

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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。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<sup>18)</sup>。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<sup>20)</sup>。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<sup>19)</sup>。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

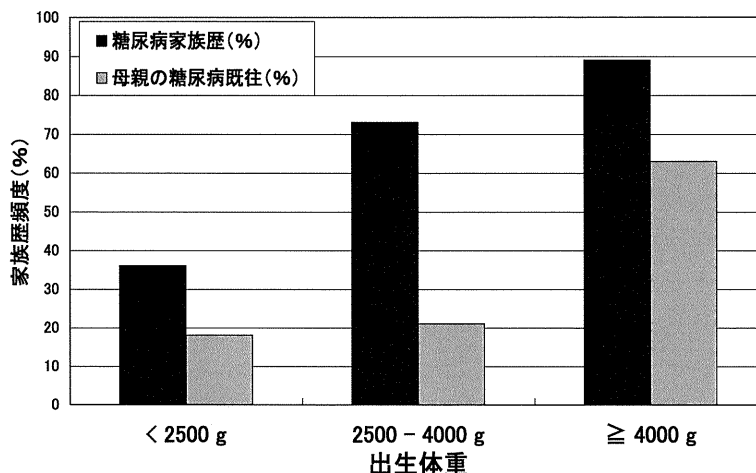


図 3-b 小児 2 型糖尿病患者における出生体重別の糖尿病家族歴の比較  
2,500g 未満の低出生時体重の既往のある 2 型糖尿病患者では 4,000g 以上の過出生時体重の既往群より糖尿病の家族歴も母親の糖尿病既往の割合は有意に低率であった。また、中間出生時体重群よりも糖尿病の家族歴が少なかった。文献 20) より作成

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關与する酵素なので、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 か月未満の新生児・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。そのためには、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<sup>19)</sup>。

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 Insti-  
tute (W.C.), University of Auckland, Auckland 1142, New Zealand ; Department of Pediatrics (A.S.), Uni-  
versity of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455 ; and Department of Pediatrics (M.L.M., F.C.), Univer-  
sity 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る。

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  
くと，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 syn-  
drome ; 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<sup>1)</sup>. 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<sup>2)</sup>. 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目指して, 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<sup>3)</sup>. 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<sup>4)</sup>.

### 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<sup>5)~7)</sup>. 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の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<sup>9)</sup>. 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<sup>10)</sup>、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<sup>11)</sup>。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るインスリン抵抗性の代用としているが、直接測定の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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。

**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<sup>10)</sup>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<sup>14)15)</sup>、一方小児の空腹時インスリンは 53 倍の変動がある<sup>10)</sup>。

**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<sup>16)</sup>。(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<sup>10)17)</sup>、空腹時インスリンと FSIVGTT の間で 0.18~0.8 の相関<sup>18)~21)</sup>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<sup>10)</sup>。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<sup>21)</sup>。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、費用のために实际的でない。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<sup>22)</sup>。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の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<sup>25)~27)</sup>。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<sup>25)~27)</sup>。

思春期ではインスリン感受性は~25~50%低下し、思春期が完成すると回復する<sup>8)</sup>。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<sup>30)31)</sup>。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<sup>23)</sup>。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<sup>32)</sup>。

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<sup>33)</sup>。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と思われる<sup>34)</sup>。

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<sup>35)</sup>。

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<sup>36)37)</sup>。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<sup>38)39)</sup>。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<sup>40)</sup>。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<sup>41)42)</sup>。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<sup>43)44)</sup>。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<sup>45)</sup>。PPAR- $\gamma$  における T2D の防御変異である Pro12Ala 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<sup>46)</sup>。

### 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<sup>47)</sup>。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)<sup>48)</sup>、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<sup>49)</sup>。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<sup>50)</sup>、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<sup>52)~56)</sup>そして成人でのインスリン抵抗性に関係する転帰を予測する<sup>57)58)</sup>。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<sup>54)~56)</sup>。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<sup>52)59)60)</sup>。

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<sup>61)</sup>。

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  $\beta$  細胞機能不全は若年者 T2D の病因の 2 大要因である<sup>62)</sup>。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<sup>63)~65)</sup>。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<sup>63)65)</sup>、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<sup>32)66)</sup>。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  $\beta$  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<sup>67)</sup>。

