

Çocuk ve Adolesanlarda Tip-2 Diyabetin Tanısı ve Yönetimi

The Diagnosis and Management of Type-2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents

Prof. Dr. Abdullah BEREKET
Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim
Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**
Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim
Dalı, İstanbul

Tel/phone: +90 216 411 6418
E-mail:abdullahbereket@gmail.com

Anahtar Kelimeler:
Diabetes Mellitus, Tip-2
diyabet, Obezite, insülin
direnci

Keywords:
Diabetes Mellitus, Type-2
diabetes, obesity, insülin
resistance

Öz

Obezite epidemisine paralel olarak tüm dünyada artış gösteren Tip-2 Diyabetes Mellitus (Tip-2DM) olguları giderek daha erken yaşlara kaymaya başlamış ve artık adolesanlarda da görülmeye başlamıştır. Adolesanlardaki Tip-2DM yi çocukluk çağında daha sık görülen Tip-1DM den ve MODY den ayırmak hem klinik yaklaşım, hem prognoz açısından önemlidir. Bu yazıda çocuk ve adolesanlarda T2DM in tanısı ve tedavisi gözden geçirilecektir.

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus is increasingly seen worldwide in earlier ages paralleled to the obesity epidemic. Adolescents with T2DM are now emerged in Pediatric Diabetes clinics. It is important to differentiate T2DM from T1DM which is the most common form of Diabetes in the pediatric age group, as well as from MODY due to considerations in clinical and therapeutic approach and prognosis. In this review Clinical diagnosis and management of pediatric T2DM will be discussed.

Giriş

Önceleri erişkin hastalığı olarak bilinen Tip-2 Diyabetes Mellitus (T2DM) 1990 lar-
dan itibaren artan çocukluk çağı obezitesine paralel olarak Amerika Birleşik Devletle-
rinden başlamak üzere, tüm ülkelerde adolesanlarda da görülmeye başlanmıştır (1). Tip-
2 DM hiperglisemi ve insülin direnci nin yanısıra insülin sekresyonunda görece azalma
ile karakterize ve multigenik kalıtım gösteren bir hastalıktır. İnsülin direnci, hastalı-
ğın obezite ile ilişkisini açıklarken, çalışmalar, aşikar diyabet dönemine girildiğinde ado-
lesanların da erişkinler gibi pankreatik beta hücre fonksiyonunun % 80 ini kaybettiğini
göstermektedir (2,3). Tip-1 den farklı olarak Tip-2DM de bu kayıp olguların yaklaşık
%90 ında antikor-aracılı değildir. (% 10 olguda otoantikorlar pozitif olabilir) . Oysa Tip-
1 DM otoimmün T- hücre aracılı beta hücre harabiyeti sonucu ortaya çıkar. Ancak obez
Tip-1 DM li adolesanlarda da bir miktar insülin direnci eşlik edebilir. Bu nedenlerle ol-
guların bir kısmında Tip-1 DM ile Tip-2 DM nin ayırımını yapmak kolay değildir. Ay-
rıca insülin ve glikoz homeostazındaki tek gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan mo-
nojenik diyabetler (MODY) de hem tip-1 DM hem de Tip-2DM ile karışabilir. Bu ma-
kalede münhasıran Tip-2 DM tartışılacaktır.

Sıklık

Yakın zamanlara kadar çocukluk çağında diyabet denildiğinde hemen daima Tip-1
DM akla gelirdi. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) klasik olarak tip 2 diyabet ve
diğer seyrek görülen tipler yakın zamanlara kadar diyabetli çocukların ancak %1-3'sini

oluştururken, 2003 yılında bu oran bölgelere göre değişmekle birlikte %20 lere çıkmış olup 15-19 yaş arası diyabetlilerin şu an yaklaşık yarısı Tip-2 DM dur (4-6). Benzer artış daha az belirgin olmakla birlikte diğer ülkelerde de gözlenmektedir. (7). Örneğin Japonya'da tip 2 diyabet insidansı 1980 ile 1995 aras nda nerdeyse iki katına çıkmıştır (7). Tayland da T2DM li hastaların oranı tüm pediatrik diyabet olguları arasında 1986-1995 ve 1996-1999 yılları arasında % 5'ten %18'e çıkmıştır (8).

ABD de yapılan SEARCH Study for Diabetes in Youth 2008-2009 yılları arasında 10-19 yaş arasında Tip2Dm insidansını 100.000 de 11 olarak saptamıştır. Ancak insidans etnisiteye göre bariz değişiklik göstermekte olup beyazlarda 4.5, zencilerde 26.7, hispaniklerde 17.1, asyalılarda 8.9, kızıl derili lerde 28.9 olarak bulunmuştur (6,9). Tüm etnik gruplarda 2001 yılı ile kıyaslandığında 2009 da Tip2DM prevalansı (10-19 yaş grubunda) % 30 artmıştır (4).

Ülkemizde çocukluk çağında Tip-2 DM 2000 yılı öncesi neredeyse hiç görülmezken Marmara Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji kliniğinde 1999-2013 izlenen pediatrik diyabet olguları değerlendirildiğinde ve 5 yıllık dönemler olarak tanılar gruplandırıldığında tüm diyabetliler arasında Tip-2 DM oranları Şekil 2'de gösterilmiştir. Bunun ülkemizde de büyük bir hızla artan pediatrik obezite oranları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nitekim 2006 yılında yaptığımız çok merkezli bir çalışmada OGTT ile değerlendirilen ve ailesinde DM öyküsü ve/veya Obezite olan 104 çocuğun değerlendirildiği çalışmada hiçbir çocukta Tip-2DM saptanmaz iken Obezite ve ailede diyabet öyküsünün birarada olduğu her 4 çocuktan birinde prediyabet (bozulmuş glikoz toleransı) nın eşlik ettiği görüldü (11).

Obezite oranlarındaki artış pediatrik yaş grubundaki Tip2DM oranlarına hemen yansımamaktadır. Ancak genç erişkinlerdeki Tip2DM oranındaki hızlı artış çocukluk çağı obezitesi ile diyabet gelişimi arasındaki ilişkiyi net olarak göstermektedir. Dolayısıyla erişkinde Tip-2 DM sıklığını

azaltmanın yolu çocukluk çağı obezitesini azaltmaktan geçmektedir (12).

