

ÇOCUKLARDA TİP 2 DİYABET VE RİSK FAKTÖRLERİ

TYPE-2 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN AND ITS RISK FACTORS

Hayrullah ALP¹, Mehmet Emre ATABEK²

¹Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, KONYA

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, KONYA

Yazışma Adresi:
Dr. Hayrullah ALP
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Beyşehir yolu Meram / KONYA
E-posta:
drhayrullahalp@hotmail.com

ÖZET

Çocuklarda ve gençlerde görülen Tip 2 diyabet, yüzyılımızda sıklığı giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Hastalık ile ilgili veriler genellikle gelişmiş ülkelerden olmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelere de az sayıda çalışma bildirilmiştir. Kronik bir hastalık olması ve uzun dönem takip gerektirmesinin dışında, ülkelerin sağlık koruma sistemlerine önemli ekonomik yük getirmektedir. Tip 2 diyabet ile ilişkili faktörler; aile hikâyesi, genetik yatkınlık, insülin direnci, obezite ve metabolik sendromdur. Bu yazının amacı; Tip 2 diyabet ve bununla ilişkili durumların, dünyada ve Türkiye’de sıklığının giderek artmakta olduğunu vurgulamak, ayrıca ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalar ışığında konuyu değerlendirmektir.

Anahtar Sözcükler: Tip 2 diyabet, obezite, insülin direnci, metabolik sendrom.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus in teenagers and children is an increasing health problem in our century. Most of the data about the disease is achieved from developed countries however few studies have been reported from developing countries. Due to its chronic nature, which necessitates lifelong treatment, the illness is also a tremendous economic burden on the health care system of the countries. The factors associated with Type 2 diabetes mellitus are family history, genetic influences, insulin resistance, obesity and metabolic syndrome. The purpose of this review is to mention the increasing prevalence of Type 2 diabetes mellitus and related factors in Turkey as well as in the world and to evaluate the subject with the studies from our country.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome.

GİRİŞ

Gençlerde görülen Tip 2 diyabet, potansiyel ciddi sorunları ile günümüzde giderek artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Farklı etnik gruplar ve toplumlar üzerinde yapılan birçok çalışma ve bildirilen yayınlar olmasına rağmen, bu hastalığın dünya çapındaki anlaşılabilirliği henüz tam değildir. Günümüzde hastalık 8 yaş altı çocuklar da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında görülmektedir (1). Hastalığın obezite ve bozulmuş glukoz toleransı ile olan ilişkisi ve metabolik sendromun bir parçası olması da konunun ciddiyetini artırmaktadır (2). Ülkemizde, çocukluk çağında görülen Tip 2 diyabet sıklığı ile ilgili ülke çapında yapılmış çalışmalar olmamakla birlikte belli bölgelerde yapılan araştırmalar hastalığın görülme sıklığının çoğu dünya ülkelerinden fazla olduğunu göstermiştir (3,4,5). Ayrıca bu çalışmalarda; pubertal dönemde hastalığın prevalansının prepubertal döneme göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu da bildirilmiştir (3,6). Bu yazının amacı; Tip 2 diyabet ve bununla ilişkili durumların tüm dünyada olduğu gibi Türk çocuklarının da sağlığını tehdit eden bir dizi ciddi problemler olduğunu, bu konuyla ilgili ülkemizde yapılan çalışmalar ışığında değerlendirmek ve konunun ciddiyetini anlamaktır.

TIP 2 DİYABET TANIMI DÜNYADA VE TÜRKİYE'DEKİ SIKLIĞI

Tip 2 diyabet sağlığı tehdit eden, gelişebilecek komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozan ve hayat beklentisini kısaltan ciddi bir hastalıktır. Kronik seyretmesi ve ciddi komplikasyonları nedeniyle uzun dönem kaliteli yaşam beklentisi azalmakta ve sağlık sistemlerine önemli bir ekonomik yük getirmektedir. Tip 2 diyabet, insülin direnci ve pankreasın kompanseuar insülin sekresyonundaki bozulmanın kombine bir sonucudur. Diyabet tanısı; aralıklarla yapılan bir çok ölçümde açlık plazma glukoz değerinin >126 mg/dl veya 1.75 mg/kg, max: 75 gr oral glukoz testi sonrası 2. saatte bakılan plazma glukozunun >200 mg/dl olması ile konulur. Çocuklarda görülen Tip 2 diyabetin ortalama tanı yaşı 12-14 yaştır (7,8).

