

総 説

小児・思春期糖尿病における日本人の特性と今後の課題

埼玉医科大学小児科

雨 宮 伸

キーワード：糖尿病，思春期，人種，HbA1c，インスリン抵抗性，多施設共同研究

はじめに

欧米白人に比べ日本人の小児期発症1型糖尿病 (T1DM) の発症率は10~30分の1といわれている¹⁾。このことから、小児・思春期 T1DM に対する家庭、学校、さらに社会・医療現場における認知・支援体制の整備は多少とも遅れている。一方、2型糖尿病 (T2DM) は世界的に急増しており、特にアジア (日本を含む) での増加は喫緊の課題となっている²⁾。国連でも毎年11月14日を世界糖尿病デーと定め、その予防についての啓発が進められている。小児・思春期 T2DM については日本での学校健診での尿糖スクリーニングにより、その存在が世界に先駆けて報告されてきた³⁾。しかし、その発症率は学校検尿から診断を確定している地域からの報告が中心で、その実態は未だ不明確である。

2010年7月日本糖尿病学会 (Japan Diabetes Society ; JDS) は糖尿病の診断基準を見直し、その診断に国際的に標準化された HbA1c 測定を導入を提言した⁴⁾。糖尿病の発症予防、早期発見、合併症予防などの取り組みは、国際的な規模で取り組むべき時代となっている。一方、人種による相異を見極めた評価の重要性は看過できない。そこで、本稿では小児・思春期糖尿病において日本人の特性および今後取り組むべき課題について考察する。

1 型糖尿病 (T1DM)

a. DCCT と HbA1c 国際的標準化

1980年台に米国では T1DM のコントロールと合併症予防 (1次、2次) についての大規模研究 (Diabetes

Control & Complication Trial ; DCCT) が行われた。食事に対する追加インスリン (bolus) と基礎インスリン (basal) の注射を分けて考える1日3回以上の頻回注射 (Multiple Daily Injection ; MDI) による血糖変動抑制に努力する強化インスリン群により、従来の1日2回注射の群に比べ、HbA1c は有意に低く、合併症が有意に予防・抑制できるエビデンスが確立した。思春期症例もこの研究に含まれ、思春期例では成人例に比べ HbA1c がそれぞれの群で約1%高値であったが、合併症予防には成人と同等に強化インスリン群で有意な効果を認めた (表1)⁵⁾。思春期例で HbA1c が高値となった理由は、重症低血糖が成人に比べ有意に多かったからと推測された。

このように血糖コントロールは HbA1c によって評価できることのエビデンスが得られたことより、その後 HbA1c 値は DCCT の結果に追跡可能であるべきとする米国糖尿病学会 (America Diabetes Association ; ADA) の意向が現在も続いている。その意向が HbA1c 国際的標準化に関するコンセンサスに含まれている⁶⁾。しかし、DCCT 時における HbA1c 値は当時の分画測定が不十分であったため、各施設での測定値の変動が大きすぎ、一つの集中測定施設での精度管理のもとに得られたものであった。従って、HbA1c 値自体の測定標準化は当時から課題であり、米国では DCCT 値に追跡可能とすべく National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) の機構が設立され、ここで承認を受けた測定機種での測定値を NGSP 値と呼んでいる。一方、国際臨床化学連盟 (International Federation of Clinical Chemistry ; IFCC) では HbA1c を化学量論により明確に定義し、基準測定法をペプチドマッピングに規定した。従来の HbA1c の各種測定法での値付けは、今後はこの IFCC での測定値に追跡できるようにするというのが、上記コンセンサスである。しかし、IFCC 値は国際単位 (mmol/mol) となるが、

連絡先住所：〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷

表1 米国 DCCT 研究での思春期例と成人例の対比

	思春期	成人	P
平均 HbA1c (%) (± SE)			
強化療法	8.06 ± 0.13	7.12 ± 0.03	< 0.001
従来療法	9.76 ± 0.12	9.02 ± 0.05	< 0.001
差	1.70 ± 0.18	1.90 ± 0.06	0.134
従来療法との危険率減少 (%) (95% CI)			
すべての合併症 (1次予防群のみ)	30 (-9,55)	27 (9,41)	0.819
網膜症 3段階変化	61 (30,78)	63 (51,71)	0.802
アルブミン尿 (> 40mg/day)	35 (-7,60)	45 (20,55)	0.886
強化療法群での重症低血糖			
年間発生率 (100患者当たり)	85.7	56.9	0.004
従来療法との相対危険率	2.93	3.3	0.753
強化療法群での昏睡/痙攣			
年間発生率 (100患者当たり)	26.7	14.4	0.001
従来療法との相対危険率	2.96	3.1	0.679

文献4) から引用

従来の HbA1c の報告値 (%) からの移行には臨床現場での混乱が大きいとの意見が根強く、NGSP 値の併記が行われる。ヨーロッパでは IFCC 値への移行が進められているが、米国などは基本的に NGSP 値のみの表記を続けるようである。

さて、日本では DCCT の報告後 HbA1c 標準化の必要性が認識され、日本糖尿病学会 Japan Diabetes Society (JDS) での日本独自の HbA1c 標準化値、JDS 値、が設定された。高度精密高速液体クロマトグラフィー KO50 法の導入により、JDS キャリブレーターへの JDS 値は初期からの追跡性を高度に確保している。日本では KO50 法の原法は既に 1980 年台前半の DCCT の計画が開始された時代に報告されており、当時の欧米および日本での使用されていた HPLC 法では DCCT での集中測定法を含め、HbA1c の分画は挟雑ヘモグロビンを含む不十分なものであることが確認されていた⁶⁾。従って、日本糖尿病学会の HbA1c 標準化、さらに後述の小児インスリン治療研究会での作業では、当初から KO50 法が使用されている。また、2001 年以降の JDS キャリブレーター (JDS Lot2) からは IFCC 値も認証できる体制となった。以降の Lot を用いて、現在日本では IFCC 値に追跡可能な測定値をいつでも表記できる⁷⁾。

日本糖尿病学会は 2010 年 7 月以降英文論文および国際学会での HbA1c 値は従来の JDS 値に 0.4% 単純に加えた値で記載するよう勧告している。HbA1c という記載法は変えずに、値のみが変わることになる³⁾。一応国内では従来 JDS 値と区別するため、国際標準値と呼ぶことを推奨している。国際標準値は NGSP 値とは

必ずしも同等値ではないが、国際的にも理解の得られやすい、また比較しやすい測定値表現となると思われる。また、その名称の科学的根拠や現場の混乱は容易に予測されるが、JDS キャリブレーターが使われるので、JDS 値および国際単位 IFCC 値にも追跡可能である⁷⁾。日本国内での HbA1c 国際標準値への完全移行には、HbA1c 測定機器メーカーでの対応、さらに国内法での各種判定基準値の変更手続きを速やかに行うべきとの見解が示されている。

b. 小児インスリン治療研究会による多施設共同研究
日本における小児・思春期発症 T1DM 患児が欧米に比べ少なく、国内各施設単独でのデータでは、日本独自のエビデンスの確立には十分でないので、1994 年多施設共同研究としての小児インスリン治療研究会が立ちあげられた⁸⁾。また、DCCT において注目された HbA1c 標準化が日本でも検討開始された時期でもあり、各施設での HbA1c 測定値が相互にどの程度の誤差で集計できるかを検討した⁹⁾。現在でもこの作業は続けられている。各施設から 4 か月ごとに 4 検体ついて、各施設の通常測定法の測定値と集中測定施設での JDS 値で比較し、その差の絶対値を集中測定施設の JDS 値で除した % 値を相対誤差絶対値 (Absolute Relative Difference; ARD) として標準化の精度を確認している。これは同一検体を測定した場合の標準誤差 (Coefficient variation; CV) に相当する。集中測定施設の JDS 値は集中測定施設の HPLC 測定によって JDS キャリブレーターを含めて測定し、検体測定値がより正確に JDS 値となるよう補正したものである。参加施設全体での ARD は 3% 未満に収まっており、ARD

表2 血糖コントロールの目標値

文献 10 より引用

コントロールの水準	理想	適切	不適切 (介入提議)	ハイリスク (介入必要)
臨床的評価				
高血糖	高血糖なし	無症状	多飲, 多尿, 夜尿	視力障害, 体重増加不良 発育不良, 思春期遅延 学校出席不良 皮膚又は全身感染 血管合併症の所見
低血糖	低血糖なし	軽度の低血糖 重症低血糖なし	重症低血糖の発生 (意識障害, 痙攣)	
生化学的評価				
SMBG 値 (mg/dL)				
早朝, 食前	65 ~ 100	90 ~ 145	> 145	> 162
PG (mg/dL)				
食後 PG	80 ~ 126	90 ~ 180	180 ~ 250	250
就寝時 PG	80 ~ 100	120 ~ 180	< 120 or 180 ~ 200	< 80 or > 200
夜間 PG	65 ~ 100	< 80 ~ 161	< 75 or > 162	< 70 or > 200
HbA1c (%) (NGSP 値または国際標準値)				
	< 6.05	< 7.5	7.5 ~ 9.0	> 9.0

3% 以上となる施設は約 30~50% だが, ARD6% 以上のと判定される施設は 5% 未満である. 当然, ARD6% 以上の場合はその施設での測定法の是正が要望される. いずれにせよ, 研究会では精度高く標準化された HbA1c 値が集計されている. 今後は HbA1c(国際標準値)での集計となる. また, 日本で実用化され, HbA1c より短期間の血糖変動を把握できるグリコアルブミン測定についても, その測定の意義を明らかにするとともに, 国際的標準化への対応も課題としている.

