

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XIV

Gennaio 2011

numero 1

IL PUNTO SU

L'insulino-resistenza nei bambini: risultati di un recente consensus

Maria Loredana Marcovecchio, Marta Lucantoni, Francesco Chiarelli

Clinica Pediatrica, Università di Chieti, Chieti

Indirizzo per corrispondenza: chiarelli@unich.it

Insulin resistance in children: results of a recent consensus

Key words: Insulin resistance, insulin sensitivity, cardio-metabolic risk, metabolic and cardiovascular complications

Abstract

Insulin resistance is an emerging condition among children and adolescents, associated with an increased risk for metabolic and cardiovascular complications, therefore it requires consideration early in life. However, there is still confusion on how to define insulin resistance, how to measure it, which are its risk factors and whether there are effective preventive and treatment strategies for it. In order to clarify these points, the main International Societies for Paediatric Endocrinology organised a consensus conference on insulin resistance in children. The original article that reports the results of this consensus has been published in the *Journal of Clinical Endocrinological and Metabolism*.

SUMMARY

RIASSUNTO

L'insulino-resistenza rappresenta una condizione emergente nei bambini e negli adolescenti, associata ad un rischio cardiovascolare e metabolico elevato, che richiede pertanto attenzione già in età pediatrica. Tuttavia c'è ancora confusione su come definire l'insulino-resistenza, come misurarla, su quali siano i suoi fattori di rischio, e se ci siano mezzi specifici per prevenirla e trattarla. Allo scopo di chiarire questi punti varie Società Internazionali di Endocrinologia Pediatrica hanno organizzato una specifica riunione per raggiungere un consenso su vari aspetti inerenti l'insulino-resistenza nel bambino. Il lavoro originale che riporta i risultati di tale consenso è stato pubblicato su *Journal of Clinical Endocrinological and Metabolism* (2010 Sep 8. [Epub ahead of print]).

Il metodo

La consensus è stata supportata a livello internazionale da tutte le maggiori società scientifiche di Endocrinologia Pediatrica ed i partecipanti sono stati 37. E' stata effettuata una

ricerca indipendente e sistematica della letteratura per identificare articoli chiave relativi all'insulino-resistenza nei bambini. La conferenza è stata basata su 5 temi principali e altrettanti gruppi di lavoro: 1) Background e Definizione; 2) Metodi di misurazione e di screening; 3) Fattori di rischio e Conseguenze; 4) Prevenzione; 5) Trattamento. Ogni gruppo ha selezionato gli argomenti chiave, ha effettuato una ricerca della letteratura e ha sviluppato un documento preliminare. Durante un incontro di tre giorni, ogni gruppo ha discusso ed è giunto ad una conclusione sul lavoro relativo al proprio argomento prima di presentarlo all'intero forum per l'ulteriore discussione e il raggiungimento di un accordo.

INTRODUZIONE

Nell'adulto l'insulino-resistenza contribuisce alla patogenesi del diabete di tipo 2 (T2D), dell'ipertensione, della dislipidemia, della sindrome metabolica e della patologia cardiovascolare¹. Vi sono anche dati indicanti una chiara associazione dell'insulino-resistenza con un aumentato rischio cardio-metabolico nei bambini². Tuttavia c'è una mancanza di chiarezza su come definire l'insulino-resistenza in età pediatrica, su come valutarla, su quali siano i suoi fattori di rischio e le varie complicanze associate, su come prevenirla e trattarla. Al fine di chiarire tali punti, la European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE), la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES), la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), la Asian Pacific Pediatric Endocrine Society (APPES), l'Australasia Pediatric Endocrine Group (APEG), la Sociedad Latino-Americana de Endocrinologia Pediatrica (SLEP) e la Japanese Society for Pediatric Endocrinology (JSPE) hanno riunito un gruppo di esperti per tenere una consensus conference sull'insulino-resistenza in età pediatrica.

METODI

La consensus conference si è tenuta a Enghien, Francia, dal 20 al 23 Maggio 2009. La consensus è stata supportata da tutte le maggiori società scientifiche internazionali di Endocrinologia Pediatrica, con 37 partecipanti, rappresentati diversi paesi. I 37 partecipanti sono stati assegnati ad uno dei 5 gruppi di lavoro su 5 argomenti differenti: 1) Background e Definizione; 2) Metodi di Misurazione e di Screening, 3) Fattori di rischio e Conseguenze dell'insulino-resistenza; 4) Prevenzione; 5) Trattamento. La conferenza è stata preceduta da 8 mesi di preparazione, durante i quali ogni gruppo di lavoro ha identificato 10 argomenti principali che sono stati dibattuti e analizzati prima di preparare un abbozzo preliminare del manoscritto, che è stato circolato tra l'intero gruppo prima della conferenza.

Per la consensus è stato utilizzato un approccio basato sull'evidenza. È stata effettuata una ricerca sistematica ed indipendente della letteratura tramite EMBASE e PubMed basata su termini MeSH, per identificare articoli sull'insulino-resistenza nella fascia di età 0-18 anni, pubblicati nel periodo 1975-2008. Tale ricerca è stata condotta da una compagnia indipendente (Pharmagenesis, Oxford, UK), che ha provveduto anche a creare uno specifico database includente tutti gli articoli selezionati con i relativi abstracts e pdf dei manoscritti allegati. Ad ogni articolo è stato assegnato un punteggio da 1 a 4 basato sulla metodologia, sulle dimensioni della popolazione in studio, sull'impact factor della rivista e sul citation index dell'articolo: 1: Indiscutibile; 2: Aggiunge qualcosa alla discussione ma presenta dei limiti; 3: Di conferma anche se informativo; 4: Non informativo o con molti limiti o bias.