Günümüzde diyabetli çocukların büyük kısmını Tip 1 diyabet oluşturmakla birlikte bu durum giderek değişmektedir. Japonya ve Tayvan'da çocuklarda Tip 1 diyabetten daha çok Tip 2 diyabetin olduğu bildirilmektedir (9-11). Araştırmalar, Amerika'da gençlerde yeni tanı konulmuş diyabet vakalarının yaklaşık % 8-45'ini Tip 2 diyabetin oluşturduğunu göstermektedir (12). Avrupa'da ise Wiegand ve ark.'nın (13) 491 obez çocuk ve adolesan üzerinde yaptıkları çalışmada; vakaların % 1,2'sinde Tip 2 diyabet olduğu bulunmuştur. İspanya'dan bildirilen diğer bir çalışmada ise çalışmaya alınan obez adolesanların % 7,4'ünde bozulmuş glukoz toleransı ve % 35,8'inde de insülin direncinin olduğu gösterilmiştir (14). Afrika'da çocuklarda görülen Tip 2 diyabet ile ilgili yakın zamanda yapılmış çalışmalar olmamakla birlikte, 1980'lerde bildirilen yayınlarda Tip 2 diyabet prevalansı sıfır veya çok düşük olarak hesaplanmıştır (15,16). Asya'dan toplanan veriler daha çok Hindistan'da yapılan çalışmalar temeline dayanmaktadır ve bu bölgede de prevalans sıfır veya sıfıra yakın olarak bildirilmiştir (17). Ancak, Tip 2 diyabetin tüm dünyadaki prevalansı göz önüne alındığında Afrika'daki değerlerin beklenenin çok altında olduğu ve yeni çalışmalarla bunun değişebileceği söylenebilir. Ülkemizde bu konuyla ilgili yeterli sayıda çalışma olmamakla birlikte yapılan çalışmaların çoğu bölgesel niteliktedir. Selçuk Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nın Konya ve çevresindeki 169 obez adolesan üzerinde yaptıkları bir çalışmada; Tip 2 diyabet prevalansı prepubertal grupta % 2 ve pupertal grupta % 4,3 olarak bulunmuştur (3). Yine, Kelestimur ve ark.'nın (4) Kayseri ve çevresindeki 30 yaşından küçük 1774 genç insanda yaptıkları çalışmada Tip 2 diyabet prevalansı; düşük fiziksel aktivite grubunda % 9,7 ve yüksek fiziksel aktivite grubunda % 4,1 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, hipertansiyon grubunda (% 17,9) ve sigara içen grupta da Tip 2 diyabet prevalansının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çocuk ve gençlerdeki Tip 2 diyabet epidemiyolojisi ile ilgili yapılan az sayıdaki iyi tasarlanmış ve toplum bazlı çalışmaların çoğu, bu hastalığın bilinenden daha yay-

gın olduğunu kanıtlamaktadır. Bununla birlikte, çocukluk çağında görülen Tip 2 diyabet, tüm dünyada belli etnik gruplarda sıklığı en fazla olmakla birlikte daha çok gelişmiş veya gelişmekte olan toplumlara etkilemektedir (18,19).