### 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<sup>7)68)69)</sup>。



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<sup>70)</sup>。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<sup>71)</sup>。

## 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<sup>35)72)</sup>。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<sup>73)</sup>。

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<sup>74)</sup>。

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<sup>75)~77)</sup>。

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<sup>74)~77)</sup>。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<sup>78)~80)</sup>。

### 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<sup>81)82)</sup>。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<sup>83)</sup>。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<sup>84)</sup>。

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<sup>85)86)</sup>。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<sup>82)</sup>。

### 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<sup>87)</sup>。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<sup>88)</sup>。

## 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<sup>89)90)</sup>。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<sup>91)</sup>。

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<sup>92)</sup>。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<sup>91)</sup>。

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<sup>90)</sup>、しかし IGT のない肥満 PCOS 女子には効果なかった<sup>96)</sup>。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<sup>97)</sup>。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<sup>98)</sup>。

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<sup>99)~102)</sup>。

## 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<sup>103)104)</sup>。

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<sup>104)</sup>。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<sup>35)</sup>。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<sup>105)</sup>。

## 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<sup>93)</sup>。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<sup>55)94)</sup>。

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<sup>85)95)</sup>、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 Maffeis, 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 Haeften 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 gluco-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  $\beta$ -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, Ragogna 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  $\beta$ -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 factorbinding 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  $\beta$ -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, Burt 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- $\beta$ 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-I 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,  $\beta$ -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.  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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, Díaz 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) Nassif 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, Vlainic 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.





# Wolfram 症候群

松永仁恵<sup>1)</sup>，谷澤幸生<sup>2)</sup>

1) 山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学分野

2) 山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学分野 教授

Wolfram 症候群は，1938年に，家族性の若年発症の糖尿病(diabetes mellitus)と視神経萎縮(optic atrophy)を合併する症候群として初めて報告された<sup>1)</sup>。その後，尿崩症(diabetes insipidus)や感音性難聴(deafness)を合併しやすいことが報告され，主要な4徴候(diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness)の頭文字をとってDIDMOAD syndromeとも呼ばれている。1998年にWolfram 症候群の原因遺伝子「WFS1 遺伝子」が同定され，各国における有病率や臨床的特徴が徐々に明らかになってきている。ここでは，Wolfram 症候群の臨床的特徴やWFS1 遺伝子について，これまでの報告，最近の知見を踏まえて解説する。

## Wolfram 症候群の診断

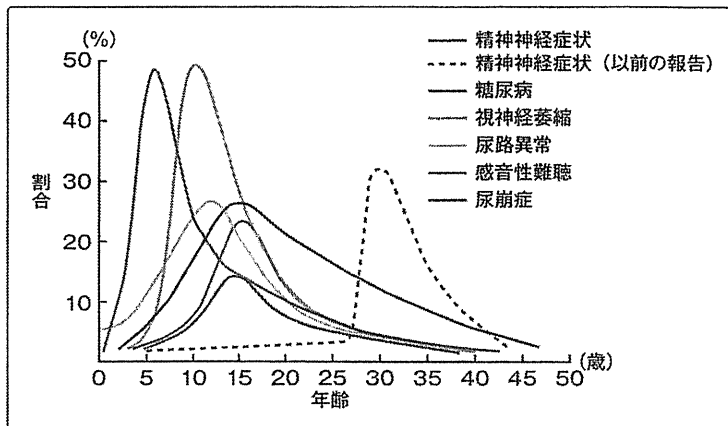
Wolfram 症候群 (WFS) は，常染色体性に劣性遺伝し，若年発症のインスリン依存性糖尿病と視神経萎縮を主徴とする。典型例では3～8歳で発症するインスリン分泌不全による糖尿病が初発症状となり，遅れて視神経萎縮，尿崩症，難聴など多彩な精神・神経症状をきたす。Wolfram 症候群を診断するためのminimal criteriaは若年発症の糖尿病と視神経萎縮の合併であり，現在のところは糖尿病と視神経萎縮をきたす他の疾患を除外し，遺伝子診断を組み合わせて診断している。

