

Obesità e diabete tipo 2 in età pediatrica

Annalisa Blasetti, Marina Cerruto, Francesco Chiarelli

Clinica Pediatrica, Università di Chieti

Negli ultimi venti anni l'obesità nei paesi industrializzati ha raggiunto proporzioni epidemiche, divenendo il problema nutrizionale di maggior rilevanza in età pediatrica. L'aumento dell'obesità è preoccupante in quanto un bambino obeso ha molte probabilità di divenire un adulto obeso e di sviluppare le patologie correlate (ipertensione, dislipidemia, intolleranza ai carboidrati). L'aumento di incidenza del diabete tipo 2 (T2DM) è probabilmente in relazione con l'aumento dell'obesità e rappresenta un problema emergente e di sicuro impatto socio-sanitario.

Scopo di questa rassegna è quello di analizzare la relazione fra queste patologie in età pediatrica.

Epidemiologia

La prevalenza dell'obesità in età pediatrica è in costante ascesa nei paesi industrializzati (1-4). Secondo il *Center of Disease Control* (CDC) 2000 l'obesità, nella fascia d'età 2-19 anni, è definita da un *body mass index* (BMI) superiore al 95° percentile per età e sesso; a rischio di obesità sono invece considerati i soggetti con un BMI compreso fra l'85° e il 95° percentile per età e sesso (5).

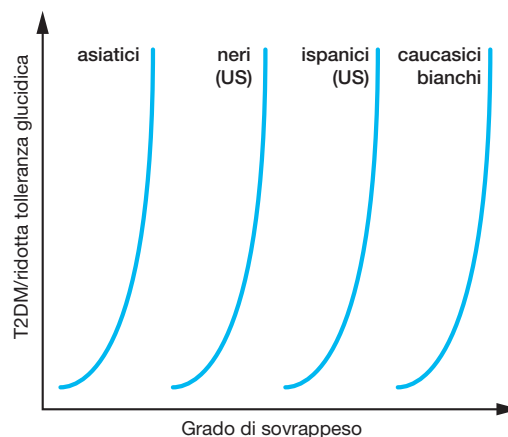
Recenti dati statunitensi indicano una prevalenza di obesità del 15,5% nella fascia di età 6-11 anni e del 10,4% nella fascia d'età 2-5 anni (5).

Studi europei hanno dimostrato un analogo trend in ascesa: in Gran Bretagna è stato documentato, nel periodo 1984-1994, un aumento del sovrappeso dal 5,4 al 9% nel sesso maschile e dal 9,3 al 13,5% nel sesso femminile (4). Dati italiani mostrano, nel periodo 1990-1998, un aumento della percentuale di obesità in età pediatrica, riscontrando una prevalenza triplicata in epoca preadolescenziale e raddoppiata nella fascia di età 3-6 anni (3).

Non sono a tutt'oggi disponibili dati epidemiologici esaurienti sull'incidenza e prevalenza del T2DM in età pediatrica, anche se recenti studi lo evidenziano come patologia emergente (6, 7).

I primi casi di T2DM in età pediatrica sono stati segnalati in adolescenti inglesi, indiani, caucasici (8-10). Negli Stati Uniti è nota, nonché geneticamente influenzata, un'alta prevalenza fra le popolazioni native, soprattutto fra gli indiani Pima che mostrano la più alta prevalenza di T2DM al mondo [il 50% all'età di 35 anni (11)], mentre afro-americani e ispano-americani mostrano anch'essi un'aumentata incidenza rispetto a pazienti di razza caucasica (**Figura 1**) (6, 12). In uno studio condotto negli Stati Uniti, su pazienti nella fascia d'età 10-19 anni, è stata dimostrata una prevalenza aumentata dallo 0,7/100.000 al 7,2/100.000 dal 1982 al 1994 (7). Il problema non è comunque confinato agli USA: dati giapponesi, nordafricani e australiani rileva-

Figura 1 Relazione fra grado di obesità/sovrappeso, intolleranza glucidica e diabete tipo 2 nei bambini e adolescenti in relazione al gruppo etnico



Mod. da (12)

no un analogo trend in ascesa (8).