TIP 2 DİYABET İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER: AİLE ÖYKÜSÜ VE GENETİK YATKINLIK

Yapılan birçok çalışma etkilenmiş vakalarda kuvvetli aile öyküsünün olduğunu göstermiştir. Tip 2 diyabetli birinci veya ikinci derece akrabası olanlarda diyabet gelişme oranı %74-100 olarak bulunmuştur (12,20). Bununla birlikte aile içinde diyabetli vaka sayısı arttıkça diyabetin görülme yaşı da küçülmektedir (21). Amerika'da yapılan Tip 2 diyabetli 42.533 vakalık bir çalışmada, Tip 2 diyabette maternal geçişin olabileceği gösterilmiştir (22). Finlandiya'da yapılan geniş tabanlı prospektif bir çalışmada Tip 2 diyabet için risk teşkil eden genler araştırılmıştır (23). Bu çalışmada, erişkin vakalar 6 yıl boyunca takip edilmiş ve peroksizom proliferatör-aktivatör reseptör geni (PPAR γ) ve Calpain-10 varyant genlerini taşıyanların diyabet gelişmesi açısından yüksek risk taşıdıkları bulunmuştur. Farklı toplumlarda yapılan araştırmalardan elde edilen ve Tip 2 diyabet ile ilişkili olabileceği düşünülen diğer genler ise protein kinaz C/zeta (PRKCZ), Z+2 alleli ve HNF-1 α G319S mutasyonudur (24,25). Ayrıca, peroksizom proliferatör-aktivatör reseptör genindeki Ala12 polimorfizminin Tip 2 diyabet gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (26). Sonuç olarak; Tip 2 diyabet gelişiminde tek bir geni suçlamak mümkün görülmemekle birlikte aile öyküsü, yaşam tarzı ve beslenme şekli gibi çevresel faktörlerin varlığında önemli olmaktadır.

İNSÜLİN DİRENCİ

Tip 2 diyabet gelişimi insülin sensitivitesindeki azalma ile korele olarak pubertede daha fazladır ve bu dönemde insülin sensitivitesi yaklaşık % 30 azalır (27,28). Adölesan dönemde, artmış insülin ihtiyacı ve obezitenin oluşturduğu stres çocuklarda pubertal ve

postpubertal dönemde görülen Tip 2 diyabet gelişimini açıklar. Fakat normal beta hücre fonksiyonuna sahip sağlıklı adolesanlar peripubertal dönemdeki insülin direncini, insülin sekresyonunu artırarak kompanse ederler. Bu fizyolojik durum Tip 2 diyabetli çocuklarda bozulmuştur. İnsülin direnci (HOMA-IR), açlık insülini (μ U/ml) X açlık glukozu (mmol/L)/ 22,5 formülü (29) ile hesaplanabilir. Bulunan değer Türk çocukları için 3,16'nın üzerinde ise insülin direncinin varlığı söz konusudur (30). Yapılan çalışmalar; obezite ile insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 diyabet arasında ilişki olduğunu göstermektedir (31-34). Ayrıca, adipoz dokudan salınan; enerji metabolizması ve insülin sensitivitesinde görevli adiponektinin de yaş, vücut kitle indeksi ve insülin direnci ile negatif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (35-37). Ülkemizde bu konuyla ilgili az sayıda yapılmış çalışma olup, Selçuk Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nın Konya ve çevresindeki 196 obez çocukta yaptıkları araştırmada, prepubertal ve pubertal dönemlerdeki insülin dirençleri arasında anlamlı farklılıkların olduğu bulunmuştur (31). Bir başka, obez Türk adolesanlarında yapılan çalışmada ise insülin direncinin karotis arter intima-media kalınlığı değerini etkilediği gösterilmiş ve obezite ile birlikte insülin direncinin erken ateroskleroz gelişimini hızlandırdığı bildirilmiştir (38). İnsülin direnci, artmış fiziksel aktivite ile azaltılabilir. Artmış fiziksel aktivitenin, düşük açlık insülini ve yüksek insülin sensitivitesi ile ilişkili olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (39).

OBEZİTE

Obezite, günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerin yeni ve ciddi bir problemi haline gelmiştir. Obezite, Tip 2 diyabetin gelişiminde önemli bir risk faktörü olup özellikle Amerika'da epidemik düzeylere ulaşmıştır (40). Obezite, Tip 2 diyabet gelişimine zemin hazırlar ve genetik yatkınlığı da olan kişilerde hastalığın gelişimini hızlandırır (41,42). Sağlıklı gençlerde adipoz dokunun artışı, açlık insülin düzeylerindeki artış ve insülin duyarlılığındaki

