saúde devem evitar linguagem estigmatizante e promover a contextualização e a compreensão da complexidade da DM2 infantil que inclui mais do que comportamentos baseados no estilo de vida.

7. DETERMINANTES SOCIAIS DE SAÚDE (DSS)

A pandemia da COVID-19 trouxe à luz inequidades existentes e profundas da saúde global, fornecendo um duro alerta acerca do impacto das determinantes sociais de saúde (DSS).²⁷² As DSS são, de um modo geral, definidas como as condições em que as pessoas nascem, crescem, vivem, trabalham e envelhecem, que influenciam resultados de saúde e são moldadas pelos gradientes do dinheiro, poder e recursos, transversalmente nas várias regiões. A forte relação

entre a obesidade e os fatores adversos das DSS é bem aceita, e é atualmente cada vez mais reconhecido que as DSS podem impactar o início, o prognóstico e o decurso da DM2.²⁷³ De notar que as DSS adversas têm uma representatividade exacerbada nos grupos com DM2 juvenil.^{28,274-276}

A investigação das DSS na DM2 juvenil tem sido largamente observacional na sua natureza. De todos os domínios da DSS, a condição socioeconómica (CSE), uma composição multidimensional de rendimentos, educação e trabalho, parece ter as maiores associações mensuráveis à DM2, e a CSE está ligada a quase todos os domínios estabelecidos da DSS. Nos EUA e na Europa, a prevalência da DM2 juvenil está aumentando mais rapidamente nos grupos populacionais com baixo poder socioeconómico, e a prevalência da pobreza é superior a 30% em muitos estudos de grupos com DM2 juvenil destas regiões.^{48,274} No estudo SEARCH, uma baixa CSE foi associada a uma maior dificuldade em manter comportamentos para uma dieta saudável; mais baixo nível educacional foi associado a um uso menos regular de uma dieta DASH, e os indivíduos do sexo masculino, não caucasianos, provenientes de famílias com mais baixo rendimento apresentaram um consumo mais elevado de bebidas açucaradas. Adicionalmente, >80% dos jovens com DM2 experienciaram uma barreira DSS relacionada com cuidados de saúde de qualidade.¹⁷ Em contraste, em países como a China e a Índia com uma afluência crescente, são as crianças de CSEs mais elevadas e das áreas urbanas que têm maior probabilidade de desenvolver DM2 juvenil.^{22,277}

O ambiente alimentar e o adequado acesso à alimentação saudável e nutritiva, associam-se tanto ao risco da diabetes como aos resultados da diabetes.²⁷³ Em particular, a insegurança em obter alimentos, que significa a disponibilidade incerta dos alimentos e a incapacidade para obter alimentos de modo consistente, pode ser relevante na DM2 juvenil. A relação da insegurança em obter alimentos com a diabetes é complexa; no entanto, o baixo custo e a elevada palatabilidade dos alimentos de baixa qualidade e de alta densidade calórica podem etiologicamente ligar à pobreza, à obesidade e à diabetes.²⁷³ No estudo SEARCH, 29% dos jovens com DM2 tinham experimentado incapacidade em ter acesso a alimentos nutritivos. Um grande estudo que utilizou dados longitudinais do plano de seguro de saúde nacional de Taiwan, reportou associações entre a insegurança em obter alimentos a um aumento da ocorrência de consultas de cuidados ambulatoriais relacionadas com a diabetes, em crianças em idade escolar.²⁷⁸ No entanto, um estudo recente de grupos de base populacional conduzido em crianças canadenses não detectou um risco independente da insegurança em obter alimentos com a incidência de diabetes; uma associação que sugere insegurança em obter alimentos e que a diabetes é provavelmente mediada por outros fatores.²⁷⁹