È altresì degno di nota che l'aumento di incidenza del T2DM sia parallelo a quello dell'incidenza dell'obesità. Elementi che accomunano molti dei pazienti con esordio del T2DM in età pediatrica sono l'obesità e l'epoca d'esordio spesso peripuberale, condizioni che si associano a insulino-resistenza (13). Numerosi studi hanno messo in relazione T2DM, aumento dell'*intake* calorico e caratteristiche alimentari: diete povere di fibre, ricche di carboidrati e di grassi (14, 15).

Relazione fra obesità e diabete tipo 2

L'aumento di prevalenza dell'obesità è sicuramente legato, soprattutto nei paesi anglosassoni, allo stile di vita, alle cattive abitudini alimentari e allo scarso esercizio fisico; diversi studi hanno infatti dimostrato una diretta correlazione fra attività fisica, numero di ore di televisione, consumo di grassi insaturi e incremento del BMI (16, 17).

Nel determinismo dell'obesità sono anche da considerare i fattori genetici, come dimostrano numerosi studi che ne sottolineano la differente prevalenza fra pazienti di razza caucasica e afroamericani e, soprattutto, nativo-americani (18–20).

L'incremento di frequenza dell'obesità in età pediatrica comporta un aumento dei fattori di rischio collegati al sovrappeso, in particolare l'instaurarsi di iperinsulinismo/insulino-resistenza, la più comune anomalia metabolica associata all'obesità, sia in età pediatrica sia nell'adulto (10, 21).

In parallelo all'incremento di obesità si verifica un aumento di incidenza del T2DM che, da patologia di quasi esclusiva pertinenza dell'età adulta, sta diventando un problema emergente anche in età pediatrica, soprattutto nei pazienti obesi (8, 22–25).

I fattori di rischio per il T2DM in età pediatrica sono:

- 1) obesità e aumento del BMI
- 2) familiarità per T2DM
- 3) pubertà
- 4) sesso femminile
- 5) sindrome X (caratterizzata dall'associazione: obesità, iperglicemia, iperinsulinemia, dislipidemia e ipertensione) (Tabella 1) (26).

L'elemento principale che accomuna questi fattori di rischio è l'insulino-resistenza che gioca un ruolo chiave nella patogenesi del T2DM (27). L'iperinsulinemia postprandiale rappresenta il primo passo verso lo sviluppo di

Tabella 1 Fattori di rischio e marker di T2DM nel bambino

- 1) Etnia
- 2) Obesità
- 3) Pubertà
- 4) Storia familiare di T2DM
- 5) Sindrome dell'ovaio policistico
- 6) *Acanthosis nigricans*
- 7) Sindrome X

Mod. da (27)

insulino-resistenza ed è caratterizzata da un ritardato e più alto picco di secrezione insulinica postprandiale con un normale livello di insulinemia a digiuno e normale sensibilità insulinica; è probabilmente dovuta a un aumento di massa β -cellulare e a una disfunzione β -cellulare. Una cronica iperstimolazione β -cellulare ne rappresenta la causa fondamentale (28). Un aumentato apporto calorico è il principale responsabile di queste modificazioni: sembra infatti che in bambini e adolescenti obesi si verifichi un'aumentata risposta β -cellulare alla stimolazione da parte dei peptidi gastrointestinali come il *gastric inhibitory peptide* (GIP) (29).

Dal punto di vista biochimico l'insulino-resistenza si manifesta prevalentemente nei tessuti periferici, quali muscolo-scheletrico e fegato (30). Il meccanismo alla base dello sviluppo di insulino-resistenza nel muscolo sembra essere un'alterazione dell'attività della tirosin-chinasi del recettore insulinico (31).

