

Type-2-(pre)diabetes bij obese kinderen en adolescenten

Wanneer en hoe opsporen?

Thierry Mouraux*

Samenvatting

Een tiental jaar geleden werd type-2-diabetes nog gezien als een ziekte van volwassenen. Op dit moment is in bepaalde gebieden van de Verenigde Staten de incidentie van type-2-diabetes bij kinderen echter hoger dan die van type-1-diabetes. De oorzaak daarvan is obesitas als gevolg van slechte eetgewoonten en te weinig lichaamsbeweging. Wat zich vandaag in de VS afspeelt, kunnen we met enkele jaren vertraging ook in Europa verwachten. De andere risicofactoren voor type-2-diabetes op kinderleeftijd zijn, naast obesitas, etnische afkomst, voorgeschiedenis van type-2-diabetes, puberteit, vrouwelijk geslacht, metabool syndroom, acanthosis nigricans en polycysteus-ovariumsyndroom. Wat al deze risicofactoren gemeenschappelijk hebben, is insulineresistentie. En net die insulineresistentie speelt een hoofdrol bij de glucose-intolerantie die voorafgaat aan type-2-diabetes. Insulineresistentie is maximaal tijdens de pubertijd. Ze moet worden opgespoord bij obese adolescenten en zelfs kinderen, ook in afwezigheid van enig klinisch teken van diabetes. De behandeling bestaat uit een vermageringsdieet en het opvoeren van lichaamsbeweging, maar ook uit geneesmiddelen die de resistentie tegen de insulinerwerking verminderen. Type-2-diabetes kan soms, eventueel tijdelijke, insuliner therapie vereisen.

Keywords: type 2 diabetes mellitus – type 1 diabetes mellitus – MODY – puberty – obesity – insulin resistance – metabolic syndrome – acanthosis nigricans – polycystic ovary syndrome – metformine

Inleiding

Diabetes mellitus (type 1 en 2) treft op dit moment wereldwijd 200 miljoen mensen. Daarvan zijn 48 miljoen Europeanen, of 5,1% van de volwassen bevolking (1). Voor 2025 worden 330 miljoen gevallen voorspeld. Type-2-diabetes vertegenwoordigt 85 tot 95% van alle diabetesgevallen in de geïndustrialiseerde landen. Voor kinderen en adolescenten jonger dan 15 jaar beschikt men over een cijfer van 430.000 type-1-diabetesgevallen, maar exacte cijfers ontbreken nog voor type-2-diabetes. Wat wel vaststaat, is dat het steeds vaker voorkomt. Zo vaak dat in bepaalde gebieden van de Verenigde Staten de prevalentie ervan die van type-1-diabetes overstijgt (2).

Bij welke kinderen moeten we type-2-diabetes opsporen?

De etnische afkomst mag dan bij kinderen net als bij volwassenen een belangrijke rol spelen in het ontstaan van type-2-diabetes (Afro-Amerikanen, Amerikaanse Pimaïndianen, Hispano's, eilandbewoners van bepaalde eilanden in de Stille Oceaan, Australische Aboriginals, enz.), de prevalentie van type-2-diabetes valt volledig samen met die van obesitas door te weinig



Figuur 1: Obesitas bij jonge Afro-Amerikanen.

