

Recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD pour la pratique clinique

Diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹¹Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

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

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

Conflits d'intérêts. PZ : activité de conseil pour Eli Lilly, Boehringer-Ingelheim, Merck, Daichi-Sankyo, Janssen, Novo-Nordisk. JW : membre du comité consultatif et du bureau des conférenciers pour Sanofi Aventis et Eli Lilly. Les autres auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

1. NOUVEAUTÉS OU DIFFÉRENCES

Depuis les recommandations de l'ISPAD de 2018 sur ce thème, le suivi de vastes cohortes dans le monde entier a fourni régulièrement des informations sur l'incidence et la prévalence des comorbidités et des complications chez les jeunes adultes atteints de diabète de type 2 (DT2) juvénile. Les présentes recommandations 2022 comprennent notamment :

- des informations clés actualisées issues de la phase observationnelle de l'essai clinique multicentrique TODAY (*Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth*) et de l'étude SEARCH (*SEARCH for Diabetes in Youth*), et de nouvelles données provenant de l'étude RISE (*Restoring Insulin Secretion*) qui compare le DT2 juvénile au DT2 de l'adulte ;
- une section enrichie sur les facteurs de risque associés au DT2 ;
- des algorithmes et tables pour le traitement, la prise en charge et l'évaluation des comorbidités et des complications ;
- des sections sur les traitements pharmacologiques approuvés récemment pour la prise en charge du DT2 juvénile, les

déterminants sociaux de la santé et les environnements de soins dans le contexte de la pandémie de COVID-19.

2. RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS

2.1 Dépistage du DT2

- Un dépistage ciblé destiné à identifier des cas de DT2 peut être envisagé à partir de la puberté ou de l'âge de 10 ans chez les jeunes ayant un IMC $\geq 85^{\text{e}}$ percentile pour l'âge et le sexe, et des facteurs de risque de DT2. **A**
- Le dépistage du DT2 peut se faire par différentes méthodes : mesure de la glycémie à jeun (GAJ), mesure de la glycémie deux heures après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec 75 g de glucose ou mesure de l'HbA1c. **B**
- Si les résultats sont normaux, le dépistage devrait être répété au moins tous les trois ans. Un dépistage annuel peut être nécessaire si l'IMC augmente, si le profil de risque cardiométabolique se détériore ou un cas d'antécédents familiaux majeurs de DT2 ou de

signes de prédiabète. **C**

- Des évaluations cliniques d'autres comorbidités liées à l'obésité (hypertension, dyslipidémie, stéatose hépatique, syndrome des ovaires polykystiques, apnée du sommeil obstructive) doivent être menées lorsqu'un dépistage du DT2 juvénile est envisagé. **A**

2.2 Diagnostic de DT2

- Symptômes d'hyperglycémie et l'une des valeurs biologiques suivantes, avec absence d'auto-anticorps anti-îlots. **B**
 - GAJ ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
 - Glycémie deux heures après HGPO ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). HGPO : 1,75 g/kg (75 g maximum) de glucose pur anhydre
 - Glycémie aléatoire ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
 - Hémoglobine A1c (HbA1c) $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) mesurée par un dispositif certifié par le NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) et normalisée selon les valeurs de références du DCCT

2.3 Éducation du DT2

- Un programme éducatif doit être mis en place dès le diagnostic et adapté aux spécificités culturelles et à l'âge, couvrant les aspects d'autogestion du diabète propres au DT2 pédiatrique. **B**
- L'éducation doit être dispensée par des membres de l'équipe ayant l'expertise et la connaissance des besoins alimentaires, psychologiques et d'exercice physique des jeunes atteints de DT2. **C**
- L'équipe éducative et thérapeutique pour le DT2 devrait inclure un pédiatre endocrinologue, un éducateur certifié pour le diabète, un nutritionniste, un psychologue et/ou assistant social et un kinésithérapeute du sport, participant tous à une éducation cohérente des familles. **E**
- Le contenu éducatif doit couvrir la physiopathologie et le traitement du DT2 juvénile, l'acquisition de compétences d'alimentation saine, d'informations sur les macronutriments, la taille des portions, la compréhension des étiquettes alimentaires, la surveillance de la glycémie et, dans certains cas, les tests de cétonémie. **E**
- L'éducation doit comprendre l'acquisition de compétences de résolution des problèmes, la diminution des comportements à risque (consommation de drogue ou d'alcool, tabagisme et vapotage), des conseils sur la contraception et des informations sur la vie avec le diabète. **E**
- L'éducation doit aborder les éventuelles perceptions négatives susceptibles d'entraver la prise en charge du diabète. **E**
- Les établissements scolaires devraient être formés à la prise en charge du DT2 pour optimiser l'accompagnement des jeunes. **E**

2.3.1 L'adaptation du régime alimentaire doit être envisagée pour l'ensemble de la famille, avec les objectifs suivants :

- Élimination des sodas et des jus sucrés. **B**
- Réduction des aliments contenant des sucres simples raffinés et du sirop de maïs à haute teneur en fructose. **B**
- Limitation des aliments à forte teneur en graisses et/ou hypercaloriques. **B**
- Diminution des aliments transformés, pré-emballés et des plats

préparés. **E**

- Limitation de la taille des portions. **E**
- Diminution des repas pris à l'extérieur. **E**
- Augmentation de la consommation de légumes et usage limité des fruits en substitution d'aliments hypercaloriques pauvres en nutriments. **E**
- Remplacement des aliments de base tels que le riz blanc et la farine blanche enrichie par du riz complet et des céréales complètes ayant un indice glycémique inférieur pour favoriser l'absorption progressive du glucose dans les repas. **E**

2.3.2 L'éducation alimentaire doit couvrir les activités suivantes :

- Apprendre aux familles à interpréter les valeurs nutritionnelles indiquées sur les étiquettes alimentaires. **E**
- Mettre en avant des méthodes éducatives saines en matière d'alimentation et d'activité physique en encourageant des modèles parentaux incarnant une bonne hygiène alimentaire et en évitant les privations drastiques. **E**
- Instaurer un renforcement positif pour tous les objectifs atteints (p. ex. prise de poids nulle ou minimale, réduction des boissons hypercaloriques). **E**
- Favoriser les repas pris à heures fixes et au même endroit, de préférence en famille et sans activité annexe (télévision, ordinateur, devoirs scolaires), et minimiser les en-cas. **E**
- Tenir un journal de l'alimentation et d'activité bénéfique pour la sensibilisation à ces questions et pour le suivi des progrès. **E**

2.3.3 Éducation à l'activité physique

- Encourager les jeunes à pratiquer au moins 60 minutes d'activité physique modérée à intense chaque jour, et au moins trois séances de renforcement musculaire et osseux par semaine. **B**
- Réduire le temps de sédentarité – télévision, ordinateur, téléphone mobile et jeux vidéo – à moins de deux heures par jour. **C**
- Évaluer le temps de sédentarité lié aux devoirs scolaires et chercher à y incorporer une activité physique. **E**
- Promouvoir l'activité physique en famille, y compris des efforts quotidiens visant à être plus actifs : préférer les escaliers à l'ascenseur, aller à l'école ou faire des courses à pied ou à vélo, faire le ménage et jardiner. **E**
- Pratiquer le renforcement positif de toutes les réussites et éviter la critique négative. **E**

2.3.4 Recommandations en matière de sommeil

- Discuter de l'heure du coucher, et de la durée et de la qualité du sommeil. **E**
- Promouvoir un sommeil de qualité de 8 à 11 heures par nuit selon l'âge (9 à 11 h pour les enfants de 5 à 13 ans et 8 à 10 heures pour les adolescents de 14 à 17 ans). **C**
- Encourager des horaires de réveil et de coucher réguliers. **E**

2.4 Surveillance et objectifs glycémiques

- Les objectifs de GAJ sont de 70 à 110 mg/dl (4 à 6 mmol/l). **E**
- Les objectifs de glycémie postprandiale sont de 70 à 140 mg/dl (4 à 8 mmol/l). **E**

- L'objectif d'HbA1c est < 7 % et peut, dans la plupart des cas, être < 6,5 %. **E**
- Une fois les objectifs glycémiques atteints, limiter les tests à domicile en fonction du traitement. Si les valeurs sont régulièrement au-dessus de la plage d'objectif, il peut être nécessaire d'effectuer des tests plus fréquents. **E**
- Pendant une maladie aiguë ou en présence de symptômes d'hyper- ou d'hypoglycémie, les jeunes doivent se tester plus fréquemment et demander conseil à leur équipe de prise en charge du diabète. **E**
- Les jeunes sous insuline (ou sulfonylurées) doivent augmenter la fréquence de l'autosurveillance glycémique (ASG) pour détecter les hypoglycémies asymptomatiques, en particulier pendant la nuit. **E**
- La concentration d'HbA1c doit être mesurée tous les trois mois, si possible. **E**

2.5 Pharmacothérapie

2.5.1 Traitement initial

- Si l'HbA1c est < 8,5 % (69 mmol/mol), la metformine est le traitement de référence et s'accompagne d'un changement de l'hygiène de vie. **A**
- Chez les jeunes présentant une cétose, une cétonurie, une acidocétose ou une HbA1c \geq 8,5 % (69 mmol/mol), l'insulinothérapie initiale consiste en une dose quotidienne d'insuline basale à action intermédiaire ou lente (dose de départ de 0,25 à 0,5 unité/kg). **B**
- La transition vers la metformine seule peut généralement se faire en deux à six semaines, en réduisant la dose initiale de 30 à 50 % à chaque augmentation de la dose de metformine, avec l'objectif d'éliminer l'insuline si c'est possible en maintenant la glycémie sous contrôle. **B**

2.5.2 Suite du traitement

- L'objectif du traitement initial est d'atteindre une HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol), < 6,5 % (48 mmol/mol) dans certains cas, si c'est possible sans hypoglycémie. **C**
- Si l'objectif d'HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol) n'est pas atteint, l'ajout d'un deuxième agent peut être envisagé. **C**
- Le choix d'un deuxième agent doit tenir compte de la diminution du taux de glucose requise, du mécanisme d'action, du coût et du taux de remboursement, de l'approbation réglementaire, de la voie d'administration, de la posologie, de la perte de poids anticipée, des effets indésirables et des effets sur les comorbidités et les complications. **E**
- Si l'HbA1c est > 10 %, on privilégiera l'instauration ou la réinstauration d'insuline basale. **C**

2.6 Recherche de comorbidités et de complications

2.6.1 Hypertension

- La tension artérielle (TA) doit être mesurée dès le diagnostic du diabète et à chaque consultation ultérieure, en position assise, pieds au sol, bras soutenu au niveau du cœur, après cinq minutes de repos et avec un brassard de taille adaptée. **A**
- Pour la mesure de la TA, il est préférable de ne pas avoir pris récemment de stimulant tel que caféine ou tabac. **B**

- La TA doit être mesurée avec un sphygmomanomètre au mercure, un sphygmomanomètre anéroïde ou un appareil oscillométrique. Des valeurs d'oscillométrie anormales doivent être confirmées par une auscultation. **B**
- La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) peut être envisagée en cas de suspicion d'un effet « blouse blanche » ou pour confirmer une hypertension. La MAPA peut également être utilisée pour évaluer la réponse au traitement. **B**
- Une évaluation échocardiographique est recommandée chez les jeunes présentant une hypertension confirmée, pour évaluer une lésion de l'organe cible au ventricule gauche. **C**
- La prise en charge initiale doit inclure des changements alimentaires compatibles avec le régime DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). **B**
- Le traitement pharmacologique initial doit être administré en monothérapie ; il doit s'agir d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), et la dose doit être augmentée de manière à ramener la TA dans la plage normale. **A**
- En cas d'intolérance à un IECA due à des effets indésirables (principalement toux), un ARA, un inhibiteur des canaux calciques ou un diurétique peuvent être utilisés en alternative. **E**
- Une thérapie combinée peut être nécessaire si l'hypertension n'est pas normalisée avec une monothérapie. Il n'est cependant pas recommandé d'associer un IECA et un ARA en raison d'effets indésirables trop nombreux et de l'absence de bénéfice clinique supplémentaire. **E**
- Si l'hypertension ne répond pas au traitement médical initial, il convient de rechercher des causes secondaires d'hypertension. **E**
- Les effets tératogènes potentiels des IECA et des ARA chez les adolescentes sexuellement actives doivent être évoqués. **E**

2.6.2 Dyslipidémie

- Dans le DT2 juvénile, une dyslipidémie doit être recherchée une fois le contrôle glycémique atteint ou trois mois après l'instauration d'un traitement pharmacologique quelles que soient les valeurs de l'HbA1c, puis une fois par an en l'absence d'anomalie. **B**
- Si les taux de cholestérol sont supérieurs à l'objectif, il convient d'optimiser le traitement pharmacologique pour améliorer la glycémie et d'émettre des recommandations alimentaires conformes avec les régimes Step 2 de l'*American Heart Association* et CHILD-2 (*Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet*). **B**
- Des statines doivent être instaurées chez les jeunes atteints de DT2 dont les taux de cholestérol LDL restent > 130 mg/dl (3,4 mmol/l) après six mois d'essai d'une intervention de changement d'hygiène de vie. **B**
- Les statines, dont la sécurité et l'efficacité ont été démontrées chez les jeunes, devraient constituer l'intervention pharmacologique de première intention. **A**
- Le traitement par statines doit débiter à la plus faible dose disponible. **A**
- Un panel lipidique doit être obtenu 4 à 12 semaines après l'instauration du traitement et après un changement de dose. **B**
- Si les concentrations cibles de cholestérol LDL ne sont pas atteintes

après au moins trois mois de prise régulière de statines, la dose peut être augmentée d'un incrément (généralement 10 mg). Un deuxième agent, comme un séquestrant d'acides biliaires ou un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, peut être ajouté. **E**

- Le traitement initial d'un taux élevé de triglycérides (TG) (≥ 150 mg/dl ou $\geq 1,7$ mmol/l) doit viser à améliorer la glycémie, à limiter les apports alimentaires de graisses et de sucres simples, et à perdre du poids. **C**
- Si le cholestérol LDL est < 130 mg/dl mais que les triglycérides sont > 400 mg/dl, des fibrates doivent être instaurés. **C**
- La prise d'huile de poisson concentrée peut être envisagée, mais les lipides doivent être surveillés avec soin car une forte dose d'acide docosahexaénoïque (DHA) peut entraîner une élévation du taux de cholestérol LDL. **C**
- Une thérapie combinant statines et fibrates n'est généralement pas recommandée. **E**
- Les taux faibles de cholestérol HDL chez les jeunes ne font pas l'objet d'un traitement médicamenteux en première intention, mais les sujets sont incités à pratiquer une activité physique, à ne pas fumer et à adopter une bonne hygiène alimentaire. **E**
- Les effets tératogènes potentiels des statines chez les adolescentes sexuellement actives doivent être évoqués. **E**

2.6.3 Néphropathie

- Une recherche d'albuminurie sur trois prélèvements des premières urines du matin doit être effectuée au moment du diagnostic, puis une fois par an. **A**
- Si le rapport albumine-créatinine > 30 mg/g (3 mg/mmol) est confirmé avec une TA élevée ou si le rapport albumine-créatinine est > 300 mg/g (30 mg/mmol) quelle que soit la TA, il convient d'instaurer un IECA ou un ARA pour normaliser la TA. **B**
- Les causes de néphropathie sans lien avec le diabète doivent être envisagées et une consultation avec un néphrologue organisée en cas d'augmentation sévère de l'albuminurie (rapport albumine-créatinine > 300 mg/g ou 30 mg/mol) ou d'hypertension. **E**
- Il peut être utile de répéter l'évaluation du rapport albumine-créatinine six mois après la mise en place de l'IECA ou de l'ARA pour contrôler la normalisation de l'albuminurie. **E**
- En cas d'albuminurie, le taux sérique de potassium et la fonction rénale doivent être évalués annuellement. **E**
- Les mesures de la cystatine C comme marqueur du débit de filtration glomérulaire ne sont actuellement pas recommandées en raison de leur forte variabilité et de l'influence de l'âge, du sexe, de l'IMC et des taux d'HbA1c. **E**

2.6.4 Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)

- Les enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT]) doivent être évaluées au moment du diagnostic puis une fois par an, plus fréquemment en cas d'anomalie. **B**
- Si les enzymes hépatiques sont encore > 3 fois la limite supérieure normale après six mois, le patient doit être adressé à un gastroentérologue pédiatrique afin d'exclure d'autres causes d'élévation des enzymes du foie, par imagerie et/ou biopsie. **B**

- La présence de NAFLD ne suffit pas à décider d'administrer de la metformine. **B**
- Il est impératif d'optimiser la glycémie et d'améliorer le poids corporel pour gérer convenablement la NAFLD. **C**

2.6.5 Apnée du sommeil obstructive (ASO)

- Les symptômes d'ASO doivent être évalués au moment du diagnostic, puis chaque année, à moins qu'une prise de poids excessive n'impose de les réexaminer plus tôt. **C**
- Dans un premier temps, l'ASO peut être évaluée par des questions sur les ronflements, la qualité du sommeil, l'apnée, les maux de tête matinaux, la somnolence diurne, la nycturie et l'énurésie. **E**
- Devant des symptômes évoquant une ASO, le diagnostic est établi par une étude du sommeil réalisée par un spécialiste du sommeil. **C**
- L'oxymétrie nocturne peut constituer une évaluation initiale utile si l'accès à une étude du sommeil est limité. **E**

2.6.6 Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

- L'historique des cycles menstruels doit être recueilli pour toutes les jeunes filles atteintes de DT2, au moment du diagnostic et à chaque consultation. **B**
- Le dépistage du SOPK doit se faire au moment du diagnostic chez les jeunes filles pubères, puis chaque année, par l'évaluation de l'historique des cycles menstruels (aménorrhée primaire ou secondaire) et la recherche de signes d'hyperandrogénisme (hirsutisme et/ou acné modérée à sévère et/ou taux élevé de testostérone libre). **B**
- Le diagnostic de SOPK est établi sur la base de la présence d'une oligo- ou aménorrhée accompagnée de signes cliniques ou biochimiques d'hyperandrogénisme, après exclusion d'autres causes possibles. **B**
- L'échographie pelvienne n'est pas recommandée pour le diagnostic du SOPK dans les huit ans suivant les premières règles. **B**

2.6.7 Rétinopathie

- Une rétinopathie doit être recherchée chez les jeunes atteints de DT2 au moment du diagnostic initial, puis chaque année par un ophtalmologue ou un optométriste, au moyen d'un examen oculaire complet avec dilatation des pupilles ou d'une rétinophotographie. **A**
- Des examens plus fréquents par un ophtalmologue peuvent être requis en cas de présence ou de progression d'une rétinopathie. **C**
- La prise en charge de la rétinopathie doit aussi inclure l'optimisation de la glycémie et le traitement de la dyslipidémie en cas d'hypertension. **E**

2.6.8 Neuropathie

- Un examen des pieds (comprenant sensation, perception vibratoire, sensibilité tactile et réflexes de la cheville) est recommandé au moment du diagnostic et annuellement, pour détecter une neuropathie. **C**
- Les jeunes diabétiques doivent apprendre les soins des pieds

appropriés. **E**

- La prise en charge doit être individualisée en fonction des signes et des symptômes, et l'orientation vers un neurologue doit être envisagée en cas de signes neurologiques anormaux. **E**

2.6.9 Santé psychosociale

- Les jeunes atteints de DT2 doivent être examinés à la recherche de comorbidités psychologiques telles que dépression, détresse liée au diabète et troubles du comportement alimentaire, au moment du diagnostic et à intervalles réguliers. **B**
- Lorsque des problèmes de santé mentale sont identifiés, un soutien psychologique doit être proposé, en conjonction avec l'établissement de soin ou dans le cadre de programmes communautaires de santé mentale. **E**
- Les professionnels doivent veiller à éviter les formulations stigmatisantes et promouvoir la contextualisation et la compréhension de la complexité du DT2 juvénile, qui va bien au-delà de comportements liés au mode de vie. **E**

2.7 Déterminants sociaux de la santé (DSS)

- Les professionnels doivent identifier les freins culturels, sociaux, géographiques et économiques à l'instauration d'un changement comportemental, et prescrire une modification de l'hygiène de vie dans le cadre de vie du jeune et de sa famille. **E**
- Lorsqu'ils élaborent un plan de traitement avec le jeune et sa famille, les professionnels doivent prendre en considération la sécurité alimentaire du foyer, la stabilité de l'hébergement et les ressources financières de la famille. **E**

2.8 Transition de soins

- L'activité de conseil doit couvrir l'autogestion du diabète, le tabagisme, le vapotage, la consommation d'alcool, le conseil préconceptionnel pour toutes les femmes en capacité de procréer et les complications du diabète. **E**
- L'évaluation de l'état de préparation au transfert doit inclure l'évaluation des obstacles socioéconomiques à l'accès aux soins de santé. **E**
- Des protocoles de transition structurés doivent être fournis, avec des recommandations spécifiques et détaillées sur le contenu pédagogique lié à la transition, des plans de transition et l'orientation vers des professionnels prenant en charge les adultes. **E**
- La transition vers la prise en charge du diabète par un médecin sur-spécialiste en diabétologie et une équipe pluridisciplinaire doit être effectuée chaque fois que possible. **E**

Ce chapitre aborde les facteurs de risque, le diagnostic et la présentation du DT2 juvénile, la prise en charge initiale et le suivi de la maladie, et la gestion des comorbidités et des complications. Il ne couvre pas la gestion des complications aiguës du DT2, telles que l'acidocétose diabétique (ACD) et l'état hyperglycémique hyperosmolaire (EHH), qui sera traitée dans le chapitre 13 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur l'acidocétose diabétique et l'état hyperglycémique hyperosmolaire.

3. PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

3.1 Physiopathologie du DT2 et différences entre les jeunes et les adultes

Le DT2 juvénile résulte d'une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et métaboliques qui peuvent varier selon les individus et les groupes. Contrairement au diabète de type 1 (DT1), le DT2 n'implique pas de processus auto-immun aboutissant à une défaillance de la sécrétion d'insuline. La physiopathologie du DT2 juvénile comprend une insulino-résistance des tissus hépatiques, périphériques et adipeux, associée à une carence relative en insuline imputable à la dégradation fonctionnelle des cellules β du pancréas,¹⁻³ et à une hyperglucagonémie résultant du dysfonctionnement des cellules α , ainsi qu'une altération de l'effet incrétine.⁴ On retrouve ces caractéristiques physiopathologiques dans le DT2 juvénile et le DT2 de l'adulte, toutefois certaines particularités ont été observées uniquement dans le DT2 de l'enfant et de l'adolescent. Les données longitudinales limitées obtenues chez des jeunes atteints de DT2 par la technique du clamp glycémique,⁵ et celles de l'étude TODAY qui utilise des estimations de la glycémie à jeun et de l'HGPO pour évaluer la sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules β ,⁶ font apparaître une dégradation relativement rapide de la fonction des cellules β , en moyenne de 20 à 35 % par an. Ces résultats contrastent avec l'estimation d'un déclin annuel d'environ 7 à 11 % de la fonction des cellules β rapportée chez des adultes atteints de DT2.⁷ Ces observations suggèrent que le DT2 chez ces individus jeunes est plus sévère et progresse plus rapidement que chez les adultes.¹ C'est dans ce contexte que le consortium RISE a été constitué.⁸

L'étude RISE a testé des interventions conçues pour préserver ou améliorer la fonction des cellules β dans le prédiabète ou le DT2 récent (< 6 mois chez l'enfant et l'adolescent et < 1 an chez l'adulte) au moyen de comparaisons directes entre jeunes et adultes, en utilisant des méthodologies communes pour comprendre les similitudes et les différences dans la pathogenèse de la maladie entre les deux populations.⁸ Des jeunes et des adultes atteints d'obésité et présentant soit une intolérance au glucose, soit un DT2 récent, ont été randomisés en deux groupes, l'un recevant de l'insuline glargine pendant trois mois, puis de la metformine pendant neuf mois et l'autre recevant de la metformine pendant 12 mois. Des clamps hyperglycémiques et épreuves HGPO ont été réalisés à l'inclusion, après 12 mois de traitement et trois et neuf mois après l'arrêt des médicaments afin d'évaluer la fonction des cellules β .

Les principales similitudes et différences entre les jeunes et les adultes présentant un DT2 récent et une intolérance au glucose peuvent être résumées comme suit :

- Par rapport aux adultes, les jeunes présentaient une sensibilité à l'insuline d'environ 50 % plus faible, mesurée par clamp hyperglycémique et inversement associée à la concentration d'insuline à jeun, une différence qui n'était pas liée à l'origine ethnique, au sexe ou à l'indice de masse corporelle (IMC).^{9,10}
- Une hyperréactivité des cellules β à l'administration de glucose par voie intraveineuse ou orale a été observée chez les jeunes, avec des réponses du peptide C et de l'insuline plus importantes

bien que les concentrations de glucose soient similaires. Cette augmentation de la réponse du peptide C et de l'insuline chez les jeunes dépassait ce qui aurait été nécessaire pour compenser leur sensibilité nettement réduite à l'insuline.⁹⁻¹¹ Cette résistance sévère à l'insuline chez les jeunes et l'hyperréactivité des cellules β peuvent jouer un rôle dans l'apparition du diabète à cet âge jeune.

- Chez les jeunes, la fonction des cellules β s'est dégradée pendant le traitement et après l'arrêt, entraînant une glycémie à jeun et deux heures après l'HGPO moins satisfaisante, et sans différence entre les deux groupes d'intervention. Ainsi, ni la metformine ni la glargine suivie de metformine n'ont pu prévenir la dégradation de la fonction des cellules β chez les jeunes. Chez les adultes, la fonction des cellules β s'est améliorée pendant le traitement, mais cette amélioration ne s'est pas maintenue après l'arrêt du traitement, à l'instar de ce qui a été constaté chez les jeunes.^{12,13}
- L'aggravation de la glycémie était plus fréquente chez les jeunes que chez les adultes : 17,8 % contre 7,5 % au 12^{ème} mois, et 36 % contre 20 % au 21^{ème} mois, respectivement.¹⁴ Bien que chez les jeunes comme chez les adultes, une réponse plus faible des cellules β à l'inclusion était prédictive d'une aggravation glycémique, des valeurs plus élevées à l'inclusion d'HbA1c et de glycémie à deux heures étaient également prédictives de détérioration glycémique chez les jeunes. C'était également le cas dans l'étude TODAY, où l'HbA1c et la fonction des cellules β à l'inclusion étaient prédictives d'une détérioration du contrôle glycémique et de la nécessité d'une insulinothérapie.⁶
- Le dysfonctionnement des cellules α était essentiellement similaire entre les jeunes et les adultes présentant une intolérance au glucose ou un DT2 diagnostiqué récemment et n'expliquait pas les différences entre les deux groupes quant à la fonction des cellules β et la sensibilité à l'insuline.¹⁵

3.2 Facteurs de risque

Les informations issues de plusieurs grandes études longitudinales suggèrent que les facteurs de risque associés au DT2 juvénile sont similaires à ceux associés au DT2 survenant plus tardivement, mais il existe des différences majeures, qui sont détaillées ci-après.¹⁶⁻¹⁹ Les approches de dépistage fondées sur le risque, actuellement recommandées, s'appuient sur ces facteurs de risque et sur les corrélations cliniques du DT2 juvénile. Individuellement, ces facteurs et corrélations doivent également alerter le professionnel de santé sur l'existence d'un risque potentiel chez l'enfant ou l'adolescent. Les facteurs de risque modifiables restent des cibles importantes pour la prévention du DT2 chez l'enfant et le jeune adulte.

3.2.1 Origine ethnique

Le DT2 juvénile touche tous les groupes ethniques, mais son incidence et sa prévalence sont disproportionnellement élevées dans les populations amérindiennes, autochtones canadiennes et australiennes, afro-américaines, hispaniques, du Sud-Est asiatique, du Moyen-Orient et polynésiennes. Parmi les jeunes diabétiques de 10 à 19 ans aux États-Unis, l'étude SEARCH a identifié un DT2 dans 46 % des nouveaux cas de diabète dans la communauté hispanique, 58 % dans la communauté afro-américaine, 70 % dans la communauté asiatique

et polynésienne et 86 % dans la communauté amérindienne, contre seulement 15 % chez les jeunes blancs d'origine non hispanique.²⁰ Dans d'autres pays, la proportion du DT2 juvénile rapportée est de 66 % dans la population autochtone australienne²¹ et de 68,6 % en Chine.²²

Des taux de prévalence particulièrement élevés de DT2 juvénile ont été observés dans la population autochtone du Canada (821/100 000 dans la tranche 0-18 ans), au nord de l'Australie (670/100 000 < 24 ans) et dans les populations afro-américaine et hispaniques aux États-Unis et en Amérique du Sud (79-3 300 pour 100 000 habitants).²³⁻²⁷ À l'inverse, des taux de prévalence particulièrement faibles ont été décrits en Europe et au Royaume-Uni (0,6-1,4 pour 100 000 habitants),²⁸⁻³⁰ où la majorité de la population est blanche.²⁸ Les estimations de prévalence du DT2 juvénile diffèrent selon la région,^{23,28} ce qui peut s'expliquer par des différences méthodologiques dans l'enregistrement des cas, des variations dans les taux d'obésité chez l'enfant, des différences culturelles, environnementales et/ou d'autres aléas de santé.

3.2.2 Obésité, nutrition, activité et temps de sédentarité

L'obésité est un facteur de risque d'apparition du DT2 juvénile qui contribue à l'insulinorésistance. Des données provenant des États-Unis suggèrent qu'il existe une forte relation inverse entre l'âge d'apparition du diabète et l'indice de masse corporelle (IMC).³¹ Ainsi, l'étude SEARCH a indiqué une prévalence d'obésité et de surpoids dans le DT2 juvénile de 79,4 % et 10,4 %, respectivement, et des proportions similaires sont rapportées dans des cohortes européennes.^{32,33} L'hétérogénéité est toutefois considérable et, pour certaines origines ethniques, la relation entre obésité et âge de l'apparition du DT2 est moins claire. Parmi les enfants sud-asiatiques urbains atteints de DT2 juvénile, 50 % avaient un poids corporel normal (rapport poids-taille < 120 %).³⁴ À Taïwan, une obésité a été constatée chez 37,9 % des garçons et 39,5 % et des filles d'âge scolaire atteints de DT2.³⁵ Parmi les enfants atteints de DT2 juvénile, les Japonais sont plus minces que ceux de type caucasien.³⁶ Comme chez les adultes, la prise de poids peut être mal tolérée sur le plan métabolique en raison de différences spécifiques à l'origine ethnique quant à la distribution de la graisse corporelle lorsque la réserve sécrétoire de cellules β est plus réduite.³⁶⁻³⁸

Les causes de l'excès adipeux chez l'enfant et l'adolescent sont complexes. Les facteurs alimentaires ont leur importance : on retrouve habituellement des aliments hyperénergétiques et des boissons sucrées, contenant souvent du sirop de maïs à haute teneur en fructose (HFCS), dans l'alimentation des jeunes atteints de DT2.³⁹ Bien que les éléments reliant spécifiquement l'HFCS à l'obésité de l'enfant soient variables, des données probantes soutiennent l'hypothèse d'un effet particulièrement néfaste sur la santé métabolique du fructose, qui augmenterait donc le risque de DT2.⁴⁰ Dans une étude écologique à l'échelle mondiale, les pays où l'HFCS est le plus facilement disponible ont une prévalence de DT2 plus importante chez l'adulte, indépendamment de l'obésité.⁴⁰ Les troubles du comportement alimentaire dans le contexte de l'obésité peuvent également être un facteur de contribution. Dans l'étude TODAY, 30 % des jeunes atteints de DT2 ont fait état de comportements boulimiques.⁴¹ Une faible activité physique, un temps de sédentarité accru et un temps d'écran excessif contribuent également à l'obésité, à l'insulinorésistance et

au risque de diabète.^{42,43} Actuellement, les éléments probants sur l'efficacité d'interventions ciblant des changements de l'hygiène de vie dans la prévention du DT2 juvénile sont insuffisants.⁴⁴

3.2.3 Âge, sexe et puberté

L'incidence du DT2 juvénile est extrêmement faible avant la puberté. La maladie est rarement observée avant l'âge de 10 ans, excepté dans les populations amérindiennes et autochtones canadiennes et australiennes.⁴⁵ L'incidence augmente progressivement à partir de la puberté en raison de la résistance physiologique à l'insuline caractéristique de cette période.⁴⁶ On observe ainsi que l'âge moyen de survenue du DT2 juvénile est plus précoce chez les filles que chez les garçons, ce qui correspond à l'âge du pic d'insulinorésistance propre à la puberté pour chaque sexe.^{16,47}

Les taux de prévalence et d'incidence sont plus élevés chez les filles que chez les garçons, et cette différence entre les sexes disparaît dans le DT2 plus tardif. Pour la prévalence, le rapport filles:garçons décrit est de 6:1 pour les jeunes autochtones canadiens, de 5:1 chez les Indiens Pima, de 3:1 chez les Américains d'origine mexicaine et de 1,2:1 chez les Japonais.^{35,48,49} On relève des différences entre les sexes similaires à Taiwan, mais pas dans les études menées en Chine.^{22,35,50} Ces différences liées au sexe sont mal comprises et peuvent être dues à des effets différenciés des hormones sexuelles, à un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) – facteur de risque connu de DT2 juvénile (voir la section **Comorbidités et complications** ci-après) – non diagnostiqué, à des profils de comportements et de prise de poids différents à la puberté ou à des approches culturelles de la santé spécifiques au sexe.

3.2.4 Antécédents familiaux et hérédité

On observe dans le DT2 juvénile un « clustering » familial de diabète de plus en plus marqué, avec une forte prévalence de DT2 chez les parents au premier et au second degré, y compris après exclusion des formes monogéniques. Ce constat, corroboré par les taux de concordance élevés de DT2 chez les jumeaux identiques et la prévalence disproportionnée de DT2 juvénile dans certains groupes ethniques, suggère un caractère héréditaire et un effet de l'environnement partagé.^{51,52} Chez les enfants blancs en bonne santé, des examens hormonaux et métaboliques détaillés ont mis en évidence un phénotype métabolique moins favorable caractérisé par une moindre sensibilité à l'insuline et une fonction sécrétoire compensatrice de cellules β réduite chez les jeunes dont un parent au premier degré est atteint de DT2.⁵³ Ces différences métaboliques chez les patients ayant des antécédents familiaux de diabète ont pu être démontrées dès les 10 premiers ans de vie, ce qui soutient l'hypothèse d'un phénotype métabolique héréditaire prédisposant avec lequel des facteurs de stress supplémentaires (puberté, obésité, sédentarité, déterminants sociaux de la santé) peuvent se combiner pour aboutir au développement d'un DT2 juvénile.

La première étude d'association à l'échelle du génome (GWAS) sur le DT2 juvénile a récemment identifié sept éléments pangénomiques significatifs au sein d'une cohorte multiethnique, comprenant des variants à l'intérieur ou à proximité des gènes *TCF7L2*, *MC4R*, *CDC123*, *KCNQ1*, *IGF2BP2*, *HTP* et *SLC16A11* précédemment identifiés dans

des études GWAS sur le DT2 de l'adulte, avec des ampleurs d'effet similaires ou plus importantes. Deux nouveaux loci ont été identifiés sur les gènes *PHF2* et *CPEB2* mais les résultats suggèrent, globalement, un chevauchement des profils génétiques du DT2 juvénile et de l'adulte.⁵⁴ En dehors d'une variante génétique spécifique identifiée chez les Ojji-Cree autochtones du Canada qui prédispose à la survenue du DT2 juvénile,⁵⁵ les données probantes disponibles ne confirment pas l'existence d'une prédisposition génétique différente ou d'un fardeau accru des gènes associés au risque dans le DT2 juvénile comparé au DT2 de l'adulte. Des études supplémentaires évaluant les effets des interactions gènes-environnement et des modificateurs épigénétiques pourraient mettre en évidence des variations en termes de prédisposition et d'apparition plus précoce du DT2 chez les jeunes.

3.2.5 Déterminants dans l'enfance : nutrition, diabète maternel et obésité

L'exposition intra-utérine au diabète maternel (diabète prégestationnel et diabète gestationnel [DG]) et l'obésité maternelle ou la surnutrition fœtale sont associées à la présence de DT2 chez les nouveau-nés.^{56,57} À noter que dans la cohorte TODAY, un diabète préexistant ou un DG a été relevé chez les mères d'un tiers des jeunes atteints de DT2.¹⁶ Dans une étude cas-témoin multiethnique menée aux États-Unis sur le DT2 juvénile, l'exposition au DG ou au diabète prégestationnel maternel et à l'obésité maternelle a été associée de manière indépendante avec la présence d'un DT2 chez les adolescents (OR 5,7 et 2,8, respectivement), et les ajustements effectués selon des facteurs socio-économiques et d'autres facteurs périnataux n'ont pas modifié ces associations.⁵⁸ Les données probantes issues d'autres groupes dont les populations autochtones canadiennes, indiennes Pima et les familles présentant un diabète monogénique suggèrent que le risque d'apparition plus précoce du diabète imputable à une exposition *in utero* est très supérieur au risque génétique.⁵⁹⁻⁶¹ Des facteurs comme la sous-nutrition maternelle, un retard de croissance intra-utérin et un faible poids de naissance sont également associés à un risque accru d'obésité et de DT2 au cours de la vie dans certaines populations.⁶² L'environnement immédiatement postnatal et le moment du rattrapage de croissance chez les nouveau-nés de petit poids peuvent également influencer ce risque global ; la prise de poids au cours des quatre premiers mois de vie est associée à un risque accru de surpoids à l'âge de sept ans.⁶³ Il est possible que des dommages mitochondriaux, un stress du réticulum endoplasmique et des modifications épigénétiques sous-tendent ces observations, mais de nombreuses questions d'ordre mécanistique demeurent.⁶⁴

Le poids maternel avant et pendant la grossesse a été décrit comme un « point de contrôle » possible dans la prévention du DT2. L'IMC et la glycémie de la mère au milieu de la grossesse sont associés de manière indépendante et cumulative aux mesures directes d'adiposité chez les enfants de 10 à 14 ans.⁶⁵ En outre, les catégories d'intolérance au glucose pendant la grossesse n'atteignant pas le seuil de définition du diabète gestationnel ont été associées à un risque accru de surpoids, d'obésité et d'obésité sévère de l'enfant à la fin de l'adolescence.⁶⁶ Il a été suggéré qu'une perte de poids préconceptionnelle pouvait modifier les facteurs liés à l'obésité transmis par l'environnement intra-utérin.⁶⁷ L'allaitement peut avoir un effet protecteur contre le prédiabète et le syndrome métabolique chez les nouveau-nés exposés

au DG *in utero*. Parmi les nouveau-nés exposés au DG, ceux qui ont été allaités avaient une probabilité réduite de développer un prédiabète et un syndrome métabolique persistants.⁶⁸

3.2.6 Facteurs de risque cardiométabolique et santé mentale

L'hypertension, la dyslipidémie, la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), le SOPK et l'apnée du sommeil obstructive (ASO) sont des comorbidités fréquemment observées dans le DT2 juvénile. La présence de ces affections dans l'enfance peut également permettre d'identifier les individus qui ont un risque plus élevé de développer un DT2 juvénile. Une relation bidirectionnelle entre la santé mentale, en particulier les troubles dépressifs, et le DT2 a également été observée. Ces relations sont détaillées dans la section **Comorbidités et complications**.

4. DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC DU PRÉDIABÈTE ET DU DIABÈTE DE TYPE 2

4.1 Dépistage du DT2

Une détection précoce du DT2 et une intervention rapide peuvent prévenir ou retarder l'apparition de complications microvasculaires et sont associées à une issue plus favorable chez l'adulte,⁶⁹ mais les données concernant l'enfant et l'adolescent sont insuffisantes. Effectuer un dépistage du DT2 dans la population générale ou chez l'ensemble des jeunes en surpoids ou obèses ne serait probablement pas économique. Aux États-Unis, pays où la prévalence de DT2 juvénile est la plus forte, un dépistage fondé sur des mesures du glucose à jeun et post-HGPO chez les jeunes obèses à haut risque a identifié moins de 1 % de cas de DT2.^{70,71} L'intérêt du dépistage dans des populations spécifiques où les taux de DT2 juvénile sont les plus importants reste aussi à clarifier. La recherche de glucosurie chez 1 500 000 à 3 000 000 d'enfants d'âge scolaire au Japon entre 1975 et 2015 n'a permis d'identifier que 301 cas de DT2.^{72,73}

Il est recommandé d'effectuer un dépistage basé sur le risque chez l'enfant et l'adolescent, comme indiqué dans le **tableau 1**.⁶⁹ Des tests peuvent être envisagés dans des populations spécifiques à risque élevé avant l'âge de 10 ans, dans certains cas cliniques appropriés.^{45,74}

Tableau 1. Dépistage du diabète de type 2 juvénile en fonction du risque.

Les tests de dépistage chez l'enfant et l'adolescent doivent être envisagés après le début de la puberté ou à l'âge de 10 ans, selon la date la plus précoce, lorsque l'IMC est \geq 85e percentile pour l'âge et le sexe et lorsqu'une ou plusieurs des conditions suivantes sont remplies :

- Antécédents familiaux de DT2 chez un parent au premier ou au deuxième degré. **A**
- Critère ethnique (personnes noires, autochtones américaines, africaines, latino-américaines, asiatiques, moyen-orientales, polynésiennes, autochtones australiennes, autochtones canadiennes). **A**
- Signes d'insulinorésistance (*acanthosis nigricans*, hypertension, dyslipidémie, syndrome des ovaires polykystiques), poids de naissance faible (petit par rapport à l'âge gestationnel) ou élevé. **A**

- Antécédents maternels de DT2 ou de diabète gestationnel pendant la gestation de l'enfant. **A**
- Prise actuelle d'agents antipsychotiques atypiques favorisant la prise de poids.⁷⁵⁻⁷⁹ **B**

4.2 Diagnostic de prédiabète

Chez certaines personnes, les taux de glucose ne remplissent pas les critères du diabète mais sont trop élevés pour être considérés comme normaux. L'intolérance au glucose et l'anomalie de la glycémie à jeun (AGJ) sont des étapes intermédiaires dans l'histoire naturelle des troubles du métabolisme glucidique entre homéostasie glucidique normale et diabète, **tableau 2**.⁶⁹ Le prédiabète a été utilisé pour identifier le risque élevé de progression vers une insuffisance rénale chronique et une maladie cardiovasculaire liées au DT2 dans la population adulte. Il convient de noter qu'aucun des critères de diagnostic n'a été validé spécifiquement chez l'enfant et l'adolescent et que tous les critères ont été extrapolés à partir de définitions chez l'adulte.⁸⁰

Tableau 2. Diagnostic de prédiabète chez l'enfant et l'adolescent.

Diagnostic	Valeurs biologiques
Anomalie de la glycémie à jeun (AGJ)	Glycémie à jeun (GAJ) 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)
Intolérance au glucose	Glycémie à deux heures > 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) après HGPO avec 1,75 g/kg (75 g maximum) de glucose anhydre dissous dans de l'eau.
Prédiabète	HbA1c 5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol) mesurée en laboratoire par un dispositif certifié par le NGSP (<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>) et normalisée selon les valeurs de références du DCCT (<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>).

La définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour l'intolérance au glucose est cohérente avec celle de l'ADA. En revanche, la définition de l'OMS concernant l'anomalie de la glycémie à jeun, à savoir 6,1-6,9 mmol/l (110 à 125 mg/dl) diffère de celle de l'ADA.⁸¹ Il est important de noter que les personnes qui répondent aux critères d'intolérance au glucose ou d'AGJ peuvent manifester une hyperglycémie uniquement lors d'une provocation utilisant une charge de glucose substantielle et peuvent être euglycémiques dans leur vie quotidienne, comme le montrent les taux d'HbA1c normaux ou proches de la normale. De plus, 2,2 % d'enfants et d'adolescents de poids normal présentaient une HbA1c et une glycémie à jeun élevées, ce qui suggère que les critères applicables aux adultes doivent être utilisés avec prudence.⁸² Des différences selon l'origine ethnique ont été observées ; 7,1 % des enfants et adolescents noirs de poids normal avaient une HbA1c \geq 5,7 % et seulement 1,3 % des enfants et adolescents d'origine hispanique et 0,1 % des enfants blancs avaient une HbA1c dans la page prédiabétique.⁸²

Il existe très peu de données longitudinales disponibles sur l'histoire naturelle et le taux de progression du prédiabète vers le DT2. Une revue systématique de la base de données Cochrane a montré que l'incidence cumulée compilée du DT2 juvénile, généralement associée à une intolérance au glucose à l'inclusion et à un suivi de 1 à 10 ans, est de 1 à 56 %.⁶⁵ Le taux de rémission spontanée du diabète est élevé chez l'enfant et l'adolescent obèse une fois que l'insulinorésistance de la puberté a disparu.⁸³ Une régression de l'état de prédiabète à l'état normoglycémique a été constatée sur une période de suivi de 1 à 4 ans, de 45 à 81 %.⁶⁵ Parmi 547 enfants et adolescents en surpoids ou obèses âgés de 14,5 ± 2,2 ans (70 % d'origine hispanique) qui présentaient à l'inclusion une HbA1c dans la plage du prédiabète et du DT2, une HbA1c de suivi mesurée après une période médiane de 12 à 22 mois était disponible pour 76 % des sujets. Le pourcentage de sujets dont l'HbA1c se trouvait dans la plage diabétique était de 4 % lorsque les valeurs à l'inclusion étaient comprises entre 5,7 et 5,9 %, de 8 % pour des valeurs à l'inclusion comprises entre 6,0 et 6,4 % et de 33 % lorsque l'HbA1c à l'inclusion était ≥ 6,5 %.⁸⁴

Il a été démontré qu'un changement d'hygiène de vie, notamment une diminution des apports caloriques et une augmentation de l'activité physique, est efficace chez les enfants et les adolescents atteints de prédiabète.⁸⁵ Toutefois, même avec une intervention de qualité ciblant l'hygiène de vie dans l'étude TODAY, assurée par du personnel approprié et correctement formé et avec un financement suffisant, le changement de comportement n'a pas été durable.⁸⁶ En raison des données insuffisantes et des résultats récents de l'étude RISE, l'utilisation de metformine et/ou d'insuline chez les enfants et adolescents atteints de prédiabète n'est pas recommandée actuellement.⁸⁷

4.3 Diagnostic de diabète

Tableau 3. Critères pour le diagnostic de diabète de type 2 juvénile.

Symptômes d'hyperglycémie et l'une des valeurs biologiques suivantes, avec absence d'auto-anticorps anti-îlots*. B
• GAJ ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
• Glycémie à deux heures après HGPO ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). HGPO : 1,75 g/kg (75 g maximum) de glucose anhydre dissous dans de l'eau
• Glycémie aléatoire ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
• Hémoglobine A1c (HbA1c) ≥ 6,5 % (48 mmol/mol) mesurée par un dispositif certifié par le NGSP (<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>) et normalisée selon les valeurs de références du DCCT.

*Les symptômes de l'hyperglycémie comprennent polyurie, polydipsie, nycturie, perte de poids inexpliquée et fatigue générale. En l'absence de symptômes non équivoques d'hyperglycémie, les résultats biologiques doivent être confirmés par un test différent effectué sur le même échantillon ou un autre jour.

4.3.1 Présentation clinique

La présentation du DT2 juvénile peut varier d'une hyperglycémie asymptomatique détectée par un dépistage à l'occasion d'un

examen physique de routine, à une ACD touchant jusqu'à 25 % des patients⁸⁸⁻⁹⁰ ou à un état hyperglycémique hyperosmolaire.⁹¹ Ces deux dernières présentations peuvent comporter un risque notable de morbidité et de mortalité si elles ne sont pas identifiées et prises en charge correctement. Une augmentation des taux d'ACD à la présentation du DT2 récent a été rapportée pendant la pandémie de COVID-19.⁹²⁻⁹⁴

4.3.2 Investigations biologiques

Le diagnostic de DT2 se fait en deux étapes : confirmation de la présence d'un diabète, suivie de la détermination du type de diabète. Le diabète juvénile doit être diagnostiqué selon les critères de l'ADA ou de l'ISPAD.^{69,95} L'HbA1c est un test universellement disponible, qui peut être effectué à tout moment de la journée, mais doit être réalisé en laboratoire et non en présence du patient, selon les critères DCCT et par une méthode certifiée par le NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*). La mesure de l'HbA1c en présence du patient doit être réservée à l'évaluation du contrôle glycémique en milieu hospitalier.⁶⁹ En l'absence de symptômes non équivoques d'hyperglycémie, les résultats biologiques doivent être confirmés par un test différent effectué sur le même échantillon ou un autre jour. La présence de comorbidités cliniquement pertinentes doit être évaluée au moment du diagnostic ou une fois la glycémie sous contrôle, et comprendre une recherche d'hypertension, de dyslipidémie, de NAFLD et d'insuffisance rénale. **Tableau 6.**

Aucun des critères de diagnostic du diabète n'a été validé spécifiquement chez l'enfant et l'adolescent et tous les critères ont été extrapolés à partir de définitions chez l'adulte.⁸⁰ Une divergence nette entre l'HbA1c et la glycémie doit évoquer la possibilité d'une interférence dans l'analyse de l'HbA1c. Les études utilisant la surveillance du glucose en continu (SGC) chez des enfants et des adolescents obèses montrent que les méthodes de l'HbA1c et de l'HGPO sont aussi efficaces l'une que l'autre pour identifier des anomalies glycémiques dans la SGC ; cependant les profils glycémiques diffèrent et une anomalie de l'HbA1c est associée à un taux de glucose moyen plus élevé, tandis qu'une anomalie de l'HGPO est associée à des pics plus fréquents.⁹⁶ L'épreuve HGPO a une reproductibilité médiocre chez l'enfant et l'adolescent, avec des taux de concordance inférieurs à 30 % entre des tests réalisés à quelques semaines d'intervalle.⁹⁷ Les données d'une récente analyse dans le cadre de l'enquête nationale d'évaluation de la santé et de la nutrition (*National Health and Nutrition Examination Survey*) soutiennent l'utilisation de l'HbA1c pour le dépistage des enfants et des adolescents à risque élevé.⁷¹

4.3.3 Évaluation de l'auto-immunité

La recherche des auto-anticorps anti-îlots anti-GAD (acide glutamique décarboxylase), anti-IA2 (*islet antigen-2*), anti-ZnT8 (transporteur de zinc 8) et anti-insuline (IAA) en l'absence d'insulinothérapie doit être effectuée, lorsque c'est possible, chez tous les enfants et adolescents pour lesquels un diagnostic clinique de DT2 a été établi, en raison de la fréquence élevée d'auto-immunité des îlots dans cette population. Des études ont révélé la présence d'auto-anticorps chez 10 à 20 % d'enfants et d'adolescents ayant un diagnostic clinique

de DT2.⁹⁸⁻¹⁰² La présence d'anticorps est prédictive d'une évolution rapide vers le besoin d'insuline,⁹⁹ et du risque d'apparition d'autres maladies auto-immunes. La recherche d'auto-anticorps du diabète doit également être confirmée chez les adolescents en surpoids ou obèses qui présentent des signes cliniques de DT1 (perte de poids, cétose/acidocétose) car certains peuvent avoir un DT2 et bénéficier d'un sevrage d'insuline prolongé, avec un contrôle glycémique optimal.^{103,104} Un diagnostic de DT1 est plus probable chez les enfants et les adolescents qui présentent une hyperglycémie et des auto-anticorps anti-îlots.

4.3.4 Évaluation du diabète monogénique

Dans certaines populations, environ 2,5 à 6,5 % des individus ayant un diagnostic de DT2 présentent des mutations identifiables associées au diabète monogénique (MODY).^{105,106} La distinction entre DT2 et MODY a des implications cliniques majeures (50 % de probabilité de transmission génétique, pronostic plus favorable, moins de restrictions à l'emploi et possibilité de ne pas avoir besoin d'insulinothérapie), aussi le dépistage génétique doit-il être envisagé chaque fois que c'est approprié et matériellement possible. Un DT2 juvénile modéré, non associé aux facteurs de risque ou aux comorbidités habituels du DT2 et ne répondant pas à la metformine doit faire suspecter une forme de MODY. Voir le chapitre 4 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur le diabète monogénique.

5. PRISE EN CHARGE

5.1 Éducation

L'éducation concernant le diabète est essentielle et doit se focaliser sur les changements de comportement (alimentation et activité physique), les médicaments et leurs effets indésirables et l'ASG.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Il convient d'y consacrer le temps nécessaire et de faire appel à un interprète pour les sessions éducatives lorsque le jeune et sa famille viennent de régions ou de pays où l'on ne parle pas la même langue. Les supports éducatifs sont utiles, mais limités dans le DT2 juvénile. Les supports écrits sur le diabète utilisés dans l'essai clinique TODAY étaient spécialement conçus pour convenir à des patients nord-américains anglophones et hispanophones d'âge et d'origine culturelle appropriés, et sont mis à la disposition du public en anglais et en espagnol sur le site Web de l'étude (portal.bsc.gwu.edu/web/today). Ils ont également été adaptés et mis à disposition par l'*American Diabetes Association* sous la forme d'un programme baptisé *Be Healthy TODAY; Be Healthy for Life* (En bonne santé aujourd'hui, en bonne santé toute la vie) (<http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/parents-and-kids/children-and-type-2/>). Les stratégies et les problématiques spécifiques à prendre en considération dans le cadre de l'éducation de groupes autochtones ont été décrites récemment dans les recommandations australasiennes pour les enfants et les adolescents atteints de DT2. Elles préconisent notamment l'implication des patients, des familles et des communautés, la prise en compte de la langue, le recours à une approche familiale et la prise en considération de la santé

psychosociale, de la sécurité alimentaire et de la protection sociale.⁷⁹ Voir aussi le chapitre 6 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur l'éducation sur le diabète pour l'enfant et l'adolescent. Les soignants doivent avoir conscience que l'incertitude initiale concernant le diagnostic du type de diabète chez certains jeunes peut créer une certaine confusion et s'avérer anxiogène pour le patient et sa famille. L'anxiété peut être atténuée en mettant en avant l'importance de normaliser la glycémie grâce à un traitement adapté au contexte métabolique du patient, quel que soit le « type » du diabète qui sera établi par la suite.

5.1.1 Régime alimentaire

La modification du régime alimentaire dans le DT2 doit passer par l'éducation des jeunes et de leur famille (et, si possible, de la famille élargie). L'accent doit être mis sur l'élimination des sodas et des jus sucrés. La suppression totale de ces boissons et leur remplacement par de l'eau et d'autres boissons non caloriques peuvent conduire à une perte de poids substantielle. Les édulcorants non nutritifs (NNS) approuvés par la FDA peuvent aider les jeunes à limiter leurs apports glucidiques et énergétiques,¹¹⁰ cependant les effets des NNS en termes de perte de poids ou de diminution de l'insulinorésistance durable ne sont pas démontrés. D'autres changements de l'hygiène alimentaire consistent à éliminer les aliments contenant des sucres simples raffinés et du sirop de maïs à haute teneur en fructose, et à mettre l'accent sur la diminution de la taille des portions et l'augmentation de la consommation de légumes. Une étude a montré qu'un régime à très faible teneur calorique était associé à une perte de poids et à l'élimination de l'insulinothérapie chez un petit nombre d'enfants et d'adolescents atteints de DT2.¹¹¹ Il n'existe actuellement aucune donnée en faveur des régimes à très faible teneur calorique, hypoglycémiques, céto-gènes ou du jeûne intermittent dans le DT2 juvénile.

Les familles doivent également apprendre à interpréter les valeurs nutritionnelles indiquées sur les étiquettes alimentaires. L'objectif doit être de mettre en avant des méthodes éducatives saines en matière d'alimentation et d'activité physique en encourageant des modèles parentaux incarnant une bonne hygiène alimentaire et en évitant les privations drastiques. Il peut également être utile de favoriser les repas pris à heures fixes et au même endroit, de préférence en famille et sans activité annexe (télévision, ordinateur, devoirs scolaires), et de minimiser les en-cas.

L'intervention d'un nutritionniste/diététicien ayant l'expérience et la connaissance de la prise en charge nutritionnelle de jeunes diabétiques est indispensable. Il est préférable de faire appel à un professionnel ayant l'expérience des spécificités des enfants et adolescents atteints de DT2. La famille doit être encouragée à modifier l'alimentation en suivant les recommandations diététiques, notamment au moyen de conseils personnalisés sur la perte de poids, la diminution des glucides et des graisses totales et saturées, l'augmentation des fibres et l'augmentation de l'activité physique. Des conseils supplémentaires concernant l'alimentation sont fournis dans le chapitre 10 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur la prise en charge nutritionnelle de l'enfant et de l'adolescent diabétique.

