

# Diabetes Mellitus Tipo 2 nas Crianças e nos Adolescentes – Recomendações da ISPAD (2006-2007) – Parte II\*

C. Pina e Brito, R. Duarte

## DMT2 E SÍNDROME DE RESISTÊNCIA À INSULINA

A resistência à insulina é uma resposta alterada aos efeitos fisiológicos da insulina, incluindo os efeitos desta sobre a glicemia, o metabolismo dos lípidos e das proteínas e a função endotelial vascular. A resistência à insulina ocorre em muitos tecidos, incluindo o hepático, o muscular e o adiposo e é influenciada pela sexo, a idade, a raça/etnia, o estágio de maturação sexual e a adiposidade total. Enquanto que nos adultos a adiposidade visceral desempenha um papel importante na resistência à insulina, na população pediátrica a sua contribuição específica para a resistência à insulina permanece incerta.

Vários eventos do desenvolvimento poderão estar associados a um risco aumentado de síndrome de resistência à insulina. Esses eventos incluem adrenarca prematura nas raparigas (aparecimento de pelos púbicos antes dos 8 anos de idade) e nascer pequeno para a idade de gestação. As raparigas com história de adrenarca prematura encontram-se em risco aumentado de hiperandrogenismo ovárico e de síndrome do ovário poliquístico (SOP) e, em consequência, de resistência à insulina<sup>(40)</sup>. As crianças nascidas pequenas para a idade de gestação encontram-se em risco aumentado de resistência à insulina relacionada com atraso de crescimento intra-uterino<sup>(41)</sup> e também de adrenarca prematura.

## A Diabetes é Apenas uma Manifestação da Síndrome de Resistência à Insulina ou da Síndrome Metabólica<sup>(22,42-50)</sup>

Outras associações incluem:

(i) Obesidade: a obesidade tem associações deletérias com a morbilidade e o risco cardiovascular (CV), de forma independente dos seus efeitos relacionados com a resistência à insulina e a diabetes<sup>(51-54)</sup>.

(ii) Nefropatia: num número substancial de adolescentes com DMT2 está presente albuminúria (micro ou macroalbuminúria), na altura do diagnóstico e a sua prevalência aumenta com a duração da diabetes<sup>(24)</sup>. Foram também reportadas proteinúria e esclerose glomerular segmentar em adolescentes afro-americanos com obesidade grave, na ausência de diabetes<sup>(55)</sup>.

(iii) HTA: estima-se que a HTA seja responsável por 35 a 75% das complicações da diabetes, quer microvasculares, quer macrovasculares<sup>(56)</sup>. Ter diabetes ou TDG duplica o risco de desenvolver HTA<sup>(57)</sup>. Para além disso, na DMT2 existe uma possível predisposição genética para a HTA relacionada

com o genótipo da enzima de conversão da angiotensina<sup>(58)</sup>. Na DMT2, a HTA é causada pela expansão de volume e pelo aumento da resistência vascular<sup>(59)</sup> relacionado com a diminuição da vasodilatação mediada pelo monóxido de azoto (NO) e com o aumento da actividade do sistema renina-angiotensina.

(iv) Dislipidemia: a hipertrigliceridemia e os níveis plasmáticos diminuídos do C-HDL constituem a marca distintiva da dislipidemia associada à DMT2. Achados adicionais incluem VLDL elevada, C-LDL elevado, lipoproteína (a) elevada e aumento das partículas LDL pequenas e densas. Também a diminuição da actividade da lipoproteína lipase e o aumento da glicação e da oxidação das lipoproteínas tornam as lipoproteínas mais aterogénicas<sup>(60,61)</sup>.

(v) Hiperandrogenismo ovárico e adrenarca prematura<sup>(62)</sup>: nas adolescentes, a SOP está a ser reconhecida, de forma crescente, como parte da síndrome de resistência à insulina. Comparativamente a controlos não hiperandrogénicos com uma composição corporal semelhante, as adolescentes com SOP apresentam uma redução da metabolização da glicose estimulada pela insulina de aproximadamente 40%<sup>(63)</sup>. Diminuir a resistência à insulina poderá melhorar a função ovárica e aumentar a fertilidade.

(vi) Esteatose hepática de causa não alcoólica: em 24 a 25% dos adolescentes com DMT2 encontra-se presente esteatose hepática de causa não alcoólica; formas mais avançadas desta última (tais como esteatohepatite não alcoólica) são cada vez mais comuns e associam-se a progressão para cirrose<sup>(24,64)</sup>. Nos EUA, a esteatose hepática de origem não alcoólica representa agora a causa mais comum de cirrose nas crianças e também a causa mais comum de transplantação hepática nos adultos.

(vii) Inflamação sistémica: nos adolescentes obesos os níveis de proteína C-reativa e citocinas estão elevados e há leucocitose, anomalias que têm sido associadas a um aumento do risco de doença cardiovascular (DCV) nos adultos<sup>(54)</sup>.

Os problemas de saúde adicionais relacionados com a obesidade incluem apneia obstrutiva do sono (AOS) com hipertensão pulmonar associada<sup>(65)</sup>, problemas ortopédicos resultando numa diminuição da actividade física<sup>(66,67)</sup>, pancreatite, colecistite e “pseudotumor cerebri”.

Nos adultos, existe uma forte associação entre nível de hiperglicemia e risco aumentado de doença macrovascular. Na DMT2, a hiperglicemia, a dislipidemia e a HTA contribuem para a aceleração da aterosclerose, em conjunto com o stress oxidativo, a glicação das proteínas vasculares e as anomalias da função plaquetária e da coagulação. A deficiente vasodilatação dependente do endotélio constitui um factor

\* Tradução: Carlos Pina e Brito (Médico, Membro do GIC de Stress Psicossocial da Fundação Portuguesa de Cardiologia). Revisão científica: Rui Duarte (Médico Internista/Diabetologista da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal).

adicional de aceleração da aterosclerose na DMT2. Trata-se de um sinal precoce de risco de DCV, e também de um factor de previsão de eventos cardiovasculares <sup>(68)</sup> (B), que ocorre nas crianças obesas paralelamente ao seu grau de obesidade e ao seu grau de resistência à insulina <sup>(69)</sup> (B).

*Na presença de resistência à insulina, em especial se estiver também presente diabetes, a agregação de factores de risco de DCV poderá resultar num risco elevado de eventos coronários e numa mortalidade aumentada no adulto jovem (A).*

### Avaliação das Comorbilidades e das Complicações

As comorbilidades características da síndrome de resistência à insulina detectam-se, com frequência, na altura do diagnóstico ou aparecem cedo no decurso da DMT2; deverão ser despistadas mais cedo do que na DMT1, em que constituem complicações da diabetes e não patologias comórbidas <sup>(70,71)</sup> (B). Nas Recomendações da ISPAD relativas às complicações micro ou macrovasculares, discute-se, de forma mais, completa a avaliação das complicações/comorbilidades <sup>(72)</sup>.