強化インスリン療法の基本は基礎一追加 (basal-bolus) インスリン投与にあり, その概念普及が DCCT の成果である. 欧米ではポンプ (インスリン持続皮下注 continuous subcutaneous insulin infusion ; CSII) 療法の普及が進んできたが, 日本では健康保険の診療報酬額の設定が却って壁となっている側面もある. インスリン治療研究会の 2008 年からの第 3 コホートでもポンプ使用者は増加しているが, 登録 806 名中の 104 名 (12.3%) に過ぎない現状である. 一方ポンプ療法に限らなくとも, インスリンアナログ薬の開発と導入が進み, 生活 (食事, 運動, 夜間など) に合わせたインスリン治療へと改善している. また, インスリン治療量の決定も食事での糖質量に応じた調節が, 超速効インスリンアナログの普及で容易になった. この調節法をカーボカウント (carbohydrate counting) といい, 食事での糖質量が多い日本食での対応が検討されている. 欧米におけるカーボカウントに基づいた基礎インスリン量と追加インスリン量との比率は, 日本食での

比率と異なる可能性がある. 日本食では追加インスリン量が多くなり, 相対的に基礎インスリン量は少なくなっていると推測される. いずれにせよ, 食事での糖質量の推定は追加インスリン必要量の推定に重要だが, 食品栄養バランスが重要であることに違いない.

DCCT ではその研究へのデータ提供が可能なエリート患者集団が対象であったと考えられるが, その当時と比べ同等血糖コントロールでも明らかに重症低血糖は減っている. また, 今後はこの国際標準値で国際的な比較も分かりやすくなる. 国際小児・思春期糖尿病学会 (International Society for Childhood and Adolescent Diabetes ; ISPAD) での血糖管理目標におけるコンセンサスを現実的な治療目標として日本でも用いやすくなるを考える (表 2)¹⁰⁾. 小児インスリン治療研究会の HbA1c 値は NGSP 値に近い国際標準値で比べても, 血糖管理が不良な患児は明らかに減少しており, 欧米からの従来の報告と比べても, 日本人小児・思春期 T1DM の血糖管理は改善していると考えられる (図 1).

血糖管理改善は糖尿病の主転帰である合併症予防に密接に関連する. DCCT 参加者の追跡調査 (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications ; EDIC) では強化インスリン療法で HbA1c が良好であった群は, DCCT 研究後治療法を強化療法に変更した従来療法群と, HbA1c 値には違いがなくなった. にもかかわらず, 合併症の進展は従来療法群であった場合より有意に抑制できていた¹¹⁾. このエビデンスをメ

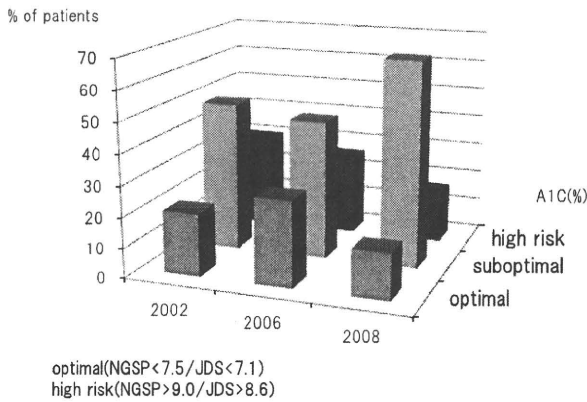


図1 2009年コンセンサスガイドライン (ISPAD)での血糖管理目標に基づく日本での現状
表2に示した血糖管理目標に基づき小児インスリン治療研究会のコホートをHbA1cにより3群にわけた。各年度とも発症後5年以上経過している症例のみで比較した。HbA1c (国際標準値; NGSP相当値)での評価では少なくともハイリスク群は年度を追って減少している。

タボリックメモリーと名付けた。2型糖尿病でも早期の血糖コントロールが将来の合併症抑制に重要となるという同様なエビデンスが得られ、ここでは伝説効果 (Legacy effect)と名付けられている。小児インスリン治療研究会発症当初の第1コホートでも同様な効果が認められ、さらに追跡が進められている。

2型糖尿病 (T2DM)

a. 発症要因と人種差

小児のT2DMの発症増加が注目を浴び、しばしば肥満児の増加との関係のみが話題となる。世界的に小児肥満の増加は糖尿病のみならず、特に心血管障害への生活習慣病の基盤として重要である。一方、T2DMの発症はインスリン感受性の低下 (インスリン抵抗性の増加)が持続または増加した場合、正常耐糖能を維持するためのインスリン代償分泌能 (特にブドウ糖負荷に対する初期分泌)が不十分となって起こる。インスリン感受性とインスリン初期分泌能の積は代償が十分である場合一定であり、これをブドウ糖性向指数 (Glucose Disposition Index ; GDI)という¹²⁾。GDIが小さい人 (人種)はインスリン感受性低下によりT2DMが発症しやすく、GDIが大きい人 (人種)はインスリン感受性低下が高度になって初めてT2DMが発症する。欧米では高度肥満者が増加したので、T2DM増加が顕著になっている。一方、日本人やアジア人種では小太り程度でもT2DMが発症する。またT2DMの小児期発症には明確にT1DMとの違いがあり、思春期以降に発症率の違いが出現する¹³⁾。日本人では思春期以降にはT2DMの発症がT1DMの発症率を上回るとの

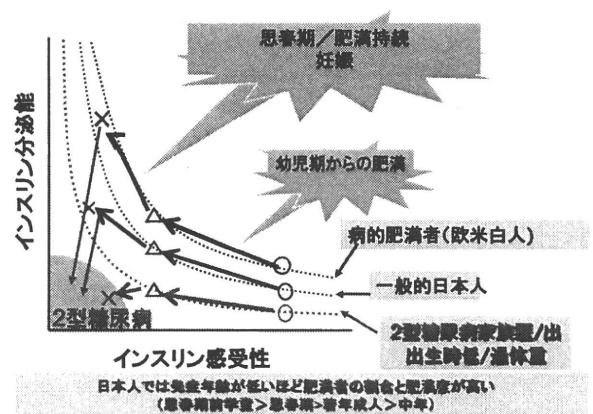


図2 思春期2型糖尿病発症の素因
インスリン感受性とブドウ糖へのインスリン (初期)分泌能は耐糖能が正常な範囲では個人では一定と考えられる。つまり、インスリン感受性が肥満などの持続や増悪で低下してもインスリン (初期)分泌能によって代償されるので、耐糖能異常さらに2型糖尿病への進展が起こらない。しかし、この代償に破綻をきたしやすい個人や人種はインスリン感受性の低下に対し十分な代償能を持っていないので、2型糖尿病が発症してしまう。欧米白人は高度肥満の持続による2型糖尿病が増加しているが、日本人では非肥満でも発症してしまう理由である。思春期に2型糖尿病が発症しやすいのはインスリン感受性がこの年代に急激に低下するからである。家族歴や低出生体重児の既往が2型糖尿病のリスクとなるのは、ブドウ糖へのインスリン (初期)分泌能が小さい素因となっていることが想定される。文献13)より引用

報告があるが、明確なエビデンスが得られていないのが現実である。

日本人小児期発症T2DMも思春期以降増加する。思春期が生で最も生理的インスリン抵抗性が増加することに起因する¹⁴⁾。成長ホルモンがこの年齢層で増加しているからである。また、思春期になると人種によるT2DMの発症頻度に明確な違いが出現する¹⁵⁾。肥満はインスリン抵抗性の基盤の一つではあるが、小児期での発症には思春期のインスリン抵抗性の付加的増加が重要となる (図2)。また、日本人では2~3割は小児期発症T2DMでも非肥満である。つまり、日本人はGDIが小さく、その要因としてインスリン初期分泌能が少ない人種である背景は成人と変わらない。日本人小児期発症肥満T2DMであっても、インスリン初期分泌能が少ないことが判っている¹⁶⁾。高血糖による一時的糖毒性によるインスリン初期分泌能低下とは異なる。日本人T2DMでは年齢層が低いほどインスリン抵抗性の基盤に肥満の関与が大きく見えるのは当然であるが、肥満とT2DMとの関連にのみ拘泥することはT2DMの見逃す危険を招く。

残念ながら日本では日本人小児期発症T2DMの実態は必ずしも明確でない。T2DMの登録は極めて不

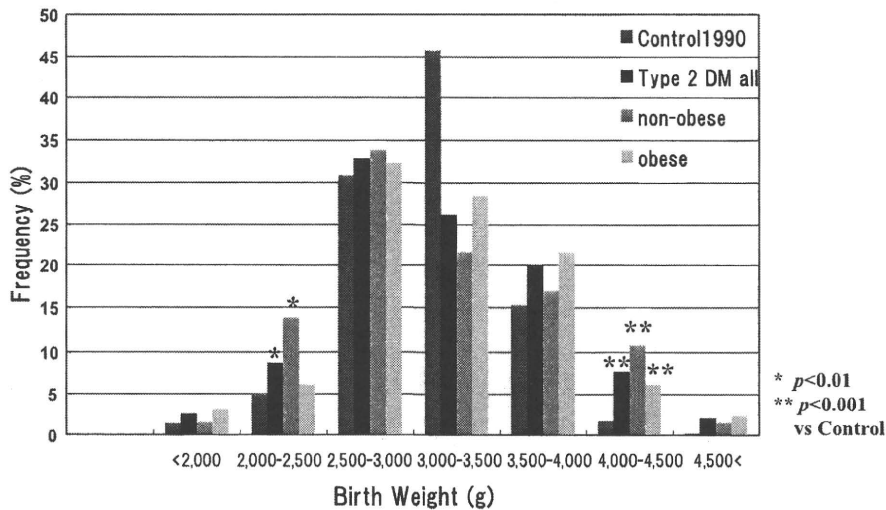


図 3-a 小児期発症 2 型糖尿病患者の出生時体重の分布

2,000～2,500gの出生時体重の既往群の割合は2型糖尿病の患児で同年代出生者対照に比べ高かった。特に、非肥満2型糖尿病の患児で有意であった。また、4,000～4,500g群でも同年代出生者対照に比べ2型糖尿病の患児は有意に高率であった。過出生時体重の既往のある2型糖尿病は肥満および非肥満2型糖尿病でも対照より高率であった。文献20)より作成