5.1.2 Activité physique

L'exercice physique est un élément clé du plan de prise en charge du diabète. La pratique régulière d'une activité physique a des effets bénéfiques sur la glycémie, la diminution des facteurs de risque cardiovasculaire, la perte de poids et le bien-être.^{112,113} Comme tous les enfants, les enfants et les adolescents atteints de DT2 doivent être encouragés à pratiquer au moins 60 minutes d'activité physique modérée à intense chaque jour, et au moins trois séances de renforcement musculaire et osseux par semaine. Ces durées peuvent être fractionnées en sessions plus courtes. Des programmes d'exercice spécifiques, motivants et réalisables doivent être élaborés en concertation avec chaque jeune et sa famille, en tenant compte des ressources et de l'environnement familiaux. Il est conseillé d'identifier un proche disponible pour s'entraîner avec le jeune. Il peut aussi être utile de promouvoir la pratique d'une activité physique en famille, y compris des efforts quotidiens visant à augmenter l'activité : préférer les escaliers à l'ascenseur, aller à l'école ou faire des courses à pied ou à vélo, faire le ménage et jardiner. L'exercice et le changement d'hygiène de vie dans le DT2 juvénile peuvent se révéler moins efficaces qu'attendu. L'incapacité à améliorer la forme physique, les taux d'HbA1c ou le poids corporel peut avoir des causes physiologiques.¹¹⁴

Les recommandations destinées aux jeunes doivent aussi mentionner la limitation du temps de sédentarité – télévision, ordinateur, téléphone mobile et jeux vidéo – à moins de deux heures par jour.¹¹⁵ L'utilisation d'appareils électroniques de divertissement et de communication tels que jeux vidéo, ordinateur ou smartphone est associée à une diminution du temps de sommeil, un surpoids, une hygiène alimentaire de moins bonne qualité et des taux plus faibles d'activité physique.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Des conseils spécifiques sont fournis dans le chapitre 14 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur l'exercice physique des enfants et des adolescents diabétiques.

5.1.3 Sommeil

Il convient de discuter de l'heure du coucher, et de la durée et de la qualité du sommeil avec le jeune et sa famille.^{117,118} La durée du sommeil conseillée selon l'âge est de 9 à 11 h pour les enfants de 5 à 13 ans et 8 à 10 heures pour les adolescents de 14 à 17 ans.⁷⁹

5.1.4 Tabagisme et consommation d'alcool

La cigarette est nocive pour tous les jeunes, mais ceux qui ont des besoins de santé spécifiques sont particulièrement vulnérables aux conséquences néfastes du tabac en raison de leur état de santé et de leur maladie, ainsi que des complications liées au traitement.¹¹⁹ Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir des interventions ciblant spécifiquement le tabagisme des jeunes atteints de DT2 et en étudier l'efficacité. À chaque consultation, il convient de demander au jeune s'il ou elle fume, vapote ou prend d'autres drogues récréatives, et de lui donner des conseils pour ne pas commencer et sur l'importance d'arrêter, en s'appuyant sur des supports d'aide fournis. Les effets délétères de l'abus d'alcool en cas de diabète et du risque de stéatose hépatique, ainsi que d'hypoglycémie, doivent également être abordés à chaque consultation.

5.1.5 Surveillance et objectifs glycémiques

L'ASG doit être personnalisée et inclure une combinaison de mesures de la glycémie à jeun et postprandiale, à une fréquence déterminée par les médicaments prescrits, la valeur de l'HbA1c et les ressources disponibles. Contrairement au DT1, il existe peu de données indiquant que l'ASG a des effets sur le contrôle glycémique dans le DT2. Le rapport bénéfice-coût potentiel de la surveillance du glucose en continu dans cette population doit également être clarifié.

5.1.6 Traitement pharmacologique

Les objectifs de la thérapie dans le DT2 juvénile sont les suivants : amélioration de la glycémie, prévention des complications aiguës et chroniques, prévention de la décompensation métabolique, amélioration de la sensibilité à l'insuline, amélioration de la sécrétion d'insuline endogène et de la physiologie du glucagon et de l'incrétine, si possible, et apport d'insuline exogène en cas de besoin tout en réduisant le fardeau de la gestion d'une maladie chronique. De plus, le choix de l'approche thérapeutique doit tenir compte des préférences personnelles, de la voie d'administration, des effets indésirables éventuels et de l'effet sur les comorbidités et le risque cardiovasculaire. Alors qu'il existe de nombreux agents hypoglycémisants approuvés pour une utilisation chez l'adulte, les traitements disponibles pour l'enfant et l'adolescent se limitaient jusqu'à récemment à la metformine dans la plupart des pays et aux sulfonylurées dans certains pays. Or un nombre croissant d'essais cliniques portant sur des molécules utilisées dans le DT2 juvénile, terminés ou proches de l'être, apportent de nouvelles données sur l'efficacité et l'approbation réglementaire de deux agonistes du GLP-1. Tous les agents disponibles sont décrits ci-après dans le **tableau 4**, avec la possibilité d'une utilisation hors indication lorsque cela s'avérerait bénéfique pour certains jeunes. À noter toutefois que les nouvelles molécules sont généralement plus coûteuses que le traitement standard et, à quelques exceptions près, les preuves de leur efficacité et de leur sécurité d'emploi sont encore limitées.

5.2 Pharmacothérapie

5.2.1 Traitement initial

Figure 1. Le traitement initial du DT2 chez l'enfant et l'adolescent doit être constitué de metformine et/ou d'insuline en monothérapie ou en association, selon les symptômes, la sévérité de l'hyperglycémie et la présence ou l'absence d'une cétose/ACD. Tout comme dans le DT1, les patients symptomatiques, en particulier s'ils vomissent, peuvent voir leur état se détériorer rapidement et doivent être évalués et traités de façon urgente. Dans le cadre de l'évaluation et du traitement initiaux de tous les jeunes chez lesquels un DT2 est suspecté, une recherche d'auto-anticorps anti-îlots doit être effectuée.

Chez les jeunes dont la glycémie est stable, c'est-à-dire HbA1c < 8,5 % (69 mmol/mol), la metformine est le traitement de référence et s'accompagne d'un changement de l'hygiène de vie.^{103,104} Chez les jeunes présentant une cétose, une cétonurie, une ACD ou une HbA1c ≥ 8,5 % (69 mmol/mol), une insulinothérapie initiale est requise. Il existe divers schémas insuliniques efficaces, mais une prise quotidienne d'insuline basale à action intermédiaire ou

lente (dose de départ comprise entre 0,25 et 0,5 unité/kg) permet souvent d'obtenir le contrôle métabolique en minimisant le fardeau. Le principal effet indésirable de l'insulinothérapie est la prise de poids. Le risque d'hypoglycémie doit également être pris en considération, mais il est peu fréquent. La metformine doit être débutée simultanément avec une dose titrée, sauf en présence d'une acidose. La transition vers la metformine seule peut généralement se faire en deux à six semaines, en réduisant la dose initiale d'insuline de 30 à 50 % à chaque augmentation de la dose de metformine, avec l'objectif d'éliminer l'insuline si c'est possible en maintenant la glycémie sous contrôle. Les données de l'étude TODAY indiquent que 90 % des jeunes atteints de DT2 peuvent être efficacement sevrés de l'insuline et recevoir de la metformine en monothérapie tout en atteignant les objectifs glycémiques.^{103,104}

5.2.2 Suite du traitement (+3 mois après le diagnostic)

L'objectif du traitement initial est d'atteindre une HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol).¹²⁰ Dans certains cas, un objectif < 6,5 % (48 mmol/mol) est approprié¹²¹ s'il peut être atteint sans hypoglycémie, ce qui est le cas pour la plupart des jeunes présentant un DT2. Parvenir à un contrôle glycémique sur le long terme est plus probable si le traitement est augmenté de manière à maintenir la cible de l'HbA1c (traitement à la cible) au lieu d'attendre que l'HbA1c augmente avant d'augmenter le traitement (traitement jusqu'à l'échec).¹²² Si l'objectif HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol) (objectif ADA) ou < 6,5 % (48 mmol/mol) (objectif reposant sur les données de l'étude TODAY dans les quatre mois suivant l'instauration de la metformine en monothérapie¹²¹) n'est pas atteint, on peut envisager l'ajout d'un deuxième agent (**figure 1 et tableau 4**). Le choix d'un deuxième agent doit tenir compte de la diminution du taux de glucose requise, du mécanisme d'action, du coût et du taux de remboursement, de l'approbation réglementaire, de la voie d'administration, de la posologie, de la perte de poids anticipée, des effets indésirables et des effets sur les comorbidités et les complications. Si les valeurs d'HbA1c sont plus élevées (**figure 1**), on privilégiera l'instauration ou la réinstauration d'insuline basale. La dose de départ de l'insuline basale est de 0,25 à 0,5 unité/kg et elle est titrée sur la base des résultats de l'ASG. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec un traitement combiné de metformine et d'insuline basale, à une dose maximale de 1,5 unité/kg/jour, l'instauration d'insuline prandiale doit être envisagée, à une dose permettant d'atteindre un objectif d'HbA1c < 7,0 % (53 mmol/mol) ou < 6,5 % (48 mmol/mol), sous réserve qu'il n'y ait pas d'hypoglycémie.

5.2.3 Autres considérations thérapeutiques

Les traitements médicamenteux pour le DT2 juvénile doivent être mis en place en coordination avec un surspécialiste endocrinien pédiatrique. Le traitement standard doit être évalué à chaque consultation, en particulier avant d'y ajouter des médicaments. Le poids financier des médicaments doit également être pris en compte. En cas d'effets indésirables des médicaments, il est acceptable de réduire la dose jusqu'à la dose maximale tolérée.

Metformine

- Des études récentes chez l'adulte indiquent une prévalence de déficit en vitamine B12 sous metformine, mais aucun cas n'a été

observé dans l'étude TODAY.¹⁴⁴ La surveillance périodique des taux sériques de vitamine B12 doit être envisagée, en particulier chez les enfants végétariens.

- Les effets indésirables gastro-intestinaux constituent le principal facteur limitant de l'utilisation de la metformine, même avec les préparations à libération prolongée.

Agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

- L'efficacité de la prise quotidienne de l'agoniste du GLP-1 liraglutide dans le DT2 juvénile a été étudiée dans l'essai Ellipse,¹²⁷ qui a démontré une baisse de l'HbA1c après soustraction de l'effet placebo de 1 % et 1,5 % à 26 et 52 semaines, respectivement. Cette réduction glycémique s'est accompagnée d'une légère diminution du score Z de l'IMC. Par suite, le liraglutide (Victoza 0,6-1,8 mg par jour) a été approuvé par la FDA pour une utilisation chez les adolescents de 12 à 17 ans.
- Un dosage plus élevé de liraglutide (Saxenda 3 mg par jour) a été approuvé chez les jeunes de plus de 12 ans pour la perte de poids.
- L'exénatide à libération prolongée (Bydureon BCise 2 mg) a été approuvé récemment en une injection par semaine pour les jeunes de 10 à 17 ans sur la base des résultats de l'étude BCB114 démontrant sa supériorité sur le placebo pour la réduction de l'HbA1c, avec une différence entre les groupes de 0,85 point de pourcentage ($p = 0,012$).¹²⁸
- Un essai clinique a montré la supériorité sur le placebo d'un autre agoniste des récepteurs du GLP-1 (dulaglutide) à une dose hebdomadaire de 0,75 ou 1,5 mg pour améliorer le contrôle glycémique. La diminution de l'HbA1c était de -0,6 point de pourcentage dans le groupe 0,75 mg et de -0,9 point dans le groupe 1,5 mg, $p < 0,001$ pour les deux comparaisons avec le placebo. Ces résultats conduiront probablement à l'approbation par la FDA d'un autre agoniste des récepteurs du GLP-1.
- On ne sait pas si la diminution sur le long terme des événements cardiovasculaires et rénaux obtenue avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 sera également observée chez les jeunes, mais compte tenu de la prévalence élevée et de l'accumulation rapide des comorbidités et des complications dans le DT2 juvénile, les effets potentiels de ces agents sont intéressants à prendre en compte lors du choix d'un traitement supplémentaire (**tableau 4**).

Inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT-2)

L'utilisation d'inhibiteurs des SGLT-2 chez l'adulte est associée à une réduction de l'HbA1c proche de celle observée avec la metformine.¹²² Des études initiales menées sur la dapagliflozine ont montré une baisse de l'HbA1c de 1,1 % chez les patients rapportant l'utilisation régulière du médicament, par rapport au placebo.¹³⁵

Thiazolidinédione (TZD)

- Dans l'étude TODAY, les taux d'échec thérapeutique étaient plus faibles dans le groupe recevant l'association metformine plus rosiglitazone (38,6 %) que dans les groupes metformine seule (51,7 %) et metformine plus hygiène de vie (46,6 %).¹⁴⁵ L'ajout de rosiglitazone à la metformine a donc réduit de 23 % le risque de progression vers un besoin d'insuline.

Tableau 4. Hypoglycémifiants non insuliniques dans le traitement du DT2.

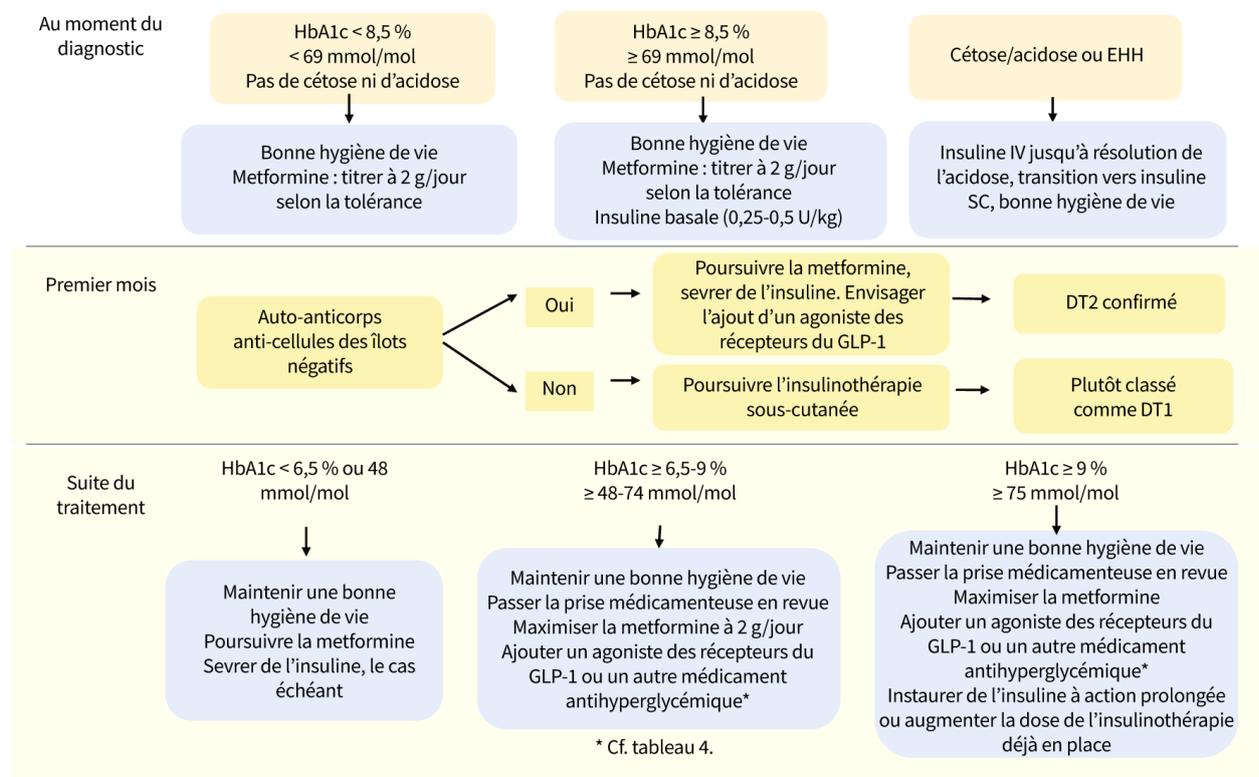
Médicament	Mécanisme d'action	Bénéfices	Effets indésirables	Noms et posologie	Considérations particulières	Pourcentage de réduction de l'HbA1c*
Médicaments approuvés chez l'enfant et l'adolescent						
Biguanides (metformine)	Agissent par le biais de l'AMP kinase dans le foie, les muscles et la graisse. Diminuent la production hépatique de glucose en réduisant la gluconéogenèse et en stimulant la captation périphérique du glucose.	Voie orale. Pas de risque d'hypoglycémie. Effet anorexique initial, peut favoriser une perte de poids limitée.	Douleurs abdominales, diarrhées et nausées transitoires. Effets indésirables atténués par la forme à libération prolongée. Rares cas d'acidose lactique.	Débuter avec 500 à 1 000 mg/jour pendant 7 jours. Titrer de 500 mg toutes les 1 à 2 semaines, selon tolérance jusqu'à la dose maximale tolérée, ou 1 000 mg deux fois par jour ou 850 mg trois fois par jour de la préparation de metformine standard, ou 2 000 mg une fois par jour de metformine à libération prolongée. Forme liquide disponible. Les préparations standard peuvent être écrasées. Prendre la metformine avec des aliments.	Éviter dans l'ACD, si le DFG < 30 ml/min, en cas d'insuffisance cardiaque ou respiratoire ou si le patient reçoit des produits de contraste radiographique. En cas de maladie gastro-intestinale, surveiller le risque de déshydratation. ¹²⁰ La metformine peut normaliser les anomalies ovulatoires chez les jeunes filles présentant un SOPK et augmenter le risque de grossesse. ¹²³	1-2 %.
Agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	Le GLP-1 est sécrété par les cellules L dans l'intestin grêle en réponse à l'absorption d'aliments, ce qui augmente la sécrétion d'insuline proportionnellement aux concentrations de glucose dans le sang, éliminant le glucagon, prolongeant le vidage de l'estomac et favorisant la satiété.	Voie sous-cutanée. Des essais cliniques menés chez l'adulte ont mis en évidence une diminution de la glycémie à jeun et postprandiale, une perte de poids, une diminution de l'HbA1c et une réduction des événements cardiovasculaires et rénaux et de la mortalité. ^{124,126} Une forme orale est approuvée chez l'adulte.	Initialement, nausées, vomissements, diarrhées et, peu fréquemment, étourdissements, maux de tête et dyspepsie. Hyperplasie des cellules C et risque de carcinome thyroïdien en cas de NEM.	Les formes pédiatriques actuellement approuvées sont administrées par injections sous-cutanées une fois par jour ou par semaine. Liraglutide (Victoza 0,6-1,8 mg par jour SC). Commencer avec de faibles doses et augmenter jusqu'à la dose maximale tolérée. Exénatide à libération prolongée, 2 mg en injection SC une fois par semaine. Dulaglutide SC une fois par semaine, essai en cours chez l'enfant (NCT02963766).	Arrêter en cas de suspicion de pancréatite. Ne pas associer à un inhibiteur de DPP-4. Risque d'hypoglycémie en cas d'utilisation combinée avec de l'insuline (voir les informations sur le produit).	0,5-0,8 %. Dans l'essai Ellipse, le groupe liraglutide a présenté une baisse de l'HbA1c de 1 % et 1,5 % à 26 et 52 semaines, respectivement. ¹²⁷ L'exénatide (Bydureon) 2 mg une fois par semaine a réduit l'HbA1c de 0,85 % par comparaison avec le placebo. ¹²⁸

