

**Statement der
Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA)
und der
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie
bezüglich
Glukosetoleranzstörungen und Diabetes mellitus Typ 2
im Kindes- und Jugendalter**

für die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA):

Reinehr T, Widhalm K, Tiedjen U, van Egmond-Fröhlich A, Kromeyer-Hauschild K,
Warschburger P, Jaeschke R, Wabitsch M

für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD):

Danne T, Holterhus PM, Lepler R, Marg W, Näke A, Neu A, Petersen M

erarbeitet von: Reinehr T & Wabitsch M

Epidemiologie

Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus hat in den Industrienationen in den letzten Jahren zu- und das mittlere Manifestationsalter abgenommen. Parallel dazu ist eine deutliche Zunahme der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas sowohl im Erwachsenenalter als auch im Kindes- und Jugendalter zu beobachten.

Über die Epidemiologie des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen liegen nur wenige Informationen vor. In den Vereinigten Staaten und in Kanada wurde der Diabetes Typ 2 im Kindesalter im Zusammenhang mit Adipositas vor allem in spezifischen, ethnischen Gruppen mit der höchsten Prävalenz bei Pima-Indianern gefunden (Fagot-Campagna, 2000).

Kürzlich wurde in einer multiethnischen Gruppe von 167 adipösen Kindern und Jugendlichen in den USA bei mehr als 20 % eine gestörte Glukosetoleranz und bei 4 Individuen ein Typ-2-Diabetes (Sinha 2002) gefunden. In verschiedenen Diabeteszentren in den USA wurde eine Zunahme des prozentualen Anteils von Typ-2-Diabetes bei der Diagnose Diabetes im Kindes- und Jugendalter beschrieben (4% vor 1990, bis zu 45% in neueren Erhebungen). Das Vorkommen des Typ-2-Diabetes bei adipösen Kindern wird nicht nur in Nordamerika beobachtet. In Tab. 1 sind einige Berichte mit Angaben zur Prävalenz zusammengefasst.

Tabelle 1: geschätzte Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz des Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen (IGT: gestörte Glukosetoleranz)

	Erhebungszeitraum	Ethnische Gruppe	Alter (Jahre)	Geschätzte Prävalenz pro 1.000
Populations-basierte Studien				
Arizona	1992-1996	Pima Indianer	10-14 15-19	22.3 50.9
Manitoba	1996-1997	Ureinwohner	10-19	36.0
NHANES III	1988-1994	Weiße, Afrikanische und Mexikanische Amerikaner	12-19	4.1
Austria	1999-2001	Weiße Europäer	< 15	0.0025
klinische Studien				
Tokyo	1974-1994	Japaner	6-18	0.03
Indian Health Services	1996	Indianer	0-14	1.3
Manitoba	1998	Ureinwohner	5-14 15-19	1.0 2.3
Cincinnati, OH	1994	Weiße, Africanische Amerikaner	10-19	Inzidenz 7.2 pro 100.000
Screening -Untersuchungen bei übergewichtigen Kindern				
Yale	2001	Weiße und Afrikanische Amerikaner	4-10 11-18	25% IGT 0% DM2 21% IGT 4% Dm2
Deutschland	2002	Weiße Europäer	9-20	7% IGT 1% Dm2
Italien	2002	Weiße Europäer	6-18	5% IGT

In einer Kohortenstudie, die zwischen 2000 und 2001 bei adipösen, deutschen Kindern und Jugendlichen in einer Rehabilitationsklinik durchgeführt wurde, wurden in 6,7 % der Fälle eine Störung in der Glukosehomöostase gefunden, davon zeigten 1,5 % Hinweise auf das Vorliegen eines Typ-2-Diabetes und 2,1 % eine pathologische Glukosetoleranz (Wabitsch, 2004). In einer Risikogruppe (n=102) eines Patientenkollektives einer Universitäts-Poliklinik (Auswahlkriterien: positive Familienanamnese für Typ 2 D.M., Acanthosis nigricans, Hyperlipidämie, oder gestörte Nüchternglykämie) wurden 37 Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz und 6 mit Typ 2 D.M. gefunden (Wiegand, 2004). Demnach können auch in Deutschland heute Störungen der beta-Zellfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas früh in Zusammenhang mit Adipositas diagnostiziert werden.