A evidência geral suporta as DSS como fator de risco subjacente para o desenvolvimento de DM2 juvenil; no entanto, a relação é complexa, e as interações com a obesidade e o estado das minorias étnicas são pouco compreendidas. Uma vez que a CSE tem ligação a virtualmente todas as DSS estabelecidas, o conhecimento da estabilidade financeira da família/lar do jovem, incluindo a insegurança na obtenção de alimentos ou proteção, a profissão/emprego e educação parental, podem fornecer ao clínico o melhor marcador geral do risco de uma

disparidade de saúde relacionado com as DSS numa criança ou adolescente. Dito isto, existem grandes lacunas no que diz respeito a evidências de alta qualidade de intervenções eficazes que abordem especificamente as DSS na incidência e resultados da DM2 juvenil. A evidência atual apoia a necessidade de um programa completo de investigação direcionado para o indivíduo, organizacional e ao nível das políticas, focado na compreensão e melhoria dos efeitos das DSS sobre a DM2 juvenil. Os profissionais de saúde devem considerar especificamente a segurança na obtenção de comida para a família, a estabilidade do alojamento e os recursos financeiros da família ao elaborar um plano de tratamento com o jovem e a família.

8. TRANSIÇÃO DOS CUIDADOS PARA OS CASOS DE DM2 EM ADULTOS EMERGENTES

Estudos epidemiológicos conduzidos nos Estados Unidos²⁸⁰ e no Canadá²⁸¹ demonstraram que, comparativamente aos seus pares com DM1, foi superior o número de jovens adultos com DM2 que na transição para as consultas de adultos foram perdidos para a fase de acompanhamento e tiveram um agravamento dos níveis de HbA1c.²⁸¹ Os jovens que vivem com DM2, com taxas mais elevadas de comorbilidades, e um aumento do risco de complicações prematuras,^{165,238} resultados adversos da gravidez,^{282,283} e mortalidade geral²⁴⁴, requerem um planeamento da transição específico, focado e com propósito, de modo a melhorar os seus resultados de saúde a longo prazo.²⁸⁴ Os significativos desafios sociais, educacionais, geográficos e económicos dos jovens com DM2 adicionam à complexidade da transição²⁸⁵ com muitos jovens e profissionais da saúde impactados pela pobreza, isolamento geográfico, e mais baixo nível educacional.^{16,280} Estes aspetos médicos e socioecológicos únicos da DM2 apoiam uma necessidade de desenvolver e avaliar programas específicos para as realidades vividas por estes adultos emergentes. As orientações para a prática clínica recomendam a transição para um especialista de diabetes em adultos^{79,284,286} ou uma equipa multidisciplinar.⁷⁹ Torna-se complicado se o seguro de saúde expirar durante o tempo de transição.

A preparação para a transição deve ser iniciada no início da adolescência e cerca dos 14-15 anos de idade²⁸⁷ entre os jovens e os seus prestadores de cuidados de saúde e no mínimo um ano antes da transição. O conteúdo da transição deve incluir aconselhamento acerca da autogestão da diabetes, comportamentos de risco para a saúde, planeamento familiar para as meninas em idade fértil, e complicações da diabetes.²⁸⁸ Os jovens com DM2 devem ser transferidos para um endocrinologista e uma equipa multidisciplinar quando exequível e apropriado. Os prestadores de cuidados na área da diabetes precisam de desenvolver protocolos de transição estruturados, com orientações específicas e detalhadas acerca do conteúdo educacional da transição, planos de transição e referência para prestadores de cuidados específicos de adultos.²⁸⁸

9. RESUMO E CONCLUSÕES

A DM2 juvenil constitui uma preocupação de saúde pública crescente

em todo o mundo, que se apresenta com características únicas, demográficas e de progressão da doença, comparativamente à DM2 no adulto. Devido ao aparecimento relativamente recente da DM2 juvenil, as evidências estão evoluindo no que diz respeito aos meios ótimos de diagnóstico, à gestão e à monitorização destes jovens.

O impacto total da pandemia da COVID-19 sobre a DM2 juvenil ainda tem de ser determinado, mas estudos iniciais demonstram um aumento da obesidade e da DM2 a nível global, apresentações mais agudas de início da diabetes (p. ex. CAD), e trouxe à luz inequidades existentes e profundas da saúde global, fornecendo um duro alerta acerca do impacto das DSS sobre os jovens com DM2. No entanto, a pandemia evidenciou a necessidade de considerar modos alternativos de chegar aos jovens e às suas famílias, incluindo a telessaúde. Sem sombra de dúvida, nos anos vindouros, iremos aprender mais acerca do impacto da pandemia de COVID-19 sobre a DM2 juvenil.