Le prime evidenze dell'associazione, in età pediatrica, fra iperinsulinismo e aumento delle massa grassa, soprattutto dell'adiposità centrale, si devono al *Bogalusa Heart Study* (32). Studi successivi hanno ulteriormente rafforzato questa ipotesi dimostrando un aumento dell'insulinemia e del rapporto insulina/glucosio durante una curva da carico orale con glucosio in pazienti obesi rispetto a controlli normopeso e dimostrando altresì la correlazione fra insulino-resistenza e durata dell'obesità (27, 33). Uno studio condotto su pazienti adulti ha dimostrato che un incremento di peso del 20% comporta un aumento del 50% dell'insulinemia a digiuno (34). In bambini afro-americani è stata dimostrata una correlazione fra aumento del BMI e insulinemia a digiuno, mentre uno studio su bambini caucasici ha evidenziato una influenza del sovrappeso del 5,5% sulla sensibilità insulinica (35, 36). In un interessante

studio longitudinale su giovani adulti è stato riscontrato che il BMI è il migliore indice predittivo di insulino-resistenza e dei livelli di glicemia a digiuno, calcolando un aumento dell'insulinemia di 5 μ U/mL per ogni aumento di 5 kg/m² del BMI (37). Sembra esserci, inoltre, una correlazione fra tipo di accumulo adiposo e insulino-resistenza.

L'aumento dei depositi adiposi a livello viscerale sembra essere maggiormente associato a insulino-resistenza, rischio cardiovascolare e T2DM (38). Per spiegare questa associazione sono state formulate diverse ipotesi: una delle principali riguarda la diversa secrezione di leptina e di citochine, quali interleuchina-6 (IL-6) e *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), da parte del tessuto adiposo viscerale rispetto al sottocutaneo che influenzerebbero lo sviluppo di insulino-resistenza (39, 40).

Un'altra ipotesi riguarda la maggiore sensibilità lipolitica del tessuto adiposo viscerale che comporterebbe un aumentato release di acidi grassi liberi direttamente nel circolo portale, con conseguente aumento della produzione epatica di glucosio e dell'output di *low density lipoproteins* (LDL) e peggioramento della sensibilità insulinica e ipertrigliceridemia (41).

Inoltre, l'aumento di acidi grassi liberi (FFA), che interferisce con l'estrazione epatica di insulina, contribuirebbe all'incremento dell'insulinemia (42). In uno studio che ha messo a confronto adolescenti obesi e normopeso con adulti normopeso, allo scopo di studiare l'influenza dell'obesità con accumulo adiposo viscerale e della pubertà sull'omeostasi glicemica, è stato riscontrato, negli adolescenti obesi, un difetto nel metabolismo ossidativo e non ossidativo del glucosio, mentre solo un difetto del metabolismo non ossidativo è stato riscontrato in adolescenti normopeso, in confronto ad adulti normopeso. Durante il clamp iperinsulinemico è stata dimostrata una compromissione del metabolismo glucidico insulino-stimolato del 30% negli adolescenti, addizionato del 29% negli adolescenti obesi. È stato inoltre dimostrato un difetto nell'azione antilipolitica dell'insulina nel gruppo di adolescenti obesi. In sintesi, questo studio ha dimostrato che l'associazione obesità/pubertà può comportare:

- 1) un difetto nel metabolismo ossidativo e non ossidativo del glucosio;
- 2) iperinsulinismo a digiuno e in risposta a un carico endovenoso di glucosio;
- 3) un'alterazione della soppressione dell'ossidazione dei grassi e della concentrazione di FFA in risposta all'insulina (29).

Anche l'accumulo di trigliceridi extraviscerale (*ectopic fat storage syndrome*) sembra giocare un ruolo importante, soprattutto se questo è a carico del muscolo, che rappresenta il sito principale dell'azione insulinica: è stata infatti dimostrata, in un interessante studio condotto su pazienti prepuberi, una correlazione fra accumulo intramuscolare di lipidi e *glucose/insulin ratio* a digiuno (43). Una correlazione inversa è stata inoltre riscontrata fra sensibilità insulinica e accumulo di lipidi intramio cellulari in uno studio condotto su pazienti in età puberale (44).