I 5 gruppi hanno presentato i risultati relativi ai loro argomenti specifici durante la sessione plenaria, sotto forma di statements. Dopo la discussione, si è raggiunto un consenso se almeno il 65% era d'accordo con la dichiarazione proposta (statement) e con il livello di evidenza (LOE) a essa assegnato, in accordo con la revisione della letteratura. La gradazione finale dell'evidenza riportata nella consensus è stata basata sugli standard prima pubblicati dall'American Diabetes Association³ (Tabella 1). Nel caso in cui non è stato possibile applicare 'alla lettera' il grading dell'ADA, come nella sezione "Definizione", è stato deciso che il livello A di evidenza sarebbe corrisposto alla maggioranza di articoli votati 1 e 2, il livello B alla maggioranza di articoli votati 3 e il C alla maggioranza votati⁴.

DISCUSSIONE

DEFINIZIONE E BACKGROUND

Statement 1: Il termine insulino-resistenza fa riferimento a una ridotta utilizzazione del glucosio da parte di tutto l'organismo. [LOE A; prevalentemente negli adulti]

L'insulino-resistenza è definita come la ridotta risposta dei tessuti alle azioni cellulari mediate dall'insulina ed è l'opposto dell'insulino-sensibilità. Il termine "insulino-resistenza", com'è generalmente utilizzato, si riferisce a un ridotto uptake di glucosio da parte di tutto l'organismo in risposta a livelli fisiologici di insulina, e ai suoi effetti sul metabolismo. Studi effettuati mediante clamp euglicemico iperinsulinemico hanno dimostrato che l'insulino-resistenza è determinata soprattutto dalla risposta del muscolo scheletrico, con più del 75% di glucosio infuso captato dal muscolo e solo un 2-3% dal tessuto adiposo⁴.

Statement 2. L'insulino-sensibilità è un continuum (LOE A negli adulti)

L'insulino-sensibilità è un continuo da livelli molto bassi presenti in individui con elevata insulino-resistenza, fino a livelli molto elevati in individui non insulino-resistenti.

Statement 3. L'insulino-resistenza è spesso associata con l'obesità (LOE A negli adulti e nei bambini).

L'insulino-resistenza è spesso associata con l'obesità, sebbene non tutte le persone obese siano insulino-resistenti e uno stato di insulino-resistenza possa riscontrarsi anche in adulti e bambini non obesi⁵⁻⁷. L'insulino-resistenza può essere, inoltre, presente durante normali condizioni fisiologiche come la gravidanza o la pubertà⁸.

Statement 4. Una delle complicanze dell'insulino-resistenza è l'iperinsulinemia compensatoria (LOE A negli adulti, B nei bambini.)

Molti degli effetti avversi dell'insulino-resistenza appaiono mediati dall'iperinsulinemia compensatoria a essa associata⁹. Tuttavia, nonostante la ben documentata presenza di tale stato iperinsulinemico, il livello di evidenza attuale non supporta lo sviluppo di una definizione di insulino-resistenza basata sull'insulinemia a digiuno.

Statement 5. Nel bambino mancano valori di normalità per l'insulino-resistenza che permettano di discriminare livelli normali da quelli alterati (LOE C nei bambini)

Nei bambini non sono stati definiti valori di normalità per l'insulino-resistenza. Questo è dovuto, in parte, all'uso di una varietà di tecniche per misurare l'insulino-sensibilità, alla mancanza di studi di coorte adeguati per stabilire una distribuzione normale dell'insulino-sensibilità, e alla mancanza di studi longitudinali adeguati per stabilire definizioni di insulino-resistenza in rapporto ad outcomes a lungo termine. Caratteristiche cliniche, come l'acanthosis nigricans e l'obesità, possono indicare la presenza di insulino-resistenza, ma non possono definirla. L'insulinemia a digiuno non è uno strumento ottimale per stimare, nel singolo individuo, la sensibilità insulinica a livello periferico, ma può dare informazioni sulla presenza di iperinsulinemia compensatoria e sul metabolismo epatico dell'insulina. Secondo la popolazione studiata, l'insulinemia basale non è stata sempre ben correlata con l'insulino-resistenza nei bambini¹⁰, ed esistono differenze tra l'ereditabilità dei livelli insulinemici e quella dell'insulino-resistenza¹¹. Molti studi hanno utilizzato l'insulinemia basale da sola o in combinazione con la glicemia a digiuno come surrogato di insulino-resistenza, ma questi sono indici di insulino-resistenza non ottimali, di scarsa precisione. L'insulinemia a digiuno come indice di insulino-resistenza è applicabile a studi epidemiologici basati su ampie popolazioni di bambini e/o coorti ben definite.

METODI DI MISURAZIONE E SCREENING

Statement 6. Il clamp euglicemico iperinsulinemico è il "gold standard" nella misurazione dell'insulino-sensibilità; il test di tolleranza al glucosio endovenoso con campionamento frequente (FSIVGTT) e lo steady state plasma glucose (SSPG) sono inoltre metodi di misurazione validi (LOE A negli adulti, C nei bambini.)

Il clamp euglicemico iperinsulinemico, il FSIVGTT, e lo SSPG sono generalmente accettati come validi e affidabili per la misurazione dell'insulino-sensibilità. Tuttavia, ciascuno di questi metodi richiede molto tempo, richiede infusioni endovenose e frequenti prelievi ematici, è impegnativo per i partecipanti, è costoso e richiede un centro di ricerca dedicato per essere eseguito.