Num futuro próximo, os resultados dos ensaios clínicos em jovens focando o estilo de vida e intervenções de saúde mental e agentes farmacológicos já aprovados em adultos com DM2, nos irão trazer informação acerca de alternativas e de uma gestão simplificada nos jovens com DM2. Desde as últimas orientações, já foram aprovados dois agonistas do GLP-1. Existe a esperança de que terapêuticas adicionais venham não só a ajudar na otimização do controlo glicêmico, como também a desacelerar a progressão da doença e a reduzir as comorbilidades e complicações a longo prazo.

Existe uma necessidade crítica de compreender melhor a patofisiologia única da DM2 juvenil e a interação da genética, da puberdade e do ambiente e, muito importante, como prevenir a DM2 ou melhorar o impacto sobre a saúde a longo prazo.

Referências bibliográficas:

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

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

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

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

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

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

253. Levitt Katz LE, Swami S, Abraham M, Murphy KM, Jawad AF, McKnight-Menci H, et al. Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(2):84-89.
254. Wicklow B, Dart A, McKee J, Griffiths A, Malik S, Quoquat S, et al. Experiences of First Nations adolescents living with type 2 diabetes: a focus group study. *CMAJ*. 2021;193(12):E403-E409.
255. Shah R, McKay SV, Levitt Katz LE, El Ghormli L, Anderson BJ, Casey TL, et al. Adherence to multiple medications in the TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) cohort: effect of additional medications on adherence to primary diabetes medication. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(2):191-198.
256. Katz LL, Anderson BJ, McKay SV, Izquierdo R, Casey TL, Higgins LA, et al. Correlates of Medication Adherence in the TODAY Cohort of Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1956-1962.
257. McGavock J, Durksen A, Wicklow B, Malik S, Sellers EA, Blydt-Hansen T, et al. Determinants of Readiness for Adopting Healthy Lifestyle Behaviors Among Indigenous Adolescents with Type 2 Diabetes in Manitoba, Canada: A Cross-Sectional Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(5):910-915.
258. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001;63(4):619-630.
259. Holt RI, de Groot M, Lucki I, Hunter CM, Sartorius N, Golden SH. NIDDK international conference report on diabetes and depression: current understanding and future directions. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2067-2077.
260. Dart AB, Wicklow B, Blydt-Hansen TD, Sellers EAC, Malik S, Chateau D, et al. A Holistic Approach to Risk for Early Kidney Injury in Indigenous Youth With Type 2 Diabetes: A Proof of Concept Paper From the iCARE Cohort. *Can J Kidney Health Dis*. 2019;6(2054358119838836).
261. Venditti EM, Tan K, Chang N, Laffel L, McGinley G, Miranda N, et al. Barriers and strategies for oral medication adherence among children and adolescents with Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:24-31.
262. Walders-Abramson N, Venditti EM, Ievers-Landis CE, Anderson B, El Ghormli L, Geffner M, et al. Relationships among stressful life events and physiological markers, treatment adherence, and psychosocial functioning among youth with type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2014;165(3):504-508 e501.
263. Pinhas-Hamiel O, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 2 and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13(2):289-297.
264. Nip ASY, Reboussin BA, Dabelea D, Bellatorre A, Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, et al. Disordered Eating Behaviors in Youth and Young Adults With Type 1 or Type 2 Diabetes Receiving Insulin Therapy: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2019;42(5):859-866.
265. Fuligni AJ, Arruda EH, Krull JL, Gonzales NA. Adolescent Sleep Duration, Variability, and Peak Levels of Achievement and Mental Health. *Child Dev*. 2018;89(2):e18-e28.
266. Simon SL, Higgins J, Melanson E, Wright KP, Jr., Nadeau KJ. A Model of Adolescent Sleep Health and Risk for Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2021;21(2):4.