分なので、尿糖スクリーニングのデータからT2DM発症率が予測されている¹⁷⁾。これによると日本ではここ数十年日本人小児期発症T2DMは増加していない。肥満児の増加も日本では明確でないことに関連づけられる可能性もある¹⁸⁾。しかし、成人2型糖尿病は確実に増加している現実からは、潜在的T2DMを思春期でも多数見逃しているとも推測される。肥満や尿糖スクリーニングでのT2DM早期発見には限界がある。勿論、高度肥満者の増加や小児生活習慣病発症の社会的要因を考えると、小児肥満やメタボリックシンドロームへの関心が重要であることには変わりはない。

b. 出生体重と家族歴 (DOHaDを含めて)

日本小児内分泌学会糖尿病委員会を中心に2001年と2003年に日本およびアジアの小児期発症T2DMの実態が調査された。アジアでは非肥満T2DMが少なくないことや、早期より微量アルブミン尿が認められることが明らかになった¹⁹⁾。さらに、日本人小児期発症T2DMの出生時体重には、2,500g未満の場合と4,000g以上の割合が同年代出生児にくらべ高く、2峰性のリスク群が認められた²⁰⁾。近年、若い女性のやせ願望および妊娠時の体重増加不足など、低出生体重児の増加との関連も注目されている¹⁸⁾。また、胎児環境の悪化と出生後の環境の違いが健康と疾病への違いに関与するとの考えが発展してきている。このDevelopmental Origin of Health and Disease(DOHaD)の概念により、将来の生活習慣病やT2DMへの進展が説明されることが多くなった。

ここでも日本人小児期発症T2DMにおける非肥満例の存在から今後検討すべき課題が認められる。2,500

g未満の出生時体重の既往をもつT2DMの患児では非肥満の場合では同年代対照群より有意なリスクとなっていた(図3aおよび3b)。また、糖尿病の家族歴は肥満T2DMに比べむしろ低率であった²⁰⁾。つまり、非肥満T2DMの発症要因には低出生体重とそれに伴う膵インスリン分泌能の低下素因が想定される。また低出生時体重の既往群では肥満になった症例も存在し、出生後にインスリン抵抗性などに関連する遺伝的修飾(エピジェネティクスなど)が関与することも推測される。

単一遺伝子性糖尿病

糖尿病の発症に単一遺伝子の関与が大きいものが明らかになってきている。MODY(Maturity-Onset Diabetes in Youth)として3世代に亘り発症する“優性遺伝”を背景とする糖尿病においてその責任遺伝子が検討されてきた。責任遺伝子が明らかになったものから、MODY1-6などの番号付けも行われている。このようなMODY遺伝子が確定する“MODY症例”の割合は欧米では高率で、日本人では低いとされている²¹⁾。その背景として、多因子疾患としての日本人非肥満T2DMが極一般的に存在する日本人、アジア人種、での“MODY症例”の存在と肥満T2DMが基本病態となる欧米白人における“MODY症例”とは意義が異なる可能性がある。つまり、MODY遺伝子はインスリン分泌や膵系統発生に関与する遺伝子異常であることが多く、従って発症時非肥満であることが多いからである。

MODY2(グルコキナーゼ遺伝子異常)はヘテロの異

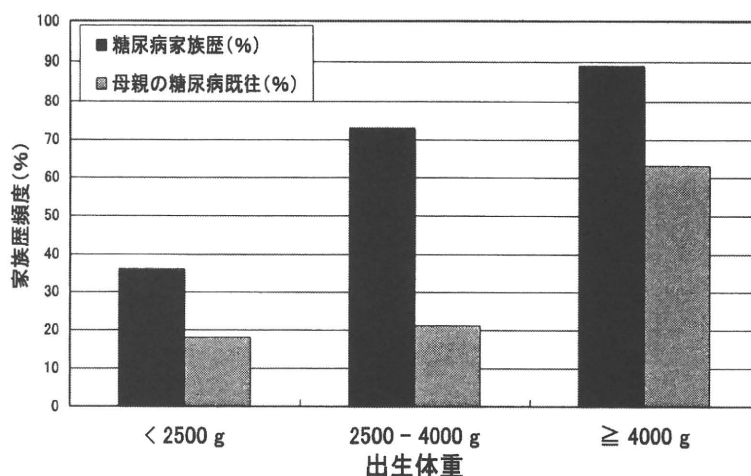


図3-b 小児2型糖尿病患者における出生体重別の糖尿病家族歴の比較
2,500g未滿の低出生時体重の既往のある2型糖尿病患者では、4,000g以上の過出生時体重の既往群より糖尿病の家族歴も母親の糖尿病既往の割合は有意に低率であった。また、中間出生時体重群よりも糖尿病の家族歴が少なかった。文献20)より作成

常で出生時より空腹時高血糖を示す。ホモの異常では重症新生児糖尿病となる。従来日本人では稀な異常とされてきたが、グルコキナーゼはインスリン分泌の血糖閾値に関与する酵素なので、閾値までの高血糖にはなるが食後のインスリン分泌はほぼ正常となり、通常の糖尿病とは病態が異なる。従って、糖尿病合併症の進展も稀と考えられている。一方、糖尿病の診断に空腹時血糖やHbA1cが用いられると、糖尿病として発見される機会は増えると考えられる。特に、妊娠糖尿病の診断基準も改定されたので、その中に含まれてしまう可能性も高い。

新生児糖尿病は生後6か月未滿の新生児・乳児に発症する糖尿病である。責任単一遺伝子の異常が同定されることも多くなり、その中には腓カリウムチャンネル(K_{ATP} Channel)を構成するKir6.2とSUR1の遺伝子異常がある。その場合、スルホニル尿素(sulfonyl-urea; SU)薬の投与により、インスリン分泌が回復し、インスリン治療から脱却できる可能性が高いことが判ってきている。また、従来T2DMに近い病態をとると考えられてきたインスリン遺伝子異常(高プロインスリン血症)とは別に、インスリン分泌ができなくなるような分子構造の折り畳みに関係するような部位のインスリン遺伝子(INS)異常の存在が判り、新生児インスリン依存永続性糖尿病を呈する。これら遺伝子異常は同じ遺伝子変異でも発症時期が遅い場合があるなど、その発症機転の解明が期待される。いずれにせよ新生児・乳児期・幼児期早期の食行動・生活パターンに応じるには頻回インスリン投与での対応が迫られ、且つより低血糖を防止する必要がある。このような血糖管理を可能とするにはインスリンポンプ療法の普及・適応の工夫が課題である。

今後の課題と小児糖尿病専門医の養成

小児・思春期糖尿病における日本の現状を、その特性に注目して考察した。日本人T1DMの疾患感受性に関する遺伝素因については小児インスリン治療研究会のプロジェクトとして検討中であり、自己免疫機転における素因として最も重要なHLAの遺伝・表現型が欧米白人と異なることを改めて明確にしている。インスリン注入ポンプと持続皮下ブドウ糖濃度測定器の一体化による“人工すい臓”の導入は日本では大幅に遅れをとっている。カーボカウントも伝統的に糖質摂取が多い日本食での適応には工夫の余地がありそうである。一般に小児T1DMに対する家庭、学校、社会での受け入れは改善してきていると考えられるが、まだ検討すべき課題は少なくない。

小児期発症T2DMは患児自体が病識に乏しいことも多く、その発症の背景に家庭、学校、社会経済的に問題を抱えていることも少なくない。生活習慣の是正を患児本人や保護者のみに求めても、解決が難しい側面がある。小児期発症T2DMの合併症進展はT1DMよりむしろ早期から認められるなど、サイレント・キラーとしてのT2DMの存在に中止すべきと考えられる。そのため、小児期発症T2DMの実態を明確にできる体制づくりが必須であり、T2DM患児が継続して受診できる環境整備が重要と考える¹⁹⁾。

小児・思春期糖尿病は多く小児内分泌にかかわる医師が携わることが多いと考えられる。一方、糖尿病の専門医との連携も重要な分野である。現状では糖尿病専門医となる小児科医は少なく、日本糖尿病学会では指導医がいない場合でも教育連携施設として登録した

