

2-es típusú diabetes mellitus gyermek- és fiatalkorban: korai szövődmények

Körner Anna
Madácsy László

TYPE 2 DIABETES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: EARLY COMPLICATIONS

INTRODUCTION – The prevalence of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is increasing worldwide.

PATIENTS AND METHODS – Authors have investigated the prevalence of type 2 diabetes mellitus and of impaired glucose tolerance among the patients of the 1st Department of Pediatrics at the Semmelweis University between January 1989 and September 1998. **RESULTS** – During this period, 161 children with impaired glucose tolerance and 34 patients with type 2 diabetes mellitus were diagnosed. There was a female predominance. 53% of the patients were already in puberty. The majority of the patients were obese. Serum triglyceride and cholesterol levels exceeded normal values as compared to age matched healthy children. Ambulatory blood pressure monitoring revealed relative nocturnal hypertension. 35% of the patients also had microalbuminuria.

CONCLUSION – In type 2 diabetes mellitus the early signs of late complications can be detected in the young. It reveals the importance of establishing the diagnosis of this disease as soon as possible.

children, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, complications

BEVEZETÉS – A 2-es típusú diabetes mellitus és a csökkent glükóztolerancia gyermekkori előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – 1989. január és 1998. szeptember között vizsgáltuk a 2-es típusú diabetes mellitus és az előfutárának tekintett csökkent glükóztolerancia előfordulását a Semmelweis Egyetem I. Számú Gyermekklinikájának betegei körében.

EREDMÉNYEK – Az adott periódusban a klinikán 161 gyermeknél kórisméztünk csökkent glükóztoleranciát és 34 gyermeknél 2-es típusú diabetes mellitust. Mindkét csoportban kiemelendő a lányok predomanciája. A betegek 53%-ánál a pubertás már megindult. Jelentős részük túlsúlyosnak bizonyult. Mind a szérumtriglicerid-, mind a koleszterinszintek meghaladták az életkori standard értékeket. A 24 órás vérnyomás-monitorizálás során mindkét betegcsoportban relatív éjszakai hypertoniát észleltünk. A betegek 35%-ánál a vizeletalbumin-exkréció a mikroalbuminuriás tartományban volt.

KÖVETKEZTETÉS – 2-es típusú diabetes mellitus esetén már fiatalkorban is megtalálhatók a késői szövődmények korai jelei, s ez a minél korábbi diagnózis felállításának fontosságára hívja fel a figyelmet.

gyermekek, 2-es típusú diabetes mellitus, csökkent glükóztolerancia, szövődmények

DR. KÖRNER ANNA (levelező szerző/correspondent), DR. MADÁCSY LÁSZLÓ: Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, I. Számú Gyermekklinika/1st Department of Pediatrics, Semmelweis University, H-1083 Budapest, Bókay János u. 53.

Érkezett: 2001. március 27.
Elfogadva 2001. május 3.