Çocukluk Çağı T2DM İçin Risk Faktörleri

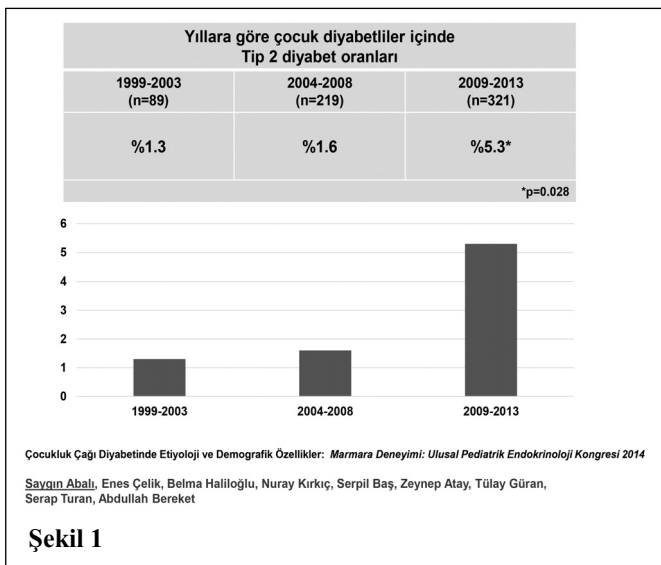
- Obezite
- Ailede Tip-2DMLi birey olması
- Etnisite
- Kız cinsiyet
- Prenatal koşullar (Intrauterin metabolik programlanma) olması (SGA veya LGA doğum).

Obezite

Obezite ile Tip-2DM ilişkisi gençlerde erişkinlerden daha kuvvetlidir. Tip-2 DM ların %80 i obez, %10 u fazla kilolu olup yalnızca %10 kadar normal kiloludur (13). Obezitenin yol açtığı insülin direnci tip 2 diyabet ve glukoz intoleransında belirleyici bir bulgudur. Tip 2 diyabet için yüksek risk taşıyan toplumlarda yapılan kesitsel ve uzun dönemli çalışmalar diyabet öncesi normoglisemik dönemde de hiperinsülinemi ve dolayısı ile insüline direncin var olduğunu göstermektedir. Normalden, glikoz intoleransına geçiş, insüline direncin gelişmesiyle birlikte olmaktadır, glikoz intoleransından tip 2 diyabete geçiş için insüline dirence ek olarak, insülin salgılanmasında bozukluğun gelişmesi gereklidir. β -hücresinin fazla miktarda insülin salgılamayı sürdürmekte yetersiz kalması insüline direncin kompensatuvar hiperinsülinemi ve normoglisemi klinik diyabete (açlıkta hiperglisemi ve artmış hepatik glikoz yapımı) geçişe neden olur. Obezitenin neden insülin direncine yol açtığı çok net bilinmemekle birlikte artan yağ dokusunun vücutta bir tür enflamasyona yol açtığı, özellikle visseral ve intramyoselüler kompartmandaki lipid depolanmasının ve buradan salgılanan yağ asidi derivatlarının insülin sinyal ileti sistemini bozarak kas hücrelerinin glikoz alımını bozduğunu biliyoruz. Ayrıca, obezitenin oksidatif stres, Endoplazmik retikulum stresi ve inflamatuvar stres yolu ile artmış hücre apoptozuna yol açtığı gösterilmiştir (14).

Genetik Yatkınlık

Tip-2DM ye genetik yatkınlık polijenik bir model göstermektedir. Bu genetik zemin ile çevresel risk faktörlerinin birleşmesi kişide T2DM gelişimine yol açmaktadır. Adolesan ve genç T2DM lilerin incelendiği TODAY çalışmasında hastaların hastaların %50-75 inde en az bir ebeveynde Tip2DM mevcut idi (15). Buna dede ve nineler eklendiğinde oran %98 e çıkıyordu. Eğer bir ebeveyn de T2DM var ise çocuğun geç erişkin dönemde DM geliştirmesi % 20 (normalden 3.5 kat fazla), eğer her iki ebeveynde de DM var ise %30 (6 kat fazla) dır (16) Monozigotik ikizlerde ise bir ikizde DM var ise diğerinde de %90 T2DM görülmektedir (17). T2DM ye yatkınlıkla ilişkili genlerden bazıları Şekil 2' de görülmektedir (18).



Etnisite

Etnisitenin etkisi Amerikan toplumunda iyi tanımlanmış olup Kızılderili, Afrikalı, Hispanik ve beyazlarda azalan sıklıkla görülmektedir. Diğer toplumlarda etnisitenin önemi çok fazla çalışılmamıştır.

Yaş ve Cins

Tip-2DM adolesan döneminden sonra görülür, prepubertal çocuklarda görülmez. Adölesan döneminde artan cinsiyet steroidleri ve büyüme hormonu fizyolojik bir insülin direncine yol açar. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp çalışmaları insüline bağlı glukoz kullanımının Tanner evre II-IV arası adolesanlarda ergenlik öncesi çocuklara ve genç erişkinlere göre ortalama %30 daha düşük olduğunu göstermektedir (19). β -hücresi işlevleri normal olduğunda puberteye bağlantılı insülin direnci insülin salgılanmasındaki artla kompanse edilebilmektedir. Ancak beta hücre işlevleri iyi olmayanlarda pubertedeki bu fizyolojik insülin direnci insülin artışıyla karşılanamamakta ve tip2 DM ortaya çıkmaktadır.

Bütün bu bilgiler ışığında çocuklarda tip 2 diyabet ortaya çıkma yaşının ergenlik döneminin ortalarına rastlaması (ortalama T2DM yaşı: 13.5) şaşırtıcı değildir. Ergenlik döneminde olan ve genetik yatkınlığı olan bir kimse çevresel risklerle karşılaştığında puberte sırasındaki ek insülin direnci artışıyla birlikte denge bozulabilir.

T2DM Kızlarda 1.3-1.7 kat daha fazla görülmektedir. Bu olguların önemli bir kısmında polikistik over sendromu veya bunun öncülü olan Prematur Adrenarş saptanabilir (20). Not: Pubertedeki "fizyolojik" insülin direnci nedeniyle pubertal dönemdeki insülin direncini HOMA vs indeksler ile değerlendirirken erişkin eşik değerleri değil adolesan eşik değerleri (daha yüksek) kullanılmalıdır. Bu durum gözönüne alınmadan erişkinlerde yapıldığı gibi HOMA değeri >2.5 olan her adolesana Metformin başlanması doğru bir uygulama değildir (20,21).