研修で専門医の受験資格を満たせるよう暫定緩和処置をとっている。日本でも小児内分泌・糖尿病領域を専門とする小児科医が増え、欧米でのエビデンスの引き写しではなく、日本人の特性に基づいたエビデンスの構築体制の確立が重要である。小児・思春期糖尿病の子どもたちにより質の高いまたより満足感が得られる医療の提供を切望する。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会編. 疫学. 小児・思春期糖尿病管理の手びき(改訂第2版). 南江堂, 2007: 19—24.
- 2) Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (S12): S17—S32.
- 3) 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 2010; 53: 450—456.
- 4) Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177—188.
- 5) Hanas R, John G, on behalf of the International HbA1c Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care* 2010; 33: 1903—1904.
- 6) Hoshino T, Amemiya S, Ueki M, et al. The importance of determining stable glycosylated hemoglobin in diabetics: Confusion are caused by the nomenclature of glycohemoglobin as HbA1c or HbA1 in its evaluation. *Tohoku J exp Med* 1983; 141: S85—S90.
- 7) 日本臨床化学会 糖尿病関連指標専門委員会報告: HbA1c測定における新規HbA1c値の日常検査での取扱 (Ver.2.02010-6-30). *臨床化学* 2010; 39: 282—290.
- 8) Matsuura M, Yokota Y, Kazahari K, et al. The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): initial aims and impact of the family history of type 1 diabetes mellitus in Japanese children. *Pediatric Diabetes* 2001; 2: 160—169.
- 9) 雨宮 伸, 松浦信夫, 佐々木望, 他. 多施設間のグリコヘモグロビン測定標準化の検討; その成果と問題点. *糖尿病* 1997; 40: 219—229.
- 10) Rewers M, Pihoker CP, Donaghue K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium Assessment and monitoring of glycemic control in children with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (S12): S71—S81.
- 11) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusions of the diabetes control and complications trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139: 804—1082.
- 12) Bergman RN, Ader M, Huecking K, et al. Accurate Assessment of beta-Cell Function: The Hyperbolic Correction. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 1): S212—S220.
- 13) 雨宮 伸. 小児・思春期2型糖尿病性: 日本での特性と今後の課題. 日本糖尿病学会編. *糖尿病の療養指導* 2008. 東京: 診断と治療社, 2008: 194—197.
- 14) Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, et al. ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE. Childhood Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5189—5198.
- 15) SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics* 2006; 118: 1510—1518.
- 16) Kobayashi K, Amemiya S, Higashida K, et al. Pathogenic factors of glucose intolerance in obese Japanese adolescents with type 2 diabetes. *Metabolism* 2000; 49: 186—191.
- 17) Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y, et al. Urine glucose screening program at schools in Japan to detect children with diabetes and its outcome—Incidence and clinical characteristics of childhood type 2 diabetes in Japan. *Pediatr Res* 2007; 61: 141—145.
- 18) 雨宮 伸. 日本人小児2型糖尿病における診断と治療の新たな展開. 日本糖尿病学会編. *糖尿病学の進歩* 2009. 東京: 診断と治療社, 2009: 128—131.
- 19) Eppens MC, Craig ME, Jones TW, et al. on behalf of the International Diabetes Federation Western Pacific Region Steering Committee. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region: glycemic control, diabetes care and complications. *Current Medical Research and Opinion* 2006; 22: 1013—1020.
- 20) Sugihara S, Sasaki N, Amemiya S, et al. on behalf of The Committee for Medical Treatment of Childhood-onset Type 2 Diabetes mellitus. The Japanese Society for Pediatric Endocrinology. Analysis of birth weight at birth and at diagnosis of childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatric Diabetes* 2008; 9: 4(part 1): 281—290.
- 21) 日本小児内分泌学会編. 第10章 糖・脂質代謝異常症 B糖尿病, 3その他と, 特定の機序・疾患によるもの. 小児内分泌学. 東京: 診断と治療社, 2009: 472—477.
- 22) 日本小児内分泌学会編. 第1章 新生児内分泌学 4新生児低血糖・新生児糖尿病. 小児内分泌学. 東京: 診断と治療社, 2009: 135—138.
- 23) Edghill EL, Flanagan SE, Patch A-M, et al on behalf of Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Insulin mutation screening in 1044 patients with Diabetes: Mutations in the *INS* gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008; 57: 1034—1042.
- 24) 雨宮 伸. 糖尿病の子どもと学校教育. *教育と医学* 2010; 58: 658—667.
- 25) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000; 58: 302—311.

日本小児内分泌学会 特別寄稿：コンセンサス声明

小児におけるインスリン抵抗性；コンセンサス，展望および将来の方向性

Claire Levy-Marchal, Silva Arslanian, Wayne Cutfield, Alan Sinaiko, Celine Druet, M. Loredana Marcovecchio, and Francesco Chiarelli, on behalf of ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE, and the Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 690 (C.L.-M., C.D.), Hôpital Robert Debré, 75019 Paris, France ; Université Paris Diderot (C.L.-M., C.D.), 75013 Paris, France ; Children's Hospital of Pittsburgh (S.A.), University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania 15224 ; Liggins Institute (W.C.), University of Auckland, Auckland 1142, New Zealand ; Department of Pediatrics (A.S.), University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455 ; and Department of Pediatrics (M.L.M., F.C.), University of Chieti, Chieti 66013, Italy

翻訳：雨宮 伸（埼玉医科大学小児科学）

目的：最近明らかにされてきたデータによればインスリン抵抗性は小児および思春期では一般的なことで心代謝リスク cardiometabolic risk に関連している，そこで人生早期での考慮が求められている。しかしながら，インスリン抵抗性をどのように定義し，どのように測定し，どんなリスクファクターがあり，そしてそれを予防および治療する効果的戦略があるかどうかには未だ混乱がある。コンセンサス協議会がこれらの点を明確にするため組織された。

参加者：コンセンサスは国際的に主な小児内分泌学会と 37 名の参加者の支援によった。

エビデンス：文献に関して独立した体系的検索法により小児のインスリン抵抗性に関係する鍵となる論文が選ばれた。

コンセンサスの形成：協議会は5つのテーマと作業グループに分けられた：背景と定義；測定とスクリーニング法；リスクファクターと帰結；予防；治療である。それぞれのグループは鍵となる論点を選択し，文献を検索し，原案を作成した。3回目の会合で，これらの原案が各グループで討議・最終化し，さらに討論および合意のための全体フォーラムに提案された。

結論：現在の小児肥満の疫学的増大を考えると，小児のインスリン抵抗性は健康管理専門家が直面する重要な課題である。小児のインスリン抵抗性を定義する明確な基準はなく，例えば空腹時インスリンなどの代用指標はインスリン感受性について不十分な測定である。現行のスクリーニング基準や方法論に基づく，小児のインスリン抵抗性についてのスクリーニングは正当化できない。食事や運動を含むライフスタイルへの介入はインスリン感受性を改善することができるが，一方薬物は症例を選んでのみ導入すべきである。(J Clin Endocrinol Metab 95 : 5189—5198, 2010)

略語：DM, Diabetes mellitus ; FSIVGTT, frequently sampled iv glucose tolerance test ; GDM, gestational DM ; HOMA, homeostasis model assessment ; IGT, impaired glucose tolerance ; LOE, level of evidence ; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease ; OGTT, oral glucose tolerance test ; PCOS, polycystic ovary syndrome ; SSPP, steady-state plasma glucose ; T2D, type 2 diabetes.

成人のインスリン抵抗性は2型糖尿病(T2D)進展の主な特徴として数十年にわたって認識されており，

肥満、メタボリックシンドローム、高血圧および心臓病と関連している¹⁾。またインスリン抵抗性は小児の肥満や心代謝リスク cardiometabolic risk に有意に関連していることも明らかである²⁾。しかしながら、小児のインスリン抵抗性をどのように最もよく評価できるか、どんな臨床異常で起こるのか、そして治療または予防できるか、に関して明確さが欠如している。

小児のインスリン抵抗性に関する現在の英知を旨として、the European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) 欧州小児内分泌学会、the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) 米国小児内分泌学会、the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 国際小児思春期糖尿病学会、the Asia Pacific Pediatric Endocrine Society (APPES) アジア太平洋小児内分泌学会、the Australasia Pediatric Endocrine Society (APEG) オーストラリア小児内分泌学会、the Sociedad Latino-Americana de Endocrinología Pediátrica (SLEP) ラテンアメリカ小児内分泌学会、and the Japanese Society for Pediatric Endocrinology (JSPE) 日本小児内分泌学会からの小児インスリン抵抗性に関するコンセンサス協議会のための専門家パネルを開いた。

方法

協議はエビデンスに基づいて行われた。文献の独立した体系的検索法は the standard Medical Subject Headings ; MeSH に基づいて EMBASE および PubMed によって行われた。エビデンスの段階は以前発行された American Diabetes Association 米国糖尿病協会の基準に基づいた³⁾。補助データは、The Endocrine Society's Journals 内分泌学会雑誌のウェブサイト <http://jcem.endojournals.org> を参照。

定義と背景

1. インスリン抵抗性は全身のブドウ糖取り込み減少に関係する [エビデンスレベル (LOE) A ; ほとんどが成人]

インスリン抵抗性はインスリンによる細胞活動への組織反応の減弱と定義され、インスリン感受性の逆のものである。“インスリン抵抗性”という術語は一般に使われる場合生理的インスリンレベルへの反応において全身のブドウ糖取り込みの減少とブドウ糖およびインスリン代謝へのその結果としての影響を指す。正常血糖高インスリンクランプ法ではインスリン抵抗性は主に骨格筋の反応によって決まり、注入ブドウ糖の75%は筋肉によって取り込まれ、2~3%のみが脂肪組織で取り込まれる⁴⁾。

2. インスリン抵抗性は連続性である (LOE A 成人において)

インスリン感受性は高度にインスリン抵抗性な個体における非常に低レベルからインスリン抵抗性のない個体での非常に高レベルまで連続である。

3. インスリン抵抗性は一般に肥満と関連する (LOE A 成人および小児において)

インスリン抵抗性はごく一般的に肥満と関連するが、肥満の人すべてがインスリン抵抗性ではなく、インスリン抵抗性は非肥満の小児や成人に起こる可能性はある^{5)~7)}。インスリン抵抗性は生理的条件でも起こる。例えば妊娠または思春期である。

4. インスリン抵抗性の帰結の一つは慢性的代償性高インスリン血症である (LOE 成人において A, 小児において B)

本来の重要性はインスリン抵抗性においてであるが、インスリン抵抗性に関係する有害作用の多くは代償性高インスリン血症を介していそうである⁸⁾。インスリン抵抗性への高インスリン血症反応にもかかわらず、現在の LOE は空腹時インスリンに基づくインスリン抵抗性の定義の発展を支持していない。

5. 正常および異常の定義を含めて小児のインスリン抵抗性の基準は存在しない (LOE C 小児において)

小児のインスリン抵抗性の基準は確立していない。その理由の一部はインスリン感受性を測定する技術

が多様であり、インスリン感受性の正常分布確立に十分なコホートサイズに欠けており、インスリン抵抗性の定義に関係する長期の転帰への適切な縦断研究の欠如にある。黒色表皮症のような臨床像はインスリン抵抗性を示唆できるがそれを定義することはできない。空腹時インスリンは末梢インスリン感受性の個々の評価に適した手段ではない、しかし代償性高インスリン血症や肝インスリン代謝に関する情報を提供する可能性はある。研究対象によって、空腹時インスリンは小児のインスリン抵抗性と必ずしもよく相関しない¹⁰⁾、空腹時インスリンの遺伝性とインスリン抵抗性の間に相異が存在する¹¹⁾。多くの研究では空腹時インスリン単独または空腹時ブドウ糖濃度と組み合わせてインスリン抵抗性の代用としているが、直接測定の前代わりとしては劣るものであり、正確さに限界がある。インスリン抵抗性指標としての空腹時インスリンは小児の大集団および/またはよく定義されたコホートの疫学研究には適応できる。