azalma ile ilişkilidir. Bu da vücut yağının Tip 2 diyabet ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (43). Obezitenin derecesine ek olarak; obezitenin süresi ve vücut yağ dokusunun lokalizasyonu da (özellikle santral yağlanma) Tip 2 diyabet için risk oluşturur (44). Dolayısı ile santral yağlanma, obezitenin varlığında Tip 2 diyabet gelişimi için bir gösterge olarak kabul edilebilir. Fakat, çocuklardaki farklı yağ dokusu yerleşiminin Tip 2 diyabet gelişimi açısından önemi açık değildir ve bu konuda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Ayrıca, tüm dünyada yaygın olarak görülen obezite; diyet, sosya-kültürel gelişme ve şehirleşme ile de ilişkili bulunmuştur (45,46). Günümüzde, şekerli ve yağlı besinler ile beslenme alışkanlıkları artarken fiberli besinlerle beslenme giderek azalmaktadır. Diyetin haricinde fiziksel inaktivite de obezite için büyük risk taşımaktadır (47). Leptin düzeyleri, çocuklardaki adipozite ile doğru orantılı olarak bulunmuştur (48,49). Adiponektin düzeyleri ise erişkinlerde adipozite ve insülin direnci ile ters ilişkili iken çocuklarda yapılan sadece bir çalışmada hipoadiponektineminin çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (50). Amerika'da 1647 Türk adolesan üzerinde yapılan bir çalışmada; bozulmuş glukoz toleransı ile obezite, sosyo-ekonomik düzey veya ailede diyabet öyküsü bulunması arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (51). Aynı çalışmada; vakalardaki obezite riskinin ailede diyabet veya obezite öyküsü olması durumunda veya düşük fiziksel aktivite ve yüksek sosyo-ekonomik düzey varlığında artış gösterdiği belirtilmiştir (51). Ülkemizde; bilim dalmız tarafından yapılan çalışmada ise bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci sıklığının, Avrupa ile benzer iken Amerika'dan daha az olduğu gösterilmiştir. Adolesan dönemde obezitenin oluşturduğu stres ve artmış insülin ihtiyacı çocuklarda pubertal ve postpubertal gelişen Tip 2 diyabetin açıklaması olabilir (3,4,7,31).

METABOLİK SENDROM

Obezite; dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci ile ilişkili olup metabolik sendromun

bir komponentini oluşturur. Ayrıca, Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için de risk teşkil eder (52). Metabolik sendrom, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerinin çocuklar için adapte edilmesi ile tanımlanmıştır ve aşağıdakilerden en az üç veya daha fazlasının birlikteliği ile tanı konulur (2):

1. Obezite: Vücut kitle indeksinin yaşa ve cinsiyete göre > 95. persentil.
2. Anormal glukoz hemostasisi: Aşağıdakilerden birinin olması; a) açlık hiperinsülinemisi, b) bozulmuş açlık glukozu, c) bozulmuş glukoz toleransı.
3. Hipertansiyon: Yaşa ve cinsiyete göre sistolik kan basıncının > 95. persentil.
4. Dislipidemi: Aşağıdakilerden birinin olması; a) yüksek trigliserid (<10 yaş çocuklarda >105 mg/dl ve ≥ 10 yaş çocuklarda > 136 mg/dl), b) düşük HDL kolesterol (<35 mg/dl), c) yüksek total kolesterol (>95. persentil)

Hindistan halen tüm dünya ülkeleri arasında % 28.8'lik prevalans ile metabolik sendromun en sık görüldüğü ülke konumundadır (53). Bu veriler, hastalığın etnik-genetik, sosyo-kültürel durum ve beslenme alışkanlıkları ile ilişkisini kanıtlamaktadır. Ülkemizde ise yine bilim dalmızın 169 obez adolesan üzerinde yaptığı bir çalışmada; metabolik sendrom görülme sıklığı prepubertal vakalarda % 20 olarak bulunurken pubertal vakalarda % 27.2'lik değer ile anlamlı oranda farklı bulunmuştur (3). Aynı çalışmada; insülin rezistansı, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı sırası ile % 40.2, % 10 ve % 22.4 olarak hesaplanmıştır. Ancak yapılan bu çalışma toplumun sadece belli bir kesimini içermekte olup, Türkiye'de Tip 2 diyabet ve metabolik sendromun prevalansını belirlemek için daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇ

Çocuklarda görülen Tip 2 diyabet, tüm dünyada giderek artan bir toplum sorunu haline gelmiştir. Hastalık hem gelişmekte olan, hem de gelişmiş ülkeleri etkilemektedir. Çocuk ve adolesanlarda görülen Tip 2 diyabetteki artış diyet alışkanlığı ve yaşam