Prenatal Koşullar

Hem düşük kilolu hem de yüksek kilolu doğan bireyler normal kiloda doğanlara göre tip 2DM açısından yüksek risklidir. Fetal yaşamda maternal beslenme yetersizliği veya plasental yetersizlik sonucu oluşan in-utero büyüme geriliği (SGA: small for gestational age) ile doğan bebeklerin özellikle hızlı kilo alarak arayı kapatan ve obezleşenlerinde erişkin yaşamda insülin direnci, Tip-2 DM ve metabolik sendromun daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Bu durum metabolik programlanma veya Barker hipotezi olarak adlandırılmaktadır (22).

Gestasyonel diyabetli annelerden doğan bebekler ise in-utero yüksek glukoz maruz kaldıkları için fazla kilolu LGA (large for gestational age) olarak doğarlar. Bu durum adi-poz doku ve pankreas beta hücrelerinde yaşam boyu süren değişikliğe yol açar ve erişkin yaşamda Tip-2DM riskini artırır.

Klinik bulgular: T2DM li adolesanlar üç farklı tablo ile tanı alabilirler (15, 20, 23, 24).

1. Diyabet ketoasidozu (DKA) veya ketozu (5 -13%)
2. Poliüri-polidipsi vb semptomlarla başvuru (%57-70)
3. Asemptomatik-tesadüfi yakalanan olgular (%40)

Tanı

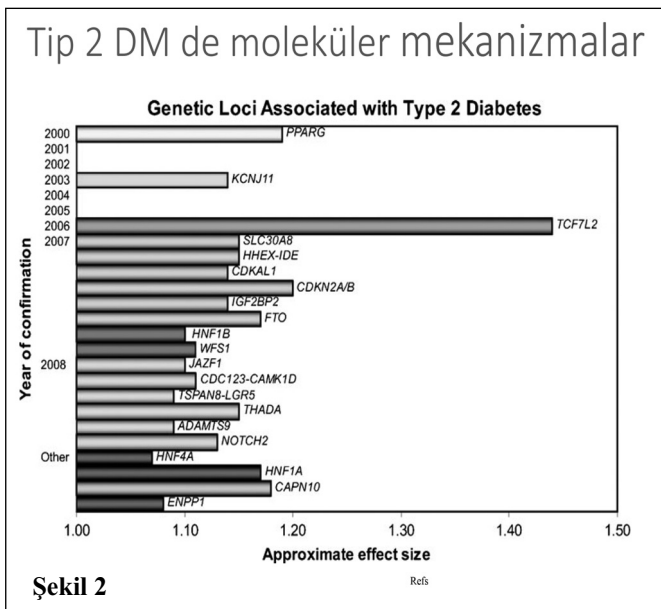
Aşağıdaki dört farklı durumdan birinin saptanması durumunda diyabetes mellitus tanısı konulabilir.

1. Diyabet belirtileri + rastgele (random) plazma glikozu >200 mg/l (11.1 mmol/l) Klasik diyabet belirtileri; poliüri, polidipsi ve aç klanamayan kilo kaybı.
2. Açlık plazma glikozu >126 mg/l (7.0 mmol/l) Açlık; en az 8 saat süreyle kalori alımının olmaması
3. OGTT'de 2 saatlik plazma glikozu >200 mg/l (11.1 mmol/l). Test WHO tarafından tanımlandığı gibi glikoz yüklemesi suda çözümü 75 g (ya da 1.75 g/kg) anhidre glikoz kullanarak yapılmalıdır (25,26)
4. Hemoglobin A1C \geq %6.5 (47 mmol/mol). Bu test National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) tarafından onaylı bir laboratuvar ve metotla yapılmalıdır. Parmaktan alınan kanla yapılan ölçüm yeterli değildir (27,28).

Semptomatik hiperglisemi ile birlikte değilse bu kriterler farklı bir gün yinelenen testle kesinleştirilir.

Yukarıdaki bulgularla diyabetes mellitus tanısı tanı konulduktan sonra Tip-1 ile tip-2 nin ayrımı yapılmalıdır (29). (Şekil 3).

Ayırımı en önemli kriterlerden birisi Obezitedir. Tip 1 diyabetli çocuklar genellikle pişman değilken tip 2 diyabetlilerin %85'i tanı sırasında normalin üstünde kilolu olan çocuklardır. Ancak toplumlarda Obezite sıklığının giderek artmasıyla tanı anında fazla kilolu olan tip 1 diyabetli hastalara da rastlabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, hasta-



Adolesanlarda Diyabet tipini ayırmada yararlı ipuçları

Tip 2 DM

- Obez
- Pubertal dönemde
- Yavaş seyir
- T2D li 1. derece akraba
- Akantozis nigricans
- Uyku apnesi
- Ovarian hiperandrojenizm
- (Polikistik Over Sendromu)
- SGA veya LGA doğum öyküsü
- Atipik prezentasyon
 - Kandidiazis
 - Tesadüfen tanı
- İnsülin direncine eşlik eden durumlar
 - Hipertansiyon
 - Dislipidemi
 - Yağlı karaciğer

Tip 1 DM

- Zayıf
- Prepubertal
- Ani başlangıç
- Ailede otoimmün hastalık
- Çocukta eşlik eden Hashimoto tiroiditi vs. otoimmün hastalık

MODY

- Otozomal dominant DM öyküsü (<30 yaş)
- Genellikle normal kilolu
- Oto-immün/IR hastalıkları yok
- İnsülin ihtiyacı düşük (<0.5 u/kg/gün)
- Böbrek kistleri , uterus, vaginal aplazi, vas def. yokluğu, epidymal kist (MODY tip 5)
- Kalıcı neonatal DM
- KC adenom veya Ca (MODY tip 3)

Şekil 3

nın vücut ağırlığının normal ya da düşük olması tip 2 diyabet tanısından büyük ölçüde uzaklaştırırken, obezitenin bulunması tip 2 diyabet tanısını koymak için yeterli değildir.