Médicaments actuellement non approuvés chez l'enfant et l'adolescent					
Inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2)	Inhibe la résorption du glucose dans les tubules rénaux, augmentant l'excrétion urinaire du glucose, réduisant le taux de glucose sérique et entraînant une perte de poids.	Voie orale. Perte de poids, baisse de la tension artérielle, amélioration de la fonction rénale et des critères cardiovasculaires chez l'adulte. ¹²⁹⁻¹³²	Prévalence accrue d'infections génito-urinaires, en particulier chez les femmes et les hommes non circoncis. ¹³³ Risque d'acidocétose diabétique euglycémique. ¹³⁴ Utiliser avec précaution chez les jeunes ayant déjà fait un épisode d'ACD.	Canagliflozine 100-300 mg/jour. Empagliflozine 10-25 mg/jour. Dapagliflozine 10 mg/jour. Ertugliflozine 15 mg/jour. Synjardy, une combinaison d'empagliflozine et de metformine. Canagliflozine, essai chez l'enfant en cours (NCT03170518).	1-2 %. L'utilisation de dapagliflozine chez des jeunes atteints de DT2 n'a pas montré de bénéfice par rapport à la metformine ± insuline, toutefois une sous-analyse a révélé une baisse de 1,1 % de l'HbA1c chez les jeunes qui en prenaient régulièrement. ¹³⁵
Thiazolidinédione (TZD)	Se lie aux récepteurs nucléaires stéroïdiens orphelins ubiquistes PPAR gamma très abondants dans les adipocytes. Augmente la sensibilité à l'insuline dans les tissus musculaire, adipeux et hépatique, avec un effet plus fort que les biguanides sur la captation du glucose dans les muscles.	Voie orale. Augmente la sensibilité à l'insuline dans les tissus musculaire, adipeux et hépatique.	Prise de poids, anémie, rétention liquidienne (y compris insuffisance cardiaque congestive) en cas d'utilisation combinée avec de l'insuline. ^{136,137} Possible association avec le cancer de la vessie et le risque de fracture chez les femmes. ¹³⁸	Pioglitazone : 15 mg, augmentation possible à 30 mg/jour. Dose de 45 mg/jour possible mais bénéfice supplémentaire limité et augmentation des effets indésirables.	0,5-1,3 %. Peut être utile chez l'enfant et l'adolescent en raison de leur forte insulino-résistance et de leur fonction cardiaque normale, en particulier lorsque la metformine n'est pas tolérée. Il n'a pas été observé de toxicité hépatique avec les TZD récents ; bénéfice possible dans la NAFLD. ¹³⁹

Inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)	Inhibe l'enzyme qui dégrade le GLP-1, ce qui augmente les concentrations de GLP-1.	Voie orale. Réduit la glycémie à jeun et postprandiale. Contrairement aux agonistes du GLP-1, pas d'effet sur le vidage de l'estomac, la satiété ou la perte de poids.	Infections des voies respiratoires supérieures, nasopharyngite.	Sitagliptine 100 mg/jour. Alogliptine 25 mg/jour. Saxagliptine 5 mg/jour. Linagliptine 5 mg/jour.	Ne pas utiliser en association avec un agoniste du GLP-1.	0,5 %. L'utilisation de sitagliptine chez des jeunes atteints de DT2 n'a pas montré de bénéfice par rapport à la metformine en monothérapie. ¹⁴⁰
Inhibiteur de l'α-glucosidase (acarbose, miglitol)	Réduit l'absorption des glucides dans le segment supérieur de l'intestin grêle en inhibant la dégradation des oligosaccharides, ce qui retarde l'absorption dans le segment inférieur de l'intestin grêle.	Voie orale. Réduit l'élévation postprandiale du glucose.	Flatulences. Diarrhées. Crampes abdominales.	À prendre au moment des repas. Acarbose 25-100 mg trois fois par jour. Miglitol 100 mg trois fois par jour.	Particulièrement efficace dans les pays où les glucides entrent pour une part importante dans le régime alimentaire. ¹⁴¹	0,5-1 %.
Sulfonylurées et méglitinides	Les sulfonylurées se lient aux récepteurs du complexe des canaux KATP, ce qui ferme les canaux potassiques, entraînant la sécrétion d'insuline. Les méglitinides se lient à un site distinct des sulfonylurées sur le complexe des canaux KATP.	Voie orale. Hypoglycémiant.	Hypoglycémie légère ou sévère. Prise de poids. Peut accélérer le déclin de la fonction des cellules β . ¹⁴²	Les méglitinides sont prescrites pour intensifier rapidement la sécrétion d'insuline avant les repas. ¹³⁶ 1 mg une fois par jour avec le petit-déjeuner ou le premier repas de la journée. Dose maximale 8 mg.	Un seul essai clinique pédiatrique sur une sulfonylurée (glimépiride) a montré une efficacité non supérieure à la metformine et une prise de poids et une hypoglycémie plus importantes. ¹⁴³	1,5-2 %.

* Indique le pourcentage de baisse de l'HbA1c dans des études menées chez l'adulte, sauf précision dans le tableau.

Figure 1. Prise en charge du DT2 chez l'enfant et l'adolescent. Prise en charge initiale et suite du traitement. Adapté de la déclaration de principe de l'ADA « *Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes* ». GLP-1 : glucagon-like peptide-1



- Il n'a pas été observé d'effets indésirables chez les patients recevant la rosiglitazone, et cet agent pourrait être utile chez l'enfant et l'adolescent en raison de leur forte insulino-résistance et de leur fonction cardiaque normale, en particulier lorsque la metformine n'est pas tolérée.
- La pioglitazone est la TZD de référence car elle entraîne globalement moins d'effets indésirables cardiovasculaires chez l'adulte que la rosiglitazone.
- Le risque de prise de poids est plus important, surtout en cas d'association avec de l'insuline, ce qui peut constituer un facteur limitant pour l'utilisation de TZD.

5.2.4 Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique doit être envisagée chez les jeunes qui présentent des comorbidités liées à l'obésité, y compris un DT2, en particulier lorsque le traitement médical seul n'a pas été efficace. Un vaste consortium américain de centres de chirurgie bariatrique pédiatrique a comparé leurs résultats à ceux de patients appariés recevant un traitement médical dans l'étude TODAY, et montré une baisse plus importante et plus durable de l'HbA1c avec la chirurgie et l'amélioration/la normalisation des autres comorbidités (dyslipidémie, hypertension, néphropathie) chez la quasi-totalité des jeunes.^{146,147} Les données à long terme (> 10-15 ans) après une intervention de chirurgie bariatrique sont toujours insuffisantes en ce qui concerne les réinterventions, les complications, la santé osseuse et les carences nutritionnelles.

La chirurgie métabolique est actuellement envisagée chez

les jeunes post-pubères qui présentent un DT2 et un IMC ≥ 35, une glycémie non contrôlée et/ou des comorbidités malgré un traitement pharmacologique et axé sur l'hygiène de vie. Les interventions de chirurgie métabolique ne doivent être pratiquées que dans des centres d'excellence disposant d'une équipe d'assistance chirurgicale, nutritionnelle, comportementale et médicale établie et expérimentée, et menant un programme de collecte des données de résultats. De plus, l'adolescent doit être en mesure de fournir un consentement éclairé, c'est-à-dire de comprendre parfaitement la procédure, le rapport risque-bénéfice et la nécessité d'un suivi de longue durée.

5.3 Lieux de soins

Jusqu'à récemment, l'éducation et les soins liés au diabète étaient généralement dispensés en face à face et le recours à la télémédecine était limité en raison d'un manque d'équipement, d'infrastructures et de remboursement.^{148,149} En 2020, la pandémie de COVID-19 a propulsé la télémédecine sur le devant de la scène médicale, y compris dans l'éducation liée au diabète. La télémédecine, définie comme l'utilisation de techniques de télécommunication de toute nature par tout professionnel de santé pour dispenser des soins, est devenue un moyen d'accès aux soins sécurisé pour les jeunes, préservant la distanciation physique et minimisant le risque de transmission des virus.¹⁵⁰ Dans une revue rapide incluant des adultes atteints de DT2 ou de DT1, des femmes présentant un diabète gestationnel et des jeunes atteints de DT1, les soins à distance par télémédecine ont donné lieu à des résultats similaires ou supérieurs pour l'HbA1c par comparaison avec les soins standard, en particulier chez les adultes atteints de DT2,

pendant une période de suivi médiane de 9 mois. À ce jour, aucune étude publiée n'a évalué les résultats de la télémédecine ou du suivi à distance chez les jeunes atteints de DT2. Une étude a observé que les kits de prélèvement de sang capillaire adaptés à une utilisation à domicile fournissaient des résultats d'HbA1c similaires à ceux obtenus avec des échantillons veineux,¹⁵¹ offrant une alternative aux

tests réalisés en milieu clinique. Après la pandémie de COVID-19, la télémédecine sera vraisemblablement intégrée de façon définitive à la pratique quotidienne. Les professionnels doivent prendre en compte les bénéfices et les obstacles à la télémédecine chez les jeunes atteints de DT2, voir le **tableau 5**.

Tableau 5. Bénéfices et obstacles à la télémédecine et au suivi à distance chez les jeunes atteints de DT2.

Bénéfices	Obstacles
La télémédecine évite les coûts, les inconvénients et les temps de déplacement, limitant l'absentéisme professionnel et/ou scolaire. ¹⁵⁰	Manque d'infrastructures institutionnelles adaptées, d'assistance technologique et de modèles cohérents de remboursement.
La satisfaction du patient, de la famille et du professionnel peut être élevée. ^{152,153}	Manque de connectivité Internet ou mobile, ou manque d'expérience dans la technologie.
Les services de télémédecine combinés à une technologie avancée sur le diabète offrent des alternatives pratiques et économiques aux consultations trimestrielles en face à face habituelles dans le DT1 pédiatrique. ¹⁰⁹	Barrières culturelles ou linguistiques et manque de services d'interprétation pour les locuteurs étrangers.
La télémédecine peut réduire l'anxiété de certains jeunes qui consultent dans l'environnement familial de leur foyer. ¹⁴⁸	Limites liées à la transmission des données de surveillance du glucose et de l'HbA1c en présence du patient, à l'examen physique, à la pesée et à la prise de tension. ^{152,154}

6. COMORBIDITÉS ET COMPLICATIONS

Tableau 6. Recommandations pour la recherche de comorbidités/complications, des déterminants sociaux de la santé et des comportements à risque élevé.

Comorbidité/complication	Fréquence du dépistage	Test de dépistage
Hypertension	Dès l'apparition du diabète, puis à chaque consultation liée au diabète.	Mesure de la tension artérielle avec un brassard de taille adaptée.
Dyslipidémie	Mesure annuelle à partir de l'apparition du diabète (de préférence après avoir atteint le contrôle glycémique ou dans les trois mois suivant le diagnostic).	Lipidémie à jeun.
Néphropathie	Recherche annuelle dès l'apparition du diabète.	Rapport albumine-créatinine.
NAFLD	Recherche annuelle dès l'apparition du diabète.	ALAT, ASAT.
ASO	Recherche annuelle dès l'apparition du diabète.	Symptômes : ronflements, mauvaise qualité du sommeil, apnée, maux de tête matinaux, somnolence diurne.
SOPK	Recherche annuelle (à moins que les règles ne soient irrégulières) dès l'apparition du diabète chez les filles pubères.	Historique des cycles menstruels et signes d'hyperandrogénisme.
Rétinopathie	Recherche annuelle dès l'apparition du diabète.	Examen oculaire complet avec dilatation des pupilles ou rétinophotographie.

Neuropathie	Recherche annuelle dès l'apparition du diabète.	Symptômes d'engourdissement, de douleur, de crampes et de paresthésie, et tests de la perception vibratoire, de la sensibilité tactile et des réflexes de la cheville.
Santé psychosociale	Évaluation dès l'apparition du diabète, puis à chaque consultation liée au diabète.	Symptômes de dépression et de troubles du comportement alimentaire ; utilisation de questionnaires de dépistage validés ou orientation vers un spécialiste pour une évaluation approfondie.
Déterminants sociaux de la santé	Évaluation dès l'apparition du diabète, puis à chaque consultation liée au diabète.	Évaluation de la sécurité alimentaire, des difficultés financières et du soutien social/scolaire et communautaire.
Tabagisme, vapotage, consommation de drogues et d'alcool	Évaluation dès l'apparition du diabète, puis à chaque consultation liée au diabète.	Évaluation clinique selon les antécédents.
Conseil préconceptionnel	Évaluation dès l'apparition du diabète, puis à chaque consultation liée au diabète.	Historique de l'activité sexuelle.

Tableau 7. Classification de la TA et prise en charge chez les jeunes atteints de diabète de type 2.

Diagnostic	Âge < 13 ans (utiliser les tables de TA selon l'âge, le sexe et la taille)	Âge ≥ 13 ans	Traitement initial	Suite du traitement
Normale	< 90e percentile	< 120/80 mmHg	Bonne hygiène de vie Mesure de la TA à chaque consultation	Bonne hygiène de vie Mesure de la TA à chaque consultation
TA élevée ou préhypertension	≥ 90e percentile ou 120/80 mmHg (selon la valeur la plus faible) à < 95e percentile	120/< 80 à 129/< 80 mmHg	Perte de poids, limitation du sel dans l'alimentation à < 2 300 mg/jour (conformément au régime DASH [<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>]) et augmentation de l'activité physique.	Si cette TA se maintient après 6 mois, envisager un traitement pharmacologique
Hypertension de stade 1	≥ 95e percentile ou 130/80 mmHg à < 95e percentile + 12 mmHg ou 139/89 mmHg(selon la valeur la plus faible)	130/80 à 139/89 mmHg		Si cette TA se maintient après 6 mois, débiter un IECA ou un ARA
Hypertension de stade 2	≥ 95e percentile + 12 mmHg ou ≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg	Tableau 8.	Évaluer les causes secondaires d'hypertension et débiter un traitement pharmacologique après confirmation

6.1 Hypertension

L'hypertension est associée à une dysfonction endothéliale, une rigidité des artères, une hypertrophie ventriculaire gauche et une dysfonction diastolique chez les jeunes à risque ou atteints de DT2.¹⁵⁵⁻¹⁵⁹ Sur 699 jeunes américains inclus dans l'étude TODAY, la prévalence de l'hypertension à l'inclusion était de 11,6 % et a augmenté pour atteindre 67,5 % après 12 ans de suivi.^{160,161} De même, l'étude SEARCH for Diabetes in Youth a constaté une hypertension chez 27 % (IC 95 % 18-36) des jeunes atteints de DT2 depuis 1,5 ans¹⁶², et une hypertension incidente est apparue chez 35,6 % autres jeunes après sept ans de

suivi.¹⁶³ La prise de tension ambulatoire a révélé une hypertension chez 49,3 % de jeunes canadiens atteints de DT2¹⁶⁴. La prévalence de l'hypertension ajustée selon l'âge chez les jeunes adultes atteints de DT2 dans l'étude SEARCH était deux fois plus élevée (21,6 %, IC 95 % 17,1-26,9) que chez ceux atteints de DT1 (10,1 %, IC 95 % 8,6-11,9).¹⁶⁵ Des taux d'hypertension plus élevés chez les jeunes atteints de DT2 ont été associés au sexe masculin, à un IMC plus élevé et à un âge plus avancé. Dans l'étude TODAY, les garçons avaient un risque 87 % plus important que les filles de développer une hypertension.¹⁶⁰ De manière générale, les antihypertenseurs ont toujours été sous-employés

chez les jeunes atteints de DT2^{166,167} bien que des essais comparatifs randomisés menés chez l'adulte aient démontré sans équivoque que la baisse de la tension artérielle réduisait les complications micro- et macrovasculaires et la mortalité.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

Chez les enfants < 13 ans, les valeurs de TA devraient être comparées aux plages de référence pour l'âge, le sexe et la taille d'un jeune de poids normal.¹⁷¹ **Tableau 7.** Chez les jeunes ≥ 13 ans, une classification simplifiée de la tension ne prenant pas en compte le sexe et la taille peut être utilisée. L'hypertension doit être confirmée lors de deux consultations supplémentaires. La prise en charge initiale doit inclure des changements alimentaires compatibles avec le régime DASH

(*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). **Tableau 8.** Le traitement pharmacologique initial doit être administré en monothérapie, ce doit être un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), et la dose doit être augmentée de manière à ramener la TA dans la plage normale.¹⁷²⁻¹⁷⁴

L'utilisation d'IECA ou d'ARA chez des adolescentes sexuellement actives doit être envisagée avec prudence et les risques clairement exposés, car ces médicaments ont un potentiel tératogène et ne sont pas approuvés pendant la grossesse. L'évaluation d'une hypertension ne répondant pas au traitement médical initial doit inclure la recherche de causes secondaires d'hypertension.¹⁷²

Tableau 8. Recommandations du régime DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*).

Groupe d'aliments	Nombre de portions par jour
Fruits et légumes	4-5
Produits laitiers à faible teneur en matières grasses	≥ 2
Céréales complètes	6
Poisson, volaille et viandes rouges maigres	≤ 2
Légumineuses et fruits à coque	1
Huiles et matières grasses	2-3
Sucres ajoutés et confiseries (y compris boissons sucrées)	≤ 1
Sel alimentaire	< 2 300 mg par jour

6.2. Dyslipidémie

La dyslipidémie dans le DT2 juvénile se caractérise typiquement par des taux plasmatiques élevés de triglycérides (TG), de faibles taux de cholestérol HDL et une augmentation des taux de petites particules athérogènes denses de cholestérol LDL.¹⁷⁵ Ces phénomènes sont consécutifs à l'insulinorésistance des tissus adipeux et entraînent une augmentation de la libération d'acides gras libres, avec influx vers le foie déclenchant une surproduction de lipoprotéines riches en TG. Une alimentation riche en graisses et en glucides exacerbe la dyslipidémie dans le DT2.