Pathophysiologie

Der Typ-2-Diabetes und auch die gestörte Glukosetoleranz sind komplexe metabolische Erkrankungen mit heterogener Ätiologie. Dabei spielen soziale Faktoren, Verhaltensfaktoren und Umgebungsfaktoren, die sich vor allem auf das Ernährungs- und Bewegungsverhalten auswirken, eine bedeutende Rolle. Diese werden auf der Basis einer genetischen Veranlagung wirksam.

Die gestörte Glukosetoleranz ist ein intermediäres Stadium im natürlichen Verlauf der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus und ist ein eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die postpartale Lebensphase und die Pubertät scheinen eine wichtige Rolle in der Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz und der Manifestation eines Typ-2-Diabetes bei Kindern (mit Adipositas) zu spielen. Während der Pubertät findet man eine physiologische Zunahme der Insulinresistenz, die sich nach der Pubertät wieder etwas normalisiert (Amiel, 1986).

Insulinresistenz bei Adipositas als Folge von Überernährung und Bewegungsmangel führt zunächst zu einer kompensatorischen Expansion der b-Zellmasse und im weiteren zu einer Erschöpfung der Funktion der b-Zelle. Im weiteren Krankheitsverlauf wird die b-Zellmasse durch Apoptose reduziert (Bell, 2001). Tritt eine Dekompensation der Glukosehomöostase und ein Diabetes im Zusammenhang mit Adipositas bereits im Kindes- und Jugendalter auf, so liegt neben der Insulinresistenz eine sehr frühe inadäquate Insulinproduktion und -sekretion vor. Aufgrund der Hinweise für ein familiäres Vorkommen des Typ-2-Diabetes mellitus kann von einer genetischen Prädisposition ausgegangen werden. Bisherige Untersuchungen zur Genetik des Typ-2-Diabetes mellitus (Kopplungsanalysen, Kandidatengenansatz) haben allerdings wenig Einblick auf verursachende Gene erbringen können. Man geht in den meisten Fällen von einer multifaktoriellen Vererbung aus.

Klinisches Erscheinungsbild

Der Typ-2-Diabetes tritt zunächst asymptomatisch auf und wird meist im Rahmen von Screening- Untersuchungen diagnostiziert (pathologischer Glukosetoleranztest, Glukosurie). Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes haben oft eine positive Familienanamnese für einen Diabetes. Acanthosis nigricans und das polyzystische Ovarsyndrom sind oft mit Insulinresistenz und Adipositas sowie Typ-2-Diabetes

assoziiert. Dyslipoproteinämien und arterielle Hypertonie werden ebenso im Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen gefunden (Arslanian 2002, Reinehr 2005).

Differenzialdiagnose

Die eindeutige Zuordnung des Typ-2-Diabetes bei adipösen Kindern und Jugendlichen ist nicht immer auf der Basis der klinischen Symptome möglich. Typischerweise haben Kinder mit Typ-1-Diabetes eine Anamnese mit deutlichem Gewichtsverlust, Polyurie und Polydipsie. Diese Patienten sind eher selten adipös. Bei den meisten dieser Patienten sind positive Titer für beta-Zell-Autoantikörper nachweisbar. Bei Manifestation liegt meist eine Ketoazidose vor.

Neben dem Typ-2-Diabetes sind andere, seltene, nicht immunologisch bedingte Diabetesformen, die oft im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert werden und familiär gehäuft auftreten (autosomal dominante Vererbung), bekannt (Maturity Onset Diabetes of the Youth (MODY)). In den letzten Jahren konnten die mutierten Gene bei 6 verschiedenen MODY-Typen (1-6) entdeckt werden. Der MODY- Diabetes ist gekennzeichnet durch eine Mutation mit hoher Penetranz in einem einzigen Gen. MODY2 und 3 zeigen dabei die weitaus größere Häufigkeit im Vergleich zu den anderen MODY- Formen (Bell, 2001).

Diagnostik

Die Diagnosekriterien für Diabetes und Störungen im Glukosestoffwechsel bei Kindern und Jugendlichen sind in Tabelle 2 und 3 dargestellt.