Egészen napjainkig az volt az általánosan elfogadott nézet, hogy gyermekkorban csaknem kizárólagosan az 1-es típusú diabetes mellitus fordul elő. Az elmúlt néhány évben azonban szaporodni kezdtek azok a közlemények, amelyek a gyermek-, illetve adolescens korban fellépő 2-es típusú, azaz nem inzulindependens diabetes mellitus egyre gyakoribb előfordulásáról számoltak be (1–5). A 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciájának gyermekkorban észlelt rohamos növekedése az Amerikai Diabetes Társaságot arra készítette, hogy 1999-ben a kérdés áttekintésére egy konszenzust előkészítő konferenciát hívjon össze. A konferencián a Diabetes, Emésztőrendszeri és Vesebetegségek Nemzeti Intézetének, a Betegségek Ellenőrzésének és Preveniójának Központja Diabetes Szekciójának és az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia jeles képviselői vettek részt; a diabetes mellitus gyermekkorban előforduló formáiról, a gyermek- és fiatal korban előforduló 2-es típusú diabetes mellitus epidemiológiájáról, patofiziológiájáról és kezeléséről, valamint a szűrendő egyének köréről konszenzusnyilatkozatot adtak ki. Megállapították, hogy a 2-es típusú diabetes mellitus gyermekkori fellépése az állandóan növekvő felnőttbeteg-számot figyelembe véve rövidesen még az eddigieknél is súlyosabb egészségügyi és társadalmi-anyagi problémát fog jelenteni (1). Egy 1994-es adatközlés szerint például a vesepótló kezelésbe évente bevont új betegek körülbelül 35%-a diabetes mellitusban, zömében 2-es típusú cukorbetegségben szenved (6). Minthogy a betegség a korai szakaszban alig ad tüneteket, ezért a diagnózist gyakran csak több évvel a tényleges manifesztáció után állítják fel. Így a betegek egy részénél már a diagnózis felállításakor is szövődmények észlelhetők. Egy amerikai felmérés szerint például felnőttkorban a 2-es típusú diabeteses betegek 21%-a már a diagnózis felállításakor retinopathiában szenved (7). Gyermek-, illetve fiatal korban a 2-es típusú diabetes mellitus klinikai tüneteket még nem ad, ezért általában véletlenszerűen (általános kivizsgálás során észlelt magasabb éhomi vércukorérték nyomán), illetve a rizikópopulációk célt szűrése során kórismézik.

A fenti irodalmi előzmények és megfontolások arra ösztönöztek minket, hogy megvizsgáljuk a 2-es típusú diabetes mellitus és irodalmi adatok alapján az e betegség előfutáraként jellemzett csökkent glükóztolerancia előfordulását, valamint a betegek legfőbb jellemzőit.

Betegek és módszerek

Vizsgálatainkba három, úgynevezett rizikócsoportot vontunk be:

- az elhízott gyermekeket,
- azokat a gyermekeket, akiknek a családjában halmozottan fordult elő 2-es típusú diabetes mellitus,
- azokat a betegeket, akiknél nem specifikus tünetek alapján (fej- és hasfájás, collapsus stb.), általános kivizsgálás során derült fény magasabb éhezési vércukorértékre.

Minthogy a vizsgálat idején a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikájának és klasszifikációjának új irányelvei még nem voltak ismertek (8), betegeink körében a diagnózist orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) segítségével, a WHO 1985-ös és a National Diabetes Data Group 1979-es kritériumai alapján állítottuk fel. A szénhidrátanyagcsere-zavar súlyosságának és jellegének megítélésére napszakos vércukorprofil végeztünk, valamint orális glükózterhelést alkalmaztunk, amely során – a diabeteses populációban – meghatároztuk a C-peptid-, illetve az inzulinszinteket (1. ábra). Azokban az esetekben, ahol a diagnózis idején nem tudtuk egyértelműen eldönteni, hogy egy lassan kibontakozó 1-es, illetve korai 2-es típusú diabetes mellitusról van-e szó, a C-peptid- és inzulinszintek mellett a szigetsejt-ellenes antitest meghatározása és a betegek szoros klinikai követése nyújtott segítséget a pontos diagnózis felállításában. A vizsgálatok tervezésénél és kivitelezésénél figyelembe vettük a Helsinki Deklaráció elveit; a SOTE I. Számú Gyermek-klinika etikai bizottsága a vizsgálatot jóváhagyta. A vizsgálatba bevont gyermekek és szüleik írásbeli hozzájárulásukat adták.

A mintavétel módja

A vérvizsgálatokhoz perifériás vénából vett natív, illetve alvadásában gátolt vérmintákat használtunk. A zsírok vizsgálata előtt a betegek 12 órán át éheztek. A vizeletvizsgálatokhoz spontán ürített, 24 órán át gyűjtött vizeletet dolgoztunk fel. A gyűjtött vizeletet általában 4 °C-on tárolták, a mintákat az analízisig –20 °C-on tároltuk.