Obezitenin yanısıra yaş da önemli bir faktördür. Tip-2 DM hemen daima pubertal ve postpubertal dönemde görülür iken Tip-1 diyabet herhangi bir yaşta görülebilir.

Hastada Akantozis nigricans ve PKOS, gibi insüline direnç ve obezite ile birlikte görülebilen diğer durumların varlığı da Tip-2 DM olasılığını kuvvetlendirir. Akantozis nigricans; hiperinsülinizme bağlı olarak ortaya çıkan, derinin kıvrım yaptığı ense, koltuk alt, kasıklar ve meme altları gibi bölgelerinde en belirgin olarak görülen deri kalınlaşması ve pigment artışıdır. PKOS ise hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon ile belirgin bir klinik tablo olup, patogenezinde hiperinsülinizmin önemli yeri vardır. Bu nedenle yeni tanı alan diyabetli bir hastada hiperandrojenizm bulgular görülmesi tip 2 diyabeti destekler.

Diyabetin tipinin belirlenmesinde bir diğer önemli nokta, ketoz olup olmadığı ve belirtilerin iddeti ve süresidir. Tip 1 diyabetli hastanın öyküsünde genellikle, yakın dönemde gelişen poliüri, polidipsi ve kilo kaybı vardır. Bu çocuklar tanıdan kısa süre önce semptom vermeye bağlarlar ve genellikle ketosisle başvururlar. Tanı sırasında %30-40 ketoasidoz görülür. Tip 2 diyabetli çocuklar ise genellikle ketozis olmaksızın glikozüri ile başvururlar. Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı yok ya da hafiftir. Semptomlar uzun süredir vardır. Bununla birlikte, olguların % 5-20 sinde tanı anında ketonüri bulunabilir. Bu nedenle ketozis ya da ketoasidozun varlığı, tip 1 diyabet tanısını güçlendirirken, tip 2 olasılığını tamamen dağılamaz. Tip-2DM li bireylerdeki ketoz glukotoksisite (hipergliseminin beta hücre fonksiyonlarına olumsuz etkisi) ile açıklanmaktadır.

Aile öyküsünde diyabet bulunup bulunmaması diyabetin tiplendirilmesinde sınırlı role sahiptir. Tip 1 diyabetli hastaların ancak %5'inde birinci ya da ikinci derece akrabalar da Tip-1 DM öyküsü vardır. Tip 2 diyabetli olgularda ise

genellikle aile öyküsünde tip 2 diyabet bulunur. 18 ya altı 243 olgunun de erlendirildiği çalışmada anne-babada diyabet öyküsü bulunmasının çocukluk çağında tip 1'den daha kuvvetli olarak tip 2 diyabetle ilişkili görüldüğünü bildirmişlerdir. Hastaların %45-80'inde anne-babanın en azından biri diyabetlidir. Tip 1 diyabet olgular hemen daima otoimmün kökenli olduğu için, bu olgularda başta tiroid ve adrenal hastalıklar, vitiligo ya da pernilyöz anemi gibi otoimmün bozuklukların gelişme riski görece olarak yüksektir. Bu hastalarda Çölyak hastalığına da yatkınlık vardır. Bu nedenle otoimmün hastalık ya da Çölyak hastalığının varlığı, önceden tip 1 DM bir grubuna konulmuş diyabet olgularının daha ayrıntılı incelenmesini gerektirir. Diğer yandan, tip 1 olarak tanı almış bir hastanın klinik gidişi ya da aile öyküsü tip 2 diyabet ile daha uyumlu ise bu olguların da yeniden değerlendirilmeleri uygun olur.

Türkiyede çok merkezli olarak yaptığımız çalışmada 37 merkezden 255 pediyatrik T2DM olgusu retrospektif olarak değerlendirildiğinde olguların ortalama yaşı 13.7±2.2 yıl idi. % 69 u kız idi. Aile hikayesi %80 olguda pozitif idi. Diyabet semptomları sadece % 27 sinde mevcuttu. Olguların %11 inde ketonemi/ketonüri varken yalnızca % 4.2 sinde ketoasidoz vardı. Olguların HbA1C ortalaması % 9.7±2.78 (range: 5.19-18.4) idi (basılmamış veri, Yeşiltepe-Mutlu G, Hatun Ş ve ark.)

T2DM Tanısında Laboratuvar Yöntemler

Pankreas oto-antikorları: tanı anında insülin başlanmadan önce veya en geç iki hafta içerisinde bakılan pankreas adacık otoantikorları anti-glutamic acid dekarboksilaz (GAD), anti-tyrosine phosphatase (IA2) ve anti-insulin (IAA) veya zinc transporter 8 (ZnT8) antikollarının pozitifliği Tip-1 DM tanısını destekler. Ancak klinik olarak Tip-2DM olan adolesanların da % 10'a varan oranlarda antikör pozitifliği olduğu bildirilmektedir (30).

Tanı anında insülin başlanmadan önceki insülin düzeyi veya C-peptid düzeyi de Tip-1 ile Tip DM nin ayırımında yardımcı olabilir. Tip 2 diyabette açlık insülin ve C-peptid düzeyleri genellikle normal ya da yüksektir. Tip 1 diyabette ise endojen açlık insülini ve C-peptid düşüktür. Beslenme ya da oral/IV glukoz verilmesi durumunda beklenen artış ya yoktur ya da çok azdır. Ancak tanı anında ve takip eden yıl içinde ölçülen c-peptid düzeyleri Tip-1 DMli hastalarda balayı döneminde veya obez Tip-1 lilerde insülin direnci nedeniyle Tip-1 DM li hastalardaki C-peptid düzeyleri ile örtüşebilir. Ya da Tip-2 DMli hastada glukotoksisite nedeniyle başlangıçta insülin/c-peptid düzeyleri çok düşük olabilir.

Riskli Adolesanların Taranması

Tip-2DM riski olan çocuklarda tarama ile insülin direnç veya prediyabetin önceden saptanması yaşam-tarzı değişik-

likleri ile bu hastalarda diyabete gidişi geciktirebileceği/öneyebileceği nedeniyle oldukça önemlidir (31).

Amerikan Diyabet birliği asemptomatik çocuklarda aşağıdaki kriterler var ise 10 yaşından itibaren üç yılda bir taramayı önermektedir (25).