Lo sviluppo di insulino-resistenza nei bambini e adolescenti obesi è un prerequisito per lo sviluppo di una intolleranza ai carboidrati. Quest'ultima è definita da una glicemia superiore a 140 mg/dL a 120 minuti da un carico orale di glucosio (OGTT). Un recente studio ha riscontrato una percentuale di intolleranza ai carboidrati del 25% e del 21% in bambini e adolescenti obesi (45). L'evoluzione verso uno stato di intolleranza ai carboidrati è associata a un aumento dell'insulino-resistenza. La difficoltà della β -cellula a fare fronte, con un aumento della produzione insulinica, alle aumentate richieste proprie dello stato di insulino-resistenza, caratterizza la transizione dalla intolleranza ai carboidrati a uno stato di iperglicemia a digiuno e aumentata produzione epatica di glucosio (Figura 2) (46).

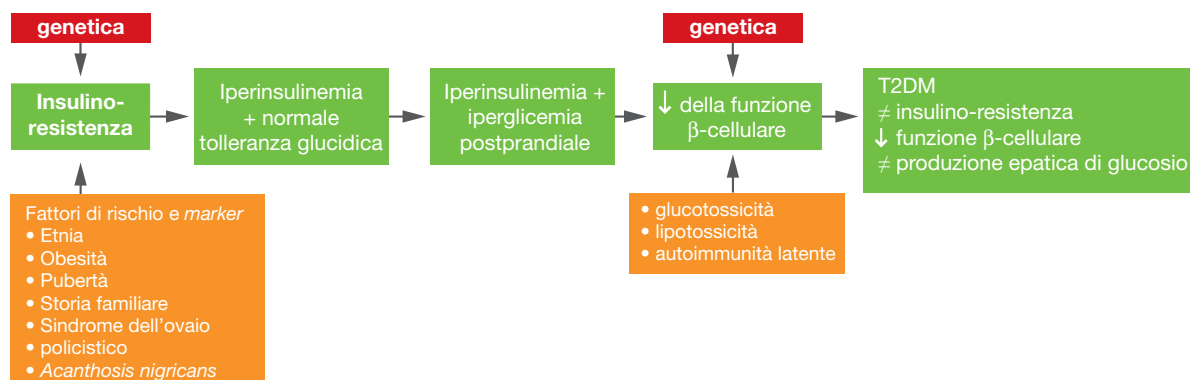
È inoltre da sottolineare che uno stato di iperglicemia può a sua volta influenzare negativamente la secrezione insulinica attraverso un diretto meccanismo tossico sulla β -cellula (*glucose toxicity*) (47).

Fattori di rischio per T2DM

Oltre l'obesità, un fattore di rischio per lo sviluppo del T2DM in età pediatrica è rappresentato dalla pubertà: infatti è ben noto che il periodo puberale è accompagnato da uno stato di insulino-resistenza (48-50). Studi condotti con clamp iperinsulinemico-euglicemico hanno dimostrato una riduzione del 30% della sensibilità insulinica durante tale periodo (51). Tale caratteristica sembra dovuta principalmente all'azione dell'ormone della crescita (GH), la cui secrezione aumenta durante la pubertà.

Questa ipotesi è sostenuta dall'osservazione del parallelismo fra aumentata secrezione di GH e diminuzione della sensibilità insulinica (52, 53) e, inoltre, dall'effetto del GH sulla lipolisi e sulla concentrazione di FFA, fattori che, com'è noto, influenzano l'output epa-

Figura 2 Fisiopatologia del diabete tipo 2 giovanile e stadi della progressione clinica del diabete



Mod. da (26)

tico di glucosio (54).

È stata inoltre dimostrata una correlazione inversa fra sensibilità insulinica e livelli di GH e *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) (48, 55). È stato indagato anche il ruolo degli steroidi sessuali nelle variazioni del metabolismo glucidico durante la pubertà. Tuttavia questi ultimi sembrano essere meno coinvolti, innanzitutto perché il loro aumento durante il periodo puberale non è circoscritto nel tempo (come avviene per il GH) e anche perché esistono evidenze sperimentali che dimostrano una mancanza di correlazione fra livelli di estradiolo, testosterone e sensibilità insulinica (50).

Un altro fattore di rischio per lo sviluppo di intolleranza ai carboidrati è rappresentato dalla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS): nelle adolescenti con PCOS è stata dimostrata una riduzione del 40% del metabolismo glucidico insulino-stimolato, con una insulino-resistenza che coinvolge soprattutto il muscolo scheletrico e una diminuzione del 50% nella *first phase insulin response* (47).

