

VOORWOORD

Dit eindwerk vormt de afsluiter van mijn bacheloropleiding Voedings- en Dieetkunde aan de Plantijn Hogeschool. Ik ben blij dat ik drie jaar geleden voor deze opleiding koos en dit werk op het einde hiervan kan tonen.

Door me te verdiepen in de wetenschappelijke vakliteratuur kreeg ik een bredere kijk op de gestoorde metabole parameters die gepaard gaan met obesitas bij kinderen en de nakende diabetes mellitus type 2. Tijdens het maken van dit werk werd ik me nog meer bewust van het belang van de diëtist(e) in de toekomst.

Ik beschouw deze laatste periode als zeer druk en stressvol, maar voornamelijk als een zeer leerrijke ervaring. De kennis die ik tijdens deze periode heb verworven wil ik graag verder uitbreiden tijdens komende studies en ervaringen.

Graag wil ik van deze gelegenheid gebruik maken om een aantal mensen te bedanken want zonder hen zou dit nooit het eindresultaat geweest zijn.

In de eerste plaats gaat mijn dank uit naar mijn promotor Dr. Kim Van Hoorenbeeck. Zij gaf de mogelijkheid om me gedurende dit opleidingsjaar te verdiepen in een wel erg interessant en recent onderwerp. Onze vele afspraakmomenten in het UZA (Universitair Ziekenhuis Antwerpen) maakten het mede mogelijk om dit werk te realiseren. Ik dank haar om de tijd die ze voor me vrij maakte om me zowel procesmatig als inhoudelijk te ondersteunen. Kortom, zij gaf me een deskundige en goede begeleiding.

Mijn eindwerkbegeleidster, Kim Geys, volgde mijn werk nauwgezet op. Ik wil haar in het bijzonder bedanken voor haar oprechte mening maar ook begrip. Ze stond me bij aan de moeizame start en gaf me goede raad en tips tijdens onze contactmomenten.

Veel appreciatie ben ik ook verschuldigd aan alle lectoren van mijn opleiding Voedings- en Dieetkunde. Zij gaven mij een boeiende en leerrijke opleiding, datgene waar ik naar op zoek was.

Een speciaal woordje van dank gaat uit naar mijn ouders want zij gaven me de mogelijkheid om verder te studeren. Ik dank hen voor de onvoorwaardelijke steun, begrip en motivatie die zij mij boden tijdens mijn opleiding en meer specifiek tijdens het maken van dit eindwerk. Tot slot wil ik natuurlijk ook mijn zus bedanken. Zij stond steeds klaar als ik haar nodig had en dat apprecieer ik enorm.

Voor u ligt mijn eindwerk, een resultaat van maandenlang hard werken. Ik hoop dat het resultaat van mijn werk zichtbaar mag zijn en dat het u bekoort.

Meghan Bauwens

INHOUDSOPGAVE

1	Inleiding.....	6
2	Het metabool syndroom.....	8
2.1	Wat is het metabool syndroom.....	8
2.2	Geschiedenis.....	8
2.3	Definities.....	9
2.4	Prevalentie.....	12
2.5	Andere prevalentiecijfers.....	13
2.6	Pathogenese.....	14
3	Het metabool syndroom binnen de pediatrie.....	15
3.1	Prevalentie bij kinderen en adolescenten.....	15
3.2	Definitie bij kinderen en adolescenten.....	17
3.3	Fundamentele problemen tot het definiëren.....	18
3.3.1	Pathogenese.....	18
3.3.2	Mogelijk ontbrekende factoren.....	18
3.3.3	Groei en puberteit.....	19
3.3.4	Ontbrekende grenswaarden.....	20
4	Levensstijlinterventie bij pre-puberale kinderen met overgewicht en obesitas.....	21
4.1	Inleiding.....	21
4.2	Methode.....	21
4.3	Resultaten.....	22
4.3.1	Klinische parameters.....	22
4.3.1.1	Antropometrische parameters.....	22
4.3.1.2	Bloeddruk.....	24
4.3.2	Metabole parameters.....	25
4.3.2.1	Parameters van het glucosemetabolisme.....	25
4.3.2.1.1	Insulineresistentie.....	25
4.3.2.1.2	Insuline.....	27
4.3.2.1.3	Glucose.....	27
4.3.2.2	Lipidenparameters.....	28
4.3.2.2.1	Dyslipidemie.....	28
4.3.2.3	Adipokines.....	29
4.3.2.3.1	Adiponectine.....	30
4.3.2.3.2	Leptine.....	32
4.3.2.4	Cytokines.....	33