I metodi meno complessi, come la misurazione dell'insulina durante il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT), offrono il vantaggio di richiedere un minor numero di campioni ematici. Una buona correlazione è stata riportata in studi condotti su adulti che mettevano a confronto indici derivati dall'OGTT con il clamp euglicemico iperinsulinemico¹². L'OGTT come metodica per valutare l'insulino-sensibilità non è stato molto studiato nei bambini. In uno studio condotto su un gruppo di 38 bambini obesi dagli 8 ai 18 anni, la correlazione tra l'OGTT (indice di insulino-sensibilità dell'intero organismo) e clamp euglicemico iperinsulinemico era di 0,78¹³.

Statement 7. Il modello di valutazione dell'omeostasi (homeostasis model assessment (HOMA)) e il quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) non offrono alcun vantaggio rispetto all'insulinemia a digiuno nei bambini con normale tolleranza glucidica (LOE A negli adulti, B nei bambini)

Al fine di semplificare la misurazione dell'insulino-sensibilità, sono stati sviluppati alcuni metodi surrogate basati su singoli campioni di insulinemia e di glicemia a digiuno ottenuti simultaneamente. Ognuno di questi utilizza una formula matematica che aggiusta per la variabilità individuale dell'insulina, della secrezione di glucosio e della clearance. Nonostante lo scopo di questo metodo era di migliorare la precisione dell'insulinemia a digiuno da sola attraverso l'aggiunta della glicemia a digiuno, i dati a disposizione indicano che tali indici producano risultati simili all'insulinemia a digiuno. Per esempio, l'HOMA per l'insulino-resistenza, la misura surrogate più largamente utilizzata tra i bambini, è fortemente correlata con l'insulinemia a digiuno ($r \geq 0.95$) nei bambini¹⁰. Questa forte correlazione può essere attribuita al ristretto range di glicemia a digiuno anche tra i bambini obesi e quelli con un'alterata tolleranza al glucosio^{14,15}, mentre c'è una notevole variabilità nell'insulinemia a digiuno nei bambini¹⁰.

Statement 8. L'insulinemia a digiuno è una misura debole della sensibilità insulinica dell'intero organismo nel singolo bambino (LOE A)

L'accuratezza dell'insulinemia a digiuno come misura di sensibilità insulinica è stata stimata attraverso delle analisi di correlazione con il clamp euglicemico iperinsulinemico, il FSIVGTT, e lo SSPG, ed è risultata bassa (16). Studi di coorte includenti 50 o più bambini hanno riportato correlazioni di 0.42-0.91 tra l'insulinemia a digiuno e il clamp^{10,17} e di 0.18-0.8 tra l'insulinemia a digiuno e il FSIVGTT¹⁸⁻²¹. Nella coorte di maggiori dimensioni studiata fin'ora, la correlazione tra l'insulinemia a digiuno e il clamp è stata di 0.42 per bambini con un'età media di 13 anni ($n=323$) e 0.29 nei bambini con un'età media di 15 anni ($n=300$), con una correlazione leggermente maggiore nei bambini obesi rispetto a quelli magri (10). Da questi studi si può concludere che l'insulinemia a digiuno è una misura scarsa dell'insulino-sensibilità dell'intero organismo nel singolo bambino, e non dovrebbe essere usata per prendere decisioni cliniche nella pratica clinica quotidiana. Sebbene l'insulinemia a digiuno sia un debole surrogate, molti dei dati relativi alla prevalenza, alla prevenzione e al trattamento dell'insulino-resistenza sono basati su que-

sto o su altri indici surrogate, portando ad interrogarsi sulla precisione dei risultati di questi studi.

Statement 9. Basandosi sugli attuali criteri di screening e sulle attuali metodiche a disposizione, non c'è giustificazione per uno screening per l'insulino-resistenza nei bambini, inclusi quelli obesi (LOE A)

La prevalenza dell'insulino-resistenza è sconosciuta, ma è chiaro che bambini obesi insulino-resistenti hanno un profilo di rischio cardiovascolare maggiore, e che l'insulino-resistenza in età pediatrica predice il rischio cardiovascolare futuro²¹. Sebbene questo suggerisca che lo screening potrebbe identificare i bambini a rischio, il fattore chiave per ciascun programma di screening è la disponibilità di un metodo di misurazione accurato, affidabile, riproducibile e facilmente applicabile. Non è praticabile usare metodi complessi che richiedono molti campioni a causa della complessità, del tempo e dei costi. Nel campo clinico, la determinazione dell'insulinemia a digiuno è un indice non attendibile di insulino-sensibilità e valutazioni di uno stesso campione in laboratori diversi danno risultati variabili²². Anche se diventasse disponibile un metodo di misurazione dell'insulinemia uniformemente affidabile, dovrebbero essere sviluppati standards differenti in base al sesso, al gruppo etnico e allo stadio puberale^{8,23,24}. Attualmente non c'è un trattamento farmacologico raccomandato per l'insulino-resistenza isolata.

Alla luce dei limiti di applicabilità delle metodiche di misurazione e della mancanza di un trattamento specifico, uno screening per l'insulino-resistenza non è giustificato nella pratica clinica in età pediatrica, nemmeno nei bambini affetti da obesità. La sola presenza dell'obesità dovrebbe richiedere interventi volti a ridurre il peso corporeo e di conseguenza, a migliorare l'insulino-sensibilità, senza la necessità di misurare i livelli di insulina o di altro.

FATTORI DI RISCHIO PER L'INSULINO-RESISTENZA

Statement 10. Le due più importanti condizioni fisiologiche associate con l'insulino-resistenza in età pediatrica sono il gruppo etnico e la pubertà (LOE A)

Utilizzando diversi metodi, vari studi hanno dimostrato che i bambini africani, americani, indiani Pima ed asiatici sono meno insulino-sensibili rispetto ai bambini caucasici. L'insulino-resistenza nelle minoranze etniche si manifesta come ridotto uptake di glucosio stimolato dall'insulina, concomitante con iperinsulinemia, evidenza di un'aumentata secrezione insulinica dalle β -cellule e riduzione della clearance dell'insulina²⁵⁻²⁷.