#### As recomendações específicas para a avaliação das comorbilidades e complicações da DMT2 nos indivíduos jovens são:

- A albuminúria deverá ser avaliada na altura do diagnóstico; a partir daí deverá ser avaliada anualmente <sup>(55,72)</sup> (E).
  - Níveis elevados de albumina na urina deverão ser confirmados em mais duas ou três amostras.
- A pressão arterial (PA) deverá ser monitorizada em todas as consultas, de acordo com as técnicas padronizadas, específicas para as crianças <sup>(72)</sup> (E). Estão disponíveis instruções online em: [www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp\\_ped.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf)
  - A elevação da PA deverá ser confirmada em dois ou outros dias. A HTA define-se como uma PA sistólica ou diastólica média  $\geq$  percentil 95 (para a idade, sexo e altura); A PA normal alta define-se como uma PA sistólica ou diastólica média  $>$  percentil 90 e  $<$  percentil 95 (para a idade, sexo e altura).
  - No site referido acima encontram-se os níveis normais de PA correspondentes à idade, sexo e altura.
- A avaliação da dislipidemia deverá ser efectuada logo a seguir ao diagnóstico, assim que o controlo da GJ tenha sido obtido; a partir daí deverá ser efectuada anualmente <sup>(60,61)</sup> (E).
- A avaliação da esteatose hepática de causa não alcoólica deverá ser efectuada na altura do diagnóstico e depois anualmente <sup>(24)</sup> (E).
- Aquando do diagnóstico e após este, com regularidade, devem ser colocadas questões sobre a puberdade, as irregularidades menstruais e a AOS <sup>(65)</sup> (E).
- A avaliação da retinopatia deve ser efectuada na altura do diagnóstico e depois anualmente (E).

### TRATAMENTO DAS COMORBILIDADES/COMPLICAÇÕES

Está disponível informação adicional sobre o tratamento das comorbilidades/complicações nas Recomendações da ISPAD relativas às complicações <sup>(72)</sup>.

Comparativamente ao que acontece na DMT1, a dislipidemia, a HTA e albuminúria são mais comuns na DMT2, podendo estar presentes na altura do diagnóstico e devendo ser avaliadas assim que o controlo glicémico tenha sido optimizado.

#### Hipertensão e Albuminúria

- A HTA (PA sistólica ou diastólica média  $\geq$  percentil 95 para a idade, sexo e altura) ou albuminúria confirmadas deverão ser tratadas com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA); se este não for tolerado deverão ser tratados com um inibidor dos receptores AT1 da angiotensina II (ARA II).
- Poderá ser necessária terapêutica de combinação, se a HTA ou a albuminúria não normalizarem com a monoterapia (E).

Os efeitos secundários são tosse, hipercaliemia, cefaleias e impotência <sup>(73)</sup>. Para além disso, em mulheres não diabéticas, foram reportadas malformações congénitas *major* com a exposição aos IECA no primeiro trimestre da gravidez aos IECA, mas não com outros anti-hipertensores <sup>(74)</sup>.

#### Dislipidemia

- O objectivo para o C-LDL é  $<2.6$  mmol ( $<100$  mg/dL) <sup>(72)</sup>.
- Se o C-LDL estiver no limiar do elevado (2.6-3.4 mmol; 100-129 mg/dL) ou elevado ( $\geq 3.4$  mmol;  $\geq 130$  mg/dL) o perfil lipídico deverá ser avaliado novamente dentro de 6 meses e iniciada intervenção dietética para diminuir as gorduras totais e as gorduras saturadas.
- Se o C-LDL se mantiver elevado após 3 a 6 meses de tentativa de optimização do controlo glicémico e de dieta deverá iniciar-se terapêutica farmacológica hipolipemiente <sup>(72)</sup>.
- A terapêutica com estatinas demonstrou ser segura e eficaz nas crianças e nos adultos e deverá ser a primeira intervenção farmacológica <sup>(72)</sup>, embora não estejam disponíveis dados relativos à segurança a longo prazo. Deve ser dada especial atenção aos sintomas com origem no tecido muscular (mialgias) e conjuntivo, dado que existe um risco de rabdomiólise <sup>(72,75)</sup>.

### TRATAMENTO DA DMT2

#### Diferenças a Nível do Tratamento entre DMT2 e DMT1

A emergência de DMT2 em crianças e adolescentes tem exigido que os especialistas familiarizados com o tratamen-

to da DMT1 em crianças e adolescentes reconheçam as grandes diferenças a nível de desafios terapêuticos que ambas colocam.

- Baixo estatuto socioeconómico: enquanto que a DMT1 se encontra distribuída na população de forma proporcional ao nível socioeconómico, na América do Norte e na Europa a DMT2 afecta desproporcionalmente as pessoas com menores recursos, isto é, com um menor nível de rendimentos, menor instrução e menores seguros de saúde. Esses problemas socioeconómicos não têm sido descritos relativamente aos doentes asiáticos com DMT2.
- Idade de ocorrência: A DMT1 ocorre durante a infância, quando a influência dos pais é predominante, enquanto que a DMT2 ocorre, tipicamente, na adolescência quando predomina a influência dos pares.
- Maior experiência familiar: apenas aproximadamente 5% das famílias com uma criança com DMT1 têm experiência da doença; no caso da DMT2, 75% ou mais das famílias com uma criança com DMT2 têm experiência da doença. O fracasso desses familiares a nível do controlo do peso e da glicemia é comum e dele resultam complicações para os membros da família e uma sensação de fatalismo e resignação por parte da criança.
- Diferentes prioridades de tratamento: na maioria dos casos de DMT1, para lá da monitorização da glicemia e da insulinoterapia, só é necessária modificação do estilo de vida nos indivíduos com excesso de peso e sedentarismo. Em todas as crianças e adolescentes com DMT2 a ênfase tem de ser colocada na modificação do estilo de vida e só secundariamente na monitorização da glicemia e na medicação.
- Efeitos negativos da tecnologia: o tratamento da DMT1 foi revolucionado pelos avanços tecnológicos (pureza da insulina, sistemas de administração, monitorização da glicemia, análogos da insulina). Em contraste, os avanços tecnológicos a nível do entretenimento, dos sistemas facilitadores do trabalho e dos transportes, em conjunto com um ambiente económico que torna cada vez mais disponível, desejável e pouco dispendiosa uma alimentação hipercalórica, levou à emergência da DMT2 nas crianças e veio complicar o seu tratamento.

