

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekklinika, Diabétesz Ambulancia, Budapest

2-es típusú diabetes gyermek- és ifjúkorban – Az időzített bomba tovább ketyeg

Körner Anna dr.

Összefoglalás

A szerző összefoglaló jellegű munkájában ismerteti a gyermek- és fiatalkorban jelentkező 2-es típusú diabetesről szóló legfrissebb ismereteket. A betegség incidenciájáról és prevalenciájáról szóló friss adatok alapján megállapítja, hogy az elmúlt évtizedekben folytatódott a fiatalkori 2-es típusú diabetes előfordulásának növekedése. A szerző összehasonlítja a gyermek- és fiatalkorban, illetve az érettkorban kezdődő 2-es típusú diabetes jellegzetességeit, megállapítva azt a néhány éve már megfigyelt jelenséget, hogy a fiatalkorban manifesztálódó betegség egy lényegesen agresszívebb forma, ami sokkal hamarabb vezet súlyos szövödményekhez. Ismerteti az alkalmazott prevencióstratégiákat és azok eredményeit. Felhívja a figyelmet, hogy a fiatalkori 2-es típusú diabetes kialakulására a főtális életben zajló események, (mint az anyai gesztációs diabetes) és az élet legkorábbi szakaszában ható noxák alapvető szerepet játszanak, ezért a prevenciót a lehető legkorábban meg kell kezdeni. Összefoglalja azokat az előre mutató lépéseket, amelyek a fiatalkori 2-es típusú diabetes kezelésében bekövetkeztek.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, gyermek- és fiatalkor

Type 2 diabetes in children and adolescents – The delayed-action bomb is ticking

Summary: In her review, the author is summarizing new data on type 2 diabetes diagnosed in children and adolescents. Concerning incidence and prevalence of the disease, she is emphasizing that the rise is still continuing. Comparing characteristics of childhood type 2 diabetes with the adult type of the disease, corroborates earlier observations, that type 2 diabetes manifesting in children and adolescents has a substantially more aggressive feature leading much earlier to complications. The author is describing preventive strategies and their results. She is drawing attention that development of youth onset type 2 diabetes is influenced by events in fetal life (like gestational diabetes of the mother), and noxa acting in early life. Therefore, prevention should be started as soon as possible. She is summarizing achievements in the treatment of type 2 diabetes in children and adolescents.

■ **Key words:** type 2 diabetes, children and adolescents

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (N°1) 33–37. 2021. március

DOI: 10.24121/dh.2021.3

Míg a gyermek- és fiatalkori 2-es típusú diabetes (T2DM) korábban egy szinte nem létező kórképnek számított,

az elmúlt évtizedekben növekvő számban érkeznek jelentések az egyre fiatalabb korban manifesztálódó T2DM-ről. 2015-ben *Baranyi* és *Winkler* már

Közlésre érkezett: 2021. január 12. • Közlésre elfogadva: 2021. február 25.

A szerző levelezési címe: **Dr. Körner Anna**

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekklinika

1083 Budapest, Bókay János u. 53-54.

E-mail: korner.anna@med.semmelweis-univ.hu

felhívták a figyelmet a probléma drámai jellegére rámutatva, hogy a fiatalkori T2DM egy Janus-arccú kórkép: látszólag jóindulatúnak tűnik, de igen hamar (az időskori formánál, sőt még a fiatalkori 1-es típusú diabetesnél is lényegesen gyorsabban) súlyos szövődmények kialakulásához vezet.¹ A cikk megjelenése óta immár több mint 5 év telt el. Hogyan áll ez a kérdés ma, 2021-ben?