Laboratóriumi módszerek

A nátrium (Na), kálium (K) és glükóz szérumkoncentrációját hagyományos laboratóriumi módszerekkel határoztuk meg. A szérumtriglicerid- és a koleszterinszintet RA 1000 (Technicon) autoanalízissel mértük. A széruminzulinszinteket ELISA-módszerrel, a C-peptid-szinteket RIA-metodikával határoztuk meg. A szigetsejtellenes antitest vizsgálatát immunfluoreszcencia technikával végeztük. A vize-

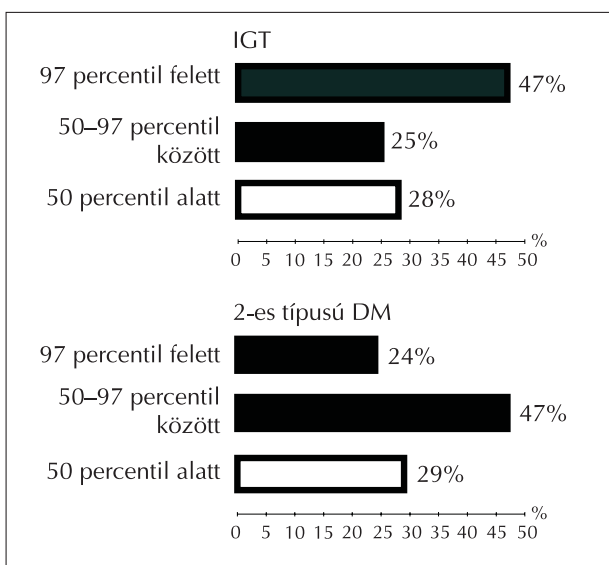
2. táblázat. Az 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus előfordulása a betegek családjában

IGT		
	1-es típusú DM	2-es típusú DM
Elsőfokú rokon	10 (6%)	13 (8%)
Másodfokú rokon	7 (4%)	64 (40%)

2-es típusú DM

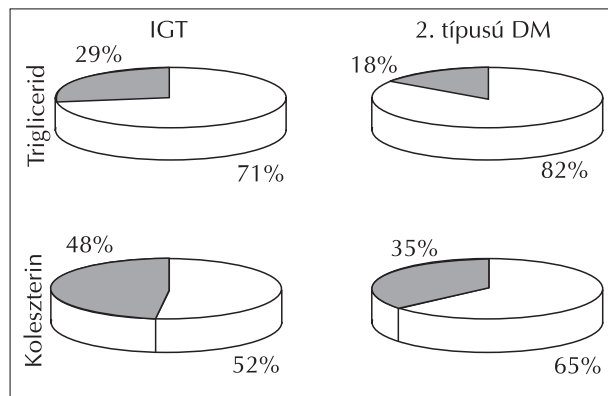
	1-es típusú DM	2-es típusú DM
Elsőfokú rokon	4 (12%)	6 (18%)
Másodfokú rokon	2 (6%)	15 (44%)

korbetegsége az IGT-csoportban négy esetben (2,5%), a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek közül két esetben (5,9%) fordult elő. Betegeink jelentős részének testtömegindexe meghaladta az életkori standard 50%-át (2. ábra). Kifejezetten kövér gyermekek (testtömegindex 97% felett) az IGT-csoportban találtunk, bár ennek értékelésekor nem szabad eltekinteni attól a tényről, hogy az IGT-ben szenvedő gyermekek jelentős részét éppen az obesitas miatt kezdtük el vizsgálni. Figyelemre méltó, hogy mindkét csoportban a betegek jelentős százalékánál mind a szérumtriglicerid-értékek, mind a koleszterinszintek meghaladták az életkori standard értékeket (3. ábra). Ez a jelenség csak részben írható az obesitas számlájára, hiszen 2-