Quando uno stato di fisiologica insulino-resistenza

(pubertà) si instaura in soggetti che presentano uno stato di patologica insulino-resistenza (obesità), il rischio di sviluppare un T2DM è ovviamente aumentato.

Dal punto di vista biochimico i pazienti con T2DM mostrano una minore compromissione dei parametri metabolici rispetto a coetanei affetti da T1DM (56): i livelli plasmatici di glicemia, chetonemia e acidosi sono sicuramente più bassi. I livelli plasmatici di insulina, C peptide sono significativamente più alti, spia di uno stato di iperinsulinemia/insulino-resistenza; infatti, proprio il riscontro di iperinsulinemia è stato proposto come elemento distintivo del T2DM in età pediatrica da una consensus messa a punto dall'*American Diabetes Association* (ADA) (8). Se invece i giovani pazienti con T2DM vengono messi a confronto con coetanei non affetti, essi dimostrano più bassi livelli di insulinemia e C peptide (57).

I criteri per la diagnosi di diabete sono riportati in Tabella 2 (58), mentre un algoritmo per la diagnosi differenziale dei "diabeti" in età pediatrica è riportato nella Figura 3.

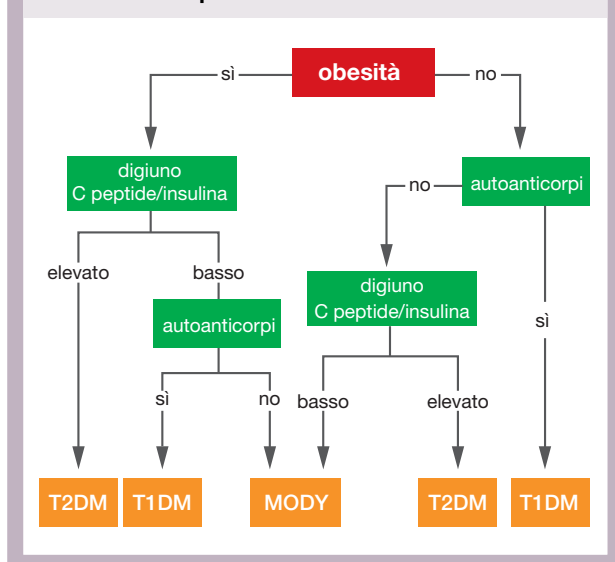
Tabella 2 Criteri per la diagnosi di diabete

- 1) Sintomi di diabete associati a riscontro casuale di glicemia >200 mg/dL (11,1 mmol/L). I sintomi classici di diabete includono poliuria, polidipsia e calo ponderale inspiegabile.
- 2) Glicemia a digiuno >126 mg/dL (7,0 mmol/L). Digiuno viene definito come mancato introito calorico da almeno 8 ore.
- 3) Glicemia >200 mg/dL a 2 h (11,1 mmol/L) durante l'OGTT. Il test va effettuato come descritto dalla *World Health Organization* (20 di 2) usando una soluzione glucosata contenente 75 g di glucosio sciolti in acqua.

In assenza di iperglicemia con scompenso metabolico acuto, questi criteri dovrebbero essere confermati da test ripetuti in giorni differenti. La terza misura (OGTT) non è raccomandata per l'uso clinico di routine.

Mod. da (58)

Figura 3 **Algoritmo per la classificazione del diabete in età pediatrica**



MODY = maturity onset diabetes in the young
Mod. da (26)