4.3.2.4.1	Interleukine-6 (IL-6).....	33
4.3.2.4.1	IL-1 β , IL-8 en TNF- α	34
4.3.2.4.2	C-reactive protein (CRP)	34
4.3.2.4.3	Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)	35
4.4	Discussie.....	36
4.4.1	Puberteitsstadia.....	36
4.4.2	Inhoud van het programma	37
4.4.3	Tijdsduur en follow-up	37
4.4.4	Betrokkenheid van de ouders	38
4.4.5	Intensiteit en groepseducatie	38
4.4.6	Parameters	39
4.5	Conclusie	40
5	Besluit.....	41
6	Literatuurlijst.....	42
7	Bijlage.....	46
7.1	Overzichtstabel interventiestudies	46
7.2	Poster.....	47

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

AACE	American Association of Clinical Endocrinology
ADA	American Diabetes Association
AHA/NHLBI	American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reactive protein
CVZ	Cardiovasculaire ziekten
DM	Diabetes mellitus
EGIR	European Group for the study of Insulin Resistance
Et al.	Et alii (en anderen)
HDL	High density lipoprotein
HMW	High molecular weight
HOMA-IR	Homeostasis model of assessment - insulin resistance
IDF	International Diabetes Federation
IFG	Impaired fasting glycemia (gestoorde nuchtere glucose)
IGT	Impaired glucose tolerance (gestoorde glucosetolerantie)
IL	Interleukinen
LDL	Low density lipoprotein
LMW	Low molecular weight
MetS	Metabool syndroom
MMW	Medium molecular weight
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHBPEP	National Health Blood Pressure Education Program
OGTT	Orale glucose tolerantie test
SDS-BMI	Standard deviation score of Body Mass Index
sICAM	Soluble intercellular adhesion molecule
TG	Triglyceriden
TNF	Tumor necrosis factor
UZA	Universitair Ziekenhuis Antwerpen
VLDL	Very low density lipoproteins
VS	Verenigde Staten
WHO	World Health Organization
WR	Weight reduction

1 INLEIDING

Het aantal volwassenen met overgewicht of obesitas neemt wereldwijd steeds toe. Dit gaat gepaard met een ernstige toename in prevalentie van het metabool syndroom (MetS). Het MetS is een complexe aandoening die verschillende risicofactoren omvat. De belangrijkste risicofactoren die gerelateerd zijn aan deze aandoening zijn: abdominale obesitas, insulineresistentie, dyslipidemie en hypertensie. Een eenduidige definitie van het MetS ontbreekt tot op heden, hoewel meer dan één instantie criteria opmaakten (Molnár, 2004).

De prevalentie van kinderen met overgewicht en obesitas neemt eveneens toe. Dit houdt een verhoogd risico in voor het ontwikkelen van het MetS, dat verder evolueert naar diabetes mellitus (DM) type 2 en hart- en vaatziekten op jong volwassen leeftijd. Dit is zorgwekkend waardoor onderzoek, preventie en behandeling van het MetS noodzakelijk zijn.

Het aantal studies bij kinderen, neemt in een veel langzamer tempo toe in vergelijking met studies bij volwassenen. Door het gebrek aan een definitie voor kinderen, zijn er ondertussen meer dan 40 unieke definities ontwikkeld door studiegroepen waardoor het vergelijken van onderzoeksresultaten niet mogelijk is. Als reactie hierop deed de International Diabetes Federation (IDF) een voorstel tot het definiëren van het metabool syndroom bij kinderen en adolescenten. Maar ook deze definitie is lang niet uniform en toont mede de complexiteit aan van het MetS.