## Objectivos do Tratamento

### Objectivos Gerais

- Perda de peso.
- Aumento da capacidade de exercício físico.
- Normalização da glicemia.
- Controlo das comorbilidades, incluindo HTA, dislipidemia, nefropatia e estase hepática.

Na DMT2 insulino-resistente, a redução da taxa de complicações poderá requerer um controlo mais apertado do que na DMT1 e uma especial atenção às comorbilidades, tal como foi sugerido pelo UKPDS <sup>(21)</sup>.

- Devido à multiplicidade de factores de risco CV associados à resistência à insulina, na infância a DMT2 está provavelmente associada a complicações graves mais precoces do que a DMT1 (E).  
- O início insidioso (em muitos casos de DMT2), o distmetabolismo lipídico e a duração desconhecida da TDG que antecedeu o diagnóstico poderá, tal como nos adultos, associar-se a doença micro e macro vascular (já presente na altura do diagnóstico) (E).

## Educação

Ver também as recomendações da ISPAD relativas à educação da pessoa diabética <sup>(76)</sup>.

Na criança ou adolescente com DMT2 a educação do próprio e da família é tão importante como na DMT1. Na DMT2, a educação inicial e continuada deverá centrar-se na modificação do comportamento (dieta e actividade física). De imediato, poderá não ser necessária educação sobre insulinoterapia e hipoglicemias.

- A educação das pessoas com DMT2 deverá colocar uma grande ênfase nas modificações comportamentais, dietéticas e a nível do exercício físico.
- A educação deverá ser efectuada por membros da equipa prestadora de cuidados com formação específica e conhecimento das necessidades dietéticas, de exercício e psicológicas das crianças e adolescentes com DMT2.
- A educação deverá ser efectuada com respeito pela sensibilidade cultural e de forma adequada à idade.
- Dado que a maioria dos jovens com DMT2 são adolescentes, as Recomendações da ISPAD para o tratamento dos adolescentes são apropriadas para a educação destes e das suas famílias.
- Toda a família necessitará de ser educada para compreender os princípios de tratamento da DMT2 e a importância crítica das modificações do estilo de vida necessárias para a tratar.
- Os prestadores de cuidados deverão ter em conta que, numa minoria de doentes, a incerteza inicial quanto ao diagnóstico correcto, isto é, se se trata de DMT1 ou DMT2, pode causar confusão e provocar ansiedade ao jovem e à sua família. Essa ansiedade pode ser minimizada enfatizando a importância de normalizar o metabolismo glicémico utilizando a terapêutica adequada às circunstâncias metabólicas do indivíduo específico, independentemente do tipo de diabetes.

## Modificação do Comportamento

A modificação do estilo de vida é a base do tratamento da DMT2.

- A família e a criança deverão compreender as implicações médicas da obesidade e da DMT2.
- Para elaborarem um plano de modificação do comporta-

mento eficaz, os clínicos deverão conhecer as crenças e comportamentos de saúde da família/comunidade.

- As modificações do comportamento deverão ser feitas progressivamente, assegurando que houve compreensão de que terão de ser permanentes.
- O doente e a família deverão ser treinados para monitorizar a quantidade e a qualidade da alimentação, o comportamento alimentar e a actividade física.
- Tal como em qualquer outra modificação comportamental, é essencial para assegurar o sucesso um sistema de recompensa alterável e sustentável.
- Idealmente, a equipa de tratamento e educação da pessoa com DM2 deverá incluir um nutricionista, um psicólogo e/ou um assistente social <sup>(77)</sup>.

**Terapêutica dietética.** É necessária a referência a um nutricionista/dietista com conhecimentos e experiência de terapêutica dietética de crianças com DM. As recomendações a nível da dieta deverão ser culturalmente apropriadas, sensíveis aos recursos das famílias e facultadas a todos os prestadores de cuidados <sup>(78,79)</sup>. A família deverá ser encorajada a fazer alterações da dieta consistentes com as recomendações para uma alimentação saudável, incluindo aconselhamento individual para perda de peso, redução da ingestão de gorduras totais e saturadas, aumento da ingestão de fibras e aumento da actividade física <sup>(80)</sup>. São feitas recomendações dietéticas mais específicas nas recomendações da ISPAD relativas à dieta <sup>(81)</sup>.

As recomendações dietéticas incluem:

- Foco inicial na eliminação da ingestão de largas quantidades de refrigerantes e sumos, contendo açúcar.
- A eliminação completa dessas bebidas, e a sua substituição por refrigerantes “diet” e adoçantes artificiais, adequados para bebidas pode resultar numa substancial perda de peso e constitui uma das mais importantes modificações dietéticas/comportamentais para uma perda de peso bem sucedida.
- Modificação do estilo de vida (dieta e exercício físico) para toda a família e para a criança/adolescente doente, de forma apropriada à idade, incluindo orientação sobre hábitos dietéticos e de actividade física saudáveis.
- Enfatizar a criação de padrões saudáveis de dieta e actividade física ensinando a modelagem por parte dos pais de hábitos saudáveis, evitando uma dieta excessivamente rigorosa e evitando também utilizar os alimentos como recompensa.
- Recomendar que as refeições devem ser tomadas a horas, no mesmo local, de preferência em família, e não ser acompanhadas de outras actividades (televisão, estudo, leitura, brincadeiras).
- Controlo das porções: os alimentos devem ser servidos num prato ou tigela e não comidos directamente de uma caixa ou lata.
- Limitar a disponibilidade em casa de alimentos e bebidas muito ricos em gorduras e com grande carga calórica e controlar a sua compra; limitar a leitura de rótulos.
- Reforçar de forma positiva as realizações menores (por exemplo, ganho de peso mínimo ou nenhum e redução da ingestão de bebidas altamente calóricas) e evitar culpar pelos insucessos.
- Manter registos diários da alimentação e da actividade física porque são vantajosos para aumentar a percepção das questões relativas à alimentação e à actividade física e para monitorizar os progressos efectuados.

**Exercício físico.** Devem ser prescritos exercícios físicos específicos, negociados e agradáveis, para cada doente e sua família tendo em conta os recursos desta última e o seu ambiente. Esses exercícios devem ser providenciados a todos os prestadores de cuidados. Deve ser identificado um familiar ou amigo que esteja disponível para participar na actividade física com a criança/adolescente. Os pedómetros podem ser motivadores para as crianças/adolescentes e os seus familiares.