Durante la pubertà c'è una riduzione di circa il 25-50% della sensibilità insulinica con un recupero alla fine dello sviluppo puberale meno marcato nei ragazzi afro-americani ed ispanici, aumentando così il loro rischio di sviluppare T2D durante l'adolescenza^{28,29}.

Statement 11. L'obesità, in particolare l'aumento del grasso viscerale addominale, e la steatosi epatica (NAFLD) sono correlate con l'insulino-resistenza in età pediatrica (LOE A)

L'obesità è la principale causa di insulino-resistenza. L'insulino-sensibilità è inversamente associata al BMI e alla percentuale di grasso corporeo, e i ragazzi obesi hanno una minore insulino-sensibilità rispetto ai loro coetanei di peso normale^{30,31}. Indipendentemente dalla relazione tra il grasso corporeo totale e l'insulino-resistenza, l'aumento di tessuto adiposo viscerale a livello addominale in giovani obesi è associato con una ridotta insulino-sensibilità ed una maggiore secrezione insulinica acuta²³. Alcuni studi mostrano che la deposizione di grasso ectopico, come a livello delle miocellule, negli adolescenti obesi è associato ad una ridotta insulino-sensibilità periferica³².

Studi condotti con il clamp euglicemico iperinsulinemico hanno dimostrato che la NAFLD è associata ad insulino-resistenza epatica e periferica³³. La relazione tra l'insulino-sensibilità e la NAFLD sembra essere mediata in parte dal contenuto di grasso addominale³⁴.

La relazione tra stile di vita, es. la nutrizione e l'attività fisica, e insulino-sensibilità è scarsamente definita nei bambini.

Un aumentato introito calorico che conduce all'obesità, piuttosto che la composizione dei macronutrienti della dieta, è associato con insulino-resistenza ed iperinsulinemia. Dati limitati derivati da studi cross-sectional suggeriscono che i grassi saturi alimentari e le bevande zuccherate possono essere associati con alterazioni della sensibilità e della secrezione insulinica^{26,35}.

Gli effetti dell'attività fisica sull'insulino-sensibilità, indipendentemente dai cambiamenti nel peso e nell'adiposità, rimangono controversi.

Statement 12. La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), indipendentemente dal peso, è caratterizzata da insulino-resistenza nei bambini (LOE B)

Adolescenti affette da PCOS possono presentare insulino-resistenza con aumentato rischio di ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT) e di sviluppare T2D. La riduzione della sensibilità insulinica è più marcata nelle adolescenti obese affette da PCOS rispetto a ragazze magre con PCOS^{36,37}. In alcuni gruppi etnici, le ragazze con pubarca precoce, un potenziale antecedente della PCOS, hanno livelli aumentati di insulina, ed è stata ipotizzata una relazione causale tra l'iperinsulinemia e l'ipersecrezioni di androgeni ovarici e/o surrenalici^{38,39}. Tuttavia, studi di popolazione su ragazze di controllo hanno mostrato che un rapido aumento di peso è associato con aumentati androgeni surrenali e adiposità, e che l'insulinemia è correlata con il menarca precoce⁴⁰. Pertanto, l'associazione di livelli di insulina con il pubarca precoce e conseguentemente con la PCOS potrebbe essere mediato, almeno in parte, dall'obesità.

Statement 13. La genetica e l'ereditarietà giocano un ruolo nell'insulino-resistenza in età pediatrica (LOE B)

Studi condotti su gemelli adulti hanno evidenziato che circa la metà della variabilità nell'insulino-sensibilità e nella secrezione insulinica può essere attribuita a fattori genetici^{41,42}. Bambini sani con una storia familiare di T2D sono più insulino-resistenti, con un ridotto equilibrio tra l'insulino-sensibilità e la secrezione insulinica^{43,44}. Recentemente, è

emerso che alcune comuni varianti genetiche identificano componenti ereditabili dell'insulino-sensibilità⁴⁵. La variante protettiva Pro12ala nel PPAR- γ è associata con una maggiore insulino-sensibilità nei bambini Caucasi⁴⁶.

Statement 14. L'esposizione intrauterina a diabete materno scarsamente controllato aumenta il rischio di obesità, insulino-resistenza, e IGT nell'infanzia (LOE B)

Studi clinici ed epidemiologici hanno dimostrato che i figli di madri con diabete mellito preesistente (DM) o con diabete gestazionale (GDM) hanno un rischio aumentato di obesità ed alterato metabolismo glucidico⁴⁷. Un basso o eccessivo peso alla nascita sono indipendentemente associati con un aumentato rischio di obesità infantile e di un possibile alterato metabolismo glucidico⁴⁸, ma il rischio di IGT/diabete è anche maggiore nella prole di peso normale di madri con DM o GDM⁴⁹. Piccoli di madri con GDM hanno più grasso corporeo dei piccoli nati da madri con normale tolleranza glucidica⁵⁰, ma si conosce meno riguardo la possibilità che l'adiposità in eccesso in questi bambini sia un fattore di rischio per obesità o insulino-resistenza nella vita futura. Elevati livelli di glicemia materna durante la gravidanza, che rispondano o meno ai criteri per la diagnosi di GDM, potrebbero giocare un ruolo nel rischio futuro di obesità infantile ed insulino-resistenza nella prole⁵¹.