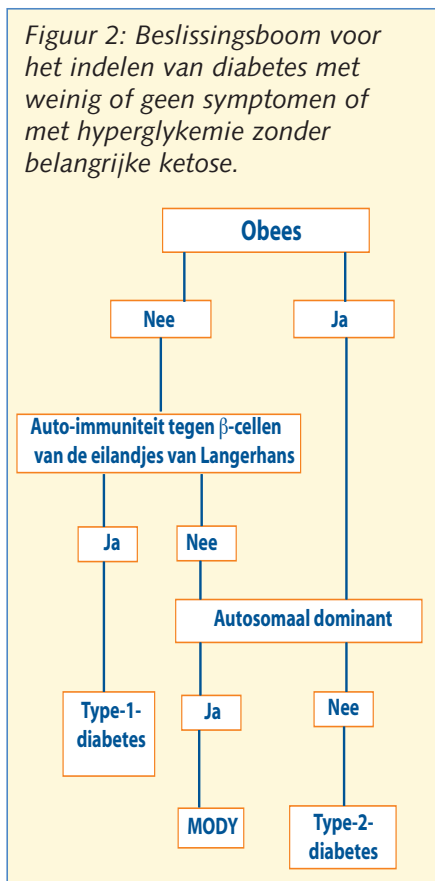
lichaamsbeweging (auto, televisie, enz.) en door veralgemeende slechte voedingsgewoonten in Amerikaanse stijl (soft drinks, fast food, chips, popcorn, ...) (Figuur 1). 15 Jaar geleden was type-2-diabetes nog onbestaand bij kinderen en adolescenten in Europa (3).

Anno 2004 moet men bij jongeren met overgewicht of obesitas (Quételetindex >

* Diabeteskliniek, UKZKF, Brussel, ULB; Dienst Pediatrie, Ziekenhuis; Kraamkliniek Ste-Elisabeth, Namen

85ste of 95ste percentiel voor hun leeftijd of met een gewicht > 120% of 140% van het theoretisch ideale gewicht) een glucose-intolerantie of type-2-diabetes opsporen, want deze kan jarenlang onopgemerkt evolueren (4). Heel anders dus dan bij type-1-diabetes. Daar wordt gemiddeld 3 weken na het ontstaan van de klassieke

Figuur 2: Beslissingsboom voor het indelen van diabetes met weinig of geen symptomen of met hyperglykemie zonder belangrijke ketose.



symptomen (polyurodipsie, vermagering, vermoeidheid, glucosurie en ketonurie) de diagnose gesteld (5). In het geval van type-2-diabetes kan glucosurie voorkomen zonder ketonurie en zonder polyurodipsie. Toch zijn 5 tot 25% van de patiënten in ketoacidose op het moment dat de diagnose gesteld wordt (2).

In de familiale anamnese vindt men in bijna de helft van de gevallen type-2-diabetes bij familieleden van de eerste of tweede graad (2).

Men moet onder andere de risicofactor acanthosis nigricans opsporen (bruinzwarte huidverdickning ter hoogte van de

Insulineresistentie, glucose-intolerantie of type-2-diabetes moeten worden opgespoord bij adolescenten met een Quételetindex boven de 95ste of 85ste percentiel voor hun leeftijd.

nek, oksels, enz.). Die aandoening komt vaker voor bij zwarten. Een andere risicofactor waar men oog voor moet hebben is het polycysteus-ovariumsyndroom met hyperandrogenisme. De prevalentie van die aandoening kan tot 20% oplopen als ze actief wordt opgespoord met echografie (2).

Bij volwassenen kan type-2-diabetes voorafgegaan worden door het zgn. metabool syndroom of "syndroom X" (6). Dat syndroom wordt gekenmerkt door een verhoging van de nuchtere glykemie > 110mg/dl, een nuchtere hypertriglyceridemie > 150mg/dl, een daling van de HDL-cholesterol < 40mg/dl (mannen) of

Tabel 1: Diagnostische criteria voor glucose-intolerantie en diabetes gebaseerd op de nuchtere glykemie en de glykemie 2uur na orale glucosebelasting.

- **Normale toestand**
Nuchter: < 100mg/dl
Na 2u: < 140mg/dl
- **Glucose-intolerantie**
Nuchter: 101 tot 125mg/dl
Na 2u: 140 tot 200mg/dl
- **Diabetes**
Nuchter: > 126mg/dl
Na 2u: > 200mg/dl

Diabetes mellitus wordt gedefinieerd als een nuchtere glykemie hoger dan 126mg/dl en een glykemie na glucosebelasting hoger dan 200mg/dl.

50mg/dl (vrouwen), arteriële hypertensie > 130/85mmHg, een tailleomtrek > 102cm (mannen) of > 88cm (vrouwen). Over dit syndroom heeft men geen pediatrische gegevens.