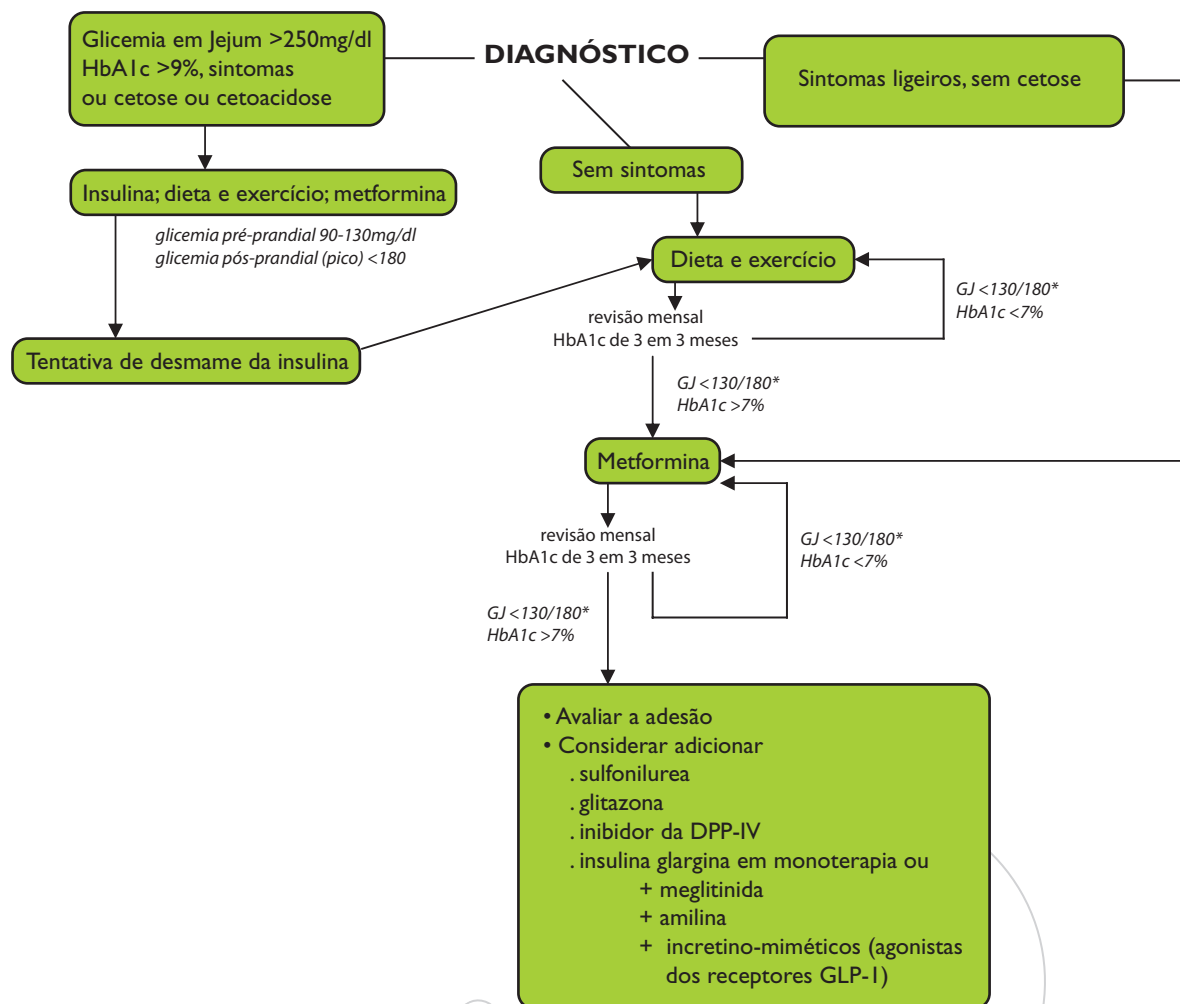
Para o sucesso do programa, é importante um seguimento frequente, que avalie o sucesso das alterações dietéticas e do exercício físico.

As recomendações relativas ao exercício incluem:

- Desenvolver e encorajar um programa de exercício físico diário exequível é essencial para quebrar o círculo vicioso torpor aumentado pelo aumento de peso – actividade física diminuída – novo aumento de peso. Numa fase inicial, as abordagens tendo como objectivo primário uma redução do tempo sedentário, tais como desligar a televisão e diminuir o tempo gasto em actividades no computador, poderão ser as mais eficazes <sup>(82)</sup> (A).
- A actividade física necessita de envolver toda a família. Esse desiderato deverá incluir esforços diários para ser fisicamente mais activo, como usar as escadas em vez dos elevadores, ir para a escola ou às compras a pé ou de bicicleta e trabalhar na casa e no pátio/jardim/quintal (E).
- Educar os pais para reforçarem os comportamentos saudáveis e ensiná-los a encorajar e louvar a actividade física, incluindo o aumento das actividades diárias (E).

### Monitorização da Glicemia

(i) A auto-monitorização da glicemia (AMG) deverá ser efectuada com regularidade. A frequência da AMG deverá ser individualizada e incluir uma combinação de avaliações da glicemia em jejum e da glicemia pós-prandial. Assim que os objectivos a nível da glicemia tenham sido atingidos, será satisfatório obter várias glicemias em jejum por semana e glicemias pós-prandiais diárias, efectuadas após a refeição principal, enquanto os valores auto-monitorizados se mantiverem dentro dos níveis alvo (E). Se os valores da glicemia aumentarem, entrando no espectro da TDG, deverá ser recomendada uma AMG mais frequente para ajuste da terapêutica. Durante doenças agudas ou quando ocorrerem sintomas de hiper ou hipoglicemia, as crianças/adolescentes com



\* os valores de glicemia < ou > 130/180 (7.2/10 mmol/L) referem-se a valores de glicemia auto-monitorizada, em jejum ou pré-prandiais, de 90-130 mg/dl (5-7.2 mmol/L), e a valores de glicemia pós-prandial (pico) < 180 mg/dl (10 mmol/L).

**Figura 1** - Algoritmo de tratamento da Diabetes tipo 2 em crianças e adolescentes.

DMT2 deverão efectuar a AMG com maior frequência e manterem-se em contacto com a sua equipe de cuidados de diabetes, para obterem aconselhamento (E). As crianças/adolescentes com DMT2 em tratamento com sulfonilureias ou insulina devem ser monitorizadas relativamente a hipoglicemias assintomáticas (E).

(ii) A concentração de HbA1c deverá ser determinada pelo menos duas vezes por ano e trimestralmente, se estiver a ser efectuada insulino-terapia se o grau de controlo metabólico for insuficiente.