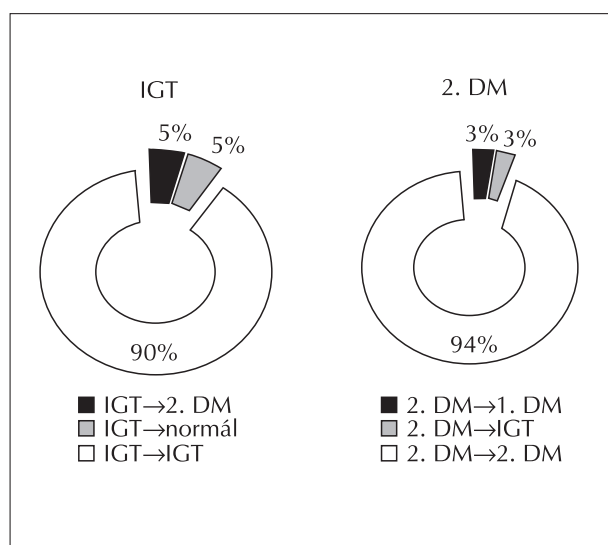
2. ábra. A betegek megoszlása a testtömegindex (BMI) szerint

3. ábra. Koleszterin- és trigliceridértékek betegeinknél, az életkori normálértékekkel összehasonlítva.



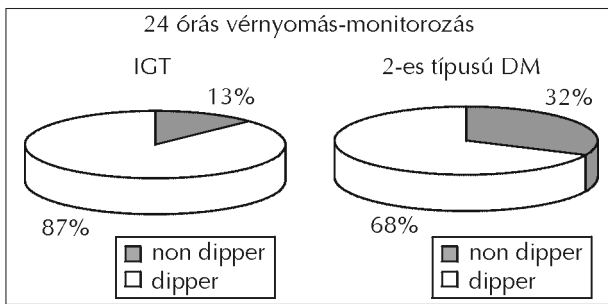
A sötétített cikkelyek azon betegek arányát mutatják, akiknél a triglicerid és koleszterinértékek az életkori normálértéket meghaladták

es típusú diabetes mellitus esetén (ahol a testtömegindex átlaga alacsonyabb volt) az eltérés kifejezettebbnek mutatkozott, mint az IGT-csoportban. Klinikánk gyakorlata szerint a szénhidrátanyagcsere-zavarban szenvedő betegeinket évente újrazvizsgáljuk. A nyomon követés során, amelynek eredményeit a 4. ábra mutatja, nagy százalékban tudtuk megerősíteni az eredetileg felállított diagnózist. Bizonyos esetekben a szénhidrátanyagcsere-zavar progresszióját (IGT-ből 2-es típusú diabetes mellitus) láttuk. Csupán egy esetben bizonyult a kezdetben 2-es típusú diabetes mellitusnak kóris-mézett állapot végül 1-es típusú cukorbetegségnek. Betegeink egy részénél vizsgáltuk a késői szövőd-mények korai jeleinek jelenlétét is. A 24 órás vér-



4. ábra. A betegek nyomon követése

IGT: csökkent glükóztolerancia; 2. DM: 2-es típusú cukorbetegség; 1. DM: 1-es típusú cukorbetegség