測定方法

6. 正常血糖高インスリンクランプはインスリン感受性測定のための“ゴールドスタンダード”である；頻回採血ブドウ糖静注負荷試験 frequently sampled iv glucose tolerance test (FSIVGTT) および定常血漿ブドウ糖 steady-state plasma glucose (SSPG) 法も有用である (LOE 成人において A, 小児において C)

正常血糖高インスリンクランプ、モデルを用いた FSIVGTT および SSPG は一般にインスリン感受性測定に有用で信頼できるとされている。しかしながら、これらの方法のそれぞれは時間がかかり、静注と頻回採血を必要とし、参加者に負担がかかり、コスト高で研究目的である。

より簡便法、たとえば経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)におけるインスリン測定など、は採血回数が少ない利点がある。成人の研究では OGTT と正常血糖高インスリンクランプでの高い相関が報告されている¹²⁾。小児での OGTT の検討は十分でない。8~18 歳の 38 人の検討では OGTT(全身インスリン感受性指標)と正常血糖高インスリンクランプとの相関は 0.78 であった¹³⁾。

7. 恒常性モデル評価 the homeostasis model assessment (HOMA) および量的インスリン感受性チェック指標 the quantitative insulin-sensitivity check index は正常血糖小児での空腹時インスリン以上の利点はない (LOE 成人において A, 小児において B)

インスリン感受性の測定をさらに単純化する試みの中で、単一同時に採取された血糖とインスリンを使う幾つかの方法が発展している。これらの各々はインスリンとブドウ糖の分泌およびクリアランスにおける個人変動を調整するための数学モデルを用いている。これらの方法の目的は空腹時インスリン単独より空腹時ブドウ糖を追加することにより正確さを改善することにあつたのだが、これらの結果は空腹時インスリンと同様であることが合意されている。たとえば小児の代用測定として最も広く使われている HOMA は空腹時インスリンと高い相関 ($r \geq 0.95$) を示し¹⁰⁾成人も同様である。これらの高い相関は肥満および耐糖能異常小児の間でさえ空腹時ブドウ糖が狭い範囲にあることに起因する¹⁴⁾¹⁵⁾。一方小児の空腹時インスリンは 53 倍の変動がある¹⁰⁾。

8. 空腹時インスリンは個々の小児において全身インスリン感受性の測定として不十分である (LOE A)

インスリン感受性の測定として空腹時インスリンの正確さは正常血糖高インスリンクランプ、FSIVGTT または SSPG との相関評価がなされており、残念ながら低いことが判った¹⁶⁾。(コンセンサスが得られる 50 名以上参加した)小中学校および高校年齢の小児によるコホート研究では空腹時インスリンとクランプ法とで 0.42~0.91 の相関が¹⁰⁾¹⁷⁾、空腹時インスリンと FSIVGTT の間で 0.18~0.8 の相関^{18)~21)}と報告されている。現在での最も大きなコホートの報告では、空腹時インスリンとクランプ法は平均年齢 13 歳 (N=323) で 0.42 そして平均年齢 15 歳 (N=300) で 0.29 であり、痩せの小児より肥満小児でわずかに相関が高かった¹⁰⁾。これらの研究から空腹時インスリンは個々の小児において全身インスリン感受性の測定として劣り、日常臨床での臨床判定に用いるべきでない。

空腹時インスリンは代用指標として不十分であるが、有病率、介入および予防に関係するデータの多くはこれまたは他の代用指標に基づいており、それらの研究からの結果の正確性には疑問が生じる。

スクリーニング法

9. 現在のスクリーニング基準及び方法では、肥満小児を含み、小児のインスリン抵抗性スクリーニングは正当化されない (LOE A)

インスリン抵抗性の有病率は不明である、しかしインスリン抵抗性の肥満小児が有意に大きな心血管リスクプロファイルを持っていることは明確であり、小児のインスリン抵抗性は将来の心血管リスクを予測すると思われる²¹⁾。このことはスクリーニングがリスクのある小児の同定に効果があることを示唆するが、どんなスクリーニングプログラムでも鍵となる課題は正確性、信頼性、再現性、そして容易に利用できる測定法があるかである。数回のサンプルを必要とする時間のかかる方法は個々の検査において複雑で、時間、費用のために実際のでない。臨床現場では、空腹時インスリンはインスリン感受性について信頼できる方法でない、そして同一検体の一部を違う検査室で測定するとまちまちの結果となる²²⁾。均一の信頼できるインスリン測定が使えたとしても、性、民族、思春期段階で別の基準を作っていく必要がある。それ故、インスリン抵抗性のスクリーニングは肥満を含む小児の臨床現場では正当化されない。単に肥満の存在で減量への介入をすれば、結果インスリンレベルの測定を必要なしにインスリン感受性は改善する。

小児インスリン抵抗性のリスクファクターの評価

10. 小児のインスリン抵抗性に関連する2つの最も重要な生物学的条件は民族と思春期である (LOE A)

様々な方法を使っての研究からアフリカ系アメリカ、ヒスパニック、ピマインディアン、そしてアジアの小児はコーカサス系小児にくらべインスリン感受性が低いことが示される^{25)~27)}。少数民族のインスリン抵抗性はインスリン刺激ブドウ糖取り込み低下を示し、同時に高インスリン血症、 β 細胞からのインスリン分泌増加の証拠、とインスリンクリアランスの低下を伴っている^{25)~27)}。

思春期ではインスリン感受性は $\sim 25\sim 50\%$ 低下し、思春期が完成すると回復する⁸⁾。思春期での代償性インスリン分泌増加はアフリカ系アメリカおよびヒスパニックの青年では鈍い可能性があり、思春期ごろにT2Dのリスクが高くなる。

11. 肥満、特に腹部内臓脂肪の増加、そして非アルコール脂肪肝 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) は小児のインスリン抵抗性に関連する (LOE A)

肥満はインスリン抵抗性の最も有病率の高い病態生理学的原因である。インスリン感受性は体格指数(BMI)や体脂肪率と逆相関し、肥満青年は正常体重者よりインスリン感受性は低い³⁰⁾³¹⁾。全体脂肪とインスリン抵抗性との関係と独立して、肥満青年の腹部内臓脂肪組織の増加はインスリン感受性低下と急性インスリン反応高値に関連する²³⁾。肥満青年の筋細胞内脂肪などの異所性脂肪沈着は末梢インスリン感受性低下にも関連している³²⁾。

クランプ法を使った研究でNAFLDが肝および末梢インスリン抵抗性に関連することが示されている³³⁾。インスリン感受性とNAFLDの関係は一部は腹部脂肪の内容によると思われる³⁴⁾。

栄養や身体活動などのライフスタイルの要因とインスリン感受性の関係は小児ではよく判っていない。

食事栄養素より、肥満を導くカロリー摂取過多がインスリン抵抗性や高インスリン血症と関連する。限定的な横断研究では食事飽和脂肪酸や砂糖甘味飲料がインスリン感受性や分泌の変容と関連する可能性がある³⁵⁾。

身体活動のインスリン感受性への影響は、体重や脂肪の変化と独立して、議論が残る。

12. 多嚢胞卵巣症候群 Polycystic ovary syndrome (PCOS) は、体重とは独立して、小児でのインスリン抵抗性が特徴である (LOE B)

PCOSの思春期女子は耐糖能異常 impaired glucose tolerance (IGT) やT2Dのリスクが増える重篤なインスリン抵抗性を持つ可能性があり、痩せの場合より肥満でインスリン感受性の異常がより明確である³⁶⁾³⁷⁾。幾つかの民族では早発恥毛の少女は、PCOSの潜在的な前駆段階であり、インスリンレベルの増加があり、高インスリン血症と副腎および/または卵巣アンドロゲンとの因果関係が仮説となっている³⁸⁾³⁹⁾。し

かしながら、正常少女対象研究では急速な体重増加が副腎アンドロゲン増加や体脂肪増加と関連すると示され、高インスリン血症は月経早発と関係したとしている⁴⁰⁾。このように、早発恥毛を伴う高インスリンレベルと続発する PCOS との関連は少なくとも一部は肥満によって助長される可能性がある。

13. 遺伝および継承性は小児インスリン抵抗性に役割を演じている (LOE B)

成人双生児の研究においてインスリン感受性および分泌の変動の約半分は遺伝的要因に起因している⁴¹⁾⁴²⁾。T2D の家族歴を持つ健康小児はインスリン抵抗性があり、インスリン感受性と分泌の間のバランスに異常がある⁴³⁾⁴⁴⁾。最近、頻度の多い遺伝変異についてインスリン感受性の継承要素の同定が進んでいる⁴⁵⁾。PPAR- γ における T2D の防御変異である Prol2Ala はコーカシアン小児ではよりインスリン感受性が高いことと関連している⁴⁶⁾。

14. コントロールの悪い母体糖尿病への胎内暴露は小児の肥満、インスリン抵抗性、および IGT のリスクを増す (LOE B)

疫学および臨床研究から妊娠前糖尿病 (DM) または妊娠糖尿病 gestational DM (GDM) を持った母親の子供は肥満および糖代謝異常のリスクが増すことが判っている⁴⁷⁾。出生時小さいまたは妊娠週数に比べ大きいことは独立して小児肥満のリスク増大に関連する (そして恐らく糖代謝異常もおこる)⁴⁸⁾、また肥満および IGT/糖尿病のリスクは DM または GDM を持った母親の正常体重の子においても高い⁴⁹⁾。GDM を持った母親の乳児は正常耐糖能を持った母親の乳児より体脂肪は多い⁵⁰⁾、しかしこれらの余分な脂肪が将来の肥満またはインスリン抵抗性のリスクファクターであるかはよく分かっていない。