Statement 15. L'aumento di peso precoce postnatale e durante l'infanzia aumenta il rischio di insulino-resistenza in bambini con normale peso alla nascita e piccoli per età gestazionale (LOE B)

Un rapido aumento di peso nel periodo postnatale è stato associato con il rischio di sviluppare insulino-resistenza e adiposità nei bambini e nei giovani adulti⁵²⁻⁵⁶ e predice lo sviluppo di insulino-resistenza negli adulti^{57,58}. Tuttavia, il ruolo del timing del rapido aumento di peso sul rischio futuro di sviluppare insulino-resistenza rimane controverso, con alcuni studi che lo associano con aumento di peso nell'infanzia precoce (0-6 mesi) ed altri all'età di 2-11 anni⁵⁴⁻⁵⁶.

L'associazione tra bambini piccoli per età gestazionale ed aumentato rischio di obesità, insulino-resistenza e T2D è accentuata dall'aumento di peso durante l'infanzia, con un'aumentata percentuale di grasso corporeo^{52,59,60}.

I bambini pretermine hanno una ridotta insulino-sensibilità che persiste durante l'età adulta ed è associata ad obesità del tronco⁶¹.

CONSEGUENZE DELL'INSULINO-RESISTENZA NEL BAMBINO

Statement 16. L'insulino-resistenza è un fattore di rischio per il prediabete e il T2D nel bambino (LOE B)

L'insulino-resistenza e una ridotta funzione delle β -cellule sono le due componenti chiave nella patogenesi del T2D⁶². Nonostante i risultati limitati e contrastanti di studi cross-sectional, è ben accettato che i bambini con IGT hanno una riduzione nella secrezione insulinica rispetto a quelli ugualmente obesi con una normale tolleranza glucidica⁶³⁻⁶⁵. In alcuni studi la ridotta funzione beta cellulare è stata associa-

ta con livelli simili di insulino-sensibilità⁶³⁻⁶⁵, mentre in altri, adolescenti obesi con IGT presentavano una maggiore insulino-resistenza rispetto agli adolescenti con normale tolleranza al glucosio ed un simile grado di adiposità^{32,66}. Tuttavia ci sono dati di studi longitudinali molto limitati su come l'insulino-resistenza predica lo sviluppo di IGT e di T2D. Un recente studio longitudinale ha mostrato che adolescenti obesi che progredivano verso IGT, manifestavano principalmente difetti precoci nella funzione β -cellulare, che venivano poi aggravati da un progressivo declino dell'insulino-sensibilità⁶⁷.

Statement 17. L'insulino-resistenza è associata con la sindrome metabolica e con fattori di rischio metabolici e cardiovascolari (LOE A)

A prescindere dalla definizione di sindrome metabolica utilizzata, l'insulino-resistenza ed elevati valori di insulina sono associati con l'insieme di fattori di rischio cardio-metabolici che caratterizzano la sindrome metabolica in una varietà di gruppi etnici^{7,68,69}.

Non ci sono studi che abbiano valutato direttamente in vivo l'insulino-sensibilità in rapporto con la presenza di alterazioni aterosclerotiche durante l'infanzia. Osservazioni molto limitate suggeriscono una relazione tra HOMA i livelli di insulina a digiuno e l'ispessimento della parete vascolare e nei bambini⁷⁰. Tuttavia, si è proposto un ruolo per l'insulino-resistenza nello sviluppo di anomalie precoci della parete vasale basato sulle osservazioni che biomarkers circolanti di disfunzione endoteliale sono aumentati, mentre l'adiponectina, una adipocitochina anti-aterogena, è ridotta nei bambini più insulino-resistenti⁷¹.

TRATTAMENTO

Statement 18. La dieta e i farmaci che riducono il peso migliorano l'insulino-sensibilità attraverso la perdita di peso ed altri meccanismi (LOE B)

L'assunzione di grassi alimentari influenza l'insulino-sensibilità, con il più consistente effetto correlato al fatto che un aumentato introito di grassi alimentari riduce l'insulino-sensibilità piuttosto che un ridotto introito di grassi alimentari aumenta l'insulino-sensibilità^{35,72}. Tuttavia, un effetto consistente della qualità dei grassi sull'insulino-sensibilità non è stato trovato in 41 studi condotti su adulti, per lo più a causa di limiti nel disegno degli studi che ne limita l'interpretazione dei risultati⁷³. Un elevato introito di fibre nella dieta è stato associato con una maggiore insulino-sensibilità e perdita di peso, mentre un ridotto introito è stato associato ad una ridotta insulino-sensibilità⁷⁴. Il riscontro di miglioramenti nell'insulino-sensibilità in adolescenti in associazione con una dieta a basso indice glicemico è in contraddizione con l'elevato numero di studi negli adulti in cui non è stato riscontrato un effetto consistente di tale tipo di dieta sull'insulino-sensibilità⁷⁵⁻⁷⁷.

Sebbene ci siano delle similitudini tra un dieta a basso indice glicemico ed una dieta a scarso contenuto di carboidrati, non ci sono studi che abbiano valutato l'impatto di quest'ultimo tipo di sull'insulino-sensibilità nei bambini. Negli adolescenti sottoposti ad una dieta ricca di fibre o ad una dieta a

basso indice glicemico, è stata riscontrata una perdita di peso e un miglioramento nell'insulino-sensibilità. Non è chiaro se il miglioramento dell'insulino-sensibilità sia dovuto alla perdita di peso, alla dieta o ad una combinazione di questi fattori.

Pochi studi hanno esaminato l'impatto di una dieta ipocalorica sull'insulino-sensibilità nei bambini, tuttavia, studi eseguiti sugli adulti hanno mostrato una perdita di peso variabile ed un miglioramento nell'insulino-sensibilità. I farmaci dimagranti come la sibutramina e l'orlistat portano ad un aumento dell'insulino-sensibilità con una riduzione del peso di circa 0.6 DS in bambini ed adolescenti⁷⁸⁻⁸⁰.