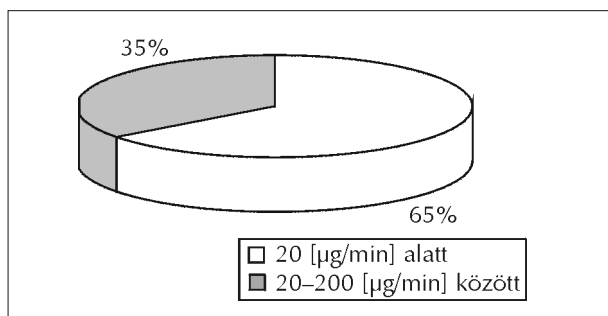
5. ábra. 24 órás vérnyomás-monitorozás

Non dipper: az éjszakai vérnyomáscsökkenés a nappali érték 10%-ánál kisebb

nyomás-monitorozás során mindkét betegcsoportban elsősorban az éjszakai vérnyomásértékek haladták meg a hasonló korú és nemű egészséges gyermekek 50 percentiles értékeit. Ezzel összhangban mind az IGT-ben szenvedők, de kifejezettebben a 2-es típusú diabeteses betegek egy része non dippernek mutatkozott, azaz az éjszakai vérnyomáscsökkenés a nappali érték 10%-ánál kisebbnek bizonyult (5. ábra). Echokardiográfiás vizsgálatot tíz, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegnél állt módunkban végezni, amely az egészséges gyermekek normálértékeinek megfelelő balkamra- és septumvastagságot mutatott. A vizeletalbumin-ürítés meghatározásánál a betegek 35%-ánál microalbuminuriát észleltünk, azaz a vizeletalbumin-exkréció a 20–200 $\mu\text{g}/\text{min}$ közötti microalbuminuriás tartományban mozgott (6. ábra).

Megbeszélés

1-es típusú diabetesben a hyperglykaemia jellegzetes klinikai tünetek kíséretében, gyorsan lép fel. Ugyanakkor 2-es típusú cukorbetegségben a hyperglykaemia kialakulása lassú, és a betegség diagnosztizálásakor a betegek 37%-ánál már a szövődmények tünetei is felismerhetők (9). Ha a 2-es típusú



6. ábra. A vizeletalbumin-ürítés 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél

diabetes mellitus manifesztációját utólagosan, a diagnózis időpontjából extrapoláljuk, megállapítható, hogy a betegség általában a diagnózis felállítása előtt már 7–12 évvel korábban kezdődött (7).

A 2-es típusú diabetes mellitus gyermekkori prevalenciájáról igen kevés adat áll rendelkezésre a szakirodalomban. Azonban az ebben a témakörben közölt munkák abban egyetértenek, hogy a 2-es típusú diabetesben szenvedő gyermekek és fiatalok száma az utóbbi években folyamatosan nő (1–3). A jelenséget olyan speciális népcsoportokban írták le (elsősorban Amerikában), mint a pima indiánok, akiknek körében köztudottan magas a 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciája (10). Különböző felmérések tanúsága szerint a 2-es típusú diabetes mellitus gyermek- és fiatalkori megjelenése elsősorban az amerikai őslakosságban, az afroamerikai és a spanyol származású fiatalok körében fordul elő (11–14), de a prevalencia az utóbbi években a fehér lakosságban is emelkedő tendenciát mutat. Egy Ohióból származó jelentés szerint például az évenkénti incidenciát az 1982-ben tapasztalt 0,7/100 000-ről 1992-ben 1,2/100 000-re, majd 1994-ben 7,2/100 000-re ugrott (2). A 2-es típusú diabetes mellitus előfordulásának növekedése nem korlátozódik csupán az észak-amerikai kontinensre. Japánban például, ahol közismerten alacsony az 1-es típusú diabetes mellitus gyermekkori prevalenciája, a 2-es típusú cukorbetegség incidenciája feltűnően magas (2,8–4,6/100 000 gyermek/év) (15). A csökkent glükóztolerancia jelentőségét elsősorban az adja, hogy a 2-es típusú diabetes mellitus előfutárának tekintik (16). A csökkent glükóztolerancia prognosztikai szerepét számos populációs vizsgálat támasztja alá. A csökkent glükóztoleranciában szenvedő betegek körében a 2-es típusú diabetes mellitus öt-éves kumulatív incidenciája a pima indián populációban 25%, a kaukázusi népességben 16% (17). Saját vizsgálataink alapján a csökkent glükóztolerancia, illetve a 2-es típusú diabetes mellitus hazai prevalenciájára nem következtethetünk, hiszen betegeinket nem népességi szűrés eredményeképpen, hanem a rizikópopulációk célzott vizsgálata alapján diagnosztizáltuk.