Tabelle 2: Diagnosekriterien für Diabetes mellitus [Expert Committee on the Diagnosis and classification of diabetes mellitus 1997 und 2003]

Klinische Symptome des Diabetes und zufällig gemessene Glukosekonzentration:

- ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)) im venösen Plasma oder kapillären Vollblut
- ≥ 180 mg/dl (10.0 mmol/l) im venösen Vollblut
- ≥ 220 mg/dl (12.2. mmol/l) im kapillären Plasma

Zufällig wird definiert als irgendein Zeitpunkt am Tag ohne Berücksichtigung des Zeitpunktes der letzten Mahlzeit. Zu den klassischen klinischen Symptome des Diabetes gehören Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust.

oder

- Nüchternglukose:
 - ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) im venösen oder kapillären Plasma
 - ≥ 110 mg/dl (6,2 mmol/l) im venösen oder kapillären VollblutNüchtern ist definiert als keine Kalorienzufuhr während der letzten 8 Stunden

oder

- Zwei-Stunden Wert der Glukosekonzentration während des oralen Glukosetoleranztestes:
 - ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) im venösen Plasma oder kapillären Vollblut
 - ≥ 180 mg/dl (10.0 mmol/l) im venösen Vollblut
 - ≥ 220 mg/dl (12.2 mmol/l) im kapillären PlasmaDer Test sollte mit einer Flüssigkeit, die 1.75 g/kg Körpergewicht (maximal 75 g) in Wasser gelöste Glukose enthält, durchgeführt werden.

Tabelle 3: Diagnosekriterien für Störungen im Glukosestoffwechsel bei der Durchführung eines oralen Glukosetoleranztestes [Expert Committee on the Diagnosis and classification of diabetes mellitus 1997 und 2003]

	Zeitpunkt	Venöses Plasma	Venöses Vollblut	Kapilläres Plasma	Kapilläres Vollblut
Normal	0 min	< 100 mg/dl < 5,6 mmol/l		< 100 mg/dl < 5,6 mmol/l	
	2 Stunden	< 140 mg/dl < 7,8 mmol/l	< 120 mg/dl < 6,7 mmol/l	< 160 mg/dl < 13,3 mmol/l	< 140 mg/dl < 7,8 mmol/l
Gestörte Nüchternglykämie	0 min	100 - 125 mg/dl 5,5 – < 7,0 mmol/l		100 - 125 mg/dl 5,5 – < 7,0 mmol/l	
	2 Stunden	140 - 199 mg/dl 7,8 – 11,0 mmol/l	120 - 179 mg/dl 6,7 – 9,9 mmol/l	160 - 219 mg/dl 13,3 - 21,1 mmol/l	140 - 199 mg/dl 7,8 – 11,0 mmol/l
Diabetes mellitus	0 min	> 125 mg/dl ≥ 7,0 mmol/l	> 109 mg/dl > 6,1 mmol/l	> 125 mg/dl ≥ 7,0 mmol/l	> 109 mg/dl > 6,1 mmol/l
	2 Stunden	> 199 mg/dl > 11,0 mmol/l	> 180 mg/dl > 10,0 mmol/l	> 219 mg/dl > 12,1 mmol/l	> 199 mg/dl > 11,0 mmol/l

Wenn keine akute metabolische Dekompensation vorliegt, sollte ein pathologischer Befund durch eine erneute Untersuchung an einem anderen Tag bestätigt werden, um die entsprechende Diagnose zu stellen.

Komplikationen des Typ-2-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen

Der Typ-2-Diabetes ist langfristig eine ernsthafte und volkswirtschaftlich sehr teure Erkrankung. Die chronischen Folgen des Diabetes bei Erwachsenen beinhalten makrovaskuläre Erkrankungen (v.a. kardiovaskuläre Erkrankungen mit der Folge von Schlaganfall und Herzinfarkt) sowie mikrovaskuläre Erkrankungen, wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie, die im Endstadium zur Nierenfunktionsstörung und Dialyse, Erblindung oder Beinamputation führen können. Diese Komplikationen tragen zu der hohen Morbidität und Mortalität von Personen mit Diabetes bei.

Über die Komplikationen des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen liegen wenig Daten vor. Die Ergebnisse von Langzeituntersuchungen bei Erwachsenen sind nicht direkt auf Kinder übertragbar. Allerdings werden die pathophysiologischen Vorgänge, die durch eine Hyperglykämie ausgelöst werden, bei Kindern vergleichbar sein mit denen bei Erwachsenen. In der UK prospektiv Diabetes Study (UKPDS) wurden 5.012 Patienten über eine mittlere Dauer von 10 Jahren nachuntersucht (Stratton, 2000). Dabei konnte gezeigt werden, dass Endpunkte mikrovaskulärer Veränderung in Abhängigkeit von der Diabetesdauer und dem HbA_{1c}-Wert als Maß für die Hyperglykämie auftreten. Es ist anzunehmen, dass bei einer Manifestation des Diabetes bereits im Kindesalter diese Endpunkte sehr viel früher erreicht werden. Über makrovaskuläre Veränderungen bei Kindern mit Typ-2-Diabetes ist ebenfalls wenig bekannt. Die Entwicklung der Arteriosklerose ist zeitabhängig und die absolute Zeit zwischen Diagnosestellung und den entsprechenden Endpunkten kann Jahre betragen und kann auch vom absoluten Alter der Betroffenen abhängig sein.