Statement 19. L'esercizio fisico ed il fitness migliorano l'insulino-sensibilità negli adolescenti attraverso la perdita di peso ed anche meccanismi indipendenti dalla perdita di peso (LOE A)

Sono pochi gli studi specifici che esplorano l'impatto dell'esercizio e il meccanismo d'azione sull'insulino-resistenza. Programmi sullo stile di vita che includono esercizi controllati possono migliorare i livelli di insulinenemia a digiuno rapidamente, circa 2 settimane prima di una perdita di peso misurabile e mantenuti per almeno 9 mesi^{81,82}. Inoltre l'intervento sullo stile di vita migliora la composizione corporea senza un cambiamento nel peso corporeo⁸³. Studi disponibili suggeriscono che il fitness può giocare un ruolo più importante della riduzione del BMI sul miglioramento dell'insulino-sensibilità negli adolescenti obesi⁸⁴. Non sono disponibili studi adeguati per differenziare l'effetto di una singola sessione di esercizio sull'insulino-sensibilità rispetto ad un regime di allenamento. Appare esserci un miglioramento dell'insulino-sensibilità con un regime prescritto di esercizi aerobici e una combinazione di allenamento aerobico e di resistenza^{85,86}. Tuttavia ci sono evidenze inadeguate circa la forma ottimale dell'esercizio. Si è mostrato che l'intensità dell'esercizio non è correlata con l'insulino-sensibilità. Dopo la cessazione dell'esercizio, i migliori livelli di insulino-sensibilità ritornano ai valori preesistenti e ci può anche essere un fenomeno rebound con una maggior insulino-resistenza⁸².

Statement 20. L'intervento multifattoriale sullo stile di vita negli adolescenti migliora la sensibilità insulinica più delle singole componenti dello stile di vita (LOE B)

Ci sono dati limitati che mostrano che gli effetti della nutrizione, dell'esercizio e modifiche comportamentali associate hanno un effetto maggiore e più prolungato sull'insulino-sensibilità che ogni singolo componente⁸⁷. Studi randomizzati a breve termine sull'intervento sullo stile di vita (dieta ed esercizio fisico) in ragazze adolescenti obese hanno mostrato un miglioramento dell'insulino-sensibilità rispetto al non intervento⁸⁸.

Statement 21. La metformina migliora l'insulino-sensibilità negli adolescenti (LOE B)

E' stato mostrato che la metformina migliora l'insulino-sensibilità negli adolescenti con T2D e nelle ragazze con PCOS, giustificando così la considerazione della metformina come strumento terapeutico in questi disordini^{89,90}. Ci sono dati conflittuali sull'influenza della metformina sull'insulino-

sensibilità in pazienti con T2D trattati con insulina ed insulino-resistenti⁹¹.

La sicurezza e l'efficacia della metformina nella gestione dei bambini con T2D è stata confermata utilizzando il controllo glicemico come indice di insulino-sensibilità^{89,92}. Tuttavia, altri dati hanno identificato che le misure di stile di vita e della dieta possono essere almeno efficaci come la metformina in questi pazienti⁹¹.

Si è mostrato che la metformina è efficace nel migliorare l'insulino-sensibilità nelle ragazze obese con PCOS e IGT⁹⁰, ma non nelle ragazze obese con PCOS ma senza IGT⁹³. Nelle adolescenti non obese con PCOS, una terapia combinata con metformina e flutamide migliora l'insulino-sensibilità⁹⁴. Sia la flutamide che la metformina sembrano essere necessarie per ottenere un'efficacia massima su parametri quali l'insulino-sensibilità e nel migliorare la composizione corporea (95).

Tuttavia dovrebbe essere stressato il concetto che la metformina non è stata approvata per il trattamento dei bambini con insulino-resistenza; perciò sono necessari trials appropriati, ben disegnati e controllati.

PREVENZIONE

Statement 22. L'obesità materna, il diabete gestazionale, il fumo in gravidanza e la malnutrizione materna dovrebbero essere prevenuti per ridurre il rischio di obesità ed insulino-resistenza nei bambini (LOE A).

Tutti i fattori che possono compromettere l'accrescimento fetale sono potenziali bersagli per programmi preventivi volti a prevenire l'obesità e l'insulino-resistenza nel bambino. I più comuni ed importanti tra tali fattori sono l'obesità materna, il diabete gestazionale, la malnutrizione materna ed il fumo in gravidanza^{49,96-99}.

Statement 23. L'allattamento al seno dovrebbe essere promosso attraverso interventi di sanità pubblica come un fattore per ridurre la prevalenza dell'obesità e potenzialmente anche l'insulino-resistenza nella vita futura. Inoltre, continui consigli sull'alimentazione a partire dallo svezzamento hanno il potenziale di prevenire l'insulino-resistenza a lungo termine (LOE B)

Non ci sono dati specifici su una relazione diretta tra l'allattamento al seno e la prevenzione dell'insulino-resistenza, ma considerando la ben nota associazione tra obesità e riduzione dell'insulino-sensibilità, l'allattamento al seno deve essere promosso^{100,101}.

Dato il forte legame tra obesità ed insulino-resistenza, l'impatto di interventi dietetici usato per prevenire l'obesità è stato valutato anche per i suoi effetti sull'insulino-resistenza¹⁰¹. Un aumentato introito di grassi saturi è stato associato ad una ridotta insulino-sensibilità nei bambini³⁵. Una dieta sana con pochi grassi saturi e colesterolo, iniziata in bambini dall'età di 7 mesi, è stata associata con un effetto positivo sull'insulino-sensibilità all'età di 9 anni¹⁰².