## Wolfram 症候群の臨床症状 (■●●●)

英国での調査によると，典型例では平均年齢6歳(生後3週～16歳)で糖尿病が発症する。Wolfram 症候群でみられる糖

尿病の原因は，インスリン分泌の低下によるものである。患者の剖検においては膵β細胞の選択的消失が報告されている<sup>2)</sup>。多くの例でインスリン治療が必要になるが，糖尿病発症後数年にわたって経口薬で治療されている症例も少数存在し，そのなかにはインスリン分泌低下が比較的緩徐に進行し，完全なインスリン依存状態に至らない場合もある。視神経萎縮は平均年齢11歳(生後6週～19歳)で発症し，視力低下と色覚異常をきたす。視神経萎縮は進行性であり，ほぼすべての患者が全盲となる。次いで平均年齢14歳(生後3ヵ月～40歳)で73%の患者に中枢性尿崩症を合併する。また難聴は平均年齢16歳(5～39歳)で62%の患者に合併し，感音性難聴となる。その他に尿路異常が30歳代，精神神経症状が40歳代で発症する。精神神経症状は小脳性運動失調や脳幹失調，末梢性神経障害，てんかん発作，精神障害など，症状は多彩である。最近の報告<sup>18)</sup>では，精神神経症状の発症は以前の報告より早く，平均年齢15歳で発症すると報告されている。またMRI所見では，これまでに報告されていた大脳，小脳，脳幹の萎縮以外に，T2 FLAIR画像で視放射線に一致した白質領域の高吸収域や白質脳症，脳回の皮質形成異常を認めている。

糖尿病，視神経萎縮以外の兆候を合併するかどうかは症



【図18】 Wolfram 症候群患者の臨床症状および各徴候の発症年齢 (文献18)

点線は Barret ら<sup>2)</sup>より報告された精神神経症状の発症年齢を示す。

例により異なるため、臨床像は多彩である。平均寿命は30歳(25歳～49歳)である。死因は30～40歳で発症する脳幹萎縮による呼吸不全や自殺によることが多い<sup>2)</sup>。

## Wolfram 症候群の治療

Wolfram 症候群に対する根本的な治療は確立されていない。糖尿病に対してはインスリン療法を行い、尿崩症に対してはデスマプレシンの投与が行われる。その他、対症療法や支持療法を行い、患者QOLの向上を目指す。多彩な臨床症状を呈するため、包括的な診療体制を整備する必要がある。

## WFS1 遺伝子の構造と機能

1998年に Wolfram 症候群の原因遺伝子として WFS1 遺伝子が同定された<sup>4)</sup>。WFS1 遺伝子は4番染色体短腕(4p16.1)に存在し、約33 kbpにわたる8つのエクソンにより構成される。第2エクソンに開始コドンがあり、第8エクソンの終わりに終止コドンが存在している(【図2】)。このうち第8エクソンが最も長く、遺伝子産物である WFS1 蛋白質(以下、WFS1)の68%をコードしている。現在までに多数の Wolfram 症候群患者で変異が同定されている(図2)。変異の大多数は最大エクソンである第8エクソンに存在し、変異の種類はミスセンス変異、ナンセンス変異、

挿入・欠失変異など多岐にわたり、hot spotや founder effect(創始者効果)を示唆する共通の変異は存在しない。

ヒト WFS1 cDNA から予想される WFS1 は890個のアミノ酸より構成され、分子量は100.3 kDaであった<sup>4)</sup>。WFS1の構造が明らかとなった当時は、各種データベースの検索でも相同性を持つ蛋白は存在しなかったが、その後ショウジョウバエ、ハマダラカ、フグで相同性を持つ蛋白が同定されている。しかし、これらの機能はいずれも明らかでない。WFS1は小胞体に存在する9回膜貫通型の膜蛋白である<sup>5,6)</sup>。加えて、膵臓ランゲルハンス氏島(以下、膵ラ氏島)β細胞ではインスリン分泌顆粒にも豊富に存在することが最近明らかになっている<sup>15)</sup>。ノザン解析では、約3.7 kbの単一の転写産物が調べた臓器すべてに確認されたが、心臓・膵・胎盤での発現が多かった。組織内での発現には極性がみられ、膵ラ氏島に特異的に発現し、外分泌組織に発現はみられなかった。また中枢神経組織では、海馬(CA1)、嗅結節、扁桃体および梨状皮質に強い発現が認められた。その他、弓状核や大脳皮質第2層にも発現が認められた<sup>5)</sup>。