### Terapêutica Farmacológica

A modificação do estilo de vida deverá ser continuada, em conjunto com a terapêutica farmacológica (Figura 1). O objectivo da terapêutica farmacológica é diminuir a resistência à insulina, aumentar a secreção de insulina ou atrasar a absorção pós-prandial da glicose. O primeiro fármaco a ser usado deve ser a metformina. Tem a vantagem sobre as sulfonilureias de conseguir uma redução semelhante da HbA1c,

mas sem risco de hipoglicemias. Para além disso, diminui ou estabiliza o peso e reduz os níveis de C-LDL e de triglicéridos. Se após três meses de metformina, em monoterapia, os níveis alvo de glicemia não forem atingidos, isso indica a necessidade de associar à metformina uma glitazona, uma sulfonilureia, um inibidor da DPP-IV ou insulina, esta última isoladamente ou em combinação com meglitinida, amilina, ou um incretino-mimético (Figura 1).

- As adolescentes em risco de gravidez deverão ser aconselhadas relativamente aos efeitos da diabetes e dos anti-diabéticos orais sobre a concepção e o desenvolvimento fetal. Nenhum anti-diabético oral deveria ser utilizado durante a gravidez.

I. Na maioria dos países, apenas a metformina e a insulina se encontram aprovadas para utilização em crianças/adolescentes. As sulfonilureias estão aprovadas para utilização em crianças em alguns países; abaixo descrevem-se outros anti-diabéticos orais, porque alguns adolescentes poderão beneficiar com eles. As tiazolidinedionas (TZDs), também conhecidas como glitazonas, poderão ser usadas nos ado-

lescentes mais velhos, mas não estão aprovadas para idades abaixo dos 18 anos. Nos adolescentes mais velhos as associações fixas poderão melhorar a adesão à terapêutica.

### **Hipoglicemiantes Disponíveis**

**Biguanidas.** A metformina actua sobre os receptores de insulina no fígado, no músculo e no tecido adiposo, tendo acção predominante no fígado.

- A produção hepática de glicose é reduzida, através da diminuição da neoglicogénese. No músculo e no tecido adiposo, a captação de glicose estimulada pela insulina é aumentada. Um efeito anorexígeno inicial poderá promover perda de peso.
- A utilização a longo prazo associa-se a uma redução da HbA1c de 1 a 2 %.
- Podem ocorrer efeitos secundários intestinais (dor abdominal transitória, diarreia e náuseas). Em muitos doentes, esses efeitos podem ser eliminados com uma titulação lenta da dose, durante três a quatro semanas, e instruções para tomar sempre o medicamento com os alimentos. Esses efeitos secundários poderão ser também atenuados pela utilização de formulações de libertação prolongada.
- Com a metformina, o risco de acidose láctica é extremamente baixo. A metformina não deverá ser dada a doentes com insuficiência renal, doença hepática, insuficiência cardíaca ou respiratória ou a quem estejam a ser administrados materiais de contraste para imagiologia. A metformina deverá ser temporariamente descontinuada durante as doenças gastrointestinais (A).
- A metformina poderá normalizar as anomalias da ovulação nas adolescentes com SOP em risco aumentado de gravidez (A).

**Insulina.** Apesar da hiperinsulinemia e da resistência à insulina, doses relativamente pequenas de insulina são com frequência eficazes. Se, com os anti-diabéticos orais, o controlo da glicemia for inadequado poderá ser satisfatório um análogo da insulina de longa duração da acção sem efeitos de pico, não sendo necessária insulino-terapia relacionada com as refeições. A metformina deverá ser mantida para melhorar a sensibilidade à insulina. As glitazonas não são recomendadas para associação com a insulina por causa do risco aumentado de retenção de fluídos.

- Se ocorrer hiperglicemia pós-prandial, uma boa escolha inicial é a meglitinida. Se a hiperglicemia pós-prandial persistir pode usar-se insulina rápida ou de curta duração de acção.
- Os efeitos secundários da insulina são hipoglicemia, que não é comum na DMT2 tratada com insulina, e ganho de peso, que constitui um problema substancial nesta população se não forem cumpridas as medidas dietéticas.
- Nos adultos com DMT2 inadequadamente controlada, de múltiplos centros da Europa e da Austrália, uma única injeção diária de insulina glargina, um análogo de longa duração de acção (24h) com um pico de acção pequeno ou

inexistente, foi quase tão eficaz como a injeção, três vezes por dia, de um análogo de insulina rápida <sup>(83)</sup>.

### **Sulfoniloreia e meglitinida/repaglinida (poderão não estar aprovadas para utilização antes dos 18 anos).**

- Aumentam a secreção de insulina; em consequência são mais úteis quando existe função residual das células beta.
- As sulfonilureias ligam-se aos receptores dos canais K<sup>+</sup>/ATP, causando o encerramento dos canais K o que resulta em secreção de insulina.
- A meglitinida e a repaglinida ligam-se a um sítio separado dos canais K<sup>+</sup>/ATP.
- Os sítios da sulfonilureia equilibram-se lentamente e a ligação persiste durante períodos prolongados; por isso, as sulfonilureias convencionais têm efeitos prolongados.
- A meglitinida e a repaglinida têm um equilíbrio intermédio e portanto a sua duração de ligação é usada para conseguir um rápido aumento da secreção de insulina, por exemplo, antes das refeições.
- Os efeitos adversos *major* das sulfonilureias são hipoglicemia, que pode ser prolongada, e ganho de peso.

### **TZDs (apenas aprovadas para utilização em adultos).**

Estão a ser feitos ensaios clínicos desta classe de anti-diabéticos orais em crianças.

- As TZDs aumentam a sensibilidade à insulina no músculo, no tecido adiposo e no tecido hepático, e têm um maior efeito sobre a captação de glicose pelo músculo do que as biguanidas. As TZDs ligam-se às proteínas nucleares activando os receptores PPAR gama, que são receptores esteróides órfãos ubíquos, particularmente abundantes nos adipócitos. Essa activação aumenta a formação de proteínas envolvidas nas acções da insulina com base no núcleo celular, incluindo crescimento celular, diferenciação dos adipócitos, regulação da actividade do receptor de insulina e transporte da glicose para o interior da célula. A ligação das TZDs aos receptores PPAR gama é ubíqua, afectando o crescimento das células musculares e a sua migração em resposta a factores de crescimento, incluindo o músculo liso das paredes arteriais.
- Nos adultos, o tratamento a longo prazo associa-se a uma redução da HbA1c de 0.5 a 1.3 %
- As TZDs têm diferentes efeitos sobre o perfil lipídico.
- Os efeitos secundários incluem edema, ganho de peso, anemia e possível risco aumentado de doença cardíaca nos adultos <sup>(84,85)</sup>.
- Relativamente à troglitazona, primeiro membro desta classe, foram encontradas elevações das enzimas hepáticas em aproximadamente, 1% dos doentes, com fatalidades que levaram à sua descontinuação. As novas TZDs (rosiglitazona e pioglitazona) não parecem ser hepatotóxicas nos adultos.