Dans l'essai clinique TODAY, 79,8 % des jeunes atteints de DT2 présentaient un faible taux de cholestérol HDL et 10,2 % un taux élevé de TG quelques mois après le diagnostic de DT2.¹⁷⁶ Un taux élevé de cholestérol LDL, défini comme un taux > 130 mg/dl (3,4 mmol/l), ou la prise d'un hypolipémiant, est passé de 4,5 % à l'inclusion à 10,7 % sur 36 mois pendant l'essai.¹⁷⁷ À la visite de suivi à long terme de la cohorte présentant un diabète depuis 13,3 ± 1,8 ans, 51,6 % des patients présentaient une dyslipidémie.¹⁶¹ Les taux de dyslipidémie sont plus élevés dans le DT2 que dans le DT1, alors que la durée de la maladie est moindre. Des taux élevés de cholestérol LDL et de TG ont été observés chez 8,6 % et 50,0 % des jeunes canadiens atteints de DT2 après une durée moyenne du diabète de 2,3 ans, contre 3,5 % et 7,5 % des jeunes atteints de DT1 après une durée moyenne du diabète de 7,2 ans.¹⁶⁴ L'étude SEARCH a également identifié une prévalence plus élevée de taux élevés de TG, d'adipolipoprotéines B (apoB) et de petites particules denses de LDL chez les jeunes atteints de DT2, par comparaison avec les jeunes atteints de DT1, avec une

aggravation continue dans le temps dans le DT2.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ Des taux plus élevés de complications liées à la dyslipidémie et au diabète chez les jeunes adultes¹⁶⁵ sont la raison principale de l'établissement de seuils de traitement du cholestérol LDL plus agressifs pour les jeunes atteints de DT2 que dans le DT1.

Il n'a pas été mené d'essais cliniques portant sur la diminution de la lipidémie dans le DT2 juvénile. Toutefois, dans une étude multinationale conduite chez des jeunes (10 à 16 ans) atteints de DT1, l'utilisation de statines pendant au moins deux ans a été associée à une diminution des concentrations totales de cholestérol LDL et de TG.¹⁸² Un traitement combiné d'insuline et de metformine a amélioré les taux de cholestérol non HDL et de cholestérol HDL dans une étude rétrospective sur 301 jeunes atteints de DT2.¹⁸³ Un essai contrôlé randomisé comparant le liraglutide à un placebo chez des jeunes de 10 à 17 ans atteints de DT2 a montré une diminution des taux de cholestérol VLDL et de TG dans le groupe liraglutide à la semaine 26 (rapport de changement entre liraglutide et placebo, 0,82 ; IC 95 % 0,72-0,94 et 0,83 ; IC 95 % 0,72-0,95, respectivement), mais il n'y avait aucune différence à la semaine 52.¹²⁷ La chirurgie métabolique de perte de poids chez les jeunes atteints de DT2 est associée à une quasi-normalisation de la lipidémie peu de temps après l'intervention, avec des améliorations durables observées après cinq ans.^{146,184,185} Étant donné que la dyslipidémie chez les jeunes se retrouve à l'âge adulte¹⁸⁶ et que la dyslipidémie chez les jeunes atteints de DT2 est associée à la rétinopathie, la neuropathie et la néphropathie,¹⁸⁷ il est probable que la diminution des concentrations lipidiques réduise les complications futures liées au diabète.

Dans le DT2 juvénile, la recherche d'une dyslipidémie doit être effectuée une fois l'HbA1c cible atteinte ou trois mois après l'instauration d'un traitement pharmacologique quel que soit le contrôle obtenu. Des analyses doivent ensuite être effectuées tous les ans, à moins que les résultats du dépistage initial ne présentent une anomalie.¹⁷² Le dépistage initial peut être effectué sans que le patient soit à jeun, en mesurant le cholestérol non HDL.¹⁸⁸ **Figure 2.** Si les taux de cholestérol sont supérieurs à l'objectif, l'HbA1c doit être optimisée et la gestion de l'hygiène de vie doit être intensifiée dans le respect des régimes Step 2 de l'*American Heart Association* et CHIL-2 (*Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet*).¹⁷²

Tableau 9. L'instauration de statines chez les jeunes atteints de DT2 qui n'atteignent pas les objectifs LDL après six mois d'une intervention de changement d'hygiène de vie est conforme aux recommandations générales pour la dyslipidémie chez les jeunes.¹⁷² La sécurité et l'efficacité de la thérapie par statines ont été démontrées chez les enfants à partir de huit ans présentant une hypercholestérolémie familiale. Les statines devraient donc constituer l'intervention pharmacologique de première intention.¹⁷² Le traitement par statines doit débiter à la plus faible dose disponible. Un panel lipidique doit être obtenu 4 à 12 semaines après l'instauration du traitement et après un changement de dose. Si les concentrations cibles de cholestérol LDL ne sont pas atteintes après au moins trois mois de prise régulière, la dose peut être augmentée d'un incrément (généralement 10 mg). Un deuxième agent, comme un séquestrant d'acides biliaires ou un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, peut être ajouté.

Les effets indésirables des statines incluent une élévation des enzymes hépatiques et une toxicité musculaire. L'hypothèse préoccupante selon laquelle les statines pourraient être responsables d'une dysfonction cognitive n'est actuellement pas étayée par des données probantes chez l'adulte.¹⁸⁹ L'utilisation de statines chez des adolescentes sexuellement actives doit être envisagée avec prudence et les risques clairement exposés, car ces médicaments ont un potentiel tératogène et ne sont pas approuvés pendant la grossesse. Les familles doivent être informées sur les possibles interactions médicamenteuses avec les statines. Un taux de cholestérol LDL > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) doit faire suspecter une hypercholestérolémie familiale.

Le traitement initial d'une hypertriglycéridémie doit consister à optimiser le contrôle glycémique et le poids corporel, et à limiter les apports alimentaires de graisses et de sucres simples (**tableau 9**). Un taux de TG à jeun > 400 mg/dl (4,6 mmol/l) ou non à jeun > 1 000 mg/dl (11,3 mmol/l) doit conduire à évaluer les causes secondaires de l'hypertriglycéridémie et un traitement par fibrates doit être envisagé en raison d'un risque notablement accru de pancréatite. De l'huile de poisson concentrée peut être envisagée, mais le cholestérol LDL doit être surveillé avec soin car une dose élevée d'acide docosahexaénoïque (DHA) peut entraîner une élévation du taux de cholestérol LDL.¹⁷² Une thérapie combinant statines et fibrates n'est généralement pas recommandée. Les taux faibles de cholestérol HDL chez les jeunes ne font pas l'objet d'un traitement médicamenteux en première intention, mais les sujets sont incités à pratiquer une activité physique, à ne pas fumer et à adopter une bonne hygiène alimentaire.

Figure 2. Dépistage et traitement de la dyslipidémie chez l'enfant et l'adolescent atteint de DT2. La figure couvre le dépistage initial, la prise en charge et la suite du traitement. MNT : traitement médical nutritionnel

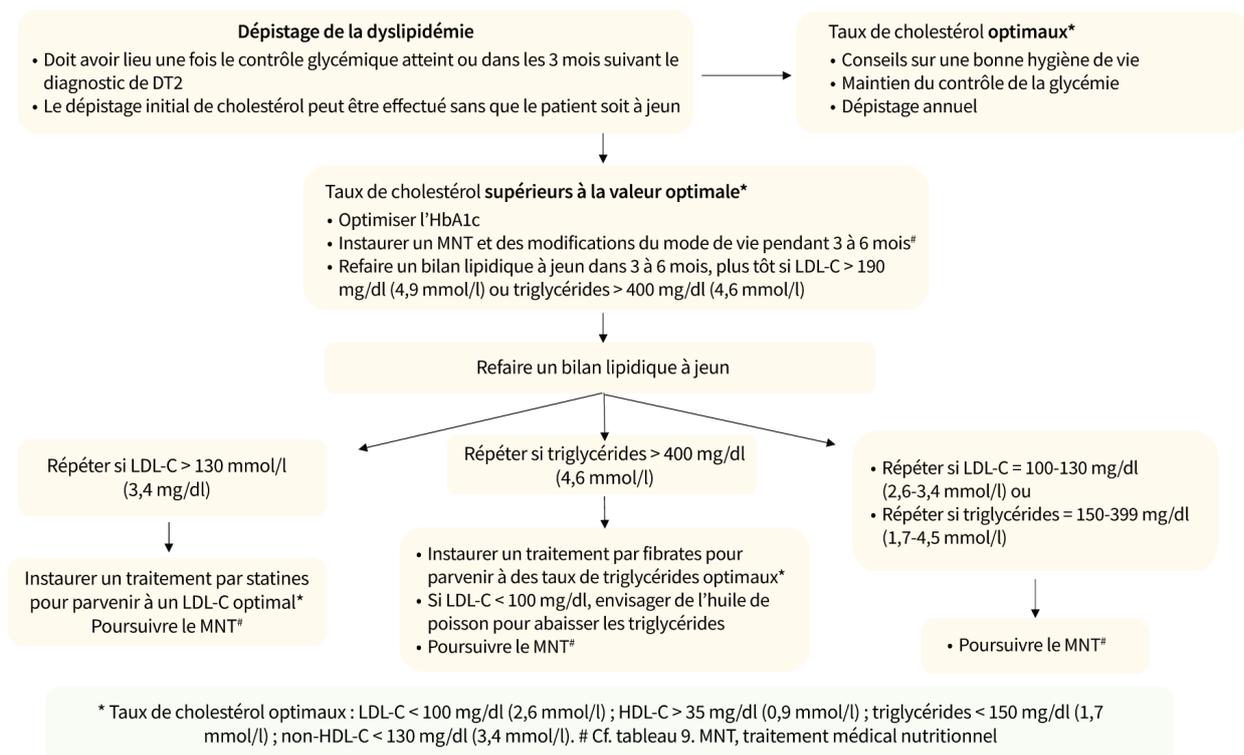


Tableau 9. Traitement médical nutritionnel et gestion de l'hygiène de vie pour la dyslipidémie.

<p>Limiter les graisses totales à 25 à 30 % des apports caloriques quotidiens</p>
<p>Limiter les graisses saturées à < 7 % des apports caloriques quotidiens</p>
<p>Limiter le cholestérol à < 200 mg des apports caloriques quotidiens</p>
<p>Éviter les apports d'acides gras trans</p>
<p>En cas de taux de cholestérol LDL supérieurs au niveau optimal, envisager des compléments de stérols végétaux et d'esters de stanol à hauteur de 2 g/jour maximum et l'ajout de fibre psyllium hydrosoluble à raison de 6 g/jour chez les enfants de 2 à 12 ans et de 12 g/jour à partir de 12 ans</p>
<p>En cas de taux de triglycérides supérieurs au niveau optimal, envisager une diminution des sucres, le remplacement des glucides simples par des glucides complexes, la suppression des boissons sucrées et l'augmentation du poisson dans l'alimentation afin d'accroître les apports en acides gras oméga 3</p>
<p>Inciter à pratiquer au moins une heure d'activité physique modérée à intense chaque jour et à limiter le temps de sédentarité devant un écran à < 2 heures/jour¹⁷²</p>

6.3 Athérosclérose et changements vasculaires

L'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'hypertension contribuent à l'accélération de l'athérosclérose dans le DT2, de même que le stress oxydatif, la glycation des protéines vasculaires et les anomalies de la fonction plaquettaire et de la coagulation. Une dysfonction de la vasodilatation dépendante de l'endothélium est également un facteur d'accélération de l'athérosclérose dans le DT2. La dysfonction endothéliale est un signe précoce d'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire, elle est prédictive d'événements cardiovasculaires et on la retrouve chez des enfants obèses, en lien avec la sévérité de l'obésité et le degré d'insulinorésistance.¹⁹⁰ De plus, les jeunes atteints de DT2 présentent une augmentation de l'épaisseur intima-média, une hypertrophie ventriculaire gauche,¹⁹¹ une dysfonction diastolique, une capacité maximale d'exercice réduite¹⁹² et une rigidification artérielle,¹⁹³ tous ces facteurs étant prédictifs de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Une évaluation par échocardiogramme est recommandée chez les jeunes présentant une hypertension confirmée, pour évaluer une lésion de l'organe cible au ventricule gauche.¹⁷¹ La surveillance de routine de la fonction vasculaire n'est pas recommandée actuellement.

6.4 Néphropathie

Une augmentation de l'albuminurie, qu'elle soit modérée ou sévère (précédemment appelées microalbuminurie et macroalbuminurie, respectivement),¹⁹⁴ peut être observée au moment du diagnostic de DT2, avec une prévalence qui augmente avec la durée du diabète. Une récente revue systématique avec méta-analyse ayant inclus près de 2 500 jeunes atteints de DT2 depuis une durée variable (0 à 15 ans) a montré une augmentation modérée de l'albuminurie chez 21 % des

patients. La prévalence de l'augmentation sévère de l'albuminurie chez 736 jeunes était de 3,9 %. Les taux d'albuminurie étaient plus élevés chez les jeunes polynésiens, autochtones d'Amérique du Nord et asiatiques que chez les jeunes blancs non hispaniques.¹⁹⁵

Dans l'étude TODAY, une augmentation modérée de l'albuminurie a été observée chez 6,3 % de 699 jeunes atteints de DT2 à l'inclusion après une durée médiane du diabète de 7 mois ; cette proportion est passée à 16,6 % à 3 ans et à 18 % à 7 ans.^{16,196,197} De même, l'étude longitudinale SEARCH a rapporté une élévation modérée de l'albuminurie chez 9 % de 143 jeunes atteints de DT2 à l'inclusion, et 18 % après 7 ans de suivi.¹⁹⁸ Récemment, l'étude de suivi TODAY a montré une incidence cumulée de néphropathie diabétique de 54,8 % après une durée médiane du diabète de 13,3 ans.¹⁶¹ Des taux plus élevés d'HbA1c ont été associés à un risque accru de survenue d'une albuminurie.^{161,196-198} D'autres facteurs influencent la progression de la néphropathie, notamment l'appartenance à une minorité ethnique, une sensibilité à l'insuline réduite, un IMC plus élevé, une TA plus haute et une dyslipidémie.^{161,197,198} La présence d'albuminurie chez les jeunes est fortement prédictive d'un risque futur d'insuffisance rénale, selon une étude de liaison ayant inclus 342 individus atteints de DT2 au Manitoba, Canada.¹⁹⁹

La prévalence d'une hausse modérée et sévère de l'albuminurie est plus élevée dans le DT2 juvénile que dans le DT1, et le taux de progression de l'albuminurie est plus rapide (15,4 contre 6 %).^{165,198,199} Les jeunes atteints de DT2 ont deux à quatre fois plus de risque que les jeunes atteints de DT1 de développer une insuffisance rénale.^{199,200} Les jeunes qui présentent un DT2 depuis une durée relativement courte et une microalbuminurie, par comparaison avec ceux sans microalbuminurie, ont davantage de facteurs de risque cardiovasculaire et un taux plus élevé de dysfonction diastolique ventriculaire gauche.²⁰¹

Une recherche d'albuminurie sur trois prélèvements des premières urines du matin doit être effectuée au moment du diagnostic, puis une fois par an. Une valeur ponctuellement élevée peut être imputable à une contamination, à l'exercice, au tabagisme, aux menstruations, à une infection et à une orthostase. Le diagnostic d'excrétion anormale persistante d'albumine doit donc se fonder sur l'obtention, par des méthodes différentes, de deux valeurs anormales consécutives sur trois. Le prélèvement d'urine doit avoir lieu le matin immédiatement après le lever, car la protéinurie orthostatique, considérée comme bénigne, est fréquente chez les jeunes.

Si le rapport albumine-créatinine > 30 mg/g (3 mg/mmol) est confirmé avec une TA élevée ou si le rapport albumine-créatinine est > 300 mg/g (30 mg/mmol) quelle que soit la TA, il convient d'utiliser un IECA ou un ARA pour normaliser la TA.^{202,203} Les causes de néphropathie sans lien avec le diabète doivent être étudiées et une consultation avec un néphrologue organisée en cas d'augmentation sévère de l'albuminurie (macroalbuminurie, rapport albumine-créatinine > 300 mg/g ou 30 mg/mol) ou d'hypertension. Il peut être utile de répéter l'évaluation du rapport albumine-créatinine six mois après la mise en place du traitement par IECA ou ARA pour contrôler la normalisation de l'albuminurie.^{79,204} En cas d'albuminurie, le potassium sérique et la fonction rénale doivent être évalués annuellement. La fonction rénale peut être évaluée au moyen de l'estimation du débit de filtration glomérulaire (eDFG). De nouvelles formules sont

validées pour l'évaluation de l'eDFG chez les jeunes atteints de DT2 susceptibles de présenter une hyperfiltration dans les premiers stades de la néphropathie diabétique.^{197,202,205} Les mesures de la cystatine C comme autre marqueur du débit de filtration glomérulaire ne sont actuellement pas recommandées en raison de leur forte variabilité et de l'influence de l'âge, du sexe, de l'IMC et des taux d'HbA1c.²⁰⁶ Il est également important d'optimiser le contrôle du diabète, d'améliorer le poids corporel et de traiter la dyslipidémie.^{79,161}

6.5 Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)

La NAFLD est la première cause de maladie hépatique chronique chez les jeunes. La NAFLD est généralement une affection silencieuse qui se caractérise par l'accumulation de graisse (dans au moins 5 % des hépatocytes) détectée par imagerie ou par une biopsie du foie en l'absence d'autres causes de maladie hépatique. La NAFLD peut progresser vers une forme plus sévère appelée NASH, qui peut s'accompagner ou non d'une fibrose avancée et évoluer vers une cirrhose. La biopsie du foie est le test de référence pour diagnostiquer tous les stades de NAFLD.²⁰⁷ L'évaluation de la fibrose hépatique chez les enfants atteints de NAFLD par des examens d'imagerie non invasifs comme l'élastographie transitoire par FibroScan®, l'élastographie par ondes de cisaillement en échographie ou le dépistage de la fibrose hépatique avancée donne des résultats intéressants mais leur interprétation est difficile en l'absence de données de précision validées.²⁰⁸ D'autres tests d'imagerie, comme l'élastographie par résonance magnétique pour la rigidité ou la fraction grasseuse en densité de proton pour le contenu grasseux ont fait l'objet de moins d'évaluations et sont plus coûteux et moins accessibles.^{207,208} Ces modalités sont actuellement utilisées dans la recherche.