De moeilijkheid tot het definiëren van het MetS is toe te schrijven aan een aantal fundamentele problemen. Al de onduidelijkheden hierover zijn aanwezig door het (nog) ontbreken van cruciale informatie. De pathogenese is grotendeels onbekend. Het syndroom komt meer voor bij zwaarlijvige personen waardoor adipokines, afgescheiden door vetweefsel, aan de basis zouden liggen van de ontwikkeling. Voldoende informatie over onder andere deze stoffen is nodig, alvorens de pathofysiologie van het syndroom te kennen. De wellicht meest storende factor om het syndroom bij kinderen en adolescenten te definiëren is de puberteit. Toekomstige criteria moeten niet alleen rekening houden met verschil in geslacht, leeftijd en etniciteit, maar ook met groei- en hormoonveranderingen. Diverse grenswaarden zijn noodzakelijk om parameters bij deze leeftijdsgroep te kunnen beoordelen. Al deze controversen bemoeilijken het definiëren van het MetS bij kinderen en adolescenten. De ontwikkeling van één uniforme definitie voor deze doelgroep zal dus waarschijnlijk nog even op zich laten wachten (Kassi et al., 2011).

Tot op heden is er weinig onderzoek verricht naar de componenten van het MetS tijdens levensstijlinterventies bij jonge kinderen (< 10jaar). De hier gepresenteerde review toont onderzoeksresultaten van enkele recente levensstijlinterventies die allen gekenmerkt zijn door eenzelfde centrale onderzoeksvraag, namelijk: "Wat is het effect van levensstijlinterventie op het lichaamsgewicht en metabole parameters bij pre-puberale kinderen?". De tabel in bijlage bevat meerdere studiegegevens van iedere opgenomen interventiestudie zodat tijdens het lezen van de onderzoeksresultaten beroep kan gedaan worden op achterliggende relevante informatie.

Onder 'resultaten' is het effect van interventie beschreven op verschillende parameters. Allereerst richt de aandacht zich naar de klinische parameters waaronder de antropometrische gegevens en bloeddruk. Vervolgens komen metabole parameters aan bod. Dit omvat zowel glucose- en lipidenparameters als adipokines en cytokines.

Tot slot zijn er aandachtspunten beschreven naar toekomstige interventiestudies. Verder onderzoek is noodzakelijk om de effecten van levensstijlwijzigingen en een, meestal gepaard gaande, vermindering in Body Mass Index (BMI) bij zwaarlijvige kinderen te evalueren. Behandelingsvormen voor kinderen zijn dan ook een unieke uitdaging voor toekomstig onderzoek (Pedrosa et al., 2001).

2 HET METABOOL SYNDROOM

2.1 WAT IS HET METABOOL SYNDROOM

Het metabool syndroom (MetS) is een complexe aandoening die verschillende risicofactoren omvat. Het wordt gedefinieerd als een cluster van, met elkaar verbonden, risicofactoren die de kans op cardiovasculaire aandoeningen en diabetes mellitus (DM) type 2 vergroot (Kassi, Pervanidou, Kaltsas & Chrousos, 2011). De belangrijkste risicofactoren die gerelateerd zijn aan deze aandoening zijn: abdominale obesitas, insulineresistentie, dyslipidemie en hypertensie. Wanneer meer dan één risicofactor voorkomt bij dezelfde persoon, is er sprake van een cluster (Molnár, 2004).

Een exacte, eenduidige definitie van het MetS ontbreekt tot op heden. Alle definities zijn het wel eens over de aanwezigheid van volgende parameters: overgewicht, een onregelde glucosehomeostase, dyslipidemie en hypertensie (Babu & Fogelfeld, 2006). Omdat de definitie niet eenduidig is, vestigt de aandacht zich enkel op de meest geaccepteerde. De definities van de International Diabetes Federation (IDF) en van het National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) zijn momenteel de meest gebruikte. Beide richten zich grotendeels op abdominale obesitas. Dit in tegenstelling tot de voorstellen van de World Health Organization (WHO), American Association of Clinical Endocrinology (AACE) en de European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR), die hoofdzakelijk gericht zijn op insulineresistentie. Hoewel de vele definities van elkaar verschillen, vormen abdominale obesitas en insulineresistentie de kern van het syndroom.

De nood aan één uniforme definitie, die bruikbaar is in de klinische sector, is hoog. DM en cardiovasculaire ziekten (CVZ) zijn wereldwijd groeiende epidemieën. Het MetS krijgt hierdoor meer aandacht. Enkel een eenduidige definitie maakt het mogelijk om verschillende onderzoeken met elkaar te vergelijken (Kassi et al., 2011).