Obez veya fazla tartılı ve aşağıdaki risk faktörlerinden ikisi var ise:

- T2DM ailede veya 2. derece akrabada
- Yüksek riskli etnik grup
- İnsulin direncinin belirteçleri veya eşlik eden durumlar (Akantozis, Hipertansiyon, Dislipidemi, PKOS, SGA doğum öyküsü) varsa
- Maternal diyabet veya o çocuğa hamileyken gestasyonel diyabet öyküsü var ise.

Bu kriterler, asemptomatik hastalar içindir. Semptom var ise beklenmeksizin test yapılmalıdır. Tarama için APG ve HbA1C veya OGTT kullanılabilir.

Ancak adolesanlarda OGTT sonuçlarının tekrarlanabilirliği erişkinlere göre daha azdır. 1-25 gün ara ile OGTT yapılan 60 obez adolesanda OGTT sonuçlarının farklı çıkabildiği görülmüştür (32). Bu nedenle asemptomatik hastalarda anormal sonuçlar başka bir gün de mutlaka teyid edilmelidir.

Diyabet kriterleri yukarıda verilmiş idi. Prediyabet için kriterler ise: Bozulmuş glikoz toleransı: (OGTT) 2. Saat plazma glikoz değerinin 140-199 mg/dl arasında olması, açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl arasında olmasıdır. Hemoglobin A1C düzeyinin % 5.7- 6.4 arasında olması da prediyabet olarak kabul edilebilir (35). Prediyabet kabul edilen hastalar gerekli yaşam tarzı değişiklikleri yapılarak yakın izlenmeli, enaz yılda bir taranmalı, semptom varsa daha erken tetkikler alınmalıdır. Bu hastalarda metformin başlanması konusunda fikir birliği yoktur. Metformin prediyabetli adolesanlarda insülin duyarlılığını artırmakta ancak kilo kaybına etkisi sınırlı olmaktadır (33). Uzun dönemde diyabet gelişim riskini azalttığına dair henüz veri yoktur.

Diğer Diyabet Nedenleri

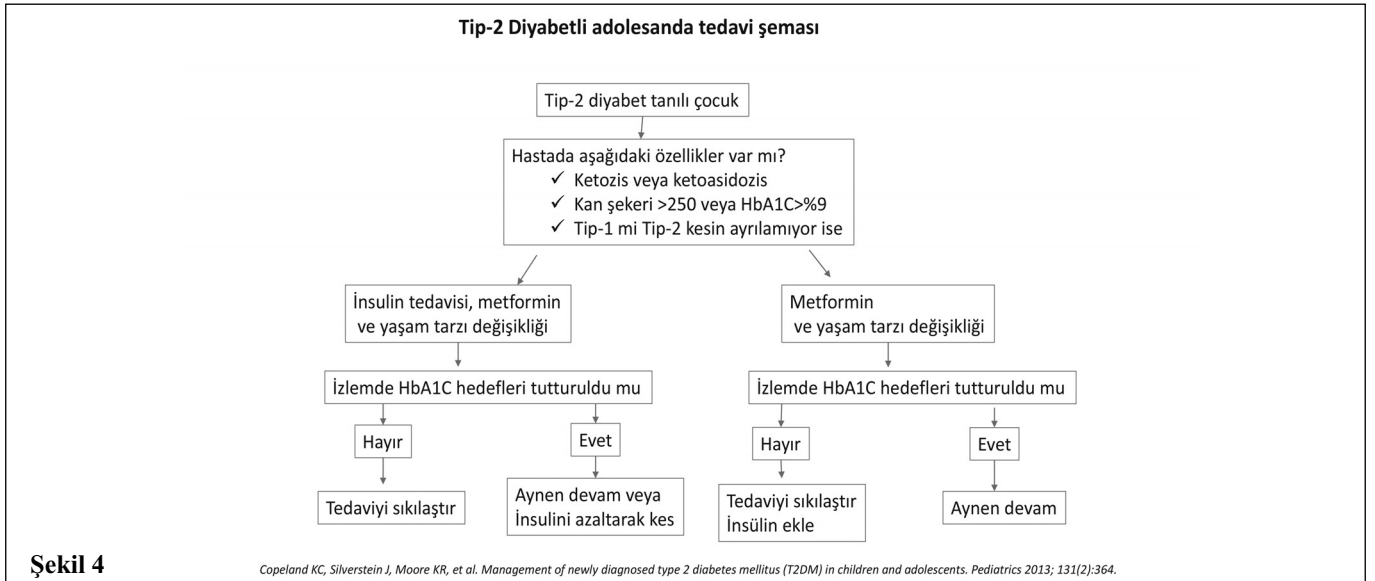
Tip-2DM, li hastada Tip-1 DM ve MODY ile karışabilmesinin yanısıra Cushing sendromu, glucagon-salgılayan tümörler, feokromositoma, kistik fibroz, pankreasın diğer hastalıklarına bağlı sekonder diyabetes mellituslar ve ilaçlara (lasparaginaz, steroid, takrolimus, 2. kuşak antipsikotikler) bağlı sekonder diyabet ler de akılda tutulmalıdır.

Tip-2 Diyabetin Tedavisi

Tip-2 diyabetli adolesanın tedavi ve izleminde hastanın başvuru klinik durumuna göre basamaklı bir yaklaşım söz konusudur. Asemptomatik ve hafif olgularda yaşam tarzı değişikliği tek başına yeterli olabilirken ağır semptomatik hiperglisemi ile gelen hastada önce insülin ile durumu kontrol altına alıp daha sonra metformin başlamak ve insülini azaltıp keserek metforminle devam etmek uygun bir tedavi seçeneği olabilir (Şekil 4).

a) Yaşam tarzı değişikliği: Öncelikle yaşam tarzı değişikliği ile obezitenin tedavi edilmesi esastır. Çünkü Obezite ateroskleroz ve PKOS gibi T2DM ye eşlik eden sorunların devamına neden olur. Hedef, çocuğun BMI nm 85 percentilin altına indirilmesidir. Tip 2DM'li yirmi adolesanda dört ay süreli çok düşük kalorili diyet ile BMI 43.5 tan 39.3 kg/m², e düşürüldüğünde HbA1C nin de 8.8 den 7.4 e düştüğü ve biri hariç tüm hastalarda farmakolojik tedavinin kesilebildiği gösterilmiştir (34).