A gyermek- és fiatalkorban jelentkező 2-es típusú diabetes incidenciája és prevalenciája

A gyermekkori diabetes palettája az utóbbi évtizedekben erősen átrajzolódott. Az 1-es típusú diabetes (T1DM) incidenciájának markáns növekedése mellett a T2DM-ben szenvedő gyermekek és fiatalok száma is soha korábban nem észlelt emelkedést mutat elsősorban az amerikai őslakosság körében. Egyike az első amerikai népességalapú vizsgálatoknak azt igazolta, hogy a pima indiánok (egy a magas T2DM-prevalenciájú, belterjes populációk közül) között a T2DM prevalenciája 3 évtized alatt 80%-kal nőtt.² Egészen a 21. század kezdetéig azonban kevés adat állt rendelkezésre a gyermekkori diabetes epidemiológiájáról az USA-ban. Ez az amerikai egészségügyi hatóságokat arra ösztönözte, hogy támogassák egy olyan átfogó vizsgálat, a SEARCH for Diabetes in Youth (SEARCH) létrejöttét, amely monitorozza a megbetegedési trendeket és elemzi a szövődmények fellépésének kockázatát.³ A SEARCH vizsgálatban részt vevők 2017-ben publikálták az első átfogó tanulmányt az incidenciában észlelhető emelkedésről mind T1DM-ben és T2DM-ben 2002 és 2012 között.⁴ A fiatalkori T2DM incidenciája ez alatt az idő alatt évente átlagosan 4,8%-kal nőtt; a legnagyobb növekedést az ázsiai-csendes-óceáni szigetlakók körében észlelték, míg a nem spanyol fehér bőrű lakosságban alig észleltek változást. A vizsgálat azt is kimutatta, hogy az incidencia növekedése több évtized alatt következett be. Ezeket az adatokat a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) adatbázisával összevetve az is világossá vált, hogy a gyermek- és fiatalkori T2DM incidenciájának növekedése a túlsúlyos állapot és az obezitás 4 évtizede tartó emelkedését követi az amerikai fiatalság körében.⁵ Az incidencia növekedése világszerte megfigyelhető mind a fejlett,

mind a fejlődő világban. Indiában és Japánban a 25 év alatt manifesztálódó diabetes közel 50%-a 2-es típusú.^{6,7} A SEARCH adatai alapján a jövőre vonatkozó projekciókat is lehetett végezni: 2050-re várhatóan a fiatalkori T2DM prevalenciája a 2010-es adatokhoz képest közel négyszeresére fog nőni.⁸

Europából sokkal kevesebb népességalapú adat áll rendelkezésre. *Klingensmith* és mtsai összehasonlították a Németország-Ausztria és Luxemburg regisztereit magába foglaló European Prospective Diabetes Follow-up (DPV) adatait az amerikai közlésekkel és azt találták, hogy Európában a gyermek- és fiatalkori T2DM prevalenciája alacsonyabb, mint az USA-ban.⁹

Barkai és mtsai a T1DM mellett felmérték a gyermekkori T2DM incidenciáját és prevalenciáját Magyarországon 2001–2016 között.¹⁰ Ez alatt az idő alatt 1997 új T2DM-es beteget találtak, ami az összes incidens diabeteseset 24,5%-a volt.

A fiatalkori és érettkori T2DM összehasonlítása

A gyermek- és fiatalkorban fellépő T2DM a felnőttkorival összehasonlítva értékelhetően súlyosabb kórkép, amelyben az inzulinérzékenység sokkal rosszabb, a béta-sejt-funkció lényegesen hamarabb csökken, és a betegek rosszabbul reagálnak a gyógyszeres kezelésre.^{11,12,13} A Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) vizsgálatban, amelyben a metformin, metformin és életmód-változtatás, illetve a metformin és roziqlitazon hatását hasonlították össze, a betegek 52, 39, illetve 47%-a nem reagált kielégítően a kezelésre.¹⁴ Ez ijesztően rossz eredmény a felnőttkori T2DM-ben elértekhez képest, ahol a metforminra nem kellően reagálók száma csupán 21%, a TODAY hasonló számainak kevesebb, mint a fele volt.¹⁵