A szakirodalom a 2-es típusú diabetes mellitus gyermekkori előfordulásának növekedését az elhízott gyermekek számának szaporodásával magyarázza. A mi adataink is megerősítik azt az ismert ténytet, hogy a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekek 50–92%-a elhízott, 38%-a extrém kövér (3, 4, 18). Saját vizsgálatainkban és mások betegeinél egyaránt a lányok predominanciája figyelhető meg. A vizsgált betegek körében a kormegosztás összességében megfelelt az irodalomban közölt tíz év körüli átlagnak, de egy-két betegünk fiatalabb

volt, akiknél a pubertás jelei még nem jelentek meg. Minden, a témában megjelent tanulmány kiemeli, hogy a betegek családjában a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulása igen gyakori. Glaser szerint (4) a pozitív családi anamnézis a gyermekek 72–85%-ára jellemző. Csakúgy, mint saját betegeinknél, gyakori a több családtag érintettsége. Kimutatták, hogyha mindkét szülő 2-es típusú diabetes mellitusban szenved, a gyermeknek a betegség iránti kockázata nagyobb, mint amikor csak az egyik szülő érintett (4). A pozitív családi anamnézis és az obesitas szinergista hatása (19, 20). Egy újonnan felfedezett rizikófaktor a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásában az anyai gestatiós diabetes mellitus talaján létrejövő fetális hyperinsulinismus (21–23). Betegeinknél a 161, csökkent glükóztoleranciában szenvedő beteg közül négy, a 34, 2-es típusú diabeteses gyermek közül két beteg édesanyjánál találtak gestatiós diabetes mellitust. Betegeinket a születési súlyuk szerint nem analizáltuk, így az alacsony születési súlynak a később kialakuló 2-es típusú cukorbetegségben betöltött szerepe nem állapítható meg (24–26).

A 2-es típusú diabetes mellitus patofiziológiája komplex. Fiatalkorban, elsősorban familiáris jelleggel fellépő 2-es típusú diabetes mellitusban mindig fel kell vetni a monogénes öröklődésű MODY (maturity onset diabetes of the young) lehetőségét (27). Betegeink és családtagjaik esetén molekuláris biológiai módszerekkel végzett analízisre nem volt módunk – egy család kivételével, ahol kizártuk a glükokináz-defektus lehetőségét. Az úgynevezett klasszikus 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásában alapvető a perifériás inzulinrezisztencia, a fokozott hepaticus glükózprodukciónak és a későbbiekben az inzulinszekréció zavara (28, 29). Betegeinknél – bár az inzulinrezisztenciát direkt módon nem vizsgáltuk – jól demonstrálható volt az orális glükóztolerancia-teszt kapcsán a hyperinsulinaemia, amely az inzulinrezisztencia következményeként fogható fel. Az irodalomban szereplő adatokhoz képest az egyetlen markáns eltérés saját felmérésünkben az inzulinrezisztenciával jellemzett

polycystás ovarium szindróma (PCO) hiánya és az acanthosis nigricans alacsony reprezentáltsága (összesen egy betegnél!) (30, 31). Meg kell jegyeznünk, hogy a fenti vizsgálat befejezését követően az acanthosis nigricans-t a korábbiaknál lényegesen gyakrabban láttuk (két beteg/év), manifeszt szénhidrátanyagcsere-zavart egyikükönél sem sikerült kimutatni. Az eltérést részben magyarázhatja az irodalomban szereplő populációk és saját betegeink etnikai különbözősége.

Az irodalomban nem ismert olyan korábbi közlés, amelyben 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermeknél vizsgálták volna a szövődmények korai jeleit. Ebben a tekintetben tehát a mi felmérésünk az első, s más adatokkal nem összehasonlítható. Éppen ezért figyelemre méltó, hogy a 2-es típusú cukorbetegségnek ebben a korai szakaszában is megjelennek bizonyos szövődmények első tünetei. Bár a 24 órás vérnyomás-monitorozás során nyert átlagos vérnyomásértékek a kontrollcsoporttól statisztikailag nem különböztek, már az IGT-csoportban is – de még kifejezettebben a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén – a fiziológias napszakos ritmus eltűnése észlelhető. Még megdöbbentőbb, hogy a betegek nem elhanyagolható százalékánál microalbuminuria mutatható ki. Mindez jól egybecseng azzal a korábbiakban hangsúlyozott ténnyel, hogy a felnőttkorban diagnosztizált, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek egy része már a diagnózis felállításakor a betegség szövődményeinek korai jeleit mutatja. Saját vizsgálataink jól alátámasztják azt a tendenciát és törekvést, hogy a 2-es típusú diabetes mellitus szűrését minél fiatalabb korban kell elkezdni. A diagnózis korai felállítása (még a preklinikus szakban), valamint a kezelés időben való megkezdése a szövődmények megelőzésének reményével kecsegtet.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Szabó Antalnak a laboratóriumi vizsgálatok és dr. Szathmári Andrásnak az echokardiográfiás vizsgálatok elvégzéséért. A közlemény a T 026444 számú OTKA-pályázat támogatásával íródott.