Statement 24. L'identificazione dei bambini già di età prescolare a rischio di obesità è fondamentale insieme alla

promozione di programmi per prevenire un eccessivo aumento di peso. L'attività fisica come mezzo per aumentare l'insulino-sensibilità è una componente importante di ogni intervento (LOE B)

I giovani adulti nati pretermine hanno una ridotta insulino-sensibilità rispetto ai controlli e la rapidità nell'aumento ponderale durante l'infanzia è associata con una ridotta insulino-sensibilità nell'età adulta¹⁰³. L' 'adiposity rebound' è un marker sensibile per il rischio di sviluppare obesità e le sue complicanze, e pertanto deve essere prevenuta^{55,104}.

Basandosi sui dati disponibili riguardo gli effetti benefici dell'attività fisica su misure surrogate di insulino-sensibilità, come l'insulinemia a digiuno e l'HOMA^{85,105}, l'attività fisica dovrebbe essere promossa, sebbene per ulteriori studi basati sui migliori metodi di valutare l'insulino-sensibilità sono necessari per validare tali dati.

CONCLUSIONI

Dati emergenti indicano che l'insulino-resistenza è una condizione comune nei bambini e adolescenti, richiedendo pertanto di essere tenuta in considerazione già in età pediatrica.

La presente consensus ha evidenziato che manca un chiaro cut-off su come definire l'insulino-resistenza e che misure surrogate per valutarla, come l'insulina basale o indici basati su formule che includono insulina e glicemie basali sono poco sensibili. Inoltre tale consensus ha evidenziato che sulla base dei criteri attuali per lo screening, non c'è giustificazione per uno screening generale nei bambini per l'insulino-resistenza, inclusi i bambini obesi. Tuttavia, appare evidente che strategie preventive dovrebbero essere iniziate già dai primi anni di vita e che per quanto riguarda il trattamento, modifiche dello stile di vita, inclusi dieta e esercizio fisico, dovrebbero essere considerate come primo step, mentre il ricorso alla metformina dovrebbe essere riservato a casi selezionati.

La consensus ha evidenziato la necessità di ulteriori studi per determinare il miglior modo per valutare l'insulino-resistenza durante l'infanzia e l'adolescenza. In particolare, è necessario standardizzare i metodi di determinazione dell'insulina e cercare di individuare biomarker surrogati validi durante l'infanzia e l'adolescenza. C'è inoltre bisogno di studi ben condotti che mirino a valutare strategie preventive da iniziare già in epoca prenatale, durante la gravidanza, e che si estendano poi al periodo postnatale attraverso tutta l'infanzia e l'adolescenza. Ulteriori studi sono anche necessari per valutare il ruolo di variazioni dello stile di vita, includenti dieta e esercizio fisico e di farmaci, nel trattamento dell'insulino-resistenza nell'infanzia.

MESSAGGI CHIAVE

- L'insulino-resistenza è una condizione emergente in età pediatrica, soprattutto in rapporto alla crescente epidemia dell'obesità.
- Nel bambino mancano cut-off che permettano di definire la condizione di insulino-resistenza.

- Vari sono i fattori di rischio per l'insulino-resistenza: obesità, appartenenza a minoranze etniche, pubertà, basso e alto peso alla nascita, diabete gestazionale.
- Non vi sono metodi semplici, facilmente applicabili per valutare l'insulino-sensibilità nel bambino. L'uso dell'insulinemia basale non è applicabile per via di limiti delle

metodiche di misurazione e dell'assenza di percentili di riferimento.

- Prevenzione e trattamento dell'insulino-resistenza nel bambino si basano soprattutto su modifiche dello stile di vita, mentre il ricorso a farmaci come metformina, è limitato a casi selezionati.

Tabella 1. Gradazione dell'evidenza

Livelli di evidenza	Descrizione
A	1) Chiara evidenza derivante da studi ben condotti, generalizzabili, randomizzati, controllati, con adeguato potere, che includono:- studi multicentrici- meta-analisi includenti valutazione qualitativa- evidenza chiara non sperimentale derivante dal Center for Evidence-Based Medicine a Oxford2) Evidenza di supporto derivante da studi ben condotti, randomizzati, controllati, che includono:- studi ben condotti in 1 o più istituti
B	1) Evidenza di supporto derivante da studi di coorte ben condotti, che includono:- studi prospettici di coorte o registri- meta-analisi di studi di coorte2) Evidenza di supporto derivante da studi caso-controllo ben condotti
C	1) Evidenza di supporto derivante da studi scarsamente controllati o non controllati, che includono:- studi clinici randomizzati con 1 o più limiti metodologici maggiori o 3 o più limiti minori che inficiano i risultati- studi osservazionali con alto potenziale per bias - casi clinici o casistiche 2) Evidenza conflittuale con il peso dell'evidenza che supporta la raccomandazione
E	1) Opione dell'esperto

Bibliografia

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
2. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-39.
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;35:389-97.
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;100:1166-73.
6. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1169-73.
7. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005;111:1985-91.
8. Goran MI, Gower B. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:2444-50.
9. Ferrannini E, Galvan AQ, Gastaldelli A, et al. Insulin: new roles for an ancient hormone. *Eur J Clin Invest* 1999;29:842-52.
10. Schwartz B, Jacobs DR, Jr., 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;31:783-88.