Genetica

L'obesità e l'epoca puberale non sono, indubbiamente, gli unici responsabili del T2DM; è noto infatti che esistono altri fattori di rischio, quali la familiarità che si esprime attraverso una predisposizione genetica (di natura poligenica) (22). Esistono vari loci che hanno dimostrato una associazione con il T2DM, il più studiato dei quali si trova sul cromosoma 2 (NIDDM1). È stato dimostrato un contributo alla suscettibilità da parte di questo gene che si aggira attorno al 30% (59). Altri loci che sono stati associati al T2DM sono espressi sulle β -cellule (glucochinasi, insulina, recettori delle sulfoniluree) o su altre cellule (recettori β -adrenergici, recettori insulinici, glicogeno sintetasi muscolare) (22). Il ruolo della predisposizione genetica (e quindi della familiarità) sulla sensibilità insulinica è stato oggetto di un interessante studio che ha dimostrato come la familiarità non influenza tanto i livelli di glicemia e insulinoemia a digiuno, quanto la risposta a un carico orale di glucosio e la sensibilità insulinica, misurata attraverso la tecnica del clamp (Figura 4). Gli autori ipotizzano anche un'influenza della familiarità sullo sviluppo di insulino-resistenza peripuberale affermando che, in pazienti con familiarità per T2DM, non si verificherebbe il normale ripristino della sensibilità insulinica in epoca postpubere (60). Questi studi sono comunque

ancora lontani dal chiarire l'esatto legame fra suscettibilità genetica e insulino-resistenza, intolleranza ai carboidrati e sviluppo di T2DM e sono soprattutto insufficienti a spiegare l'aumento di incidenza di tale patologia in età pediatrica.

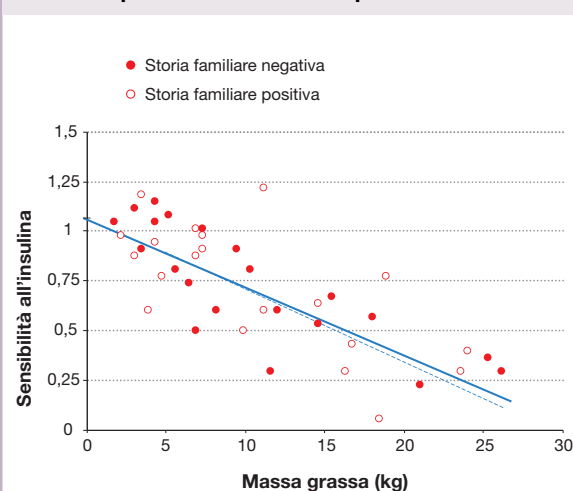
È quindi possibile affermare che l'aumento di incidenza del T2DM in età pediatrica sia da associare all'incremento di obesità che è stato osservato negli ultimi 10-20 anni in tale epoca.

L'obesità ha senza dubbio un ruolo chiave fra i fattori di rischio per T2DM. È comunque indubbio che altri fattori quali la familiarità, l'etnia, l'epoca puberale giocano un ruolo nel determinismo di tale patologia. In conclusione, ogni condizione associata con il binomio iperinsulinismo/insulino-resistenza deve far prendere in considerazione il rischio e far programmare lo screening per il T2DM.

L'*American Diabetes Consensus* per lo screening del T2DM propone di adottare l'obesità come criterio di rischio maggiore assieme a due criteri minori (familiarità, etnia a rischio, sindrome X). L'età suggerita per lo screening è 10 anni o meno, a seconda dello stadio puberale.

È ancora oggetto di discussione se si debbano considerare i valori di glicemia a digiuno oppure la risposta alla curva da carico orale con glucosio (8).

Figura 4 **Relazione fra sensibilità all'insulina e massa grassa in bambini con e senza storia familiare positiva di diabete tipo 2**



Mod. da (60)

Conclusioni

L'aumento di incidenza del T2DM in età pediatrica rappresenta una patologia emergente, legata innanzitutto al notevole incremento dell'obesità, che è il più importante problema nutrizionale in tale periodo.

È ben noto che l'obesità è legata allo sviluppo di fattori di rischio cardiovascolare e metabolico e che un bambino o adolescente obeso ha molte probabilità di diventare un adulto obeso.

I fattori di rischio e le anomalie metaboliche si evidenziano precocemente, soprattutto se l'obesità si sviluppa in epoca peripubertale.

Il problema del T2DM è probabilmente sottostimato e i dati epidemiologici a nostra disposizione a tutt'oggi rappresentano forse soltanto la punta dell'iceberg. Una maggiore attenzione alla valutazione dell'omeostasi glicemica, di un eventuale stato di insulino-resistenza nei pazienti con obesità, potrebbe essere di sicura utilità e permettere di diagnosticare in maniera tempestiva un eventuale stato di intolleranza ai carboidrati o di T2DM che, com'è noto, comporta il rischio di complicanze anche in età pediatrica.