### **Inibidores da glucosidase (só estão aprovados para utilização nos adultos).**

Os inibidores das alfa-glucosidases (acarbose e miglitol) reduzem a absorção de hidratos de carbono na porção superior do intestino delgado através da

inibição da cisão dos oligossacáridos, atrasando, em consequência, a absorção na porção inferior do intestino delgado. Essa acção reduz a elevação pós-prandial da glicemia.

- A terapêutica de longo prazo associa-se a uma redução da HbA1c de 0,5 a 1% <sup>(86)</sup>.
- A flatulência, efeito secundário frequente, torna este anti-diabético oral inaceitável para muitos adolescentes.

### **Amilina (a amilina não está aprovada para menores de 18 anos e só está aprovada nos EUA para doentes com DMT1 e DMT2 que estejam a tomar insulina).**

- A amilina é administrada por injeção subcutânea, antes das refeições.
- A amilina é co-segregada com a insulina, pelas células beta do pâncreas, em resposta aos alimentos. Reduz a glicemia basal porque diminui a libertação de glucagon, atrasando o esvaziamento gástrico e diminuindo a ingestão de alimentos. Os principais efeitos secundários são hipoglicemia e náuseas, que levaram o laboratório produtor a recomendar uma diminuição para metade da dose de insulina quando se inicia tratamento com amilina <sup>(87)</sup>.
- Produz reduções ligeiras da HbA1c.
- Com a amilina ocorre geralmente perda de peso ou estabilização do peso.
- Existe um estudo publicado do uso da amilina em crianças com DMT1 <sup>(88)</sup>.

### **Miméticos da incretina (agonistas dos receptores GLP-I – “glucagon-like peptide-I”) (exenatida) <sup>(89)</sup> (estes fármacos só se encontram aprovados para utilização em adultos).**

- Os miméticos da incretina são administrados por via subcutânea, duas vezes por dia, geralmente com o pequeno almoço e o jantar. Foi recentemente introduzida uma fórmula injectável, de longa duração de acção, de administração única diária. Fisiologicamente, o GLP-I é rapidamente segregado para a circulação pelas células L do intestino delgado, em resposta à ingestão de alimentos, aumentando a secreção de insulina proporcionalmente aos níveis de glicemia, suprimindo o glucagon, prolongando o esvaziamento gástrico e promovendo a saciedade. O GLP-I é rapidamente degradado pela enzima DPP-IV e, quer o GLP-I fisiológico, quer o seu mimético injectável têm uma semi-vida de 2 minutos.
- Estudos clínicos, efectuados em adultos, mostraram redução da glicemia em jejum e da glicemia pós-prandial, perda de peso e redução da HbA1c. Os efeitos adversos incluem náuseas (ocorrem náuseas em até 44% dos doentes), vômitos e diarreia e, com muito menos frequência, tonturas, cefaleias e dispepsia. As náuseas diminuem ao longo do tempo de tratamento.

### **Inibidores da DPP-IV <sup>(89)</sup> (estes fármacos só se encontram aprovados para utilização em adultos)**

- Os inibidores da DPP-IV inibem a enzima que cinde o GLP-I, de que resultam concentrações mais elevadas deste últi-

mo produzindo efeitos semelhantes ao dos seus miméticos.

- Ao contrário dos miméticos do GLP-I, não têm qualquer efeito sobre o esvaziamento gástrico, a saciedade ou a perda de peso.
- São administrados por via oral, com a metformina ou uma TZD, uma vez por dia.

### **Recomendações para a terapêutica médica**

*A modalidade de tratamento é determinada pelos sintomas, pela gravidade da hiperglicemia e pela presença ou ausência de cetose/cetoacidose. Tal como na DMT1, as crianças/adolescentes com sintomas, em particular vômitos, podem descompensar rapidamente e necessitam de avaliação e tratamento urgentes.*

### **Cirurgia Gástrica**

- No caso dos adolescentes com co-morbilidades relacionadas com obesidade, incluindo DMT2, a cirurgia bariátrica poderá ser considerada <sup>(90)</sup>.
- O “bypass” gástrico, procedimento cirúrgico tradicional para perda de peso, pode ter complicações significativas, incluindo má absorção de nutrientes e mesmo morte. Novas técnicas, que parecem ser mais seguras, incluem a ligadura gástrica (“gastric banding”) e estimuladores do nervo vago. Comparativamente aos indivíduos obesos tratados de forma convencional, um estudo sueco, que incluiu mais de 2000 indivíduos, submetidos a uma variedade de procedimentos de cirurgia bariátrica, mostrou, mais de 10 anos após a intervenção, persistência da perda de peso e mortalidade reduzida <sup>(91)</sup>.
- Numa pequena população obesa da Austrália, com DMT2 de aparecimento recente, um estudo aleatorizado e controlado, da ligadura gástrica, vs. tratamento convencional, mostrou que a cirurgia conseguiu uma taxa de remissão da DMT2 de 73%, que se correlacionou com a perda de peso e valores mais baixos de HbA1c, sem complicações graves <sup>(92)</sup>.
- Embora nos últimos 5 anos, nos adultos, as taxas de morbilidade e mortalidade tenham diminuído, a cirurgia gástrica ainda é pouco comum nas crianças/adolescentes e deverá ser apenas efectuada em centros que tenham um programa concebido para reunir dados relativos ao seu seguimento e resultados.

### **RASTREIO DA DMT2 (IDENTIFICAÇÃO DE CASOS)**

Justificações para o rastreio (identificação de casos) numa população em risco <sup>(93)</sup>

- *A patologia a rastrear é suficientemente prevalente para justificar o investimento.* Um grande programa de rastreio identificou apenas DMT2 em < 1% de crianças de alto risco <sup>(22)</sup> (B). Não é claro se essa prevalência é ou não suficiente para justificar o rastreio de indivíduos em alto risco, devido à sua etnia ou história familiar.