## Wolfram 症候群の遺伝的多様性

Wolfram 症候群の遺伝的多様性も報告されている。El-Shantiらは、ヨルダンの4家系において第2の Wolfram 症候群遺伝子 WFS2が4番染色体長腕(4q22-24)に存在することを示した<sup>7)</sup>。WFS2遺伝子変異による Wolfram 症候群患者の臨床症状は従来報告されている Wolfram 症候

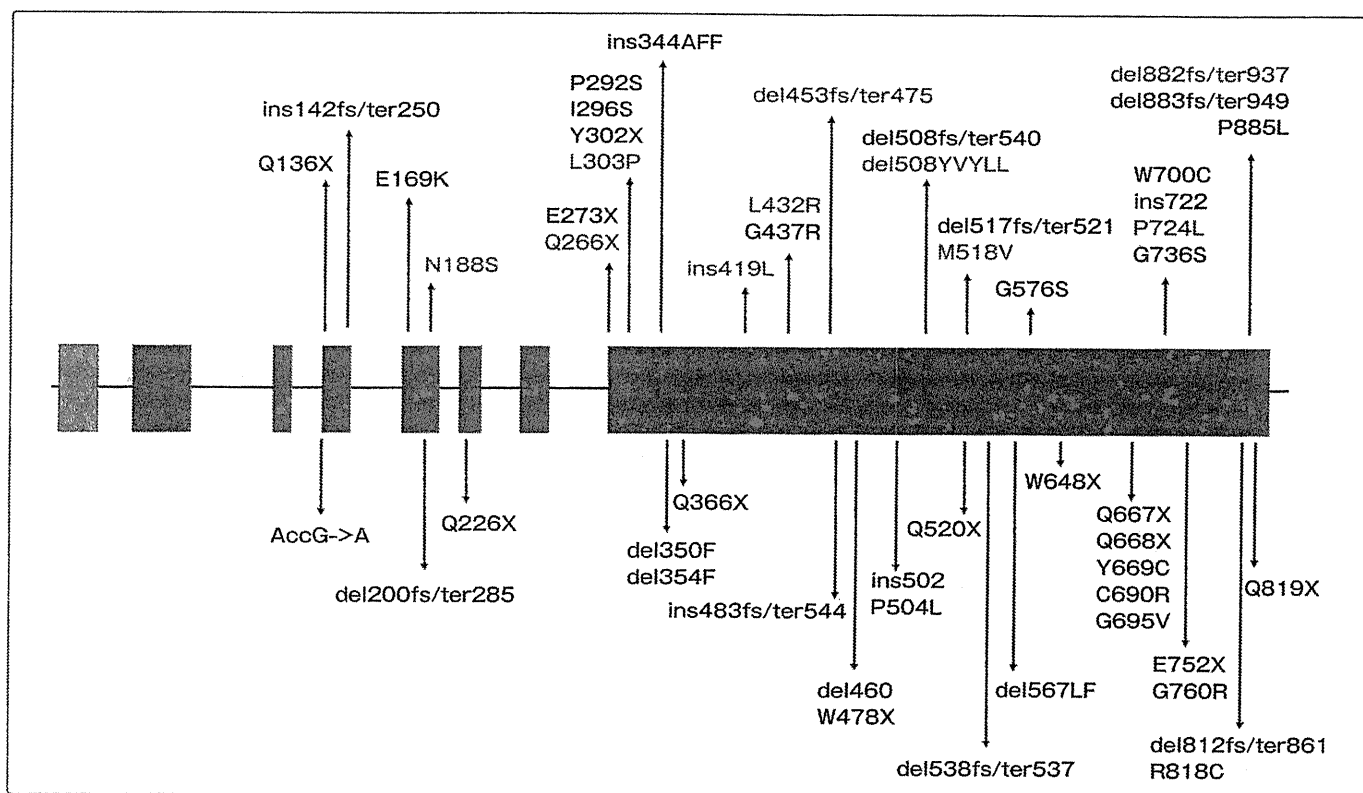


図2 WFS1 遺伝子の構造と Wolfram 症候群患者で同定された変異 (文献4)