11. Rasmussen-Torvik LJ, Pankow JS, Jacobs DR, et al. Heritability and genetic correlations of insulin sensitivity measured by the euglycaemic clamp. *Diabet Med* 2007;24:1286-9.
12. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al. 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, et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1096-101.
14. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
15. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of Impaired Glucose Tolerance Among Children and Adolescents with Marked Obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-10.
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;70:1644-50.
19. Huang TT, Johnson MS, Goran MI. Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropo-

metry and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children. *Diabetes Care* 2002;25:1203-10.

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 glucoregulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:761-7.

21. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Hong CP, Prineas RJ, Jacobs DR, Jr. 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;48:730-6.

22. Marcovina S, Bowsher RR, Miller WG, et al. Standardization of insulin immunoassays: report of the American Diabetes Association Workgroup. *Clin Chem* 2007;53:711-6.

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;88:2534-40.

24. Uwaifo GI, Nguyen TT, Keil MF, et al. Differences in insulin secretion and sensitivity of Caucasian and African American prepubertal children. *J Pediatr* 2002;140:673-80.

25. Goran MI, Bergman RN, Cruz ML, Watanabe R. Insulin resistance and associated compensatory responses in african-american and Hispanic children. *Diabetes Care* 2002;25:2184-90.

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;51:3014-9.

27. Whincup PH, Gilg JA, Papacosta O, et al. 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;1:139-45.

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;81:1058-62.

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;29:1599-604.

32. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003;362:951-7.

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;88:257-62.

34. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E697-703.

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;13:1630-7.

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, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4682-88.

38. Ibanez 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;83:3558-62.

39. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Rique S, Saenger P, Carascosa 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;82:2283-8.

40. Remsberg KE, Demerath EW, Schubert CM, Chumlea WC, Sun SS, Siervogel RM 2005 Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: the Fels Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2718-24.

41. Souren NY, Paulussen AD, Loos RJ, et al. Anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism in the East Flanders Prospective Twin Survey: heritabilities. *Diabetologia* 2007;50:2107-16.

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;54:275-83.

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;28:1115-9.

44. Goran MI, Bergman RN, Avila Q, et al. 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;89:207-12.

45. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, 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, et al. PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity in childhood obesity. *Pediatr Res* 2005;57:138-40.
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. *Diab Nutr Metab* 1997 10:116-9.
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:e290-6.
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;18:611-7.
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;189:1698-704.
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;30:2287-92.
52. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Pena V, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia* 2005;48:2609-14.
53. Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, Frolich 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;49:478-85.
54. Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR, Jr., 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;99:1471-6.
55. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003;46:190-4.
56. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004;47:1064-70.
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;301:2234-42.
58. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007;261:412-7.
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;85:1401-6.
60. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2153-8.
61. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 351:2179-86.
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;28:638-44.
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;32:100-5.
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;54:1735-43.
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;28:2519-24.
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;93:1767-73.
67. Cali AM, Man CD, Cobelli C, et al. 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;32:456-61.
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;152:177-84.
69. Ramachandran A, Snehalatha C, Yamuna A, Murugesan N, Narayan KM. Insulin resistance and clustering of cardio-metabolic risk factors in urban teenagers in southern India. *Diabetes Care* 2007;30:1828-33.
70. Gungor N, Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Janosky J, Arslanian S 2005 Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1219-21.
71. Lee S, Gungor N, Bacha F, Arslanian S. Insulin resistance: link to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth. *Diabetes Care* 2007;30:2091-7.
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;87:5168-78.
73. Galgani JE, Uauy RD, Aguirre CA, Díaz EO. Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *Br J Nutr* 2008;100:471-9.

74. Steffen LM, Jacobs DR, Jr., Murtaugh MA, et al. Whole grain intake is associated with lower body mass and greater insulin sensitivity among adolescents. *Am J Epidemiol* 2003;158:243-50.
75. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen 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;157:773-9.
77. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev*:CD005105 2007.
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;289:1805-12.
79. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, et al. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions. *Obes Res* 2002;10:642-50.
80. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, et al. 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; 59:963-8.
82. Ferguson MA, Gutin B, Le NA, et al. Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children. *Int J Obes* 1999;23:889-95.
83. Balagopal P, George D, Patton N, et al. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: A randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr* 2005;146:342-8.
84. Allen DB, Nemeth BA, Clark RR, Peterson SE, Eickhoff J, Carrel AL. Fitness is a stronger predictor of fasting insulin levels than fatness in overweight male middle-school children. *J Pediatr* 2007;150:383-7.
85. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism* 2005;54:1472-9.
86. Bell LM, Watts K, Siafarikas A, Thompson A, et al. Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4230-35.
87. Savoye M, Shaw M, Dziura J, et al. Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:2697-704.
88. Park TG, Hong HR, Lee J, Kang HS. Lifestyle plus exercise intervention improves metabolic syndrome markers without 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;87:1555-9.
91. Gungor N, Arslanian S. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: treatment implications. *Treat Endocrinol* 2002;1:359-71.
92. Gottschalk M, Danne T, Vlainic A, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:790-4.
93. 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;160:241-6.
94. Ibañez 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;88:2600-606.
95. Ibañez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update* 2006; 12:243-52.
96. 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;40:1094-100.
97. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC 2000 et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-11.
98. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:201-10.
99. Kinra S, Rameshwar Sarma KV, Ghafoorunnissa, et al. 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.
100. Harder T, Bergmann R, Kallschnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005;162:397-403.

101. Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr* 2009;89:1502S-8S.
102. Kaitosaari T, Ronnema T, Viikari J, et al. 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;29:781-5.
103. 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;122:313-21.
104. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004;350:865-75.
105. Jago R, Wedderkopp N, Kristensen PL, et al. Six-Year Change in Youth Physical Activity and Effect on Fasting Insulin and HOMA-IR. *Am J Prev Med* 2008;35:554-60.