Diagnose van glucose-intolerantie en type-2-diabetes.

Diabetes mellitus wordt gedefinieerd als een nuchtere glykemie hoger dan 126mg/dl en een glykemie hoger dan 200mg/dl op om het even welk moment van de dag of 2 uur na inname van 1,75g/kg glucose (maximaal: 75g). Men spreekt van "glucose-intolerantie" als de nuchtere glykemie > 100mg/dl en < 126mg/dl is, en wanneer de glykemie 2u. na glucosebelasting tussen de 140 en 200mg/dl ligt (7) (Tabel 1).

Een Amerikaanse studie heeft glucose-intolerantie en type-2-diabetes opgespoord in een multi-etnische cohorte van 167 kinderen en adolescenten met obesitas (Quételetindex > 95ste percentiel voor hun leeftijd). Glucose-intolerantie werd gediagnosticeerd bij bijna 25% van de obese kinderen en adolescenten. Asymptomatische type-2-diabetes werd gevonden bij 4% van de adolescenten (8). De auteurs stellen ook dat de nuchtere glykemie een slechte merker is voor afwijkingen van het glucosemetabolisme en dat men dus gebruik moet maken van een orale glucosetolerantietest. Glucose-intolerantie is het eindresultaat van een insulineresistentie die naast de hyperglykemie wordt gekenmerkt door een hyperinsulinemie en een hyperproinsulinemie. Fysiologisch is de insulineresistentie maximaal tijdens de puberteit, door de stijging

van het groeihormoon en de geslachtshormonen.

De differentieeldiagnose moet worden gemaakt met MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), vooral met MODY-2, dat ontstaat door mutatie van het glucokinasegen op chromosoom 7, en met MODY-3, dat ontstaat door mutatie van het "*hepatocyte nuclear factor-1 α* "-gen op chromosoom 12. MODY wordt monogeen autosomaal dominant overgeërfd. Het zijn dus familiale vormen van diabetes (**Figuur 2**). Zij kunnen een lichte nuchtere hyperglykemie veroorzaken (110 tot 140mg/dl) en een hyperglykemie na orale glucosebelasting (in mindere mate in geval van MODY-2 dan in geval van MODY-3) (9).

Autoantilichamen tegen antigenen van β -cellen worden gevonden in meer dan 10% van de gevallen van type-2-diabetes op kinderleeftijd (10). Zou men dus niet kunnen stellen dat het eigenlijk gaat om type-1-diabetes met een trage evolutie? Dat is bekend bij volwassenen en wordt LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) genoemd (11). Er werd ook al gesuggereerd dat bij volwassen type-2-diabetici de aanwezigheid van die autoantilichamen een voor-speller is voor falen van een orale behandeling met hypoglykemiërende geneesmiddelen (12). In meer dan 90% van de gevallen van type-1-diabetes

ingeschreven in het Belgische Diabetesregister, vindt men op zijn minst één type autoantilichamen tegen β -cellen van de eilandjes van Langerhans, samen met een genotype met een hoog risico (locus HLA-DQ).

De eventuele aanwezigheid van autoantilichamen gericht tegen β -cellen verstoort enigszins onze klassieke beslissingsboom

Insulineresistentie wordt gekenmerkt door een nuchtere hyperglykemie en een hyperglykemie na glucosebelasting.

voor de diagnose van het diabetestype in een beginstadium met weinig symptomen (**Figuur 2**) (13). Er zijn ook andere factoren die moeilijkheden kunnen geven bij de classificatie: familiale antecedenten van diabetes die weinig specifiek zijn; de dosering van C-peptide bij type-1-diabetes kan het eerste jaar wijzen op een behoud van endogene insulinesecretie (de "wittebroodsweken"); en omgekeerd kan bij type-2-diabetes een daling van de insulinesecretie optreden door gluco- en lipotoxiciteit. Onlangs werd ook geopperd dat de verhouding adonectine/leptine een hulp zou kunnen zijn bij het probleem van classificatie van diabetes in type 1 en 2 bij obese kinderen. Dit moet nog bevestigd worden in grotere studies (14).