Szövődmények és társbetegségek fiatalkori T2DM-ben

A korábbiakban már utaltunk arra az alarmírozó jelenségre, hogy a T2DM-ben szenvedő fiatalokban a szövődmények korábban és kifejezettebben jelentkeznek, mint a felnőtt- (idős-) korban

manifesztálódó esetekben. A nagy epidemiológiai vizsgálatok igazolták, hogy a kardiális autonóm neuropathia kivételével az összes szövődmény (nephropathia, retinopathia, perifériás neuropathia, artériás érfali merevség, hipertenzió) előfordulása nagyobb a T2DM-ben szenvedő fiatalokban a T1DM-hez képest. 21 éves átlagéletkorban, valamivel kevesebb mint 8 éves betegségstartam után 4 T2DM-ben szenvedő fiatal közül 3-nak már valamilyen szövődménye vagy társbetegsége.^{16,17} A fiatalkori T1DM és T2DM szövődményeinek és társbetegségeinek az összehasonlításakor azt is ki kell emelni, hogy normális súlyú T1DM-es fiatalokban az alacsony HDL-koleszterin-szint, a triglicerid, a májtranszamináz emelkedett szintje, valamint a nem alkoholos zsírmáj betegség előfordulása ritkább.^{18,19,20}

Milyen prevencióstratégia a legmegfelelőbb a fiatalkori T2DM megelőzésére?

Az ijesztő adatok tükrében egyre sürgetőbb, hogy megértsük a fenti jelenségek okát, és megfelelő prevencióstratégiát dolgozzunk ki. Tekintettel az érintett személyek fiatal korára egy fejlődéstani jellegű megközelítés tűnik célravezetőnek. A „Developmental Origins of Health and Disease” (DOHaD) paradigma szerint az élet kritikus időszakában mint a főtálas szakaszban vagy a korai életévekben ható különböző tényezők (táplálkozási, kémiai, fizikai, szociális, környezeti stb. hatások) a fejlődő szervezetet hajlamosá teszik különböző betegségek iránt az élet későbbi szakaszában.²¹ Újabb kutatások szerint a gasztrointesztinális mikrobiomnak is meghatározó szerepe van a fiatalkorban manifesztálódó T2DM kialakulásában.

Anyai tényezők, amelyek befolyásolják a T2DM kialakulását

A pima indiánok körében végzett vizsgálatok bizonyították, hogy azon anyák utódai között, akik a várandósság alatt diabetesben szenvedtek, mind az obezitás, mind a T2DM prevalenciája magasabb.^{22,23} Ebben a népcsoportban az in utero elszenedett anyai diabetes volt a legerősebb prediktora a T2DM fellépésének. Egy másik vizsgálat egy etnikailag heterogénebb populációban megerősítette

ezt a megfigyelést. Testvérvizsgálatok során azt is megállapították, hogy annak a testvérnek, aki az anyai diabetes fellépése után született, sokkal nagyobb az esélye a T2DM kialakulására, mint annak, aki előtte jött a világra. Az utóbbi években napvilágot látott HAPO-FUS (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study) igen szoros, pozitív irányú összefüggést igazolt a várandósság alatti anyai glikémiás állapot és a serdülő gyermekek glikémiás jellemzői között.²⁴

Az anyai diabetes mellett a várandósság alatti testsúlygyarapodás és az anya diétája is befolyásolja az utódban az obezitás és ezen keresztül a diabetes fellépését. Ezeknek a jelenségeknek komoly népegészségügyi jelentőségük van; ha az anyai obezitást és diabetest képesek lennének megelőzni, az utódokban a T2DM fellépése esetleg elkerülhető lenne.

A korai életévek hatása

Tudjuk, hogy nemcsak a főtálas életben elszenedett hatások, hanem a megszületés módja és a korai életévekben jelentkező táplálkozási, kémiai, fizikai és szociális körülmények is befolyásolják a gyermek fejlődését és az egyes betegségek fellépését. Ezeknek a tényezőknek a vizsgálata többek között a diabetes vonatkozásában is zajlik jelenleg az Environmental Influences on Childhood Health Outcomes (ECHO) keretei között.