2.2 GESCHIEDENIS

In 1920 werd het syndroom beschreven als een combinatie van hypertensie, hyperglycemie en hyperuricemia (Ford & Li, 2008). Historisch gezien was Gerald Reaven de eerste die in 1988 het begrip 'syndroom X' omschreef als hypothese. Hij stelde vast dat diverse factoren zoals hyperinsulinemie, glucosetolerantie, hypertensie en het vrijvetzuurmetabolisme een centrale rol speelden in de ontwikkeling van DM type 2 en hart- en vaatziekten. Dit bewijs gold toen voornamelijk voor de insulineresistentie, dat een centrale rol innam. Daarom werd het ook wel het 'insulineresistentie-syndroom' genoemd. Centrale, of abdominale, obesitas was dus niet opgenomen in de oorspronkelijke beschrijving. Het syndroom kende al vele benamingen maar momenteel is er dus sprake over het MetS (Kassi et al., 2011).

Reaven wilde de associatie tussen de mogelijke risicofactoren en DM en hart- en vaatziekten beschrijven. Oorspronkelijk was het zijn bedoeling om aan de hand van deze risico's die personen te identificeren met een groot risico op CVZ. Deze personen hadden volgens hem dringend behoefte aan een levensstijlinterventie, waarmee hij het aantal sterftegevallen wou terugdringen (Battista, Candidate, Murray, Stephen & Daniels, 2009).

Zijn concept werd al gauw overschaduwd door de zoektocht naar een bruikbare en werkbare definitie bij kinderen en volwassenen. Ondertussen probeerden vele internationale organisaties en deskundigheidsgroepen om criteria te definiëren. Hoewel elke definitie is opgesteld uit vergelijkbare parameters is er geen enkele dezelfde. Twee decennia later is het MetS dus geëvolueerd van een hypothese naar een niet-uniforme diagnose (Kassi et al., 2011).

2.3 DEFINITIES

Meermaals werd het MetS gedefinieerd, zonder uniformiteit te bereiken, door volgende organisaties: WHO, EGIR, NCEP ATPIII, AACE, IDF en American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI). Enkel de eerst opgestelde en de meest gebruikte definities zijn volledig getoond in dit werk.

In 1998, 10 jaar na de hypothese van Reaven, deed de WHO als eerste 'grote organisatie' een poging tot het definiëren van het MetS. Een vereiste was de aanwezigheid van een factor die een storing in de glucosehomeostase aangeeft. Verder moesten er minstens 2 andere factoren aanwezig zijn. In 1999 paste de WHO de criteria voor bloeddruk en micro-albuminurie aan (Alberti et al., 1999).

Tabel 1. WHO definitie (1999) (Alberti et al., 1999)

Stoornis glucose homeostase (minstens één van de 3)	
Diabetes type 2	
- Nuchtere toestand	≥ 126mg/dl
- OF 2 uur na glucosebelasting	≥ 200mg/dl
Gestoorte nuchtere glycemie	
- Nuchtere toestand	≥ 110mg/dl - < 126mg/dl
- OF 2 uur na glucosebelasting	< 140mg/dl
Verminderde glucosetolerantie	
- Nuchtere toestand	< 126mg/dl
- OF 2 uur na glucosebelasting	≥ 140mg/dl - < 200mg/dl
+ minstens 2 van onderstaande factoren	
Middel-heup ratio (abdominale obesitas)	
- Mannen	≥ 0.90
- Vrouwen	> 0.85
En/of BMI	> 30kg/m ²
Triglyceriden	≥ 150mg/dl
En/of high density lipoprotein (HDL) cholesterol	
- Mannen	< 35mg/dl
- Vrouwen	< 39mg/dl
Bloeddruk	≥ 140/90mmHg
Micro-albuminurie	
- Urine albumine excretie	≥ 20µg/min
- OF albumine-creatinine ratio	≥ 30mg/g

Een jaar later (1999) besloot ook de EGIR criteria op te stellen. Enkel insulineresistentie, meer bepaald hyperinsulinemie (> 75^{ste} percentiel), werd hier als noodzakelijke component beschouwd. De middelomtrek (≥ 94cm of ≥ 80cm) werd beschouwd als een risicofactor maar niet als de belangrijkste indicator om zwaarlijvigheid te beoordelen (Kassi et al., 2011).

Als derde ontwikkelde NCEP ATPIII een definitie die eenvoudiger was te implementeren in de klinische praktijk. De definitie stelde geen voorwaarden, maar wel was de aanwezigheid van minstens 3 risicofactoren noodzakelijk. Abdominale obesitas of insulineresistentie waren dus niet vereist om de diagnose te stellen. In 2003 veranderde de American Diabetes Association (ADA) de waarde van de glycemie in nuchtere toestand van 110mg/dl naar 100mg/dl (Grundy et al., 2002).