267. Guerrero Fernandez de Alba I, Gimeno-Miguel A, Poblador-Plou B, Gimeno-Feliu LA, Ioakeim-Skoufa I, Rojo-Martinez G, et al. Association between mental health comorbidity and health outcomes in type 2 diabetes mellitus patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):19583.
268. Hofmann M, Kohler B, Leichsenring F, Kruse J. Depression as a risk factor for mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(11):e79809.
269. Bennetter KE, Clench-Aas J, Raanaas RK. Sense of mastery as mediator buffering psychological distress among people with diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):839-844.
270. Annameier SK, Kelly NR, Courville AB, Tanofsky-Kraff M, Yanovski JA, Shomaker LB. Mindfulness and laboratory eating behavior in adolescent girls at risk for type 2 diabetes. *Appetite*. 2018;125(48-56).
271. Clark ELM, Gully LD, Prince MA, Casamassima M, Sanchez N, Jimenez V, et al. The role of mindfulness in associations among depression symptoms, sleep duration, and insulin resistance in adolescents. *J Behav Med*. 2021;44(5):694-703.
272. Paremoer L, Nandi S, Serag H, Baum F. Covid-19 pandemic and the social determinants of health. *BMJ*. 2021;372:129.
273. Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, Chin MH, Gary-Webb TL, Navas-Acien A, et al. Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review. *Diabetes Care*. 2020;doi:10.2300/20053.
274. McGavock J, Wicklow B, Dart AB. Type 2 diabetes in youth is a disease of poverty. *Lancet*. 2017;390(10105):1829.
275. Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling TA, Taylor S. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *Lancet*. 2008;372(9650):1661-1669.
276. Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, Chin MH, Gary-Webb TL, Navas-Acien A, et al. Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review. *Diabetes Care*. 2020;44(1):258-279.
277. Praveen PA, Tandon N. Childhood obesity and type 2 diabetes in India. *WHO South East Asia J Public Health*. 2016;5(1):17-21.
278. Chen L, Wahlqvist ML, Teng NC, Lu HM. Imputed food insecurity as a predictor of disease and mental health in Taiwanese elementary school children. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009;18(4):605-619.
279. Clemens KK, Le B, Anderson KK, Shariff SZ. Childhood food insecurity and incident diabetes: A longitudinal cohort study of 34 042 children in Ontario, Canada. *Diabet Med*. 2021;38(5):e14396.
280. Agarwal S, Raymond JK, Isom S, Lawrence JM, Klingensmith G, Pihoker C, et al. Transfer from paediatric to adult care for young adults with Type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabet Med*. 2018;35(4):504-512.
281. Pundyk KJ, Sellers EAC, Kroeker K, Wicklow BA. Transition of Youth With Type 2 Diabetes: Predictors of Health-Care Utilization After Transition to Adult Care From Population-Based Administrative Data. *Can J Diabetes*. 2021;45(5):451-457.
282. Seah JM, Kam NM, Wong L, Tanner C, Shub A, Houlihan C, et al. Risk factors for pregnancy outcomes in Type 1 and Type 2 diabetes. *Intern Med J*. 2021;51(1):78-86.
283. Pylypjuk C, Sellers E, Wicklow B. Perinatal Outcomes in a Longitudinal Birth Cohort of First Nations Mothers With Pregestational Type 2 Diabetes and Their Offspring: The Next Generation Study. *Can J Diabetes*. 2021;45(1):27-32.
284. Peters A, Laffel L, American Diabetes Association Transitions Working G. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care*. 2011;34(11):2477-2485.
285. Van Wallegghem N, MacDonald CA, Dean HJ. Transition of care for young adults with type 1 and 2 diabetes. *Pediatr Ann*. 2012;41(5):e16-20.
286. Association AD. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S180-S199).
287. White PH, Cooley WC; Transitions Clinical Report Authoring Group; American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians. Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home. *Pediatrics*. 2019 Feb;143(2):e20183610.
288. Garvey KC, Foster NC, Agarwal S, DiMeglio LA, Anderson BJ, Corathers SD, et al. Health Care Transition Preparation and Experiences in a U.S. National Sample of Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(3):317-324.