Les enfants présentant une NAFLD confirmée par une biopsie ont une prévalence plus élevée d'AGJ, d'intolérance au glucose et de DT2 que les enfants d'âge, de sexe et d'adiposité similaires sans NAFLD.²⁰⁹ Des études menées en Italie et aux États-Unis ont estimé à 20 à 30 % la prévalence de prédiabète ou de diabète chez les jeunes présentant une NAFLD confirmée par biopsie.^{209,210} Dans une étude longitudinale menée sur la population israélienne, les jeunes ayant une glycémie normale et une NAFLD diagnostiquée par biopsie ou imagerie ont un risque environ trois fois plus élevé de DT2 au début de l'âge adulte que les jeunes sans NAFLD, après ajustement selon l'IMC.²¹¹ Chez les jeunes atteints de NAFLD, la présence de diabète est un facteur associé au risque de progression, augmentant la probabilité de développer une NASH et accompagné d'un risque accru de progression vers une cirrhose.²¹⁰ Une méta-analyse chez des adultes atteints de DT2 a montré une prévalence de NAFLD, de NASH et de fibrose avancée de 55,5 %, 37 % et 17 %, respectivement.²¹²

Les interventions d'amélioration de l'hygiène de vie favorisant la perte de poids ont plus de probabilité d'améliorer la NAFLD.²¹³ Une méta-analyse de 106 essais comparatifs randomisés (dont quatre menés chez des enfants) a fourni des données limitées sur les médicaments efficaces dans la NAFLD et n'a pas émis de recommandations de traitement spécifiques.²¹⁴ Une revue systématique évaluant l'efficacité des médicaments pour le DT2 chez 2 617 individus atteints de NAFLD, diabétiques ou non, a montré que si la plupart des médicaments du DT2 améliorent les résultats des enzymes hépatiques, seules les

glitazones et les agonistes des récepteurs du GLP-1, le liraglutide et le sémaglutide améliorent les caractéristiques histologiques de la NAFLD. Cette revue systématique a aussi mis en évidence la nécessité de mener des essais plus longs avec d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1 et inhibiteurs du SGLT-2, en utilisant la biopsie du foie comme critère d'évaluation.²¹⁵

Les enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ASAT], aspartate aminotransférase [ASAT]) doivent être évaluées au moment du diagnostic de DT2 puis une fois par an, plus fréquemment en cas d'anomalie. Si les enzymes hépatiques restent > 3 fois la limite supérieure normale pendant six mois, le patient doit être adressé à un gastroentérologue pédiatrique pour exclure d'autres causes d'élévation des enzymes du foie, par imagerie et/ou biopsie. La présence de NAFLD ne suffit pas à décider d'administrer de la metformine. Il est impératif d'optimiser la glycémie et d'améliorer le poids corporel pour gérer convenablement la NAFLD.

6.6 Apnée du sommeil obstructive (ASO)

La prévalence de l'ASO est élevée chez les adultes atteints de DT2, mais dans la population pédiatrique, elle n'a pas été bien documentée avec des critères de mesure objectifs comme des études sommeil, qui constituent la méthode d'évaluation de référence pour l'ASO.^{216,217} Un sommeil de mauvaise qualité, une somnolence diurne et un risque élevé d'ASO, évalués par des questionnaires de sommeil, sont retrouvés respectivement chez 26 %, 51 % et 28 % des jeunes en surpoids/obèses à risque ou atteints de DT2.²¹⁸

Une ASO sévère chez l'adulte est associée à un risque plus élevé d'incident lié au diabète [je ne suis pas d'accord avec cette correction : l'étude 219 parle bien de risque de « diabète incident » (= risque de développer un diabète de type 2)]²¹⁹ et les adultes atteints de DT2 qui développent une ASO ont un risque accru de maladie cardiovasculaire, de neuropathie périphérique, d'insuffisance rénale chronique et de mortalité toutes causes confondues que les adultes qui ne présentent pas d'ASO.²²⁰ L'évaluation de l'ASO chez les adultes atteints de DT2 est fortement recommandée par le groupe de travail de la Fédération internationale du diabète sur l'épidémiologie et la prévention.²²¹ L'ASO chez les enfants non diabétiques est associée aux caractéristiques du syndrome métabolique et de l'insulinorésistance.^{222,223} Les données longitudinales disponibles sur les enfants présentant une ASO sont limitées et on ne sait pas si le traitement de l'ASO permet d'atténuer un risque métabolique.

Les symptômes d'ASO doivent être recherchés chez les jeunes atteints de DT2 au moment du diagnostic, puis chaque année, à moins qu'une prise de poids excessive n'impose de les réexaminer plus tôt. Dans un premier temps, l'ASO peut être évaluée par des questions générales sur les ronflements, la qualité du sommeil, l'apnée, les maux de tête matinaux, la somnolence diurne, la nycturie et l'énuvésie. Il n'existe aucun questionnaire de dépistage permettant de prédire précisément le diagnostic d'ASO chez l'enfant.^{79,224} Devant des symptômes évoquant une ASO, le diagnostic est établi par une étude du sommeil réalisée par un spécialiste du sommeil. L'oxymétrie nocturne peut constituer une évaluation initiale utile si l'accès à une étude du sommeil est limité.

6.7 Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Les jeunes atteintes de SOPK présentent une insulino-résistance, par comparaison avec des jeunes filles appariées selon la composition corporelle sans SOPK.²²⁵ Les jeunes filles obèses atteintes de SOPK présentent plus fréquemment une insulino-résistance, des anomalies lipidiques et un hyperandrogénisme que les jeunes filles atteintes de SOPK ayant un poids de santé.²²⁶ Une étude incluant 493 filles de 11 à 21 ans atteintes de SOPK (oligoménorrhée et hyperandrogénisme) a observé une incidence de DT2 chez les participantes en surpoids ou obèses de 22,6/1 000 années-personnes,²²⁷ par comparaison avec une incidence de 15,8/1 000 années-personnes chez 1 136 jeunes femmes âgées de 15 à 44 ans atteintes de SOPK, obèses et non obèses.²²⁸ L'étude TODAY a indiqué que les jeunes filles atteintes de DT2, plus d'un an après les premières règles, ont plus fréquemment des cycles menstruels irréguliers (trois cycles ou moins dans les six mois précédents) que des jeunes filles en bonne santé d'études précédentes.²²⁹ Dans cette étude, les cycles irréguliers ont été associés à des taux plasmatiques plus élevés de testostérone et d'ASAT. Réduire l'insulino-résistance par l'amélioration de l'hygiène de vie, la perte de poids et la prise de metformine améliore la fonction ovarienne et augmente la fertilité.

L'historique des cycles menstruels doit être enregistré pour toutes les jeunes filles atteintes de DT2 au moment du diagnostic et à chaque consultation de suivi du diabète. Le dépistage du SOPK doit se faire au moment du diagnostic chez les jeunes filles pubères, puis chaque année, par l'évaluation de l'historique des cycles menstruels (aménorrhée primaire ou secondaire) et la recherche de signes d'hyperandrogénisme (hirsutisme et/ou acné modérée à sévère et/ou mesure du taux de testostérone libre). Le diagnostic de SOPK est établi sur la base de la présence d'une oligo- ou aménorrhée accompagnée de signes cliniques ou biochimiques d'hyperandrogénisme (testostérone libre), après exclusion d'autres causes possibles. La mesure de la testostérone libre est privilégiée car le taux de testostérone totale peut être normal en raison d'une faible quantité de globuline liant les hormones sexuelles. L'échographie pelvienne n'est pas recommandée pour le diagnostic du SOPK dans les huit ans suivant les premières règles.²³⁰

6.8 Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique (RD) est la principale cause de cécité chez l'adulte. Les stades de RD évoluent de la RD non proliférante (très légère à sévère) à la RD proliférante et à l'œdème maculaire. D'autres problèmes oculaires tels que le glaucome et la cataracte se retrouvent aussi fréquemment chez les adultes diabétiques. Une méta-analyse incluant 7 604 adultes atteints de DT2 a montré que la présence d'une RD proliférante ou d'un œdème maculaire est associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire, indépendamment d'autres facteurs de risque.²³¹ Le risque de rétinopathie dans le DT2 juvénile (diagnostiqué entre 15 et 40 ans) était deux fois plus élevé que dans le DT2 d'apparition plus tardive après ajustement selon la durée du diabète, l'HbA1c et d'autres facteurs de risque.²³²

Le taux d'incidence de RD rapporté dans le DT2 juvénile est de 19,6 cas pour 1 000 années-personnes.²³² La prévalence de RD non proliférante diagnostiquée par rétinophotographie numérique était de

13,4 % chez les jeunes et les jeunes adultes (âge moyen 22,1 ans) après une durée moyenne du diabète de 7,9 ans dans l'étude SEARCH.¹⁶⁵ Une prévalence similaire a été observée dans l'étude TODAY, où 13,7 % de jeunes d'âge moyen 18 ans présentaient une RD non proliférante après une durée moyenne du diabète de 4,9 ans.²³³ Plus de la moitié des participants indiens asiatiques présentaient une RD non proliférante après une durée moyenne du diabète de 11,8 ans.²³⁴ Dans l'étude TODAY, la sévérité de la rétinopathie a augmenté pour devenir modérée à sévère, avec des cas de RD proliférante, de 0 à 8,8 % après 13 ans, et 3,5 % des patients ont développé un œdème maculaire. La prévalence générale de la RD après 13 ans était de 51 %.¹⁶¹

La prévalence de la RD est plus élevée chez les jeunes atteints de DT2 que dans le DT1 pour une durée du diabète similaire (7,9 ans), même après ajustement selon l'HbA1c, l'obésité centrale et la TA dans le temps.¹⁶⁵ Malgré cette plus forte prévalence de la RD chez les jeunes atteints de DT2, ils sont moins susceptibles de bénéficier d'un examen oculaire que les jeunes atteints de DT1.²³⁵ Dans une étude, 42,2 % des participants atteints de DT2 n'avaient pas bénéficié d'un examen oculaire six ans après le diagnostic du diabète.²³⁵

Au moment du diagnostic initial de DT2 juvénile, un examen oculaire complet avec dilatation des pupilles ou une rétinophotographie doit être réalisé par un ophtalmologue ou un optométriste. Des examens plus fréquents par un ophtalmologue sont requis en cas de présence ou de progression d'une rétinopathie. La prise en charge de la rétinopathie doit aussi inclure l'optimisation de la glycémie et le traitement de la dyslipidémie ou de l'hypertension le cas échéant. Les thérapies actuelles par injection pour l'œdème maculaire diabétique et la RD proliférante n'ont pas fait l'objet d'essais de grande ampleur dans le DT2 juvénile.

6.9 Neuropathie

Le diabète affecte le système sensoriel et moteur périphérique, conduisant à une neuropathie périphérique et à une atteinte du système nerveux autonome touchant les nerfs des systèmes gastro-intestinal, génito-urinaire et cardiovasculaire (neuropathie autonome cardiaque, NAC).

La majorité des neuropathies périphériques sont asymptomatiques. La présence d'une neuropathie périphérique augmente le risque de complications au niveau du pied, y compris d'amputation. L'évaluation clinique de la neuropathie périphérique doit inclure une anamnèse méticuleuse et l'évaluation de la réaction à une piqûre d'épingle ou à la température (fonction des petites fibres) et de la perception vibratoire avec un diapason à 128 Hz (fonction des grosses fibres).²³⁶ Tous les jeunes doivent subir un test avec un monofilament de 10 g pour identifier les pieds à risque d'ulcération et d'amputation. D'autres méthodes sont également utilisées, comme le questionnaire MNSI (*Michigan Neuropathy Screening Instrument*) ou le biothésiomètre.²³⁶ Les évaluations doivent être effectuées à l'inclusion, puis chaque année. Les jeunes doivent apprendre les soins des pieds appropriés. La prise en charge doit être individualisée en fonction des signes et des symptômes, et l'orientation vers un neurologue doit être envisagée si des signes neurologiques anormaux sont identifiés.

La prévalence de la neuropathie évaluée par le questionnaire MNSI et l'examen par monofilament de Semmes-Weinstein chez 677 jeunes

atteints de DT2 d'âge moyen 14 ans dans l'étude TODAY était de 1 %.¹⁶ De plus, la méthode du biothésiomètre utilisée pour le test vibratoire sur le gros orteil de 388 jeunes atteints de DT2 d'âge moyen 23 ans, diagnostiqués avant l'âge de 16 ans, n'a identifié de neuropathie chez aucun participant dans un centre tertiaire de prise en charge du diabète en Inde.²³⁷

Le risque de neuropathie augmente avec la durée du diabète. Dans une cohorte basée sur la population du Canada comptant 342 jeunes atteints de DT2, la prévalence brute de la neuropathie était de 7,6 % après une durée du diabète de 6,5 ans.²³⁸ Dans l'étude SEARCH qui a inclus 272 jeunes atteints de DT2 et administré le questionnaire MNSI, la prévalence ajustée selon l'âge de la neuropathie était significativement plus élevée dans le DT2 juvénile que dans le DT1 (17,7 % contre 8,5 %) malgré une durée similaire du diabète (7,9 ans) et un contrôle glycémique comparable.¹⁶⁵ Dans une étude clinique longitudinale incluant 354 jeunes australiens atteints de DT2 (âgés de 15 à 30 ans), les scores Z du biothésiomètre étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de DT2 que chez les patients de même âge atteints de DT1, malgré une durée du diabète plus courte (11,6 contre 14,7 ans) et un contrôle glycémique similaire.²³⁹

Dans l'essai TODAY, qui constitue la seule étude de suivi prospective sur le DT2 juvénile, l'incidence cumulée de neuropathie diabétique périphérique était de 32,4 % à 15 ans de suivi¹⁶¹ contre 1 % à l'inclusion (durée du diabète < 2 ans).¹⁶ L'incidence ajustée selon l'âge de la neuropathie en fonction de la durée du diabète était de 11 pour 1 000 années-patients pour une durée < 14 ans et de 66 pour 1 000 années-patients pour une durée > 15 ans sur la base des données cliniques provenant d'un centre tertiaire de prise en charge du diabète en Inde.²³⁷ Les facteurs de risque associés à la neuropathie périphérique sont un âge plus avancé, le sexe masculin, une durée du diabète plus longue, le tabagisme et un taux de cholestérol HDL plus faible.²⁴⁰

La neuropathie autonome cardiaque (NAC), facteur prédictif indépendant de mortalité cardiovasculaire, est observée dans le DT1 et le DT2 juvéniles. Aux premiers stades, la NAC est asymptomatique et ne peut être détectée que sur la base d'une diminution de la variabilité du rythme cardiaque lors de la respiration profonde. Au stade avancé, la maladie peut être associée à une tachycardie au repos et une hypotension orthostatique. Dans l'étude SEARCH, la NAC a été définie par la présence d'au moins trois indices de variabilité anormale du rythme cardiaque sur cinq.²⁴¹ Une NAC a été retrouvée chez 17 % des jeunes et jeunes adultes atteints de DT2, et associée à des taux élevés de TG et à une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine.²⁴¹ Dans l'étude TODAY, 8 % des participants présentaient une NAC à l'évaluation après sept ans dans l'étude, liée à une HbA1c plus élevée dans le temps.²⁴² Les évaluations de la NAC sont actuellement limitées aux études de recherche chez l'enfant et l'adolescent.

6.10 Mortalité

Les données sur la mortalité à long terme correspondant à la récente hausse de l'incidence du DT2 juvénile sont limitées car le suivi de ces individus n'est pas encore assez long. Des estimations peuvent cependant être extrapolées à partir d'études incluant de jeunes adultes atteints de DT2. Une étude australienne a examiné

la mortalité chez des personnes dont la maladie était apparue entre 15 et 30 ans et constaté que les jeunes atteints de DT2 juvénile avaient un risque de mortalité toutes causes confondues trois fois plus élevé que la population australienne générale, un impact de mortalité beaucoup plus élevé que celui relevé dans les groupes où la maladie était apparue plus tard.¹⁶⁷ Une baisse de 10 ans de l'âge au moment du diagnostic de diabète est associée à une augmentation de 20 à 30 % du risque de mortalité toutes causes confondues, et à une augmentation de 60 % du risque de mortalité par maladie cardiovasculaire, selon une étude du registre national australien analysant les données de > 700 000 adultes atteints de DT2.²⁴³

Ces données à plus long terme sont cohérentes avec le risque de mortalité à court terme évalué dans l'étude SEARCH, qui a inclus 1 518 individus ayant reçu un diagnostic de DT2 avant l'âge de 20 ans et suivis pendant une période médiane de 5,3 ans. L'indice standardisé de mortalité de 2,4 était significativement plus élevé qu'attendu chez les individus atteints de DT2 par comparaison avec l'ensemble de la population américaine. Toutefois, à cet âge plus jeune (15 à 19 ans), le DT2 n'a pas été identifié comme la cause du décès.²⁴⁴

Une étude australienne incluant 354 individus atteints de DT2 apparu entre 15 et 30 ans a montré un excès significatif de mortalité, un risque plus élevé de décès et des décès survenant à un âge relativement plus jeune et après une durée plus courte du diabète, par comparaison avec 471 individus atteints de DT1 apparu dans une tranche d'âge similaire.²³⁹ Avec des niveaux d'HbA1c comparables à ceux du DT1, la cohorte de DT2 a présenté davantage de décès par maladie cardiovasculaire et des facteurs de risque cardiovasculaire moins favorables.²³⁹ La survie globale à 10 et 20 ans rapportée était de 91,4 % et 77,5 %, respectivement, dans le groupe DT2 (n = 342), contre 99,5 % et 97,6 % dans le groupe DT1 (n = 1 011) (p < 0,0001) pour le Canada.²³⁸

Les données modélisées suggèrent une baisse de l'espérance de vie de 14 ans chez les hommes et 16 ans chez les femmes lorsque le DT2 est apparu entre 20 et 40 ans.²⁴⁵ Ces statistiques déplorables soulignent la nécessité de prévenir le diabète lorsque c'est possible, et de renforcer la gestion des facteurs de risque chez les jeunes atteints de DT2.

6.11 Santé psychosociale

Le DT2 juvénile affecte de manière disproportionnée les jeunes confrontés à des désavantages structurels, notamment ceux qui vivent dans la pauvreté,^{16,164-166,246} la précarité alimentaire du foyer et appartenant à des minorités racisées.^{247,248} Dans ce contexte, les comorbidités de santé mentale, y compris la dépression et l'anxiété, sont fréquentes chez les jeunes vivant avec le DT2. La prévalence de la dépression rapportée dans le DT2 se situe entre 15 et 38 %, et certaines études relèvent des symptômes dépressifs plus marqués chez les femmes.²⁴⁹⁻²⁵¹ L'étude SEARCH²⁵² et le *Pediatric Diabetes Consortium*²⁵¹ ont décrit de manière indépendante des scores de dépression 50 % plus élevés et une qualité de vie environ 10 % inférieure chez les jeunes atteints de DT2 par comparaison avec des jeunes appariés atteints de DT1. Dans une étude, des diagnostics neuropsychiatriques tels que dépression, trouble

déficit de l'attention avec hyperactivité, schizophrénie, bipolarité et troubles du développement neurologique ont été identifiés chez 19 % des jeunes atteints de DT2 à la présentation du diabète.²⁵³ De plus, les jeunes atteints de DT2 font état d'un important sentiment de culpabilité d'avoir développé un DT2 et d'une détresse liée à la compréhension profonde des complications à long terme du diabète due au fardeau intergénérationnel du DT2 dans leur famille.²⁵⁴

Les symptômes de dépression sont associés à une médication irrégulière,^{255,256} une moindre disposition à adopter des comportements d'auto-assistance²⁵⁷ et à des taux plus élevés de complications et de morbidité^{258,259} liées au diabète. Dans une cohorte de jeunes canadiens atteints de DT2, les données préliminaires ont fait apparaître un lien indirect entre problèmes de santé mentale et signes précoces de dysfonction rénale.²⁶⁰ Bien que la dépression et l'anxiété n'aient pas été directement liées aux niveaux de glycémie et d'HbA1c, leur association avec des comportements liés à la santé, tels que la prise régulière d'un traitement médicamenteux,^{261,262} la disposition au changement comportemental,²⁵⁷ les troubles du comportement alimentaire^{41,263,264} et une hygiène du sommeil de mauvaise qualité,^{265,266} risque d'avoir des répercussions indirectes sur les résultats du diabète. La comorbidité de santé mentale est associée à des hospitalisations et une mortalité toutes causes confondues^{267,268} chez les adultes vivant avec le DT2, suggérant un rôle possible de l'assistance en santé mentale pour l'amélioration des résultats chez les jeunes atteints de DT2.