Tabel 2. NCEP ATPIII definitie (2001) (Grundy et al., 2002)

Drie of meer van de volgende 5 factoren:

Middelomtrek (abdominale obesitas)	
- Mannen	≥ 102cm
- Vrouwen	≥ 88cm
Triglyceriden	≥ 150mg/dl
HDL-cholesterol	
- Mannen	< 40mg/dl
- Vrouwen	< 50mg/dl
Bloeddruk	≥ 130/85mmHg
Glycemie in nuchtere toestand	≥ 110mg/dl

Nadat AACE in 2003 criteria definieerden waarbij een gestoorde glucosetolerantie het uitgangspunt vormde, deed de IDF in 2005 een voorstel tot het herformuleren van het MetS naar een definitie waarvan het gebruik mogelijk was in klinische onderzoeksgroepen. De IDF stelde abdominale obesitas voorop met bijzondere aandacht naar de middelomtrek als eenvoudig screeningsinstrument (Zimmet et al., 2007).

Tabel 3. IDF definitie (2005) (Zimmet et al., 2007)

Abdominale obesitas

BMI	> 30kg/m ²
OF middelomtrek (etnisch specifieke waarden)	
- Europese etniciteit	
o Mannen	≥ 94cm
o Vrouwen	≥ 80cm
- Zuid-Aziatische etniciteit	
o Mannen	≥ 90cm
o Vrouwen	≥ 80cm
- Zuid- en centraal Amerikaanse etniciteit	
o Gebruik Zuid-Aziatische grenswaarden tot er meer gegevens beschikbaar zijn.	
- Sub-Sahara Afrikaanse etniciteit/Arabische (Midden-Oosten) populatie/ populatie Oostelijk Middellands zeegebied	
o Gebruik Europese grenswaarden tot er meer gegevens beschikbaar zijn.	

+ Minstens 2 van onderstaande factoren

Triglyceriden (OF specifieke behandeling)	≥ 150mg/dl (1.7mmol/L)
HDL-cholesterol (OF specifieke behandeling)	
- Mannen	< 40mg/dl (1.03mmol/L)
- Vrouwen	< 50mg/dl (1.29mmol/L)
Bloeddruk (OF specifieke behandeling)	≥ 130/85mmHG
Glycemie in nuchtere toestand	≥ 100mg/dl (5.6mmol/L)
- OF eerder gediagnosticeerde diabetes type 2.	(OGTT is aanbevolen)

Momenteel worden in de VS hogere grenswaarden van middelomtrek (102cm voor mannen en 88cm voor vrouwen) gebruikt voor klinische doeleinden. Het is sterk aanbevolen om gebruik te maken van etnische specifieke grenswaarden tijdens epidemiologische studies, ongeacht plaats en land van verblijf (Zimmet et al., 2007).

In 2004 deed AHA/NHLBI een voorstel. Een jaar later, in 2005, werd zowel medicamenteuze behandeling bij hoge triglyceridenwaarden, hypertensie, hyperglycemie en verlaagde HDL-cholesterol, als de waarde voor middelomtrek bij Aziatische etniciteit opgenomen (Grundy et al., 2005).

Tabel 4. AHA/NHLBI definitie (2005) (Grundy et al., 2005)

Minstens 3 van onderstaande factoren:	
Middelomtrek	
- Mannen	≥ 102cm
- Vrouwen	≥ 88 cm
- Aziatische etniciteit	
o Mannen	≥ 90cm
o Vrouwen	≥ 80cm
Triglyceriden	≥ 150mg/dl of behandeling
HDL-cholesterol	
- Mannen	< 40mg/dl of behandeling
- Vrouwen	< 50mg/dl of behandeling
Bloeddruk	≥ 130/85mmHg of behandeling
Glycemie in nuchtere toestand	≥ 100mg/dl of behandeling

De AHA/NHLBI stelde net zoals EGIR en IDF middelomtrek voor als instrument om abdominale obesitas te beoordelen. Het verschil met de definitie van de IDF beperkt zich tot de middelomtrek.