IRODALOM

1. Anonymous. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *American Diabetes Association Diabetes Care* 2000;23:381-9.
2. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Paediatrics* 2000;36:664-72.
3. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Paediatrics* 1996;128:608-15.
4. Glaser NS. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Paed Clin North America* 1997;44:307-37.
5. Scott CR, Smith JM, Craddock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset non insulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Paediatrics* 1997;100:84-91.
6. The United States Renal Data System: USRDS 1994. Annual Data Report. *The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 1994.*

7. Harris MI, Klein RE, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-9.
8. A diabetes mellitus és szövődményei definíciója, diagnóza és klasszifikációja. *Diabetologia Hungarica* 2000;8 (Suppl.2):9.
9. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-6.
10. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998;41:904-10.
11. Haffner SM, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK, Stern MP. Increased incidence of type II diabetes mellitus in Mexican Americans. *Diabetes Care* 1991;14:102-8.
12. Harris MI. Epidemiological correlates of NIDDM in Hispanics, whites, and blacks in the U.S. population. *Diabetes Care* 1991;14:639-48.
13. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20–74 yr. *Diabetes* 1987;36:523-34.
14. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Chen YD, Vadheim CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998;21:80-6.
15. Kitagawa T, Owada M, Urakami T. Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;24(Suppl):7-13.
16. Knowler WC, Narayan KM, Hanson RL, Nelson RG, Bennett PH, Tuomilehto J, et al. Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1995;44:483-8.
17. Tuomilehto J, Knowler WC, Zimmet P. Primary prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes-Metabolism Reviews* 1992;8:339-53.
18. Dean HJ, Mundy RL, Moffatt M. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in Indian children in Manitoba. *CMAJ* 1992;147:52-7.
19. Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH. Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981;113:144-56.
20. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Bennett PH, Knowler WC. Glucose, insulin concentrations and obesity in childhood and adolescence as predictors of NIDDM. *Diabetologia* 1994;37:617-23.
21. Pettitt DJ, Bennett PH, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Knowler WC. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women. Long-term effects on offspring. *Diabetes* 1991;40(Suppl2):126-30.
22. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994;308:942-5.
23. 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.
24. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994;37:150-4.
25. Phillips DI, Hirst S, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Fetal growth and insulin secretion in adult life. *Diabetologia* 1994;37:592-6.
26. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a beatnik population in the USA. *Diabetologia* 1994;37:624-31.
27. Matyka KA, Beards F, Appleton M, Ellard S, Hattersley A, Dunger DB. Genetic testing for maturity onset diabetes of the young in childhood hyperglycaemia. *Arch Dis Child* 1998;78:552-4.
28. Turner R, Hattersley A, Cook J. Type II diabetes: search for primary defects. *Annals of Medicine* 1992;24:511-6.
29. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 1992;35:389-97.
30. Richards GE, Cavallo A, Meyer WJ, Prince MJ, Peters EJ, Stuart CA, et al. Obesity, acanthosis nigricans, insulin resistance, and hyperandrogenemia: pediatric perspective and natural history. *J Paediatrics* 1985;107:893-7.
31. Rendon MI, Cruz PD, Jr Sontheimer RD, Bergstresser PR. Acanthosis nigricans: a cutaneous marker of tissue resistance to insulin. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:461-9.