şartlarındaki değişikliklerle ilişkili olan obesite prevalansındaki artış ile bağlantılıdır. Özellikle yüksek kalorili yiyeceklerle beslenme ve azalmış fiziksel aktivite obesitenin artışında en önemli etkenlerdir. Yapılan çalışmalar; insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı ile obesite ve dolaylı olarak da Tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Ülkemizde henüz geniş tabanlı bir toplum taraması yapılmamakla birlikte, bölgesel tabanda yapılan araştırmalar konunun önemini ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar göstermiştir ki Türk çocuklarında görülen Tip 2 diyabet Avrupa ile benzer prevalanstadır. Tip 2 diya-

bet, gerek kronik doğal seyri, gerekse komplikasyonları ile ülkelere büyük ekonomik yük getirmektedir. Bundan dolayı hastalığın önlenmesi ve tanının erken konması önem kazanmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda görülen obesitenin erken tedavisi; anormal glukoz hemostazisini engeller ve beta hücre hasarının ilerlemesini durdurur, böylece Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişimini önler. Bu nedenle tüm dünya ülkelerinin, sıklığı giderek artan ve çocukluk yaş grubunu da etkileyen bu hastalığı önlemek için gerekli tedbirleri alması ve tarama programları geliştirmesi esastır.

KAYNAKLAR

1. Pihoker C, Scott CR, Lensing SY, Craddock MM, Smith J. Non-insulin dependent diabetes mellitus in African-American youths of Arkansas. *Clin Pediatr* 1998; 37:97-102.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.
3. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalance of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Prac* 2006; 72:315-321.
4. Kelestimur F, Cetin M, Pasaoglu H, Coksevim B, Cetinkaya F, Unluhizarci K, Unal S, Köker AH. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetol* 1999; 36:85-91.
5. Babaoğlu K, Hatun Ş, Arslanoğlu Ü, Bereket A ve ark. Tip2 diyabetli erişkinlerin akrabası olan adolesanlarda glukoz intoleransının değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, 27-29 Eylül, 2001, Kayseri.
6. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association Consensus Statement. *Diabetes Care* 2000; 23:381-389.
7. Glaser NS. Non-insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:307-337.
8. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128:608-615.
9. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Tajima N. Epidemiology of type 1 (insulin dependent) and type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus in Japanese children. *Diabetes Res Clin Prac* 1994; 24:7-13.
10. Chuang LM, Sung FC, Lee CY, Lin RR, Lin CC, Chang CC. Incidence and prevalence of childhood diabetes in Taiwan-an experience with nation-wide screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56:16.
11. Wei JN, Sung FJ, Lin CC, Lin RS, Chiang CC, Chuang LM. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 2003; 290:1345-1350.
12. Anonymous. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2000; 23:381-389.
13. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity – a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:199-206.
14. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003; 59:217-223.
15. Teuscher T, Baillod P, Rosman JB, Teuscher A. Absence of diabetes in a rural West African population with high carbohydrate/cassava diet. *Lancet* 1987; 1:765-768.
16. Ahren B, Corrigan CB. Prevalence of diabetes mellitus in north-western Tanzania. *Diabetologia* 1984; 26:333-336.
17. Bai PV, Krishnaswami CV, Chellamarippan M, Kumar GV, Subramaniam JR, Srivastwa A, Subramanyam B, Rao MB. Prevalence of diabetes in the young in south India. *Indian Pediatr* 1995; 32:1173-1176.
18. Kadiki OA, Reddy MR, Marzouk AA. Incidence of insulin dependent diabetes (IDDM) and non-insulin dependent diabetes (NIDDM) (0-34 years at onset) in Benghazi, Libya. *Diabetes Res Clin Prac* 1996; 32:165-173.
19. Likitmaskul S, Kiattisathavee P, Chaichanwatana-Kui K, Punna-