Büyümesi devam eden çocuklarda obezitenin tedavisi erişkinlerden farklılık gösterir. Normal büyümenin sağlanması için kalori ve protein alımının belli bir ölçüde sürdürülme zorunluluğu vardır. Hızlı kilo kaybına yol açan programlar küçük çocuklar için güvenli değildir ve verilen kilolar kısa sürede geri alınabilir. Ayrıca uzun süreli sağlıklı yeme davranışı geliştirmeyi de sağlamazlar. Buna ek olarak çocukluk çağı obezitesinde farmakoterapinin yeri çok



Şekil 4

Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, et al. Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents. Pediatrics 2013; 131(2):364.

kısıtlıdır. En iyi sonuç, davranış değişikliği ile egzersiz ve diyeti birleştiren kilo verme programları ile alınır. Çocuk ve adolesanların erişkinlere göre avantajı ise henüz büyümenin devam ediyor olması nedeniyle sabit kiloda kalsalar bile boy artışı nedeni ile BKİ'nin azalmasıdır. Bu nedenle 10-14 yaş aralığında kilo alımının durdurulması genellikle yeterli iken büyümesi ve pubertesi tamamlanmış/tamamlanmaya yakın >14 yaş adolesanlarda etkili bir glisemik cevap için kilo kaybına yol açacak diyetler gereklidir. Beslenme programının tüm aileyi kapsamaması çok çok önemlidir. Şekerli içeceklerin yerine su içilmesi, tatlı-çikolata vs yerine taze meyve yenmesi, porsiyonların küçültülmesi ana unsurlardır.

Beslenmenin yanısıra fizik aktiviteyi arttırmak çok önemlidir. Çünkü aktivite obez gençlerde insülin direncini ve diğer kardiyovasküler hastalık risk etmenlerini azaltmaktadır. Bu nedenle çocukların günde en az 30 dakika (tercihan 1 saat) süre ile orta-ağır fizik aktivite yapmaları sağlanmalı, ve ekran başında (TV, cep telefonu bilgisayar vs) geçirdikleri zaman sınırlanmalıdır.

b) İlaç tedavisi: Tip-2DM tanısı konulduğunda yaşam tarzı değişikliği (beslenme eğitimi ve egzersizi kapsayan) ile birlikte başlangıçta farmakolojik tedaviye başvurulur. Adolesan Tip-2 DM tedavisinde FDA tarafından onaylanmış yegane ilaçlar insülin ve bir biguanid olan Metformin'dir. Başvuru anındaki klinik duruma (glisemi, ketoz, A1C) göre kan ekerini kontrol etmek için insülin gerekebilir. Bu konudaki rehberler plazma glikozu ≥ 250 mg/dL veya A1c $> 9\%$ üzerinde ise önce insülin başlanmasını önermektedirler (35,36). Ancak insülinin iştah açıcı etkisi kilo vermeyi zorlaştırır. Çocuklar ve ergenlerde görülen tip 2 diyabet patofizyolojisi erişkinlere benzer görüldüğünden tedavide de erişkinlerde kullanılan ilaçların çocuklarda da etkili olması beklenir. Birinci seçenek biguanidler (Metformin)dir. Metformin hepatik glikoz çıkışını azaltır ve β -hücresi işlevleri üzerine doğrudan etki göstermeksizin primer olarak hepatik ve daha sonra da kaslarda insüline duyarlılığı artırır. Adolesanlarda Tip-2 DM'nin uzun süreli tedavisinde ilk seçilecek oral ajan metformindir. Metforminin A1c'de ve genelde glikoz düzeylerinde benzer oranda düme sa layan sulfonilürelelere üstünlüğü, hipoglisemi riskine yol açmamasıdır. Ayrıca kilo kaybını kolaylaştırır. LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde düşme görülür. Metformin tedavisi ayrıca PKOS'li kızlardaki ovülasyon anomalilerini düzeltebilir.

Metforminin en sık görülen yan etkisi bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmadır. Laktik asidoz olasılığı nedeniyle metformin böbrek işlevleri bozulmuş hastalarda kontrendikedir ve radyokontrast madde verileceği zamanlarda kesilmelidir. Benzer şekilde bilinen karaciğer bozukluğu (transamiazlar > 2.5 kat), hipoksemi durumları, ciddi enfeksiyonlar ya da ağır alkol alımında metformin kullanılmamalıdır. HbA1C düzeyi $> 13\%$ olanlarda metformin kullanılmamalıdır.

Metformin kullananlar da B12 ve folat absorpsiyonu azalacağından günlük multivitamin kullanılmalıdır. Elektif cerrahi yapılacak hastalarda metformin 24 saat önce kesilmeli ve komplikasyon yoksa 48 saat sonra başlanabilir.

Hastada ketoz, ketoasidoz, ağır hiperglisemi (glikoz > 250 mg/dl), A1C $> 9\%$ ise veya Tip-1 diyabet, tip-2 diyabet ayırımının tam yapılamadığı hastalarda tedaviye direkt insülin ile başlanmalıdır. Ağır hiperglisemili hastalarda insülin glukotoksitesiyi ortadan kaldırarak pankreası rahatlatır ve insülin salınımını restore edebilir. T2DM'li hastalardaki insülin direnci nedeniyle insülin dozu yüksek olmalıdır. Genellikle 0.75- 1.25 unite/kg/günden başlanıp gerekirse 2 unite/kg/güne kadar çıkılabilir. Ketoz düzelipl plazma glukozu normale yaklaştığında tedaviye metformin eklenir, bazı hastalarda metformin eklendikten sonra insülin yavaşça azaltılarak kesilebilir. Ancak bazı hastalarda bu mümkün olmayabilir ve ikili tedavi ile devam etmek gerekebilir. Başlangıçtaki bazal-bolus insülin tedavisi önce günde tek doz uzun etkili insüline çevrilir ve eğer bununla da iyi gidiyorsa insülin azaltılıp kesilerek metformin monoterapisine dönülür. Hasta glisemik hedefleri tuttuğu sürece yaşam tarzı değişikliği ve metformin ile izlenir. Terapötik yetersizlik (A1C $> 8\%$) durumunda önce günde tek doz uzun etkili insülin (glarjin veya detemir 0.2 mg/kg gece yatarken) başlanır ve doz titre edilir. O da yetmez ise (glikoz > 250 mg/dl, A1C $> 9\%$) bazal-bolus insülin gerekir. Ketoasidoz, dehidratasyon veya akut metabolik dekompanzasyon durumlarında metformin kesilmelidir.