Dans une étude norvégienne menée sur une vaste population de jeunes et d'adultes, les jeunes atteints de DT2 qui présentaient des niveaux plus bas de stress et de détresse et des signes de plus grande résilience montraient plus fréquemment une disposition à adopter des comportements d'auto-assistance,²⁵⁷ ainsi qu'un sens de la maîtrise protecteur contre la dépression et l'anxiété.²⁶⁹ Les futures approches thérapeutiques ciblant les jeunes atteints de DT2 devront prendre en compte les variables culturelles, socioéconomiques et psychologiques qui se répercutent sur les comportements liés à la santé.²⁰² Des études débutantes sur des interventions dans des groupes de jeunes femmes à risque de DT2, basées sur la méditation consciente^{270,271} et la thérapie cognitive comportementale²⁷¹ ont montré des signes encourageants en termes d'amélioration de la santé mentale et des comportements liés à la santé.

Plusieurs outils de dépistage utilisés essentiellement dans un contexte de recherche ont identifié des niveaux de stress et de détresse plus élevés chez les jeunes atteints de DT2, qui pourraient être intégrés à des programmes de soins cliniques bénéficiant d'un soutien psychologique approprié. Ces outils sont notamment l'échelle *Diabetes Distress Scale*, le questionnaire PHQ-9, le score de détresse de Kessler (K6), les échelles de résilience d'Unger et le score PSS14 (*Psychological Stress Score*). La prise de psychotropes, y compris d'agents antipsychotiques atypiques qui entraînent une prise de poids et une insulino-résistance, peut aussi contribuer au risque de diabète.⁷⁵⁻⁷⁸

Les jeunes atteints de DT2 doivent être examinés à la recherche de comorbidités psychologiques telles que dépression, détresse liée au diabète et troubles du comportement alimentaire, au moment du diagnostic et à intervalles réguliers. Lorsque des problèmes de

santé mentale sont identifiés, un soutien psychologique doit être proposé, en conjonction avec l'établissement de soin ou dans le cadre de programmes communautaires de santé mentale. Lorsqu'ils élaborent un plan de traitement avec le jeune et sa famille, les professionnels doivent prendre en considération spécifiquement la sécurité alimentaire du foyer, la stabilité de l'hébergement et les ressources financières de la famille. Les professionnels doivent veiller à éviter les formulations stigmatisantes et promouvoir la contextualisation et la compréhension de la complexité du DT2 juvénile, qui va bien au-delà de comportements liés au mode de vie.

7. DÉTERMINANTS SOCIAUX DE LA SANTÉ (DSS)

La pandémie de COVID-19 a mis en lumière l'existence de profondes inégalités en matière de santé dans le monde, ramenant l'impact des déterminants sociaux de la santé (DSS) sur le devant de la scène.²⁷² Les DSS se définissent globalement comme les conditions dans lesquelles les individus naissent, grandissent, vivent, travaillent et vieillissent, qui influencent leur santé et sont façonnées par les gradients de revenus, de pouvoir et de ressources dans les différentes régions. La relation forte entre obésité et DSS défavorables est bien établie, et l'influence des DSS sur l'apparition, le pronostic et l'évolution du DT2 est de plus en plus reconnue.²⁷³ À noter que les DSS défavorables sont surreprésentés dans les cohortes de DT2 juvénile.^{28,274-276}

La recherche des DSS dans le DT2 juvénile est très largement observationnelle. Parmi l'ensemble des domaines couverts, le statut socioéconomique (SSE), concept multidimensionnel englobant les revenus, l'éducation et l'activité professionnelle, semble avoir les plus importantes associations mesurables avec le DT2; le SSE est en outre lié à la plupart des domaines de DSS établis. Aux États-Unis et en Europe, la prévalence de DT2 juvénile augmente plus vite dans les groupes de faible SSE que dans tous les autres et la prévalence de la pauvreté est supérieure à 30 % dans bon nombre de cohortes longitudinales de DT2 juvénile dans cette région.^{48,274} Dans l'étude SEARCH, un faible SSE a été associé à une plus grande difficulté à maintenir des comportements alimentaires sains; le niveau d'éducation plus faible a été associé à une utilisation moins régulière du régime DASH et les hommes non blancs issus de foyers à faible revenu avaient la consommation la plus élevée de boissons sucrées. De plus, > 80 % de jeunes atteints de DT2 avaient été confrontés à des obstacles liés aux DSS pour l'accès à des soins de qualité.¹⁷ Par comparaison, dans des pays comme la Chine ou l'Inde où l'affluence est croissante, ce sont les enfants des strates de SSE les plus élevées et des zones urbaines qui ont le plus de risque de développer un DT2 juvénile.^{22,277}

L'environnement alimentaire et l'accès à des aliments sains et nutritifs abordables sont associés au risque, mais aussi aux résultats du diabète.²⁷³ En particulier, l'existence d'une insécurité alimentaire, qui correspond à une disponibilité non fiable d'aliments nutritifs et à une incapacité à se procurer de la nourriture de façon régulière, peut être pertinente dans le DT2 juvénile. Le lien entre insécurité alimentaire et diabète est complexe; cependant, le coût réduit et le fort attrait gustatif des aliments hyperénergétiques de qualité médiocre

peuvent tisser un lien étiologique entre pauvreté, obésité et diabète.²⁷³ Dans l'étude SEARCH, 29 % des jeunes atteints de DT2 avaient été confrontés à l'impossibilité d'accéder à des aliments nutritifs. En s'appuyant sur les données longitudinales du régime national d'assurance santé taiwanais, une vaste étude a décrit des associations entre insécurité alimentaire et probabilité accrue de consultations ambulatoires liées au diabète chez des enfants scolarisés.²⁷⁸ Toutefois, une récente étude longitudinale à l'échelle de la population menée sur des enfants canadiens n'a pas identifié de risque indépendant d'insécurité alimentaire sur le diabète incident ; l'association suggérée de l'insécurité alimentaire et du diabète est probablement médiée par d'autres facteurs.²⁷⁹

Les données généralement disponibles soutiennent l'hypothèse selon laquelle les DSS constituent un facteur de risque sous-jacent de développement de DT2 juvénile ; la relation est cependant complexe et les interactions avec l'obésité et l'appartenance à une minorité ethnique sont mal comprises. Le SSE étant lié à la quasi-totalité des DSS établis, connaître la stabilité financière de la famille ou du foyer d'un jeune, y compris l'existence d'une insécurité alimentaire ou liée au logement, l'activité/la situation professionnelle et le niveau d'éducation des parents, peut fournir au clinicien les marqueurs généraux les plus pertinents du risque lié aux DSS de disparité à l'égard de la santé d'un enfant ou d'un adolescent. Néanmoins, les données probantes sur des interventions efficaces ciblant spécifiquement les DSS dans l'incidence et les résultats du DT2 juvénile sont de qualité très disparate. À ce jour, les données disponibles soutiennent la nécessité d'un programme de recherche exhaustif individuel, organisationnel et politique axé sur la compréhension et l'amélioration des effets des DSS sur le DT2 juvénile. Lorsqu'ils élaborent un plan de traitement avec le jeune et sa famille, les professionnels doivent prendre en considération spécifiquement la sécurité alimentaire du foyer, la stabilité de l'hébergement et les ressources financières de la famille.

8. TRANSITION DE SOINS POUR LES JEUNES ATTEINTS DE DT2 ARRIVANT À L'ÂGE ADULTE

Des études épidémiologiques menées aux États-Unis²⁸⁰ et au Canada²⁸¹ ont montré que par comparaison avec leurs pairs atteints de DT1, les jeunes adultes atteints de DT2 voient leur taux de perte de vue augmenter et leurs niveaux d'HbA1c se détériorer lors de la transition vers des services de prise en charge d'adultes.²⁸¹ Compte tenu des taux plus élevés de comorbidités et du risque accru de complications précoces,^{165,238} d'issue de grossesse défavorable^{282,283} et de mortalité en général²⁴⁴ dans le DT2, une planification de transition spécifique, ciblée et pertinente est indispensable pour améliorer l'état de santé à long terme des jeunes vivant avec le DT2.²⁸⁴ Les défis sociaux, éducatifs, géographiques et économiques majeurs auxquels sont confrontés les jeunes atteints de DT2 s'ajoutent à la complexité de la transition,²⁸⁵ nombre de jeunes et d'aidants étant concernés par la pauvreté, l'isolement géographique et un niveau d'éducation plus faible.^{16,280} Ces aspects médicaux et socioécologiques uniques du DT2 plaident en faveur du développement et de l'évaluation de programmes spécifiques aux réalités auxquelles font face ces jeunes adultes. Les

recommandations de pratique clinique préconisent la transition vers un professionnel de santé spécialiste du diabète de l'adulte^{79,284,286} ou une équipe pluridisciplinaire.⁷⁹ Ce passage est encore plus compliqué si l'assurance santé expire pendant la transition.

La préparation de la transition doit commencer au début de l'adolescence, vers 14 ou 15 ans,²⁸⁷ avec le jeune et ses aidants, et au moins un an avant la transition effective. La transition doit inclure des activités de conseil sur l'autogestion du diabète, les comportements à risque pour la santé, un conseil préconceptionnel pour les femmes en capacité de procréer et les complications du diabète.²⁸⁸ Les jeunes atteints de DT2 doivent effectuer la transition vers une prise en charge du diabète par un-spécialiste et une équipe pluridisciplinaire lorsque c'est possible et approprié. Les professionnels spécialistes du diabète doivent élaborer des protocoles de transition structurés avec des recommandations spécifiques et détaillées sur le contenu pédagogique lié à la transition, des plans de transition et l'orientation vers des professionnels prenant en charge les adultes.²⁸⁸

9. RÉCAPITULATIF ET CONCLUSIONS

Le DT2 juvénile est un problème croissant mondial de santé publique dont les caractéristiques, les facteurs démographiques et la progression de la maladie sont spécifiques et distinctes de ceux du DT2 de l'adulte. En raison de l'émergence relativement récente du DT2 chez l'enfant et l'adolescent, les données probantes évoluent concernant les méthodes optimales pour le diagnostic, la prise en charge et la surveillance de ces jeunes.

Les répercussions réelles de la pandémie de COVID-19 sur le DT2 juvénile restent à déterminer, mais des études montrent déjà une augmentation de l'obésité et du DT2 à l'échelle mondiale et des présentations plus aiguës à l'apparition (c.-à-d. ACD) et remettent en lumière l'existence d'inégalités profondes de santé dans le monde, rappelant brutalement l'impact des DSS sur les jeunes atteints de DT2. Toutefois, la pandémie a mis en lumière la nécessité de rechercher d'autres méthodes pour atteindre les jeunes et leurs familles, notamment la télémédecine. Il est certain que nous en apprendrons davantage sur les répercussions de la pandémie de COVID-19 sur le DT2 juvénile dans les prochaines années.

Dans un avenir proche, les résultats des essais cliniques menés chez des jeunes avec des interventions d'hygiène de vie et de santé mentale et des agents pharmacologiques déjà approuvés dans le DT2 de l'adulte nous apporteront des alternatives et une prise en charge simplifiée pour les jeunes atteints de DT2. Depuis la publication des dernières recommandations, deux agonistes des récepteurs du GLP-1 ont déjà été approuvés. On peut espérer que de nouveaux traitements arriveront, facilitant l'optimisation du contrôle glycémique et ralentissant la progression de la maladie, réduisant aussi les comorbidités et les complications sur le long terme.

Il est impératif de mieux comprendre la physiopathologie unique du DT2 chez l'enfant et l'adolescent et les interactions entre hérédité, puberté et environnement, mais aussi comment prévenir le DT2 ou améliorer son impact à long terme sur la santé.

Références:

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

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

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

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

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

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

253. Levitt Katz LE, Swami S, Abraham M, Murphy KM, Jawad AF, McKnight-Menci H, et al. Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(2):84-89.
254. Wicklow B, Dart A, McKee J, Griffiths A, Malik S, Quoquat S, et al. Experiences of First Nations adolescents living with type 2 diabetes: a focus group study. *CMAJ*. 2021;193(12):E403-E409.
255. Shah R, McKay SV, Levitt Katz LE, El Ghormli L, Anderson BJ, Casey TL, et al. Adherence to multiple medications in the TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) cohort: effect of additional medications on adherence to primary diabetes medication. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(2):191-198.
256. Katz LL, Anderson BJ, McKay SV, Izquierdo R, Casey TL, Higgins LA, et al. Correlates of Medication Adherence in the TODAY Cohort of Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1956-1962.
257. McGavock J, Durksen A, Wicklow B, Malik S, Sellers EA, Blydt-Hansen T, et al. Determinants of Readiness for Adopting Healthy Lifestyle Behaviors Among Indigenous Adolescents with Type 2 Diabetes in Manitoba, Canada: A Cross-Sectional Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(5):910-915.
258. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001;63(4):619-630.
259. Holt RI, de Groot M, Lucki I, Hunter CM, Sartorius N, Golden SH. NIDDK international conference report on diabetes and depression: current understanding and future directions. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2067-2077.
260. Dart AB, Wicklow B, Blydt-Hansen TD, Sellers EAC, Malik S, Chateau D, et al. A Holistic Approach to Risk for Early Kidney Injury in Indigenous Youth With Type 2 Diabetes: A Proof of Concept Paper From the iCARE Cohort. *Can J Kidney Health Dis*. 2019;6(2054358119838836).
261. Venditti EM, Tan K, Chang N, Laffel L, McGinley G, Miranda N, et al. Barriers and strategies for oral medication adherence among children and adolescents with Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:24-31.
262. Walders-Abramson N, Venditti EM, Ievers-Landis CE, Anderson B, El Ghormli L, Geffner M, et al. Relationships among stressful life events and physiological markers, treatment adherence, and psychosocial functioning among youth with type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2014;165(3):504-508 e501.
263. Pinhas-Hamiel O, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 2 and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13(2):289-297.
264. Nip ASY, Reboussin BA, Dabelea D, Bellatorre A, Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, et al. Disordered Eating Behaviors in Youth and Young Adults With Type 1 or Type 2 Diabetes Receiving Insulin Therapy: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2019;42(5):859-866.
265. Fuligni AJ, Arruda EH, Krull JL, Gonzales NA. Adolescent Sleep Duration, Variability, and Peak Levels of Achievement and Mental Health. *Child Dev*. 2018;89(2):e18-e28.
266. Simon SL, Higgins J, Melanson E, Wright KP, Jr., Nadeau KJ. A Model of Adolescent Sleep Health and Risk for Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2021;21(2):4.
267. Guerrero Fernandez de Alba I, Gimeno-Miguel A, Poblador-Plou B, Gimeno-Feliu LA, Ioakeim-Skoufa I, Rojo-Martinez G, et al. Association between mental health comorbidity and health outcomes in type 2 diabetes mellitus patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):19583.
268. Hofmann M, Kohler B, Leichsenring F, Kruse J. Depression as a risk factor for mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(11):e79809.
269. Bennetter KE, Clench-Aas J, Raanaas RK. Sense of mastery as mediator buffering psychological distress among people with diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):839-844.
270. Annameier SK, Kelly NR, Courville AB, Tanofsky-Kraff M, Yanovski JA, Shomaker LB. Mindfulness and laboratory eating behavior in adolescent girls at risk for type 2 diabetes. *Appetite*. 2018;125(48-56).
271. Clark ELM, Gully LD, Prince MA, Casamassima M, Sanchez N, Jimenez V, et al. The role of mindfulness in associations among depression symptoms, sleep duration, and insulin resistance in adolescents. *J Behav Med*. 2021;44(5):694-703.
272. Paremoer L, Nandi S, Serag H, Baum F. Covid-19 pandemic and the social determinants of health. *BMJ*. 2021;372:129.
273. Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, Chin MH, Gary-Webb TL, Navas-Acien A, et al. Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review. *Diabetes Care*. 2020;doi:10.2337/dci200053.
274. McGavock J, Wicklow B, Dart AB. Type 2 diabetes in youth is a disease of poverty. *Lancet*. 2017;390(10105):1829.
275. Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling TA, Taylor S. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *Lancet*. 2008;372(9650):1661-1669.
276. Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, Chin MH, Gary-Webb TL, Navas-Acien A, et al. Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review. *Diabetes Care*. 2020;44(1):258-279.
277. Praveen PA, Tandon N. Childhood obesity and type 2 diabetes in India. *WHO South East Asia J Public Health*. 2016;5(1):17-21.
278. Chen L, Wahlqvist ML, Teng NC, Lu HM. Imputed food insecurity as a predictor of disease and mental health in Taiwanese elementary school children. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009;18(4):605-619.
279. Clemens KK, Le B, Anderson KK, Shariff SZ. Childhood food insecurity and incident diabetes: A longitudinal cohort study of 34 042 children in Ontario, Canada. *Diabet Med*. 2021;38(5):e14396.
280. Agarwal S, Raymond JK, Isom S, Lawrence JM, Klingensmith G, Pihoker C, et al. Transfer from paediatric to adult care for young adults with Type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabet Med*. 2018;35(4):504-512.
281. Pundyk KJ, Sellers EAC, Kroeker K, Wicklow BA. Transition of Youth With Type 2 Diabetes: Predictors of Health-Care Utilization After Transition to Adult Care From Population-Based Administrative Data. *Can J Diabetes*. 2021;45(5):451-457.
282. Seah JM, Kam NM, Wong L, Tanner C, Shub A, Houlihan C, et al. Risk factors for pregnancy outcomes in Type 1 and Type 2 diabetes. *Intern Med J*. 2021;51(1):78-86.
283. Pylypjuk C, Sellers E, Wicklow B. Perinatal Outcomes in a Longitudinal Birth Cohort of First Nations Mothers With Pregestational Type 2 Diabetes and Their Offspring: The Next Generation Study. *Can J Diabetes*. 2021;45(1):27-32.
284. Peters A, Laffel L, American Diabetes Association Transitions Working G. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care*. 2011;34(11):2477-2485.
285. Van Wallegghem N, MacDonald CA, Dean HJ. Transition of care for young adults with type 1 and 2 diabetes. *Pediatr Ann*. 2012;41(5):e16-20.
286. Association AD. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S180-S199).
287. White PH, Cooley WC; Transitions Clinical Report Authoring Group; American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians. Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home. *Pediatrics*. 2019 Feb;143(2):e20183610.
288. Garvey KC, Foster NC, Agarwal S, DiMeglio LA, Anderson BJ, Corathers SD, et al. Health Care Transition Preparation and Experiences in a U.S. National Sample of Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(3):317-324.