妊娠中の母親の高いブドウ糖レベルは、GDM の診断基準に合うか合わないかは別にして、子の将来の小児肥満およびインスリン抵抗性のリスクとなるのかもしれない。

15. 出生後および小児期の体重増加は正常出生時体重および small-for-gestational-age (SGA) の子どもにおいてインスリン抵抗性のリスクを増す (LOE B)

出生後の急速な体重増加は小児及び成人においてインスリン抵抗性や脂肪の増大のリスクと関連する^{52)~56)}。そして成人でのインスリン抵抗性に関する転帰を予測する⁵⁷⁾⁵⁸⁾。しかしながら、将来のインスリン抵抗性に関する急速な体重増加の時期については論争が残っており、いくつかの研究では乳児早期 (0~6 か月) としており、別の研究では 2~11 歳としている^{54)~56)}。SGA 乳児と肥満、インスリン抵抗性、T2D のリスク増大との関連は乳児期早期の体脂肪率の増加を伴う体重増加で増悪する⁵²⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾。

早期産児はインスリン感受性が低下しており、それが成人まで持続して躯幹肥満に関連する⁶¹⁾。

小児インスリン抵抗性の帰結

16. インスリン抵抗性は小児の糖尿病前症および T2D のリスクファクターである (LOE B)

インスリン抵抗性および β 細胞機能不全は若年者 T2D の病因の 2 大要因である⁶²⁾。限定的で論議の残る横断的データであるが、IGT の若年者は正常耐糖能の同等の肥満若年者と比べるとインスリン分泌不全があることはよく認識されている^{63)~65)}。幾つかの研究では、これは同程度のインスリン感受性によるものであるが⁶³⁾⁶⁵⁾、他の研究では IGT の肥満青年では正常耐糖能で同程度の脂肪を持つ青年に比べインスリン抵抗性であった³²⁾⁶⁶⁾。しかしながら、インスリン抵抗性が IGT および T2D への進展を予測するかについての縦断的データはほとんどない。最近の縦断的研究では IGT へ進展している肥満青年は元来 β 細胞機能不全を呈しており、インスリン感受性の低下の進行で増悪する⁶⁷⁾。

17. インスリン抵抗性はメタボリックシンドロームおよび心代謝リスク因子と関連する (LOE A)

使用するメタボリックシンドロームの定義にかかわらず、インスリン抵抗性と高インスリンレベルは様々な民族グループにおいて、メタボリックシンドロームと関連する心代謝リスクの集積と関連する⁷⁾⁶⁸⁾⁶⁹⁾。

小児におけるインスリン感受性とそのアテローム硬化異常への関係を直接生体測定した研究はない。極めて限られた観察では、若年者でHOMAと動脈硬化および空腹時インスリンレベルとの関連を示唆している⁷⁰⁾。しかしながら、血管平滑筋の早期異常におけるインスリン抵抗性の役割は、最もインスリン抵抗性の強い若年者において内皮機能の循環バイオマーカー(細胞内接着分子およびE-セレクトイン)が最も高く、一方抗アテローム原性アディポサイトカインであるアディポネクチンは最も低い、という観察に基づいて提唱されている⁷¹⁾。

治療

18. 食事および体重減少薬は体重減少及び他のメカニズムを介して青年のインスリン感受性を改善する (LOE B)

食事脂肪摂取はインスリン感受性に影響し、脂肪摂取減少がインスリン感受性増加というよりむしろ脂肪摂取増加がインスリン感受性低下となるというのが最も一貫した効果である³⁵⁾⁷²⁾。しかしながら、インスリン感受性における脂肪の質についての一貫した効果は41の成人研究で見いだせなかった、多くは解釈を限定する研究デザイン不備による⁷³⁾。

全穀粒または食事性繊維の高摂取はインスリン感受性および体重減少と関連し、低摂取は低インスリン感受性に関連する、青年における質問研究および成人における前方視的交叉研究に基づいている⁷⁴⁾。

青年の低グライセミックロード食事におけるインスリン感受性改善については成人におけるより多数の研究と相反しており、成人では一貫した効果はみられていない^{75)~77)}。

低グライセミックロードと低炭水化物食の類似性はあるが、低炭水化物食が小児におけるインスリン感受性に影響するとする評価している研究はない。高繊維または低炭水化物食を摂取した青年において、体重減少がインスリン感受性改善とともに観察された^{74)~77)}。インスリン感受性の改善が体重減少によるのか、食事によるのか、その両方によるのかは明らかでない。

小児における低カロリー食のインスリン感受性への効果を検討した研究はほとんどない；しかしながら成人研究では様々な程度の体重減少およびインスリン感受性の改善がみられる。

体重減少薬 sibutramin および orlistat は小児および青年において約0.6SDの体重減少を伴うインスリン感受性改善を示した^{78)~80)}。

19. 運動およびフィットネスはインスリン感受性を体重減少および体重減少とは独立したメカニズムを介して改善する (LOE A)

インスリン感受性における運動の効果と作用機序を特異的に検討した研究はほとんどない。

運動指導を含む生活習慣プログラムは体重減が明らかになる前の2週間の速さで空腹時インスリンを改善する可能性がある⁸¹⁾⁸²⁾。さらに、生活習慣介入は体重変化なしに体組成を改善した⁸³⁾。肥満青年においてフィットネスはインスリン感受性改善についてむしろ体格指数減少より重要な役割がある可能性がある⁸⁴⁾。

運動の単一期間でのインスリン感受性への効果を、トレーニング療法によって対比した適切な研究はない。有酸素運動および有酸素とレジスタンストレーニングの混合処方によってインスリン感受性は改善するようである⁸⁵⁾⁸⁶⁾。しかしながら、運動の至適形式についての十分なエビデンスはない。運動強度がインスリン感受性に相関するとは示されていない。運動中止後、改善したインスリン感受性は運動前のレベルに戻り、より強いインスリン抵抗性へのリバウンド現象さえもあり得る⁸²⁾。

20. 多項目生活習慣介入は青年において個々項目介入よりインスリン感受性を改善する (LOE B)

栄養、運動および行動変容を合わせてインスリン感受性への効果は単一項目のみの場合より利益性があり持続するという限定的なデータがある⁸⁷⁾。肥満青年女子における短期の生活習慣と運動介入についてのランダム研究では介入なしに比べてインスリン感受性は改善した⁸⁸⁾。

21. 青年においてメトホルミンはインスリン感受性を改善する (LOE B)

メトホルミンは T2D の青年および PCOS の女子においてインスリン感受性を改善することが示されており、これらの疾患において治療手段としてメトホルミンを考慮することは正当化される⁸⁹⁾⁹⁰⁾。インスリン治療中のインスリン抵抗性 T2D においてメトホルミンのインスリン感受性への影響については論争がある⁹¹⁾。

小児の T2D の管理においてメトホルミンの安全性及び効果はインスリン感受性改善への賛成要因として血糖コントロールを使って確かめられた⁹²⁾。しかしながら、他の報告では生活習慣および食事療法がこれらの患者においてメトホルミンと少なくとも同様に効果がある可能性を強調している⁹¹⁾。

メトホルミンは IGT の肥満 PCOS 女子においてインスリン感受性改善に効果があることが示されている⁹⁰⁾、しかし IGT のない肥満 PCOS 女子には効果なかった⁹⁰⁾。PCOS の非肥満 10 歳代女子では、フルタミド flutamide-メトホルミン併用療法がインスリン感受性を改善した⁹⁷⁾。フルタミドおよびメトホルミンの両方がインスリン感受性のパラメーターへの最大の効果を得るのにまた体組成を改善するのに必要とされたようである⁹⁸⁾。

しかしながら、メトホルミンはインスリン抵抗性小児への使用は承認されていないことは強調すべきである；それ故に、適切な、よくデザインされた、比較対照試験が必要である。

予防

22. 母体肥満、妊娠糖尿病、妊娠中の喫煙、および母体の栄養不良は小児の肥満およびインスリン抵抗性の軽減への目標課題とすべきである (LOE A)

胎児成長に影響するすべての要因は予防目的への潜在的候補である。

これらの中で最も日常的で重要なリスクファクターは母体肥満、妊娠糖尿病、母体栄養不良と妊娠中の喫煙である^{99)~102)}。

23. 母乳栄養は将来の肥満およびインスリン抵抗性の有病率減少の寄与因子として公衆衛生事業を介して促進すべきである。加えて、離乳期からの食事指導は長期のインスリン抵抗性予防に可能性がある (LOE B)

母乳栄養とインスリン抵抗性の直接の関連についての特異的データはない、しかし肥満とインスリン感受性との関連を考えると、母乳栄養は促進すべきである¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾。

肥満とインスリン抵抗性の強い関連のために、肥満予防に使われる食事介入の影響はインスリン抵抗性への効果として検証されている¹⁰⁴⁾。飽和脂肪酸摂取の増加は小児のインスリン感受性低下に関連する³⁵⁾。健康的な低飽和脂肪酸およびコレステロール食は、7 か月乳児で始めて、9 歳時のインスリン抵抗性への抑制効果を示した¹⁰⁵⁾。

24. 過剰な体重増加を予防のための介入プログラムのもとでの肥満リスクのある乳児および学童前小児の同定は進められ評価されるべきである。インスリン感受性増加の手段としての身体活動への介入は重要な項目である (LOE B)

早期産の若年成人は対照者に比べインスリン感受性は低く、小児期の体重増加速度は成人期のインスリン感受性低下に関連する⁹³⁾。脂肪反跳増加 adiposity rebound は肥満進展及びその合併症のリスクの感度の高い指標であり、それゆえに予防すべきである⁵³⁾⁹⁴⁾。