- Em termos de morbilidade e mortalidade a patologia a rastrear é grave. Relativamente à DMT2, em adolescentes, esta afirmação é inquestionavelmente verdadeira, dada a associação da DMT2 com um aumento dos factores de risco cardiovascular e a disfunção renal.
- A patologia a rastrear tem um período de latência prolongado, assintomático, durante o qual podem ser detectadas anomalias. Tem sido detectada TDG em adolescentes assintomáticos, podendo já estar presentes albuminúria e dislipidemia, o que indica a existência de um longo período de latência de distmetabolismo antecedendo a DMT2 declarada (à semelhança do que se passa nos adultos).
- Está disponível um teste para rastreio com sensibilidade adequada (poucos falsos negativos), precisão e especificidade aceitável (número mínimo de falsos positivos). A glicemia em jejum e a glicemia às 2h pós sobrecarga têm sido utilizadas em populações em alto risco de DMT2 e são excepcionalmente sensíveis e específicas. Avaliações “oportunistas” e fortuitas da glicemia poderão ser apropriadas e são provavelmente sensíveis. Em qualquer programa de rastreio devem ser considerados os custos dessas avaliações, se o seu rendimento for baixo.
- Está disponível uma intervenção para prevenir ou atrasar a eclosão da doença ou para a tratar de forma mais eficaz na fase de latência (que precede a sua eclosão).

Em face do aumento, aparentemente rápido, da DMT2 nos jovens norte-americanos, a “American Diabetes Association” (ADA) emitiu, em 2000, uma declaração de consenso recomendando o rastreio da DMT2 nos jovens largamente baseado nos factores de risco conhecidos <sup>(2)</sup> (E). Têm sido expressas preocupações relativamente a essas recomendações, dado que, desde a sua publicação se têm acumulado novos dados.

As preocupações relativas aos critérios dessas recomendações são:

- Foram estabelecidos sem uma base de dados e, em consequência, não foram baseados na evidência.
- Embora a glicemia em jejum fosse considerada preferível, devido ao seu baixo custo e comodidade, a sua utilização compromete a sensibilidade do rastreio, porque os valores da glicemia às 2h pós-sobrecarga aumentam precocemente durante a história natural do desenvolvimento da DMT2.
- Embora algumas etnias possam estar sobre-representadas nas populações de indivíduos afectados, não pertencer a essas etnias não é protector e, em consequência, poderá constituir uma falsa base de selecção dos indivíduos a rastrear.

Estudos efectuados na Europa, EUA, Japão, Taiwan, Índia e Israel, nos 7 anos seguintes à publicação das referidas recomendações da ADA, proporcionaram uma base de dados para aperfeiçoar o método de identificação de casos proposto <sup>(11,22,23,43-49,94)</sup> (C).

- Esses estudos enfatizam as limitações da determinação da glicemia em jejum, quando utilizada como teste de rastreio nos jovens obesos.
- Estudos de grandes números de crianças em idade escolar, efectuados no Japão e em Taiwan, que usaram como teste inicial a determinação da glicosúria, indicaram uma pre-

valência muito baixa (aproximadamente 0.02%) de diabetes e uma relação de custo-benefício não justificativa do rastreio na maioria das populações <sup>(11,93)</sup>.

- Alguns estudos demonstraram o rendimento relativamente baixo da estratégia de identificação de casos com a PTGO, mesmo em populações de alto risco: numa população norte-americana, primariamente não caucasiana e com predomínio de excesso de peso, só 0.1% tinham uma glicemia às 2 h pós-sobrecarga > 200 mg/dL (11 mmol/L) <sup>(22)</sup>; numa população de índios norte-americanos essa percentagem era de 0.4% <sup>(23)</sup>. Nesses estudos, 2 a 3% dos indivíduos tinham TDG ou glicemia em jejum alterada (GJA).
- Vários estudos, incluindo todas as etnias, mostraram também a elevada frequência da detecção de características não glicémicas da síndrome de resistência à insulina em crianças e jovens com um IMC superior ao percentil 85 <sup>(95)</sup>.

Esses novos dados indicam que, em jovens assintomáticos, o rastreio da diabetes tem um baixo rendimento, sendo necessária mais investigação para determinar qual a estratégia óptima para identificação de casos, incluindo a frequência da avaliação (C/E). Em populações com uma incidência elevada de DMT2, quando estão disponíveis recursos, alguns clínicos poderão favorecer a avaliação de todos os jovens em risco, enquanto aguardam mais informação relativa às estratégias óptimas. Todavia, em muitas populações, o rastreio em larga escala, fora do contexto da investigação, não será válido em termos de custo-eficácia.

### Recomendações

No contexto da investigação, a identificação de casos deverá basear-se na determinação da existência de TDG, utilizando de forma padronizada a GJA e a PTGO (avaliação da glicemia na linha de base e às 2 h após sobrecarga oral com glicose - 1.75g/kg de peso, num máximo de 75 g) (E).

Para estudos longitudinais, a frequência de avaliação dos indivíduos em risco poderá ser anual (E).

Num indivíduo assintomático, o diagnóstico clínico de DMT2 requer pelo menos dois valores de glicemia, diagnósticos de diabetes, efectuados em dois dias separados (E).

Dado que antes da diabetes declarada poderá estar presente TDG, e também resistência à insulina, em 2 a 3% dos grupos em alto risco de DMT2, deve manter-se um elevado nível de suspeição e as crianças/adolescentes em risco deverão ser aconselhadas sobre abordagens para prevenir a DMT2 (ver rubrica subsequente).

As crianças/adolescentes em risco de DMT2 e SM incluem (C/E).

(i) Crianças com IMC entre os percentis 85 e 95

- Se existir história familiar directa de DMT2, doença cardiovascular precoce ou se
- Existirem sinais de resistência à insulina (acantose nigricans, dislipidemia, HTA, SOP)

(ii) Crianças asiáticas, independentemente do seu IMC, se tiverem história de peso anormal para a idade de gestação (leves para a idade de gestação ou pesadas para a idade de gestação) <sup>(93)</sup> ou história familiar de diabetes <sup>(94)</sup>.

(iii) Crianças com IMC > percentil 95, independentemente da história familiar ou características associadas.

## PREVENÇÃO DA DMT2

- A obesidade está a aumentar em todos os segmentos da população, a nível mundial. A epidemia de obesidade e as suas complicações são responsáveis por um aumento substancial e crescente dos custos de saúde, directos e indirectos. A prevenção da DMT2 requer a prevenção da obesidade naqueles que tenham um IMC > percentil 85 (ou mesmo menor, nas populações não europeias) <sup>(11,95)</sup> (A).
- A prevenção primária da DMT2 é dirigida à epidemia de obesidade e envolve reverter, a nível dos domicílios, das escolas e das comunidades, as tendências, a nível de alimentação e de diversões, que resultaram numa excessiva ingestão calórica e numa marcada diminuição do consumo de energia por parte das crianças/adolescentes e dos adultos, bem como otimizar o ambiente fetal durante a gravidez e promover a amamentação.
- Estudos mostraram que uma perda de peso relativamente pequena pode diminuir as taxas de diabetes nas populações em risco <sup>(96,97)</sup> (A,C).
- Nas populações adultas, as intervenções reflectem a dificuldade em modificar o estilo de vida e os hábitos alimentares <sup>(98)</sup>.
- Contrariar as tendências alimentares e de diversão actuais, as quais são muito atraentes, ubíquas e maciçamente promovidas, constitui um enorme desafio (E).
- As mudanças sociais necessárias são de tal magnitude que exigem um enorme empenhamento, quer a nível da comunidade, quer a nível governamental (E).