Mikrovaskuläre Veränderungen können unter Umständen bereits bei Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes mellitus vorliegen. Daher ist es sinnvoll Kinder und Jugendliche auf eine Retinopathie und Mikroalbuminurie bereits bei Diagnosestellung zu untersuchen.

Screening für Typ-2-Diabetes und gestörter Glukosetoleranz bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas.

Auf der Basis der publizierten Daten wird klar, dass die meisten der europäischen und viele der amerikanischen Individuen mit Typ-2-Diabetes asymptomatisch bei Diagnosestellung sind. Dementsprechend war die Prävalenz von Störungen im Glukosestoffwechsel in einer Screeningstudie in Deutschland bei adipösen Kindern deutlich höher als in anderen Berichten. Es ist wahrscheinlich, dass wie bei Erwachsenen in Deutschland eine bedeutende Zahl von adipösen Kindern und Jugendlichen einen bislang nicht diagnostizierten Typ-2-Diabetes mellitus aufweisen. **Daher ist ein Screening auf Diabetes mellitus Typ 2 in Risikogruppen ab Beginn der Pubertät (Mädchen etwa 10 Jahre, Jungen etwa 12 Jahre) alle 2 Jahre notwendig.** Die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests ist entsprechend den Kriterien in Tab. 4 sinnvoll. Die Verwendung des HbA_{1c}-Wertes ist aus heutiger Sicht nicht ausreichend sensitiv für das Screening, da in etwa ein Drittel der asymptomatischen Kindern mit Typ-2-Diabetes normale HbA_{1c}-Werte haben.

Tabelle 4: Kriterien für die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztestes zum Ausschluss eines Typ 2 Diabetes bei Kindern ab Beginn der Pubertät [modifiziert nach ADA 2000]

- Übergewicht (BMI >90 Perzentile) und
- einer der folgenden Risikofaktoren:
 - positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes bei erst- oder zweitgradig Verwandten
 - ethnische Herkunft: Asien, Indianer, Afrika, Hispanier
 - Zeichen der Insulinresistenz oder mit ihr assoziierte Veränderungen (Akanthosis nigricans, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Polyzystisches Ovarsyndrom)
 - Extreme Adipositas (BMI > 99.5 Perzentile)

Therapie des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen

Das ideale Ziel der Behandlung ist die Normalisierung der Blutzuckerwerte und des HbA_{1c}-Wertes. Eine Kontrolle der assoziierten Komorbidität, wie Hypertonie und Dyslipoproteinämie ist auch im Hinblick auf spätere markovaskuläre Komplikationen erforderlich. Es muss gelingen, das Risiko für die akuten und chronischen Komplikationen des Diabetes zu reduzieren.

Die nicht pharmakologischen Therapiebausteine für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit gestörter Glukosetoleranz und Diabetes entsprechen denen der Adipositas-therapie und beinhalten die Bausteine Verhaltensmodifikation, Steigerung der körperlichen Bewegung, Reduktion der körperlichen Inaktivität und Veränderung der Ernährung. Bei einer Reduktion des SDS-BMI von 0.5, was einer Reduktion des BMI von etwa 2 oder bei wachsenden Kindern in etwa einem Gewichtsstillstand über ein Jahr entspricht, kann mit einer Verbesserung der Insulinresistenz gerechnet werden (Reinehr, 2004).

Allerdings können nur wenige der Betroffenen mit diesen Maßnahmen erfolgreich behandelt werden. Eine pharmakologische Intervention mit oralen Anti-Diabetika und / oder Insulin ist meist von Anfang an im Falle des Typ-2-Diabetes mellitus notwendig. Die Patienten sollten an einer Diabetesschulung, wie sie für Patienten mit Typ-1-Diabetes entwickelt wurde, teilnehmen. Eine besondere Bedeutung sollte den oben beschriebenen Veränderungen des Lebensstils beigemessen werden.