Tabel 2 geeft een overzicht van de hoofdkenmerken van type-1- en type-2-diabetes.

Obesitas, insulineresistentie, β -celdisfunctie: katalysatorhypothese

Resistentie tegen de insulinerwerking ter hoogte van de lever en de perifere organen (gestreepte spieren, vetweefsel) is veralgemeend bij patiënten met type-2-diabetes en overgewicht. De cellulaire

mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de verminderde insulinerwerking kunnen zich bevinden ter hoogte van de binding van het hormoon aan zijn receptor (bijvoorbeeld door mutatie van het gen dat codeert voor de receptor) of ter hoogte van de postreceptormechanismen (afwijkingen in de signaaltransmissie door tyrosinekinase, in het GLUT 4 dat glucose transporteert, in de glycogeen synthese, enz.).

Er werd ook een hypothese vooropgesteld die type-1- en type-2-diabetes met elkaar in verband brengt. Bij type-2-diabetes overstimuleert de chronische hyperglykemie, die het gevolg is van de insulineresistentie, de β -cellen en dat leidt tot hun vernietiging. Bij kinderen die een genetische predispositie hebben voor de ontwikkeling van een type-1-diabetes, zal de ziekte op jongere leeftijd optreden bij

Tabel 2: Kenmerken van type-1- en type-2-diabetes bij jongeren.

Kenmerken	Type 1	Type 2
Geslacht	Jongens = meisjes	Meisjes > jongens
Leeftijd bij diagnose	Kinderen en adolescenten	Vooraf adolescenten
Etnische afkomst	Blanke ras	Afro-Amerikanen, Hispano's
Autoimmunitet	Zeer vaak	Soms
Obesitas	Soms	Zeer vaak
Antecedenten van diabetes	Soms	Vaak
Acanthosis nigricans	Zelden	Vaak
Polycysteuze ovaria	Soms	Vaak

diegenen die overgewicht hebben. De oorzaak daarvan is de insulineresistentie die het verlies van β -cellen versnelt (*accelerator hypothesis*) (15). In het kader van het Belgisch Diabetesregister werd een verband gevonden tussen de prevalentie van GADA's (*Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies*) en de Quételetindex bij familieleden in de eerste graad van type-1-diabetici (16). Bovendien komt postpubertaire obesitas, die insulineresistentie uitlokt, meer voor bij mannen dan bij vrouwen. Dat zou kunnen verklaren waarom type-1-diabetes na de leeftijd van 15 jaar vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen (verhouding: 1,5) terwijl de prevalentie van type-1-diabetes voor de leeftijd van 15 jaar identiek is bij jongens en meisjes. In het hypothetisch kader van een "dubbele diabetes" is het een interessante vaststelling dat de incidentie van beide diabetestypes evenredig toeneemt met de incidentie van obesitas en dat beide diabetestypes op steeds jongere leeftijd optreden.

De regeling van het gewicht gebeurt in de hersenen, waar een heleboel signalen toekomen over de toestand van de energiereserves van het lichaam. Die signalen zijn afkomstig uit het vetweefsel (leptine en interleukine 6), uit de pancreas (insuline en amyline) of uit de maag (ghrelina). Deze moleculen worden dan via de bloedbaan naar de hersenen getransporteerd waar ze bepaalde belangrijke neuronale banen stimuleren of remmen. Die banen controleren de voedselinname en het energieverbruik (17). Ze spelen een rol in het ontstaan van de insulineresistentie bij obesitas. Intra-abdominaal vet (androgene obesitas) blijkt een belangrijke rol te spelen in de resistentie tegen de insulinerwerking, door vermindering van de aponectineproductie. Aponectine beïnvloedt de gevoeligheid voor insuline.