In 2009 werd er een poging gedaan door de IDF en AHA/NHLBI om de verschillen tussen deze twee veel gebruikte definities te overbruggen. Beide partijen kwamen overeen dat abdominale obesitas geen voorwaarde mocht zijn voor diagnose, maar wel het aanwezig zijn van 3 van de 5 risicofactoren. Dit had als 'positief' gevolg dat er ook niet-obese personen konden voldoen aan de definitie, want ook zij kunnen het MetS ontwikkelen. Het vaststellen van drempels voor abdominale obesitas is echter nog ingewikkeld. Het is aanbevolen om de IDF grenswaarden voor middelomtrek te gebruiken voor niet-Europeanen. Voor mensen van Europese afkomst kunnen zowel de grenswaarden van de IDF als AHA/NHLBI gebruikt worden tot er meer gegevens beschikbaar zijn.

De combinatie van de 2 verschillende definities (IDF en AHA/NHLBI) maakt het mogelijk dat artsen niet langer hoeven te kiezen tussen 2 concurrerende definities. Doordat de consensus van deze twee organisaties overeenstemt met de veel gebruikte definitie van NCEP ATP III, met uitzondering van de middelomtrek, is het aangewezen dat artsen de voorgestelde consensus van AHA/NHLBI en IDF handteren (Alberti et al., 2009).

2.4 PREVALENTIE

De prevalentie van het MetS is al meermaals onderzocht. Dit cijfer varieert naargelang de gebruikte definitie. Verschillen in geslacht, leeftijd en etniciteit kunnen dit beïnvloeden. De onderstaande procentuele prevalentiecijfers zijn verzameld door de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). NHANES is een cross-sectionele studie die de prevalentie van het MetS onderzoekt. Het onderzoek maakt gebruik van de cijfergegevens verzameld door Centers for Disease Control en het Prevention's National Center for Health Statistics (Ervin, 2009).

De prevalentie van het MetS bedroeg 29.2% in 1988–1994 volgens de criteria van NCEP ATP III. De criteria van de WHO gaven een vergelijkbare schatting (25.1%) (Kassi et al., 2011).

De studie van NHANES toonde aan dat in 2003-2006 34% van de Amerikaanse volwassenen leed aan het MetS volgens de definitie van NCEP ATP III. De prevalentie bij mannen bedroeg 35.1% en bij vrouwen 32.6%. Er was geen significant verschil in de prevalentie naargelang het geslacht. Deze resultaten waren gebaseerd op gegevens van 3423 Amerikaanse volwassenen van minstens 20 jaar (Ervin, 2009).

De meest voorkomende factoren van het MetS volgens de NCEP ATP III definitie waren tijdens deze laatste studie: abdominale obesitas (53%), hypertensie (40%) en hyperglycemie (39%). Hypertriglyceridemie (31%) en lage waarden aan HDL-cholesterol (25%) kwamen minder vaak voor (Ervin, 2009).

Uit de studie kwam naar voren dat de prevalentie toe neemt met de leeftijd, onafhankelijk van het geslacht. Ongeveer 20% van de mannen en 16% van de vrouwen jonger dan 40 jaar voldeden aan de criteria. Tussen de leeftijd van 40 en 59 jaar voldeed hieraan 41% van de mannen en 37% van de vrouwen. Bij een leeftijd ouder dan 60 jaar voldeed 52% van de mannen en 54% van de vrouwen aan minstens drie criteria.

In het algemeen hadden volwassenen tussen de 40 en 59 jaar oud ongeveer 3 keer zoveel kans om te voldoen aan de criteria ten opzichte van de jongste leeftijdsgroep (20-39 jaar). Mannen ouder dan 60 jaar hadden vier keer zoveel kans - en vrouwen zes keer zoveel kans - om te voldoen in vergelijking met de 20 tot 39-jarigen.

Uit dezelfde studie kwam ook naar voren dat de kans op het ontwikkelen van het syndroom vergroot bij een toenemende BMI. Slechts 7% van de mannen (en 9% van de vrouwen) met ondergewicht of een normaal gewicht vertoonden 3 of meer risicofactoren. Zowel 30% van de mannen en 33% van de vrouwen met overgewicht als 65% van de mannen en 56% van de vrouwen met obesitas voldeden aan de definitie.

Een man (of vrouw) met overgewicht had ongeveer 6 (of 5.5) keer zoveel kans om te voldoen aan de definitie, in vergelijking met mannen met ondergewicht of een normaal gewicht. Een man (of vrouw) met obesitas had bijna 32 (of 17) keer zoveel kans om te voldoen, in vergelijking met mannen met ondergewicht of een normaal gewicht (Ervin, 2009).