WFS1 遺伝子は8つのエクソンより構成される。第1エクソンは非翻訳領域である。日本人で同定された変異を赤色で示した。

群患者とは異なり、尿崩症の合併がなく、一方で消化性潰瘍および出血傾向があるという<sup>8)</sup>。

臨床的に Wolfram 症候群と診断される患者のうち、WFS1 遺伝子変異によるものは、報告によって異なるが約 60～95% である。糖尿病が「若年発症」であることを重視して「15歳以下の発症」と「視神経萎縮」を診断基準とした英国の解析では、WFS1 遺伝子変異による Wolfram 症候群が全体の 95% であった<sup>2)</sup>。日本人での解析では、遺伝子解析が可能であった Wolfram 症候群 22 症例のうち、現在まで WFS1 遺伝子に変異が同定されたのは 14 例 (63.6%) であった。

の後、WFS1 遺伝子の変異が常染色体優性遺伝を示す低音障害型感音難聴 (low-frequency sensorineural hearing loss ; LFSNHL) の原因となることが報告された<sup>10)</sup>。LFSNHL の患者で同定された変異は主に、WFS1 のカルボキシル末端に近い部位のミスセンス変異である。Wolfram 症候群の原因となる変異と LFSNHL の変異の間で WFS1 機能に与える影響に本質的差異があるのか否か、興味深い。

## WFS1 遺伝子ノックアウトマウス

WFS1 の機能解析および Wolfram 症候群の発症メカニズム解明のために、WFS1 遺伝子ノックアウトマウスを作製した<sup>11)</sup>。Wfs1<sup>-/-</sup>では16週齢以降、半数以上の個体で著しい高血糖を呈し、進行性の膵β細胞の脱落とインスリン分泌の低下がみられた (図3・図4)。糖尿病を発症した36週齢の Wfs1<sup>-/-</sup>マウスの膵ラ氏島では著しいβ細胞の脱落とα細胞の増加が認められた。この表

## 難聴と WFS1 遺伝子

Wolfram 症候群の患者の約 62% が 聴力障害を合併する<sup>2)</sup>。Ohata らは、WFS1 遺伝子の変異による Wolfram 症候群の家系内解析で、WFS1 遺伝子変異をヘテロで有するキャリアにおいて難聴の合併が多いことを報告した<sup>9)</sup>。そ

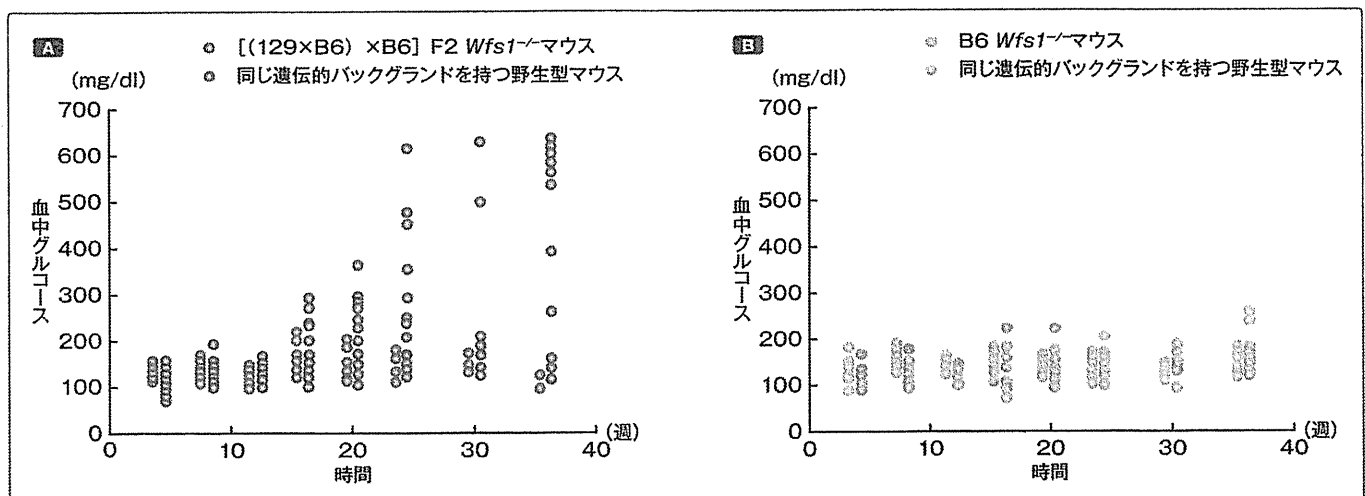


図3 WFS1 遺伝子ノックアウトマウスの随時血糖値(文献11)  
A: [(129×B6)×B6] F2 *Wfs1*<sup>-/-</sup>マウス / B: B6 *Wfs1*<sup>-/-</sup>マウス