Polymorfisme van genen die coderen voor adipositas-moleculen kan leiden tot pathologische situaties als obesitas. Het belang van genetische factoren blijkt uit het feit dat homozygote tweelingen een vijfmaal hogere correlatiecoëfficiënt van hun Quételetindex hebben dan dizygote tweelingen (18). Naast de insulineresistentie is ook β -celdisfunctie van bij het begin aanwezig bij type-2-diabetes: we zien een vermindering

van de β -celfunctie genetisch bepaald zijn. Maar ook verworven metabole factoren kunnen bijdragen aan de vernietiging van de β -celfunctie (21). Matige hyperglykemie (110 à 125mg/dl) leidt tot een vermindering van de insulinesynthesecapaciteit (glucotoxiciteit) en de verhoogde flux van vrije vetzuren versnelt de apoptose van de β -cellen (lipotoxiciteit) (**Tabel 3**).

Er is gesuggereerd dat er een verband bestaat tussen een laag geboortegewicht,

Tabel 3: Pathofysiologie van type-2-diabetes.

- Nog slecht bekende genetische factoren bepalen het risico om type-2-diabetes te ontwikkelen.
- Risicofactoren zijn: obesitas, etnische afkomst, puberteit, familiale antecedenten, acanthosis nigricans, polycyteus-ovariumsyndroom.
- Het opsporen van insulineresistentie maakt het mogelijk om het risico van ontwikkelen van type-2-diabetes te voorspellen.
- Diabetes gaat steeds gepaard met een ontoereikende insulinesecretie.
- De verminderde insulinesecretie stimuleert de gluconeogenese in de lever.
- De glucotoxiciteit vermindert de insulinesecretiecapaciteit.
- De lipotoxiciteit versnelt de apoptose van de β -cellen.

van het snelle insulineantwoord op een secretagogum als glucose – ook al is in de tweede fase de insulinesecretie vaak verhoogd en neemt ze na verloop van tijd weer af – verlies van de schommelingen in de secretie, ontoereikende omzetting van proinsuline in

gevolgd door een snelle postnatale gewichtstoename en een androgene obesitas in de kinderjaren, die leidt tot een insulineresistentie met reactionele hyperinsulinemie (22). Het achterliggende mechanisme is echter nog niet duidelijk.

De behandeling bestaat uit het beperken van de calorie-inname en het opvoeren van lichaamsbeweging. Metformine vermindert de insulineresistentie.

insuline, enz (19). Het wegvallen van dit snelle insulineantwoord na een maaltijd lokt een postprandiale hyperglykemie uit die grotendeels te wijten is aan een verhoogde gluconeogenese in de lever. Insulineresistentie remt het opslaan van glucose in de perifere weefsels en draagt zo bij tot de postprandiale hyperglykemie, die op haar beurt aanleiding geeft tot vasculaire complicaties (20).

Ook al zijn de betrokken loci nog niet helemaal bekend, het staat vast dat de afwijkingen

Meetinstrumenten voor insulineresistentie en voorspelling van type-2-diabetes

Insulineresistentie lokt eerst een glucose-intolerantie uit, waarvan we reeds de definitie gegeven hebben, vaak samen met een hyperinsulinisme. Dat wordt soms gevolgd door een vermindering van de insulinesecretie, die predictief is voor een evolutie naar type-2-diabetes. De

Tabel 4: Modellen (R)HOMA en QUICKI.

- HOMA-berekening voor de β -cel functie (%):

$$= \frac{20 \times \text{nuchtere insulinemie (mIU/L)}}{\text{nuchtere glykemie (mmol/L)} - 3,5}$$

- RHOMA-berekening voor insulineresistentie:

$$= \frac{20 \times \text{nuchtere glykemie (mmol/L)} \times \text{nuchtere insulinemie (mIU/L)}}{22,5}$$