Tedavi hedefleri: ideal olarak A1C $< 7\%$ (< 53 mmol/mol) ve açlık plazma glikozu < 130 mg/dL (7.2 mmol/L). Ancak bu hedeflerin tutturulması adolesanlarda oldukça zordur.

Pediyatrik yaş grubunda T2DM tedavisini araştıran çok az çalışma mevcut olup bunlardan en önemlisi ve geniş kapsamlısı "Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonuçları oral antidiyabetik ile monoterapinin olguların yarısında yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığını ve başlangıç metformin tedavisinden sonra kızlarda A1c $> 6.3\%$ erkeklerde $> 5.6\%$ üzerinde ise glisemik bozulmaya işaret ettiğini göstermiştir (37,38). Bu çalışmada hastalar sadece metformin alan grup, metformin+yaşam tarzı değişikliği grubu ve metformin +Rosiglitazone grubu olarak üç grupta değerlendirilmiştir. Tedavi başarısızlığı oranları üç grupta sırasıyla 51.7% , 46.6% ve 38.6% idi.

TODAY çalışmasında rosiglitazonun kısmi yararı gösterilmekle birlikte kardiyovasküler yan etki riski nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir. Pioglitazon ile de mesane kanseri ile ilgili endişeler vardır. Ayrıca glitazonların kemik üzerine de olumsuz etkileri bildirilmiştir.

Gerek tiazolidindionlar gerekse erişkinlerde T2DM tedavisinde kullanılan diğer ajanların pediatrie rutin kullanımı henüz sözkonusu değildir (39-42). Bunların başlıcaları:

1. **Sulfonilüreler:** İnsülin sekresyonunu uyarırlar. Asetoheksamid, klorpropamid, gliklazid, glimepirid, glipizid, glibürid, tolazamid ve tolbutamid bu gruptadır. Hipoglisemik etkileri fazladır.
2. **Tiazolidindionlar:** Periferde insüline duyarlılığı artırır. Bu gruptaki ajanlar troglitazon, rosiglitazon ve pioglitazon olarak sıralanabilir. Tiazolidinedionlar TODAY çalışmasında pediatrik hastalarda da çalışılmıştır ancak henüz bu yaş grubunda FDA onayı yoktur.
3. Inkretin mimetikleri (GLP-1 analogları) (exenatide, liraglutide) glikoz-bağımlı insülin salınımını artıran ve yemek sonrası yeterli insülin yanıtı sağlayan sübkutan ilaçlardır. Mide boşalımını geciktirmeleri ve muhtemelen santral iştah azaltıcı etkileri nedeniyle orta derecede kilo kaybı sağlamaktadırlar. Bazı küçük çalışmalarda adolesanlarda da yararlı olabilecekleri bildirilmektedir
4. **Alfa Glikozidaz inhibitörleri:** Kompleks karbonhidratların hidrolizini, dolayısı ile karbonhidrat emilimini yavaşlatarak etki gösterirler. Akarboz ve miglitol bu gruptadır.
5. DPP-IV inhibitörleri (sitagliptin) insülin üretimini artırır ve hepatik glikoz üretimini azaltırlar. Vücut ağırlığı üzerine anlamlı etkileri yoktur.
6. Amylin analogları (pramlintide) gastrik boşalımı yavaşlatır, glukagon salınımını baskılar ve hepatik glukoz üretimini azaltırlar.
7. SGLT2 inhibitörleri (sodium-dependent glucose cotransporters, canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) idrar glikoz atılımını artırarak kan şekerini düşürmeye yardımcı olurlar. Bunların pediatrik kullanımı ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Cerrahi: Çok aşırı obez T2DM li bazı adolesanlarda da özellikle kilo kaybı başırlamıyor ve diyabet farmakolojik tedavi ile kontrol altında tutulamıyor ise seçilmiş olgularda bariyatrik/metabolik cerrahi yapılmaya başlanmıştır (43). Seçim kriterleri ve işlemin olası risk ve yararları bu konuda tecrübeli multidisipliner ekip tarafından titizlikle belirlenmelidir.

Tip2DM ye eşlik eden durumların taranması ve tedavisi: T2DM li hastalarda hipertansiyon, dislipidemi, nonalkolik yağlı karaciğer in yanı sıra, mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati, ve nöropati), ve kardiyovasküler hastalıklar yönünden periyodik değerlendirmeler yapılmalı ve mevcut ise tedavi edilmelidir

i. Hipertansiyon ve nefropati: Mikroalbuminüri varlığında seçilecek ilaç ACE inhibitörleridir. Bu grup ilaçlar diyabetik nefropatiyi önlemede yararlı etkileri nedeniyle ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedir. Ayrıca alfa blokörler, kalsiyum antagonistleri (uzun etki süreli), ve düşük doz diü-

retikler de kullanılabilir. Uzun süredir β -blokörlerin hipoglisemiyi arttıracığı yönünde bir endişe bulunsa da bazı hastalarda yararlar, risklerinden fazla olabilmektedir. Yaş ve cinsese göre normal kan basıncı elde edilemediği durumda kombine tedavi gerekebilir.

ii. Hiperlipidemi: Tip 2 diyabetli çocuklar hiperlipidemik olabilir. Kilo kaybı, hareketlilikte artma ve glisemik kontrol, sıklıkla lipid düzeylerinde düzelme sağlar. Yiyecek seçimini ve hazırlanma biçimlerini değiştirmek de yararlı olabilir. Bu yaşam biçimi değişiklikleri işe yaramazsa ilaçlar kullanılabilir (44). Dislipidemi tip2 diyabetli erişkinlerde kardiyovasküler hastalık için diğer tüm risk etmenlerinin önünde gelir.

Korunma

Çocuklarda tip 2 diyabetten birincil korunma toplum hekimliği yaklaşımını gerektirir.