Sembra quindi di primaria importanza mettere a punto dei programmi di prevenzione mirati alla riduzione del principale fattore di rischio tramite interventi atti a modificare lo stile di vita, il comportamento e il tipo di alimentazione dei nostri bambini e adolescenti.

Bibliografia

- Mackay AP, Fingerhut LA, Duran CR. Adolescent Health Chartbook Health United States. National Center for Health Statistics, Hyannisville, 2000.
- Magarey AM, Daniels LA, Boulton TJ. Prevalence of overweight and obesity in Australian children and adolescents: Reassessment of 1985 and 1995 data against new standard international definition. *Med J Aust* 174: 561-564, 2001.
- Boldori L, Marelli A. Monitoring the trend of overweight children in Cremona (years 1990-1998). *Minerva Pediatr* 52: 21-27, 2000.
- Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children, 1974-1994. *BMJ* 322: 24-26, 2001.
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 288: 1728-1732, 2002.
- Kenny S, Aubert R, Geiss L. Prevalence and incidence of non-insulin dependent diabetes. In: Harris M, Cowie C, Stern M, Boyko E, Reibert G, Bennett P (Eds.). *Diabetes in America*. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, p. 47, Bethesda, 1995.
- Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, et al. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 128: 608-615, 1996.
- American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 23: 381-389, 2000.
- Rowell HA, Evans BJ, Quarry-Horn JL, Kerrigan JR. Type 2 diabetes mellitus in adolescents. *Adolesc Med* 13: 1-12, 2002.
- Narayan KM, Fagot-Campagna A, Imperatore G. Type 2 diabetes in children: A problem lurking for India? *Indian Pediatr* 38: 701-704, 2001.
- Knowler WC, Bennett PH, Hamman RF, Miller M. Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: A 19-fold greater incidence than Rochester, Minnesota. *Am J Epidemiol* 108: 497-505, 1978.
- Kiess W, Bottner A, Raile K, et al. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: A review from a European perspective. *Horm Res* 59: 77-84, 2003.
- Libman I, Arslanian S. Type 2 diabetes in childhood: The american perspective. *Horm Res* 59 (suppl 1): 69-76, 2003.
- Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese school-children correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr* 37: 111-115, 1998.
- Pinhas-Hamiel O, Standiford D, Hamiel D, et al. The type 2 family. A setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 153: 1063-1067, 1999.
- Crawford PB, Obarzanek E, Morrison J, Sabry ZI. Comparative advantage of 3-day food records over 24-hours recall and 5-day food frequency validated by observation of 9- and 10-years-old girls. *J Am Diet Assoc* 94: 626-630, 1994.
- Kimm SY, Glynn NW, Kriska AM, et al. Longitudinal changes in physical activity in a biracial cohort during adolescence. *Med Sci Sports Exerc* 32: 1445-1454, 2000.
- Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *JAMA* 286: 2845-2848, 2001.
- Jackson MY. Height, weight and body mass index of American Indian schoolchildren, 1990-1991. *J Am Diet Assoc* 1136-1140, 1993.
- Zephier E, Himes JH, Story M. Prevalence of overweight and obesity in American Indian school children and adolescents in the Aberdeen area: a population study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23(suppl 2): S28-30, 1999.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14: 173-194, 1991.
- Rosenbloom AL, Young RS, Joe JR, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 22: 345-354, 1999.
- Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among north American children and adolescents: An epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 136: 664-672, 2000.
- Hansen JR, Fulop MJ, Hunter MK. Type 2 diabetes mellitus in youth: a growing challenge. *Clin Diabetes* 18: 52, 2000.
- Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK

- children. An emerging problem. *Diabet Med* 17: 867-871, 2000.
26. Arslanian S. Type 2 diabetes in children: Clinical aspects and risk factors. *Horm Res* 57(suppl 1): 19-28, 2002.
27. Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in children: Pathophysiology and risk factors. *J Ped Endocrinol Metab* 13: 1385-1394, 2000.
28. Kopp W. Hight-insulinogenic nutrition-an etiologic factor for obesity and the metabolic syndrome? *Metabolism* 52: 840-844, 2003.
29. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Ped Endocrinol Metab* 15: 487-492, 2002.
30. Sievenpiper JL, Jenkins AL, Whitham DL, Vuksan V. Insulin resistance: Concepts, controversies and the role of nutrition. *Can J Diet Prat Res* 63: 20-32, 2002.
31. Dohm GL. Mechanism of muscle insulin resistance in obese individuals. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 11(suppl): 64-70, 2001.
32. Freedman DS, Srinivasan SR, Burke GL, et al. Relation of body fat distribution to hyperinsulinemia in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 46: 403-410, 1987.
33. Arslanian S, Danadian K. Insulin secretion, insulin sensitivity and diabetes in black children. *Trends Endocrinol Metab* 9: 194, 1998.
34. Sims EA, Danforth E, Horton ES, et al. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res* 29: 457-496, 1973.
35. Arslanian S, Suprasongsin C. Insulin sensitivity, lipids and body composition in children: Is "syndrome X" present? *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1058-1062, 1996.
36. Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, et al. Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinemia in preadolescent obese children. *Diabetologia* 39: 1489-1497, 1996.
37. Folsom AR, Jacobs DR Jr, Wagenknecht LE, et al. Increase in fasting insulin and glucose over seven years with increasing weight and inactivity of young adults. The CARDIA Study. *Coronary Artery Risk development in young adults. Am J Epidemiol* 144: 235-246, 1996.
38. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance: Causative or correlative? *Br J Nutr* 83: 71-77, 2000.
39. Montague CT, Prins JB, Sanders L, et al. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes* 47: 1384-1391, 1998.
40. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 847-850, 1998.
41. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 72: 1737-1747, 1983.
42. Svedberg J, Björntorp P, Lonnroth P. Free-fatty acid inhibition of insulin binding, degradation and action in isolated rat hepatocytes. *Diabetes* 39: 570-574, 1990.
43. Ashley MA, Buckley AJ, Criss AL, et al. Familial, anthropometric and metabolic associations of intramyocellular lipid levels in prepubertal males. *Pediatr Res* 51: 81-86, 2002.
44. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: Relationships to insulin sensitivity, total body fat and central adiposity. *Diabetes* 51: 1022-1027, 2002.
45. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 346: 802-810, 2002.
46. Goran MI, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1417-1427, 2003.
47. American diabetes association: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 105: 671-680, 2000.
48. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al. Impaired insulin action in puberty: A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 315: 215-219, 1986.
49. Moran A, Jacobs Jr DR, Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty: Results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 48: 2039-2044, 1999.
50. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, et al. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 172-178, 1995.
51. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study of pubertal insulin resistance. *Diabetes* 50: 2444-2450, 2001.
52. Toublanc JE. Modifications of growth hormone secretion during female puberty. *Ann NY Acad Sci* 816: 60-75, 1997.
53. Clark PA, Rogol AD. Growth hormones and sex steroid interactions at puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25: 665-681, 1996.
54. Nielsen JH. Effects of growth hormone, prolactin and placental lactogen on insulin content and release and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured pancreatic islets. *Endocrinology* 110: 600-606, 1982.
55. Arslanian SA, Kalhan SC. Correlations between fatty acid and glucose metabolism. Potential explanation of insulin resistance of puberty. *Diabetes* 43: 908-914, 1994.
56. Scott CR, Smith JM, Cradock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset non insulin dependent diabetes mellitus and insulin dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 100: 84-91, 1997.
57. Willi SM, Kennedy A, Wojciechowski B, Garvey T. Insulin resistance and defective glucose insulin coupling in ketosis-prone type 2 diabetes in African-Americans. *Diabetes* 47: 306, 1998.
58. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 22 (Suppl 1): S5-S19, 1999.
59. Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R, et al. A genome-wide search for human non insulin dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet* 13: 161-166, 1996.
60. Goran MI, Coronges K, Bergman RN, Cruz ML. Influence of family history of type 2 diabetes on insulin sensitivity in prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 192-195, 2003.