## Recomendação

Os recursos sociais, comunitários, familiares e pessoais exigidos para prevenir ou atrasar o desenvolvimento de DMT2 e de outras manifestações graves da síndrome de resistência à insulina são constituem um desafio a que tem de ser dada resposta (E).

## BIBLIOGRAFIA

40. Banerjee S, Raghavan S, Wasserman EJ, Linder BL, Saenger P, Dimartino-Nardi J. Hormonal findings in African American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche: implications for polycystic ovarian syndrome. *Pediatrics* 1998; 102: E35.

41. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, Dezegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 4739-4741.

42. Plourde G. Impact of obesity on glucose and lipid profiles in adolescents at different age groups in relation to adulthood. *BMC Fam Pract.* 2002; 3: 18 [http://www.biomedcentral.com/1471-2296/3/18].

43. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morbito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care.* 2003; 26: 118-121, 24.

44. Tresaco B, Bueno G, Moreno A, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem.* 2003; 59: 217-224.

45. Misra A, Vikram NK, Aarya S et al. High prevalence of insulin resistance in postpubertal Asian Indian children is associated with adverse truncal body fat patterning, abdominal adiposity and excess body fat. *Int J Obesity.* 2004; 28: 1217-1226.

46. Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M et al. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obesity.* 2004; 28: 307-313.

47. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity – a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151: 199-206.

48. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary care center in Israel. *Int J Obes.* 2005; 29: 571-578.

49. Goran MI, Bergman RN, Avila Q et al. Impaired glucose tolerance and reduced b-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 207-212.

50. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr.* 2006; 148: 188-194.

51. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2001; 108: 712-718.

52. Berenson GS, Srinivasan SR. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: the Bogalusa Heart Study. *Neurobiol Aging.* 2005; 26: 303-307.

53. Juonala M, Jarvisalo MJ, Maki-Torkko N, Kahonen M, Viikari JS, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation.* 2005; 112: 1486-1493.

54. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.* 2001; 107: e13.

55. Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr.* 2001; 138: 481-485.

56. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Community Study. *N Engl J Med.* 2000; 342: 905-912.

57. Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen TA. Glucose tolerance and blood pressure: long-term follow-up in middle-age men. *BMJ.* 1991; 302: 493-496.

58. Wierzbicki AS, Nimmo L, Feher MD, Cox A, Foxton J, Lant AF. Association of angiotensin-converting enzyme DD genotype with hypertension in diabetes. *J Hum Hypertens.* 1995; 9: 671-673.

59. Kirpichnikov D, Sowers JR. Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2001; 12: 225-230.

60. Laakso M. Lipids in type 2 diabetes. *Semin Vasc Med.* 2002; 2: 59-66.

61. Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 965-971.
62. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr.* 2001; 138: 38-44.
63. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007; 370: 685-697.
64. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr.* 2000; 136: 727-733.
65. Smith JC, Field C, Braden DS, Gaymes CH, Kastner J. Coexisting health problems in obese children and adolescents that might require special treatment considerations. *Clin Pediatr.* 1999; 38: 305-307.
66. Dietz WH, Gross WL, Kirkpatrick JA. Blount disease (tibia vara): another skeletal disorder associated with childhood obesity. *J Pediatr.* 1982; 101: 735-737.
67. Loder RT, Aronson DD, Greenfield ML. The epidemiology of bilateral slipped capital femoral epiphysis. A study of children in Michigan. *J Bone Joint Surg.* 1993; 75: 1141-1147.
68. Poredos P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002; 32: 274-277.
69. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet.* 2001; 358: 1400-1404.
70. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1300-1306.
71. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G 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: 314-319.
72. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dohl-Jorgensen K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8: 163-170.
73. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ.* 2004; 329: 828.
74. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2443-2451.
75. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA.* 2004; 292: 2585-2590.
76. Swift PG. Diabetes education. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8: 103-109.
77. Delamater AM. Psychological care of children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8: 340-348.
78. Waldron S, Hanas R, Palmvig B. How do we educate young people to balance carbohydrate intake with adjustments of insulin? *Horm Res.* 2002; 57 (Suppl. 1): 62-65.
79. Joe JR. Perceptions of diabetes by Indian adolescents. In: Joe JR, Young RS, eds. *Diabetes as a Disease of Civilization: the Impact of Culture Change on Indigenous Peoples.* Berlin: Mouton de Gruyter, 1994: 329-356.
80. Levine MD, Ringham RM, Kalarchian MA, Wisniewski L, Marcus MD. Is family based behavioral weight control appropriate for severe pediatric obesity? *Int J Eat Disord.* 2001; 30: 318-328.
81. Aslander-Van Vliet E, Smart C, Waldron S. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8: 323-339.
82. Robinson TM. Reducing children's television viewing to prevent obesity. A randomized controlled trial. *JAMA.* 1999; 282: 1561-1567.
83. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 1073-1084.
84. 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: 1180-1188.
85. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a Meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298: 1189-1195.
86. Chiasson J, Josse R, Hunt J et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulindependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Int Med.* 1994; 121: 928-935.
87. Ryan GJ, Jobe LJ, Martin R. Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2005; 27: 1500-1512.
88. Rodriguez LM, Mason KJ, Haymond MW, Heptulla RA. The role of prandial pramlintide in the treatment of adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Res.* 2007; 62: 746-749.
89. Riddle MC, Drucker DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care.* 2006; 29: 435-449.
90. Inge TH, Zeller M, Garcia VF, Daniels SR. Surgical approach to adolescent obesity. *Adolesc Med Clin.* 2004; 15: 429-453.
91. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom D et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007; 357: 741-752.
92. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. *JAMA.* 2008; 299: 316-323.
93. Sackett DL, Holland WW. Controversy in detection of disease. *Lancet.* 1965; 2: 357-359.
94. Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y et al. 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: 141-145.
95. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 821-827.
96. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393-403.
97. Urakami T, Owada M, Kitagawa T. Recent trend toward decrease in the incidence of childhood type 2 diabetes in Tokyo. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2176-2177.
98. Jeffrey RW. Community programs for obesity prevention: the Minnesota Heart Health Program. *Obes Res.* 1995; 3 (Suppl 2): 283S-288S.