Sağlık çalışanlarının, diyet ve fizik aktivite davranışlarını düzeltmeye yönelik okul ve topluma yönelik programlar geliştirme ve yerleştirmeye katkıda bulunmaları gerekir. Tip-2 Dm den korunma obeziteden korunma ile başlanmalı ancak obez ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda ciddi tedbirler alınmalıdır. Obezitenin kontrolü ve hareketliliğin artırılmasına odaklanan yaşam biçimi değişikliklerinin risk grubundaki tüm çocuklarda özendirilmesi, glikoz intoleransına ilerlemiş olanlarda ise düzenli izleme birlikte daha zorlayıcı hale getirilmesi gereklidir. ABD de okul bazlı bir çalışma ile Obezite oranlarını düşürmeyi hedefleyen HEALTHY çalışmasında obezite oranlarında beklenen düşme olmamasına karşın çocukların açlık insülin düzeylerinde, BMI da ve diğer adipozite ölçümlerinde azalmaya neden olmuştur. Bu çalışma T2DM riskinin potansiyel olarak azaltılabileceğini gösterirken obezite oranını azaltmanın zorluklarına da işaret etmektedir (45). Çocukluk çağındaki obeziteyi kontrol etmeye yönelik çalışmaların yanında intrauterin büyümeye olumsuz etki yapan durumları düzeltmek de tip 2 diyabeti önlemek yönünden önemlidir. Kanada yerlilerinde yapılan bir çalışmada anne sütünün Kanadal çocuklarda tip 2 diyabet riskini azalttığı saptanmıştır (46). Bu nedenle anne sütü ile beslenmenin özendirilmesi pek çok diğer yararın yanında tip 2 diyabet konusunda da toplum sağlığına katkıda bulunacaktır. Bu konuda da en önemli görev birinci basamak hekimlerine düşmektedir.

Kaynaklar

1. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 146:693.
2. Weiss R, Caprio S, Trombetta M, et al. Beta-cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth. *Diabetes* 2005; 54:1735.
3. Elder DA, Hornung LN, Herbers PM, et al. Rapid deterioration of insulin secretion in obese adolescents preceding the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr* 2015; 166:672.
4. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1

- and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311:1778.
5. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, et al. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128:608.
 6. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716.
 7. Urakami T, Kubota S, Nitadori Y, et al. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* 2005; 28:1876.
 8. Likitmaskul S, Kiattisathavee P, Chaichanwatanakul K, et al. Increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus in Thai children and adolescents associated with increasing prevalence of obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:71.
 9. United States Centers for Disease Control: National Diabetes Statistics Report, 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14.htm> (Accessed on July 18, 2014).
 10. Saygın Abalı, Enes Çelik, Belma Haliloğlu, Nuray Kırkıç, Serpil Baş, Zeynep Atay, Tülay Güran, Serap Turan, Abdullah Bereket. Çocukluk Çağı Diyabetinde Etiyoloji ve Demografik Özellikler: Marmara Deneyimi: Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi İstanbul, 2014
 11. Babaoglu K, Hatun S, Arslanoglu I, Isguven P, Bas F, Ercan O, Darendelile, F, Bundak R, Saka N, Gunoz H, Bereket A, Memioglu N, Neyzi O. Evaluation of glucose intolerance in adolescents relative to adults with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 19(11):1319-26.
 12. Lee JM, Okumura MJ, Freed GL, et al. Trends in hospitalizations for diabetes among children and young adults: United States, 1993-2004. *Diabetes Care* 2007; 30:3035.
 13. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:4.
 14. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:159.
 15. Freedman DS, Srinivasan SR, Burke GL, et al. Relation of body fat distribution to hyperinsulinemia in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:403.
 16. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000; 49:2201.
 17. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981; 20:87.
 18. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al. ; MAGIC investigators; GIANT Consortium. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010;42:579-589
 19. Ball GD, Huang TT, Gower BA, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and beta-cell function during puberty. *J Pediatr* 2006; 148:16.
 20. Gungor N, Hannon T, Libman I, et al. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1579.
 21. C Kurtoglu S, Hatipoğlu N, Mazicioğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*.2010;2(3):100-6
 22. Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, et al. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 133:176.
 23. Sapru A, Gitelman SE, Bhatia S, et al. Prevalence and characteristics of type 2 diabetes mellitus in 9-18 year-old children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:865.
 24. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008; 121:e1258.
 25. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:S11.
 26. Shaw JE, Zimmet PZ, McCarty D, de Courten M. Type 2 diabetes worldwide according to the new classification and criteria. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 2:B5.
 27. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327.
 28. Kapadia C, Zeitler P, Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Hemoglobin A1c measurement for the diagnosis of Type 2 diabetes in children. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012; 2012:31.
 29. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2011; 34:1628.
 30. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, 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; 33:1970.
 31. American Diabetes Association. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:S44.
 32. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, et al. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4231.
 33. Quinn SM, Baur LA, Garnett SP, Cowell CT. Treatment of clinical insulin resistance in children: a systematic review. *Obes Rev* 2010; 11:722.
 34. Willi SM, Martin K, Datko FM, Brant BP. Treatment of type 2 diabetes in childhood using a very-low-calorie diet. *Diabetes Care* 2004; 27:348.
 35. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* 2013; 131:364.
 36. Springer SC, Silverstein J, Copeland K, et al. Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatrics* 2013; 131:e648.
 37. TODAY Study Group, Zeitler P, Epstein L, et al. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:74.
 38. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366:2247.
 39. Kelly AS, Rudser KD, Nathan BM, et al. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on body mass index in adolescents with severe obesity: a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *JAMA Pediatr* 2013; 167:355.
 40. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117.
 41. Hasan FM, Alsaahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104:297.
 42. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1:140.
 43. Inge TH, Miyano G, Bean J, et al. Reversal of type 2 diabetes mellitus and improvements in cardiovascular risk factors after surgical weight loss in adolescents. *Pediatrics* 2009; 123:214.
 44. Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents: Treatment recommendations of the National Cholesterol Education Program report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 1992;89 (Suppl.):525-584.
 45. HEALTHY Study Group, Foster GD, Linder B, et al. A school-based intervention for diabetes risk reduction. *N Engl J Med* 2010; 363:443.
 46. Young TK, Martens PJ, Taback SP, Sellers EA, Dean HJ, Cheang M, Flett B. Type 2 diabetes mellitus in children: prenatal and early infancy risk factors among native Canadians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(7):651-5.