Az epidemiológiai és klinikai jellegű vizsgálatokat az alap kutatások is segítik: a „Baby Biology of Intra-Uterine Metabolic Programming” (Baby-Bump) projektben a kutatók köldökzsinórból izolálnak mezenchimális őssejteket. Ezek a sejtek számos különböző sejtvonallá – többek között adipocitákká – differenciálódnak, amelyeken tanulmányozható, hogy az anyai obezitás hogyan vezet az utód obezitásának a kialakulásához.²⁵ Az epigenetikai vizsgálatok ugyancsak segítenek az in utero elszenedett hatások elemzésében.²⁶

Átfogó megelőzési stratégia szükséges gyermekkorban is

A Diabetes Prevention Program (DPP) vizsgálat bizonyította, hogy a felnőttkori 2-es típusú

diabetes megelőzésében életmód-változtatással és metforminnal látványos eredmények érhetők el; a T2DM kialakulása 31–58%-kal csökkenthető volt. Az eredmények 15 éven keresztül fenntarthatók voltak, ami a kardiovaszkuláris szövődmények fellépését is csökkentette.²⁷ Átütő sikerként könyvelhető el az is, hogy a diabetes incidenciája az amerikai felnőtt lakosság körében – folyamatos növekedést követően – most, 20 év óta először évenként mintegy 5,4%-kal csökken.²⁸ Napjainkban az USA-ban évente 1,4 millióval kevesebb új felnőtt T2DM-es beteget regisztrálnak. Szomorú tény, hogy a gyermekkori diabetesben hasonló nagyságrendű, de ellentétes irányú trendet figyelhetünk meg. Ez még inkább aláhúzza, hogy a prevenciót az élet korai szakaszára kell fókuszálnunk, és egy ún. primordiális prevenciót kell kidolgoznunk. Meg kell szakítanunk az obezitás és a diabetes örödi körét, amelyben az obez és/vagy diabeteses várandós fiatal nő megszületendő gyermekének nagyobb az esélye arra, hogy maga is obez és/vagy diabeteses legyen. Amikor ezek a gyerekek is fogamzóképes korba kerülnek, átadják ezt a fokozott rizikót a következő generációnak.²⁹ Elméletileg több ponton is lehetőség van az örödi kör megszakítására: a várandósság alatti hyperglykaemia megfelelő kontrollja, az obezitás és a diabetes megelőzése a várandósság alatt, illetve a fiatal felnőttkorban. Történtek is ilyen próbálkozások, de sajnos változó eredménnyel.^{30,31}

Történt-e előrelépés a gyermek- és fiatalkori 2-es típusú diabetes kezelésében?

A gyermek- és ifjúkori T2DM kezelésében elsősorban az életmód megváltoztatását tartjuk szükségesnek. Ugyanakkor tudjuk, hogy ezzel hathatós, hosszú távú eredményeket nehéz elérni. A felnőttkori T2DM kezelésében az orális antidiabetikumok széles tárháza áll rendelkezésre, ezek azonban a gyermekgyógyászatban – elsősorban a kellő tapasztalatok hiányában – nagy többségben nem alkalmazhatók. A nemzetközi irányelvek a gyógyszeres kezelést metforminnal ajánlják kezdeni, amit szükség szerint – ketózis, ketonuria megjelenése, tartósan magas, 8,5% (69 mmol/mol) feletti HbA_{1c} esetén – bázisinzulinnal tanácsolnak kiegészíteni. A HbA_{1c} célértékét az elmúlt években ebben

a populációban <7,0%-ban (<47,5 mmol/mol) alapították meg.³² Ugyanakkor a TODAY vizsgálat szerint a metformin sem önmagában, sem életmódváltozással kombinálva a betegek 57, illetve 47%-ában nem volt képes tartósan jó anyagcserekontrollt biztosítani.¹⁴ Hasonló negatív eredményt adott a Restoring Insulin Secretion (RISE) vizsgálat is, amelyben a metformint inzulinnal kombinálták.³³ A kifejezett inzulinrezisztenciát mutató 2-es típusú diabeteses fiatalokban a tiazolidindionok előnyösek lehetnének, alkalmazásuk 18 éves kor alatt azonban nem engedélyezett. 2019-ben az Egyesült Államokban az Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal (FDA) jóváhagyta gyermekkori (10 éves életkor felett) a GLP-1-agonista liraglutid adását, amelyet ezt követően Európában és hazánkban is törzskönyveztek ebben a korosztályban is. A liraglutid metforminintolerancia, illetve -ellenjavallat fennállása esetén monoterápiában, illetve – ahol lehet – metforminnal és inzulinnal kombinálva is alkalmazható 10 év feletti életkorban. A liraglutid gyermekgyógyászati alkalmazásával azonban egyelőre még sérények a tapasztalatok.³⁴ Az elmúlt években több más gyógyszerceg is indított vizsgálatot a felnőttkorban már sikerrel alkalmazott készítményekkel gyermekkori, ezek azonban még nem kerültek engedélyezésre, illetve törzskönyvezésre.