- QUICKI berekening voor insulineresistentie:

$$= \frac{1}{\log \text{nuchtere glykemie (mg/dl)} + \log \text{nuchtere insulinemie (mIU/L)}}$$

referentiemethode om insulineresistentie in vivo te evalueren is de hyperinsulinemische-euglycemische clamp, maar die techniek wordt nog maar in enkele ziekenhuizen toegepast. Verschillende eenvoudige modellen werden ontwikkeld om insulinesecretie en insulineresistentie te meten. Enkele daarvan zijn de modellen HOMA (*homeostasis model assesment*) en QUICKI (*quantitative insulin-sensitivity check index*) (Tabel 4). Bepaalde auteurs noemen ze betrouwbaar (23) terwijl anderen dan weer stellen dat ze in de pediatrie geen toegevoegde waarde hebben in vergelijking met een nuchtere glykemiebepaling (24). In de dagelijkse praktijk zal men vooral een orale glucosetolerantietest (1,75g glucose/kg; maximaal 75g) over een verloop van 3uur, met glykemie- en insulinemiebepalingen om de 30 minuten, gebruiken om glucose-intolerantie te meten. Of men kan langs intraveneuze weg een hyperglykemie uitlokken (0,5g glucose/kg in de vorm van een 30%-glucoseoplossing) met glykemiebepaling om de 10 minuten gedurende 1uur om K te berekenen. K is de richtingscoëfficiënt van de grafiek die de glucoseconcentratie uitzet tegenover de tijd ($\log \text{ glucoseconcentratie op tijd } t = \log \text{ glucoseconcentratie op tijd } 0 - Kt$). De meting van de plasmaconcentratie op exact 1 en 3 minuten na het beëindigen van de glucose-injectie geeft de vroege fase van de insulinesecretie

weer. We spreken van een hypoinsulinemie wanneer de som van de insulinemie na 1 en na 3 minuten zich tussen 30 en 50 μ U/ml bevindt (25).

Preventie van obesitas bestaat uit het tegengaan van een sedentair bestaan, het vermijden van calorierijke voeding en van limonade en frisdranken die rijk zijn aan glucose en fructose.

Behandeling

Ideaal moet de behandeling een normalisering van de glykemie en de HbA1C, van de serumlipiden en de bloeddruk nastreven.

Na een hypocalorisch dieet om te vermageren moet weer met normale voeding gestart worden. Regelmatige lichaamsbeweging verhoogt de verbranding van calorieën. Men moet proberen minder lang voor de televisie of achter de computer te zitten. Soms is een tijdelijke insulinetherapie nodig in geval van ketoacidose, maar meestal gebruikt men orale antidiabetica. Onder die geneesmiddelen is metformine (biguanide) het eerstekeuzemiddel. Dat middel vermindert de gluconeogenese in de lever en verhoogt de gevoeligheid van spierweefsel voor insuline. Het veroorzaakt geen hypoglykemie. Over het gebruik ervan bij een ongecompliceerde insulineresistentie, gekarakteriseerd

door hyperinsulinemie zonder type-2-diabetes, bestaat nog discussie. In de pediatrie heeft men geen ervaring met andere orale hypoglycemiërende geneesmiddelen: sulfamiden, gliniden, glitazonen. Die laatste zouden een gunstig effect kunnen hebben op de insulinegevoeligheid en de insulinesecretie (26). Orlistat zou inwerken op het lichaamsgewicht en de insulineresistentie (27).

Arteriële hypertensie bij diabetici kan worden behandeld met remmers van het angiotensine-conversie-enzym of angiotensine-II-receptorantagonisten. Bovenop de voedingsmaatregelen kunnen statines worden gebruikt om hypercholesterolemie te bestrijden.

Conclusie

Type-2-diabetes komt wereldwijd steeds vaker voor bij obese adolescenten en zelfs kinderen. Obesitas wordt veroorzaakt door genetische factoren, maar ook door hypercalorische voeding en te weinig lichaamsbeweging. Type-2-diabetes kan worden voorafgegaan door een subklinische fase van insulineresistentie. Die moet worden opgespoord en behandeld. Type-2-diabetes veroorzaakt dezelfde complicaties als type-1-diabetes. Die complicaties zijn immers het gevolg van de chronische hyperglykemie. Ook obesitas op zich zou een bijkomende vasculaire risicofactor zijn (28). Obesitas kan niet alleen een insulineresistentie en type-2-diabetes veroorzaken, maar ook type-1-diabetes versnellen (29).