Pharmakologische Behandlung

In Tab. 5 sind Möglichkeiten der pharmakologischen Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen dargestellt. Metformin, ein Biguanid, ist das Medikament der ersten Wahl. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung steht für die langfristige Kontrolle der Hyperglycämie die Behandlung mit Insulin zur Verfügung.

Die Patienten sollten sofort und langfristig in einer erfahrenen Diabetesambulanz für Kinder und Jugendlichen betreut werden und die notwendigen Untersuchungen zur frühzeitigen Entdeckung von Folgeerkrankungen und deren Therapie durchgeführt werden.

Table 5: Behandlungsmöglichkeiten des Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen [nach Matthews 2002] (FDA: Federal Drug administration (USA), EMEA: European Medicine Evaluation Agency (European))

Vorgehen	Reduktion der Hyperglykämie	Verbesserung der b-Zellfunktion	Verbesserung der Insulinresistenz	Anwendung empfohlen	FDA/ EMEA Zulassung	Bemerkung
Ernährungs- und Bewegungstherapie	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Erster Schritt Erfolg hängt von erfolgreicher Änderung des Lebensstils ab
Insulin	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Gewichtszunahme?
Metformin	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Wenig Nebenwirkungen
Sulfonylharnstoffe	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Wenig Nebenwirkungen bei Erwachsenen
Thiazolidinedione	Ja	?	Ja	Nein	Nein	Gewichtszunahme; keine Langzeiterfahrungen
Arcarbose	?	Nein	Nein	??	Nein	Nebenwirkungen u.U. inakzeptabel
Orlistat	?	Nein	Nein	??	Nein	Nebenwirkungen u.U. inakzeptabel
Chirurgische Therapie	Ja	Nein	Ja	???		Kasuistiken

Prävention

Die individuellen und volkswirtschaftlichen Konsequenzen der Zunahme des Typ-2-Diabetes auch bei Kindern und Jugendlichen erfordern dringende Reaktionen unseres Gesundheitssystems und der Gesundheitspolitik. Die Prävention des Typ-2-Diabetes bei Kindern kann nur über eine Prävention der Adipositas eventuell konzentriert auf Risikogruppen erreicht werden. Die Maßnahmen, die für eine primäre oder sekundäre Prävention Anwendung finden können entsprechen im wesentlichen den Maßnahmen zur Prävention der Adipositas. Da Individuen mit gestörter Glukosetoleranz ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes haben (Decode 1999) ist das Screening für das Vorkommen dieser Veränderung in Risikogruppen und gezielte präventive Maßnahmen bei den Betroffenen ganz besonders notwendig. Kürzlich veröffentlichte Interventionsstudien haben überzeugend gezeigt, dass durch eine Steigerung der körperlichen Bewegung und eine gesunde Ernährungsweise sowie mittels eines mäßigen Gewichtsverlusts die Progression von einer gestörten Glukosetoleranz zu einem Diabetes aufgehalten werden (Tuomilehto 2002, Knowler 2002).

Literatur

American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diab Care* 2000;23:381-389

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 Eng J Med* 1986; 315:215-219

Arslanian SA. Type 2 Diabetes in children: Clinical Aspects and Risk Factors. *Horm Res* 2002;57 (suppl 1):19-28

Bell GI, Polonsky KS. Diabetes mellitus and genetically programmed defects in b-cell function. *Nature* 2001; 414: 788-791

DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993;329:977-986

Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, Beckles GL, Saadine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136: 644-672

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393 – 403

Reinehr T, Andler W, Kapellen T, Kiess W, Richter-Unruh A, Schönau E, Seewi O, Heinze E, Wabitsch M: Clinical characteristics of type 2 diabetes mellitus in overweight European Caucasian adolescents. *Exp Clin Endo Diab* 2005 in press

Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk-factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child* 2004; 89: 419-422

Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin Sensitivity in Obese Children and Adolescents According to Degree of Weight Loss. *Pediatrics* 2004;114(6):1-5

Reinehr T, Wabitsch M. Diabetes mellitus type 2 in children and adolescents in Screening of diabetes (Ganz M eds.) Saunders 2005

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412

Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Eng J Med* 2002;346:802-810

The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617-21

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50.

Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mayer H, Kratzer W, Debatin, Heinze E. Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Regulation in Caucasian Children and Adolescents with Obesity living in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:307-13.

Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Ternow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity – a problem that is not longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 199-206