空腹時インスリンやインスリン抵抗性のための HOMA などの代用指標による身体活動の利益効果についてのデータに基づく⁸⁵⁾⁹⁵⁾、身体活動は促進すべきであり、インスリン感受性の最新測定法を用いた更なる研究によってこれらの効果を証明していく必要がある。

結論

このコンセンサスは小児のインスリン抵抗性を定義する明確な基準の欠如に注目しており、空腹時イン

スリンなど代用法はインスリン感受性の推定には不十分である。現行のスクリーニング基準や方法に基づいては、例えば肥満であっても、小児インスリン抵抗性のスクリーニングを正当化できない。しかしながら、予防戦略は生涯の早期に始められるべきであり、治療に関しては生活習慣介入がふくまれるべきである。一方メトホルミンは選ばれた症例に限るべきである。今後の研究は以下の評価を目的とすべきである：インスリン感受性を最も良く測定する方法；インスリン抵抗性の最も強力な代用バイオマーカーの同定；そしてインスリン抵抗性の予防および治療における生活習慣介入および薬物療法の両方の役割の可能性である。

協議会参加者

1. Shin Amemiya, Department of Pediatrics, Saitama Medical University, Saitama, Japan. 2. Silva Arslanian, Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania. 3. Gerald Berenson, Tulane Center for Cardiovascular Health, New Orleans, Louisiana. 4. Sonia Caprio, Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. 5. Marie-Aline Charles, INSERM, U780, IFR69, Villejuif and University Paris-Sud, Orsay, France. 6. Francesco Chiarelli, Department of Pediatrics, University of Chieti, Chieti, Italy. 7. Stephen Cook, Department of Pediatrics, Division of General Pediatrics, and Strong Children's Research Center, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York. 8. Wayne Cutfield, Liggins Institute, University of Auckland, Auckland, New Zealand. 9. Elizabeth Davis, Department of Endocrinology and Diabetes, Princess Margaret Hospital for Children, Perth, Western Australia, Australia. 10. Larry Dolan, Department of Pediatrics, University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio. 11. Céline Druet, INSERM, Unité 690, Hôpital Robert Debré, Paris, France. 12. David Dunger, Department of Pediatrics, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom. 13. Anne Fagot-Campagna, Institut de Veille Sanitaire, Département des Maladies Chroniques et Traumatismes, Saint Maurice, France. 14. Carl-Erik Flodmark, Department of Pediatrics, Childhood Obesity Unit, University Hospital, Malmö, Sweden. 15. Earl Ford, Division of Adult and Community Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia. 16. Jean-François Gautier, Department of Diabetes and Endocrinology, Saint-Louis University Hospital, AP-HP, and INSERM, Paris, France. 17. Elizabeth Goodman, Center for Child and Adolescent Health Policy, MassGeneral Hospital for Children, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. 18. Michael Goran, Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California. 19. Morey Haymond, Department of Pediatrics, Division of Diabetes and Endocrinology, Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, Texas. 20. Paul Hofman, Liggins Institute, University of Auckland, Auckland, New Zealand. 21. Anita Hokken-Koelega, Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Sophia Children's Hospital, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. 22. Lourdes Ibanez, Endocrinology Unit, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, 08950 Esplugues, Barcelona, Spain. 23. SoJung Lee, Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania. 24. Claire Levy-Marchal, INSERM, Unité 690, Hôpital Robert Debré, Paris, France. 25. Claudio Maffei, Regional Center for Juvenile Diabetes, University of Verona, Verona, Italy. 26. M. Loredana Marcovecchio, Department of Pediatrics, University of Chieti, Chieti, Italy. 27. Veronica Mericq, Institute of Maternal and Child Research, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile. 28. Boyd Metzger, Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois. 29. Svante Norgren, Department of Pediatric Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. 30. Ken Ong, Medical Research Council Epidemiology Unit, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom. 31. David Pettitt, Sansum Diabetes Research Institute, Santa Barbara, California. 32. Mary Rudolf, University of Leeds and Leeds PCT, Leeds, United Kingdom. 33. Jeffrey Schwimmer, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Pediatrics, University of California, San Diego School of Medicine, San Diego, California. 34. Alan Sinaiko, Department of Pediatrics, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota. 35. Julia Steinberger, Department of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota. 36. Ram Weiss, Department of Human Metabolism and Nutrition, Braun School of Public Health, Hebrew University School of Medicine, Jerusalem, Israel. 37. Chittaranjan ajnik, Diabetes Unit, KEM Hospital, Pune, India.

謝辞

連絡および別刷りの要望は：Prof. Francesco Chiarelli, M.D., Ph. D., Department of Pediatrics, University of Chieti, Via dei Vestini, 5, Chieti 66013, Italy. E-mail : chiarelli@unich.it.

会議は一部 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (France) and Ipsen (France) からの教育グラントによった。

利益相反：著者たちにはない

翻訳責任：雨宮 伸

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

埼玉医科大学小児科

e-mail : shin-a@saitama-med.ac.jp

文 献

- 1) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ; 37 : 1595—1607.
- 2) Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 2526—2539.
- 3) American Diabetes Association. Clinical practice recommendation. *Diabetes Care* 2006 ; 26 : s1—s2.
- 4) DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus : a balanced overview. *Diabetologia* 1992 ; 35 : 389—397.
- 5) Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997 ; 100 : 1166—1173.
- 6) Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 64 : 1169—1173.
- 7) Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, Tracy R, Jacobs Jr DR. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005 ; 111 : 1985—1991.
- 8) Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001 ; 50 : 2444—2450.
- 9) Ferrannini E, Galvan AQ, Gastaldelli A, Camastra S, Sironi AM, Toschi E, Baldi S, Frascerra S, Monzani F, Antonelli A, Nannipieri M, Mari A, Seghieri G, Natali A. Insulin : new roles for an ancient hormone. *Eur J Clin Invest* 1999 ; 29 : 842—852.
- 10) Schwartz B, Jacobs Jr DR, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children : comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 783—788.
- 11) Rasmussen-Torvik LJ, Pankow JS, Jacobs DR, Steffen LM, Moran AM, Steinberger J, Sinaiko AR. Heritability and genetic correlations of insulin sensitivity measured by the euglycaemic clamp. *Diabet Med* 2007 ; 24 : 1286—1289.
- 12) Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haefen T, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 295—301.
- 13) Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, Tamborlane WV, Caprio S. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 1096—1101.
- 14) Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2362—2374.
- 15) Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 802—810.
- 16) Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998 ; 16 : 895—906.
- 17) Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004 ; 144 : 47—55.
- 18) Cutfield WS, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA. The modified minimal model : application to measurement of insulin sensitivity in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 1644—1650.
- 19) Huang TT, Johnson MS, Goran MI. Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropometry and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 1203—1210.
- 20) Brandou F, Brun JF, Mercier J. Limited accuracy of surrogates of insulin resistance during puberty in obese and lean children at risk for altered glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 761—767.

- 21) Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Hong CP, Prineas RJ, Jacobs Jr DR. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension* 2006 ; 48 : 730—736.
- 22) Marcovina S, Bowsher RR, Miller WG, Staten M, Myers G, Caudill SP, Campbell SE, Steffes MW. Standardization of insulin immunoassays : report of the American Diabetes Association Workgroup. *Clin Chem* 2007 ; 53 : 711—716.
- 23) Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents : race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 2534—2540.
- 24) Uwaifo GI, Nguyen TT, Keil MF, Russell DL, Nicholson JC, Bonat SH, McDuffie JR, Phd, Yanovski JA. Differences in insulin secretion and sensitivity of Caucasian and African American prepubertal children. *J Pediatr* 2002 ; 140 : 673—680.
- 25) Goran MI, Bergman RN, Cruz ML, Watanabe R. Insulin resistance and associated compensatory responses in African-American and Hispanic children. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 2184—2190.
- 26) Arslanian SA, Saad R, Lewy V, Danadian K, Janosky J. Hyperinsulinemia in African-American children : decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity. *Diabetes* 2002 ; 51 : 3014—3019.
- 27) Whincup PH, Gilg JA, Papacosta O, Seymour C, Miller GJ, Alberti KG, Cook DG. Early evidence of ethnic differences in cardiovascular risk : cross sectional comparison of British South Asian and white children. *BMJ* 2002 ; 324 : 635.
- 28) Goran MI, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Davis JN, Cruz ML. Deterioration of insulin sensitivity and β -cell function in overweight Hispanic children during pubertal transition : a longitudinal assessment. *Int J Pediatr Obes* 2006 ; 1 : 139—145.
- 29) Saad RJ, Danadian K, Lewy V, Arslanian SA. Insulin resistance of puberty in African-American children : lack of a compensatory increase in insulin secretion. *Pediatr Diabetes* 2002 ; 3 : 4—9.
- 30) Arslanian S, Suprasongsin C. Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood : is “syndrome X” present? *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1058—1062.
- 31) Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1599—1604.
- 32) Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, Boselli L, Barbetta G, Allen K, Rife F, Savoye M, Dziura J, Sherwin R, Shulman GI, Caprio S. Prediabetes in obese youth : a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003 ; 362 : 951—957.
- 33) Deivanayagam S, Mohammed BS, Vitola BE, Naguib GH, Keshen TH, Kirk EP, Klein S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hepatic and skeletal muscle insulin resistance in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88 : 257—262.
- 34) Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, Lattuada G, De Cobelli F, Canu T, Esposito A, Scifo P, Ntali G, Costantino F, Bosio L, Ragona F, Del Maschio A, Chiumello G, Luzi L. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006 ; 291 : E697—E703.
- 35) Weigensberg MJ, Ball GD, Shaibi GQ, Cruz ML, Gower BA, Goran MI. Dietary fat intake and insulin resistance in black and white children. *Obes Res* 2005 ; 13 : 1630—1637.
- 36) Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome : roles of insulin resistance and β -cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 66—71.
- 37) Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, Levine LS, Oberfield SE. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS) : comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 4682—4688.
- 38) Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls : relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 3558—3562.
- 39) Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Riqué S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 2283—2288.
- 40) Remsberg KE, Demerath EW, Schubert CM, Chumlea WC, Sun SS, Siervogel RM. Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls : the Fels Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 2718—2724.
- 41) Souren NY, Paulussen AD, Loos RJ, Gielen M, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R, Zeegers MP. Anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism in the East Flanders Prospective Twin Survey : heritabilities. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 2107—2116.
- 42) Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A. Heritability of insulin secretion, peripheral and

- hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes* 2005 ; 54 : 275—283.
- 43) 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 : 115—119.
 - 44) Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, Ball GD, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Cruz ML. Impaired glucose tolerance and reduced β -cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 207—212.
 - 45) Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, Berndt SI, Elliott AL, Jackson AU, Lamina C, Lettre G, Lim N, Lyon HN, McCarroll SA, Papadakis K, Qi L, Randall JC, Roccascocca RM, Sanna S, Scheet P, Weedon MN, Wheeler E, Zhao JH, Jacobs LC, Prokopenko I, Soranzo N, Tanaka T, Timpson NJ, Almgren P, Bennett A, Bergman RN, Bingham SA, Bonnycastle LL, Brown M, Burtt NP, Chines P, Coin L, Collins FS, Connell JM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 25—34.
 - 46) Buzzetti R, Petrone A, Caiazzo AM, Alemanno I, Zavarella S, Capizzi M, Mein CA, Osborn JA, Vania A, di Mario U. PPAR- β 2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity in childhood obesity. *Pediatr Res* 2005 ; 57 : 138—140.
 - 47) Plagemann A, Kohlhoff R, Harder T, Rohde W, Dörner G. Overweight, obesity and impaired glucose tolerance in children of mothers with diabetes during pregnancy. *Diabetes Nutr Metab* 1997 ; 10 : 116—119.
 - 48) Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood : association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005 ; 115 : e290—e296.
 - 49) Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995 ; 18 : 611—617.
 - 50) Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity : a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 189 : 1698—1704.
 - 51) Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting : the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2287—2292.
 - 52) Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Peña V, Avila A, Salazar T, Soto N, Iñiguez G, Dunger DB. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 2609—2614.
 - 53) Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, Frölich M, Hille ET, Romijn JA, Wit JM. Preterm birth and later insulin resistance : effects of birth weight and postnatal growth in a population based longitudinal study from birth into adult life. *Diabetologia* 2006 ; 49 : 478—485.
 - 54) Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs Jr DR, Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation* 1999 ; 99 : 1471—1476.
 - 55) Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003 ; 46 : 190—194.
 - 56) Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN, Ness AR, Dunger DB. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-1 levels. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 1064—1070.
 - 57) Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA* 2009 ; 301 : 2234—2242.
 - 58) Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007 ; 261 : 412—417.
 - 59) Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 1401—1406.
 - 60) Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in smallfor-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 2153—2158.
 - 61) Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, Cutfield WS. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2179—2186.
 - 62) Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes : insulin resistance, β -cell failure, or both? *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 638—644.
 - 63) Bacha F, Gungor N, Lee S, Arslanian SA. In vivo insulin sensitivity and secretion in obese youth : what are the differences between normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 100—105.
 - 64) Weiss R, Caprio S, Trombetta M, Taksali SE, Tamborlane WV, Bonadonna R. β -Cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth. *Diabetes* 2005 ; 54 : 1735—1743.

- 65) Weigensberg MJ, Ball GD, Shaibi GQ, Cruz ML, Goran MI. Decreased β -cell function in overweight Latino children with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2519—2524.
- 66) Cali AM, Bonadonna RC, Trombetta M, Weiss R, Caprio S. Metabolic abnormalities underlying the different prediabetic phenotypes in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 1767—1773.
- 67) Cali AM, Man CD, Cobelli C, Dziura J, Seyal A, Shaw M, Allen K, Chen S, Caprio S. Primary defects in β -cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 456—461.
- 68) Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome : relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr* 2008 ; 152 : 177—184.
- 69) Ramachandran A, Snehalatha C, Yamuna A, Murugesan N, Narayan KM. Insulin resistance and clustering of cardiometabolic risk factors in urban teenagers in southern India. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1828—1833.
- 70) Gungor N, Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Janosky J, Arslanian S. Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1219—1221.
- 71) Lee S, Gungor N, Bacha F, Arslanian S. Insulin resistance : link J Clin Endocrinol Metab, December 2010, 95(12) : jcem. endojournals. org 9 to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2091—2097.
- 72) Sunehag AL, Toffolo G, Treuth MS, Butte NF, Cobelli C, Bier DM, Haymond MW. Effects of dietary macronutrient content on glucose metabolism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 5168—5178.
- 73) Galgani JE, Uauy RD, Aguirre CA, Diaz EO. Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *Br J Nutr* 2008 ; 100 : 471—479.
- 74) Steffen LM, Jacobs Jr DR, Murtaugh MA, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Whole grain intake is associated with lower body mass and greater insulin sensitivity among adolescents. *Am J Epidemiol* 2003 ; 158 : 243—250.
- 75) Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients : a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 86 : 107—115.
- 76) Ebbeling CB, Leidig MM, Sinclair KB, Hangen JP, Ludwig DS. A reduced-glycemic load diet in the treatment of adolescent obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003 ; 157 : 773—779.
- 77) Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; CD005105.
- 78) Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 ; 289 : 1805—1812.
- 79) McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, Sebring NG, Fallon EM, Hubbard VS, Yanovski JA. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions. *Obes Res* 2002 ; 10 : 642—650.
- 80) McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, Sebring NG, Fallon EM, Frazer TE, Van Hubbard S, Yanovski JA. Efficacy of orlistat as an adjunct to behavioral treatment in overweight African American and Caucasian adolescents with obesity-related co-morbid conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004 ; 17 : 307—319.
- 81) Carrel AL, Clark RR, Peterson SE, Nemeth BA, Sullivan J, Allen DB. Improvement of fitness, body composition, and insulin sensitivity in overweight children in a school-based exercise program : a randomized, controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005 ; 159 : 963—968.
- 82) Ferguson MA, Gutin B, Le NA, Karp W, Litaker M, Humphries M, Okuyama T, Riggs S, Owens S. Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999 ; 23 : 889—895.
- 83) Balagopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts WL, Bayne E, Gidding S. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity : a randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr* 2005 ; 146 : 342—348.
- 84) Allen DB, Nemeth BA, Clark RR, Peterson SE, Eickhoff J, Carrel AL. Fitness is a stronger predictor of fasting insulin level than fatness in overweight male middle-school children. *J Pediatr* 2007 ; 150 : 383—387.
- 85) Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafilopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, Chrousos GP, Sidossis LS. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism* 2005 ; 54 : 1472—1479.
- 86) Bell LM, Watts K, Siafarikas A, Thompson A, Ratnam N, Bulsara M, Finn J, O'Driscoll G, Green DJ, Jones TW, Davis EA. Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 4230—4235.
- 87) Savoye M, Shaw M, Dziura J, Tamborlane WV, Rose P, Guandalini C, Goldberg-Gell R, Burgert TS, Cali AM, Weiss R, Caprio S. Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children : a randomized controlled trial. *JAMA* 2007 ; 297 : 2697—2704.
- 88) Park TG, Hong HR, Lee J, Kang HS. Lifestyle plus exercise intervention improves metabolic syndrome markers with-

- out change in adiponectin in obese girls. *Ann Nutr Metab* 2007 ; 51 : 197—203.
- 89) Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes : a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 89—94.
- 90) Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance : amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 1555—1559.
- 91) Gungor N, Arslanian S. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents : treatment implications. *TreatEndocrinol* 2002 ; 1 : 359—371.
- 92) Gottschalk M, Danne T, Vlajnic A, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 790—794.
- 93) Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics* 2008 ; 122 : 313—321.
- 94) Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, Biswas SK, Ramji S, Prabhakaran D, Reddy KS. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 865—875.
- 95) Jago R, Wedderkopp N, Kristensen PL, Møller NC, Andersen LB, Cooper AR, Froberg K. Six-year change in youth physical activity and effect on fasting insulin and HOMA-IR. *Am J Prev Med* 2008 ; 35 : 554—560.
- 96) Bridger T, MacDonald S, Baltzer F, Rodd C. Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006 ; 160 : 241—246.
- 97) Ibáñez L, Ong K, Ferrer A, Amin R, Dunger D, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 2600—2606.
- 98) Ibáñez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update* 2006 ; 12 : 243—252.
- 99) Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia* 1997 ; 40 : 1094—1100.
- 100) Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity : a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000 ; 49 : 2208—2211.
- 101) Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight : systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2008 ; 32 : 201—210.
- 102) Kinra S, Rameshwar Sarma KV, Ghafoorunissa, Mendu VV, Ravikumar R, Mohan V, Wilkinson IB, Cockcroft JR, Davey Smith G, Ben-Shlomo Y. Effect of integration of supplemental nutrition with public health programmes in pregnancy and early childhood on cardiovascular risk in rural Indian adolescents : long term follow-up of Hyderabad nutrition trial. *BMJ* 2008 ; 337 : a605.
- 103) Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight : a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005 ; 162 : 397—403.
- 104) Koletzko B, von Kries R, Closa R, Monasterolo RC, Escribano J, Subías JE, Scaglioni S, Giovannini M, Beyer J, Demmel-mair H, Anton B, Gruszfeld D, Dobrzanska A, Sengier A, Langhendries JP, Rolland Cachera MF, Grote V. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr* 2009 ; 89 : 1502S—1508S.
- 105) Kaitosaari T, Rönnemaa T, Viikari J, Raitakari O, Arffman M, Marniemi J, Kallio K, Pakkala K, Jokinen E, Simell O. Low saturated fat dietary counseling starting in infancy improves insulin sensitivity in 9-year-old healthy children : the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 781—785.