Men zou de voedingsindustrie strenge regels moeten opleggen voor het vermelden van de samenstelling van producten, voor de beperking van verzadigde vetten

en monosachariden in voedingsmiddelen, voor de beperking van het gehalte aan glucose en vooral fructose uit maïsstroop in limonades. Dat laatste stimuleert immers gewichtstoename door vermindering van de stimulatie van insuline en leptine die de inname van voeding regelen (30). Snoepautomaten moeten verdwijnen uit scholen, zwembaden, enz.

Referenties

1. International Diabetes Federation. *Diabetes atlas, second edition*. IDF, Brussels, 2003, pp 7-19.
2. American Diabetes Association. *Type 2 diabetes in children and adolescents*. *Diabetes Care* 2000;23:381-9.
3. *Diabétologie pédiatrique*. Czernichow P et Dorchy H, éd. Doin, Paris, 1989, pp 1-671.
4. Dorchy H. Type-2-diabetes (niet-insulinedependente diabetes) bij deze kinderen en adolescenten: eraan denken! *Agenda Pédiatrie* 2002;31:16-7.
5. Dorchy H, Gorus F, Vandewalle C, et al. Manifestations inaugurales du diabète de type 1 chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte de moins de 40 ans. *Ann Pédiatr (Paris)* 1998;45:543-8.
6. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 2002;136:575-81.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
8. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-10.
9. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002;45:427-35.
10. Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 (suppl 1):525-30.
11. Gorus F, Dorchy H, Keymeulen B, et al. Le diabète de type 1: une maladie auto-immune hétérogène, prédictible, évitable, guérissable? *Ann Pédiatr (Paris)* 1998;45:830-42.
12. Aviles-Santa L, Maclaren N, Raskin P. Immune-mediated and secondary failure to oral therapy in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004;18:10-7.
13. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-54.
14. Morales A, Wasserfall C, Brusko T, et al. Adiponectin and leptin concentrations may aid in discriminating disease forms in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2010-3.
15. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44:914-22.
16. Weets I, Van Autreve J, Van der Auwera J, et al. Male-to-female excess in diabetes diagnosed in early adulthood is not specific for the immune-related form, nor is it HLA-DQ restricted; possible relation to increased body mass index. *Diabetologia* 2001;44:40-7.
17. Cancellato R, Tounian A, Poitou Ch, Clément K. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes Metab* 2004;30:215-27.
18. Strunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been rare apart. *N Engl J Med* 1990;322:1483-7.
19. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
20. Heine RJ, Balkau B, Ceriello A, Del Prato S, Horton ES, Taskiran M-R. What does postprandial hyperglycemia mean? *Diabet Med* 2004;21:208-13.
21. Pinget M, Boullu-Sanchis S. Les bases physiologiques des troubles de l'insulinosécrétion. *Diabetes Metab* 2002;28 (6 Suppl):4S21-32.
22. Ong KK, Peiry CJ, Emmett PM, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004;47:1064-70.
23. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. A validation study. *Diabetes Care* 2004;27:314-9.
24. Cuffield WS, Jefferies CA, Jackson WE, Robinson EM, Hofman PL. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatric Diabetes* 2003;4:119-25.
25. Lévy-Marchal C, Deschamps I. Le prédiabète. In: *Diabétologie pédiatrique*. Czernichow P et Dorchy H, éd. Doin, Paris, 1989, pp 127-38.
26. Monnier L, Sauvanet J-P. Pioglitazone, insulinoinsensibilité et diabète de type 2: données récentes. *Ann Endocrinol* 2004;65:136-48.
27. Kelley DE, Kuller LH, Harper P, Mancino J, Kalhan S. Effects of moderate weight loss and Orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:33-40.
28. Dorchy H., Claes C, Verougstraete C. Risk factors of developing proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients. Role of BMI. *Diabetes Care* 2002;25:798-9.
29. Waldhör T, Schober E, Rami B. Regional distribution of risk for childhood diabetes in Austria and possible association with body mass index. *Eur J Pediatr* 2003;162:380-4.
30. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic obesity. *Am J Clin Nutr* 2004;79:537-43.