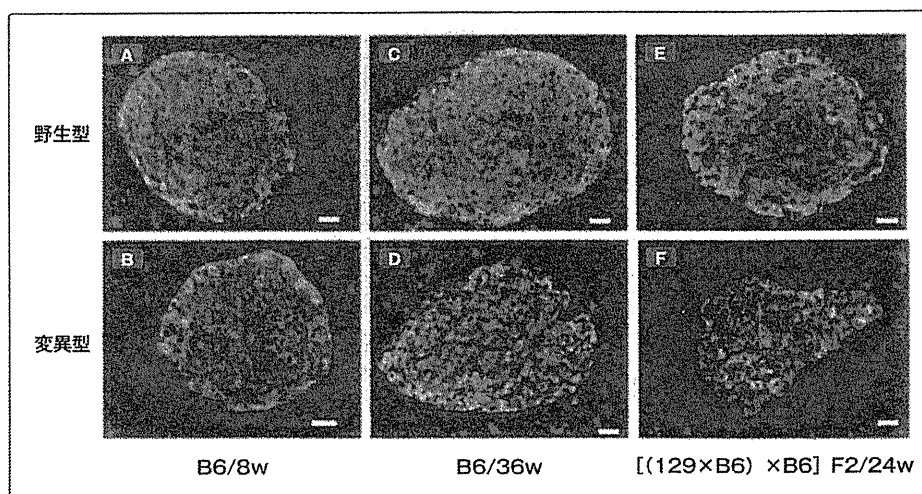


図4 WFS1 遺伝子ノックアウトマウスでの進行性の膵β細胞の減少(文献11)  
インスリンを緑、グルカゴンを赤で染色している。  
B: 8週齢の *Wfs1*<sup>-/-</sup>マウス (B6) の膵ラ氏島ではα細胞が中央に迷入し、膵ラ氏島内の構築の乱れがみられる。 / D: 36週齢では膵ラ氏島の乱れとともにβ細胞数の減少が認められる。 / F: [(129×B6)×B6] F2 *Wfs1*<sup>-/-</sup>マウス (24週齢) ではβ細胞の減少はさらに顕著であり、膵ラ氏島はほとんどα細胞で占められる。スケールバー=10 μm

現型はマウスの遺伝的バックグラウンドによって影響され、129Sv (129) と B57BL/6J (B6) のハイブリッドのバックグラウンドを持つ [(129×B6)×B6] F2 *Wfs1*<sup>-/-</sup>マウスでは上述のような表現型を呈したが(図3-A), B6マウスと5回バッククロスすることにより得たB6のバックグラウンドを持つB6 *Wfs1*<sup>-/-</sup>マウスでは、36週までの観察では明らかな高血糖を示さなかった(図3-B)。

しかし、このバックグラウンドを持つ個体でも進行性の膵β細胞の減少という表現型には本質的に差がなく、耐糖能異常の存在は明らかである。糖負荷試験ではインスリン分泌

が障害され、血糖値の有意な上昇が認められた。また、8週齢以降で膵ラ氏島内の構築が乱れて(α細胞が膵ラ氏島の中央部にみられるようになる)、膵β細胞は野生型と比較して明らかに減少してくる(図4-B)。36週齢では膵ラ氏島の構築の乱れと膵β細胞の減少はさらに顕著となる(図4-D)。これらの観察は、WFS1が膵β細胞量の維持に必須の役割を果たすことを示している。一方、[(129×B6)×B6] F2 *Wfs1*<sup>-/-</sup>マウスではさらにWFS1の機能を修飾する未知の因子が存在し、より強い表現型を呈するようになったと考えられる。WFS1の機能を考えるうえで興味深い知見である。