Az elmúlt években a bariatrikus sebészet egyre népszerűbbé vált a felnőtt túlsúlyos, illetve obez 2-es típusú diabeteses betegek kezelésében. A beavatkozás iránti igény az adolescens populációban is megjelent. Bár még viszonylag kevés a tapasztalat a bariatrikus sebészettel kapcsolatban az adolescensek között, elmondhatjuk, hogy a beavatkozás sebészeti szövődményei nem haladják meg az általános sebészeti beavatkozásoknál észlelteket. Figyelmet kell azonban fordítani a következményes táplálkozási hiányállapotokra, a csontrendszer állapotára. A reoperáció szükségessége reális veszély a bariatrikus sebészeti beavatkozás esetén, összességében azonban gondosan kiválasztott betegekben, megfelelő egészségügyi intézetben a beavatkozás veszélyei eltörpülnek az előnyök mellett.³⁵

A gyermek- és fiatalkorban manifesztálódó 2-es típusú diabetesről írva *Albert Einstein* mondását kell szem előtt tartani: „Az intellektüellek megoldják a problémákat, a géniuszok megelőzik őket.”

Irodalom

- Baranyi E, Winkler G: Fiatalkori 2-es típusú diabetes: a Janus-arcú körkép. *Diabetologia Hungarica* 2015; 23/2: 87-90.
- Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ: Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998; 41: 904-910. DOI: 10.1007/s001250051006
- Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino RB Jr, Dolan L, Imperatore G, et al.: SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The SEARCH for Diabetes in Youth study: rationale, findings, and future directions. *Diabetes Care* 2014; 37(12): 3336-3344. DOI: 10.2337/dc14-0574
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al.: SEARCH for Diabetes in Youth Study. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. *N Engl J Med* 2017; 376(15): 1419-1429. DOI: 10.1056/NEJMoa1610187
- Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, Fryar CD, Kruszon-Moran D, Kit BK, et al.: Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988–1994 through 2013–2014. *JAMA* 2016; 315(21): 2292-2299. DOI: 10.1001/jama.2016.6361
- Amutha A, Datta M, Unnikrishnan IR, Anjana RM, Rema M, Narayan KMY, et al.: Clinical profile of diabetes in the young seen between 1992 and 2009 at a specialist diabetes centre in south India. *Prim Care Diabetes* 2011; 5(4): 223-229. DOI: 10.1016/j.pcd.2011.04.003
- Urakami T, Suzuki J, Mugishima H, Amemiya S, Sugihara S, Kawamura T, et al.: Screening and treatment of childhood type 1 and type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 10(Suppl 1): S1-61.
- Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, Case D, Dabelea D, Hamman RF, et al.: SEARCH for Diabetes in Youth Study Group: Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20 years through 2050. Dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2515-2520. DOI: 10.2337/dc12-0669
- Klingensmith GJ, Lanzinger S, Tamborlane WV, Hofer SE, Cheng P, de Beaufort C, et al.: Adolescent type 2 diabetes: Comparing the Pediatric Diabetes Consortium and Germany/Austria/Luxemburg Pediatric Diabetes Prospective registries. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 1156-1163. DOI: 10.1111/pedi.12712
- Barkai L, Kiss Z, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Zs, Jermendy Gy, Wittmann I, Kempler P: Changes in the incidence and prevalence of type 1 and type 2 diabetes among 2 million children and adolescents in Hungary between 2001 and 2016 – a nationwide population-based study. *Arch Med Sci* 2020; 16(1): 34-41. DOI: 10.5114/aoms.2019.88406
- The RISE Consortium: Metabolic contrasts between youth and adults with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes: I. Observations using the hyperglycemic clamp. *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1696-1706. DOI: 10.2337/dc18-0243
- The RISE Consortium: Metabolic contrasts between youth and adults with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes: II. Observations using the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1707-1716. DOI: 10.2337/dc18-0243
- The RISE Consortium: Effects of treatment of impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes with metformin alone or in combination with insulin glargine on β -cell function: comparison of responses in youth and adults. *Diabetes* 2019; 68(8): 1670-1680. DOI: 10.2337/db19-0299
- TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, et al.: A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366(24): 2247-2256. DOI: 10.1056/NEJMoa1109333
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al.: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427-2443. DOI: 10.1056/NEJMoa066224
- Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Dolan L, Imperatore G, et al.: SEARCH for Diabetes in Youth Research Group. Association of type 1 diabetes vs. type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenager years and young adulthood. *JAMA* 2017; 317(8): 825-835. DOI: 10.1001/jama.2017.0686
- Dart AB, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ, Sellers EA: Earlier onset of complications in youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(2): 436-443. DOI: 10.2337/dc13-0954
- Nadeau KJ, Klingensmith G, Zeitler P: Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(1): 94-98. DOI: 10.1097/01.mpj.0000164698.03164.e5
- Newton KP, Hou J, Grimmings NA, Lavine JE, Barlow SE, Xanthakos SA, et al.: Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Pediatr* 2016; 170(10): e161971. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.1971
- Wittmeier KD, Wicklow BA, Sellers EA, Griffith AT, Dean HJ, McGavock JM: Success with lifestyle monotherapy in youth with new-onset type 2 diabetes. *Paediatr Child Health* 2012(3); 17: 129-132. DOI: 10.1093/pch/17.3.129
- Agarwal P, Morriseau TS, Kereliuk SM, Doucette CA, Wicklow BA, Vernon W, et al.: Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55(2): 71-101. DOI: 10.1080/10408363.2017.1422109
- Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ: Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. *J Matern Fetal Med* 2000; 9(1): 83-88. DOI: 10.1002/(SICI)1520-6661(200001/02)9:1<83::AID-MFM17>3.0.CO;2-O
- Rughani A, Friedman JE, Tryggstad JB: Type 2 Diabetes in Youth: the Role of Early Life Exposures. *Curr Diab Rep* 2020; 20(9): 45. DOI: 10.1007/s11892-020-01328-6.
- Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Leibel Y, et al.; HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care* 2019; 42(3): 372-380. DOI: 10.2337/dc18-1646
- Boyle KE, Patinkin ZW, Shapiro AL, Baker PR 2nd, Dabelea D, Friedman JE: Mesenchymal stem cells from infants born to obese mothers exhibit greater potential for adipogenesis: the Healthy Start BabyBUMP Project. *Diabetes* 2016; 65(3): 647-659. DOI: 10.2337/db15-0849
- Zhang W, Yang IV, Kechris KJ, Fingerlin TE, Dabelea D: Epigenetic marks of in utero exposure to gestational diabetes (GDM) and childhood adiposity outcomes: the EPOCH Study. *Diabetes* 2016; 65(Suppl. 1): A24 (absztrakt).
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, 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(6): 393-403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512
- Geiss LS, Wang J, Cheng YJ, Thompson TJ, Barker L, Li Y, et al.: Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980–2012. *JAMA* 2014; 312(12): 1218-1226. DOI: 10.1001/jama.2014.11494
- Pettitt DJ, Knowler WC: Diabetes and obesity in the Pima Indians: a cross-generational vicious cycle. *J Obesity Weight Regul* 1988; 7(2): 65.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2477-2486. DOI: 10.1056/NEJMoa042973
- Gillman MW, Oakey H, Baghurst PA, Volkmer RE, Robinson JS, Crowther CA: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 964-968. DOI: 10.2337/dc09-1810
- Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl. 27): 28-46. DOI: 10.1111/pedi.12719
- Impact of insulin and metformin vs. metformin alone on beta-cell function in youth with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes. The RISE Consortium (2018). *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1717-1725. DOI: 10.2337/dc18-0787
- Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al.: Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(7): 637-646. DOI: 10.1056/NEJMoa1903822
- Khattab A, Sperling MA: Obesity in Adolescents and Youth: The Case for and against Bariatric Surgery. *J Pediatr* 2019; 207: 18-22. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.11.058