- kanta I, Angsusingha K, Tuchinda C. Increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus in Thai children and adolescents associated with increasing prevalence of obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:71-77.
20. Silverman BI, 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.
21. Molyneux L, Constantino M, Yue D. Strong family history predicts a younger age of onset for subjects diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6:187-194.
22. Karter AJ, Rowell SE, Ackerson LM, Mitchell BO, Ferrara A, Selgy JV, Newman B. Excess maternal transmission of type 2 diabetes. The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1999; 22:938-943.
23. Lyssenko V, Anevski D, Sjogren M, Tuomi T, Groop L. Genetic prediction of future type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:30.
24. Li YF, Sun HX, Wu GD, Du WN, Zu DI, Shen Y, Qiang BC, Yao ZI, Wang H, Huang W, Chen Z, Xiong MM, Meng Y, Fang FD. Protein kinase C/zeta (PRKCZ) gene is associated with type 2 diabetes in Han population of North China and analysis of its haplotypes. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2078-2082.
25. Sellers EA, Triggs-Raine B, Rockman-Greenberg C, Dean HJ. The prevalence of the HNF-1alpha G319S mutation in Canadian aboriginal youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:2202-2206.
26. Doney AS, Fischer B, Cecil JC, Boylan K, McGuingan FE, Raiston SH, Morris Ad, Palmer CN. Association of the Pro12Ala and C1431T variations of PPARC and their haplotypes with susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:555-558.
27. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50:2444-2450.
28. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315:215-219.
29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
30. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115:500-503.
31. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Assessment of abnormal glucose homeostasis and insulin resistance in Turkish obese children and adolescents. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:304-310.
32. Narayan KM, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. A two-step strategy for identification of high-risk subjects for a clinical trial of prevention of NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19:972-978.
33. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargın M, Dinççag N, Karsıdag K, Kalaça S, Özcan S, King H. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: result of the Turkish diabetes epidemiology study (TUR-DEP). *Diabetes Care* 2002; 25:1551-1556.
34. Stern MP. Primary prevention of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14:399-410.
35. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:329-339.
36. Chadran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more just another fat cell hormone?. *Diabetes Care* 2003; 26:2442-2450.
37. Cruz M, Garcia-Macedo R, Garcia-Valerio Y, Gutierrez M, Medina-Navorro R, Duran C, Wachter N, Kumate J. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children. *Diabetes Care* 2004; 27:1451-1453.
38. Atabek ME, Pirgon O, Kivrak AS. Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity. *Pediatr Res* 2007; 61:345-349.
39. Schmitz KH, Jacobs DR Jr, Hong CP, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:1310-1316.
40. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric obesity. An overview of etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:339-361.
41. Olivarius ND, Andreasen AH. Weight history and its impact on risk factors and diabetic complications of newly diagnosed diabetic patients 40 years of age and over. 15th IDF congress, Kobe, Japan. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 1994.
42. Bennett PH, Knowler WC, Rushforth NB. The role of obesity in the development of diabetes in the Pima Indians. In: Vague J, Vague PH, eds. *Diabetes and obesity*. Exerta Medica, Oxford, 1979:117.
43. Gower BA, Nagy TR, Goran MI. Visceral fat, insulin sensitivity and lipids in prepubertal children. *Diabetes* 1999; 48:1515-1521.
44. Rewers M, Hamman RF. Risk factors for non-insulin dependent diabetes. In: Harris MI, ed. *Diabetes in America*. Washington, BC: National Institute of Health; 1995:179-220.
45. Pradeepa R, Mohan V. The changing scenario of the diabetes epidemic: implications for India. *Indian J Med Res* 2002; 116:121-132.
46. Aschner P. Diabetes trends in Latin America. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:27-31.
47. Slyper AH. The pediatric obesity epidemic: causes and controversies.

- J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2540-2547.
48. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, Cax L, Braycr N, Perry L, Preece MA, Dunger DB. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationships to changes in body composition. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:899-905.
 49. Byrnes SE, Baur LA, Bergmingham M, Brock K, Steinbeck K. Leptin and total cholesterol are predictors of weight gain in pre-pupertal children. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23:146-150.
 50. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funaha Shi T, Matsuzama Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4652-4656.
 51. Uckun-Kitapci A, Tezic T, Firat S, Sipahi T, Barrier R, Edwards LJ, Calikoglu AS. Obesity and type 2 diabetes mellitus: a population-based study of adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2004; 17:1633-1640.
 52. Meckling KA, O Sullivan C, Saati D. Comparison of a low-fat diet to a low carbohydrate diet on weight loss, body composition and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2717-2723.
 53. Tan CE, Emmanuel SC, Tan BY, Jacob E. Prevalence of diabetes and ethnic differences in cardiovascular risk factors. The 1992 Singapore National Health Survey. Diabetes Care 1999; 22:241-247.