In de VS leidt meer dan 1/3 van de volwassenen aan het MetS. Er wordt verwacht dat de prevalentie van het MetS in de toekomst zal blijven toenemen (Ford, Li & Zhao, 2010). Ook bij kinderen, adolescenten en Europeanen neemt de prevalentie toe, als gevolg van de groeiende obesitasepidemie (Pacifico et al., 2011).

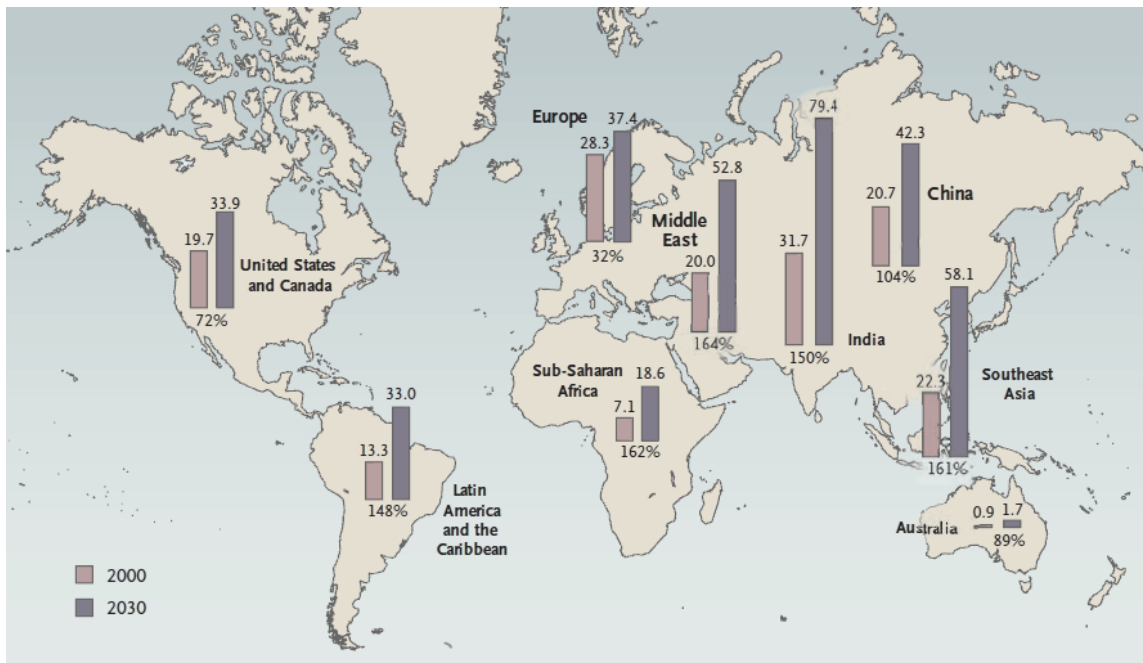
2.5 ANDERE PREVALENTIECIJFERS

Iets meer dan 1 miljard volwassenen lijdt wereldwijd aan overgewicht (BMI ≥ 25) en 312 miljoen personen daarvan hebben obesitas (BMI ≥ 30). Wereldwijd zijn er minstens 155 miljoen kinderen met overgewicht of obesitas. Overgewicht bij kinderen varieert van 10 tot 25% en obesitas van 2 tot 10%. Zowel de prevalentie als de ernst van obesitas neemt toe. De obesitasepidemie is in de afgelopen 20 jaar verdrievoudigd in de ontwikkelingslanden. In deze landen neemt men steeds meer een Westerse levensstijl aan. Een overconsumptie van energierijk voedsel en minder fysieke activiteit liggen aan de basis.

De groeiende prevalentie van zowel DM type 2 als hart- en vaatziekten (en zelfs bepaalde soorten kanker) staan in verband met overgewicht. Bij 90% van de personen met DM type 2 is het ontstaan van DM toe te schrijven aan overgewicht. Op jaarbasis sterven er ongeveer 18 miljoen mensen aan CVZ waarvan DM en hypertensie de predisponerende factoren zijn.

In 2000 leden 171 miljoen mensen aan diabetes en dit zal toenemen tot 366 miljoen in 2030, waarbij DM zal uitgroeien tot een pandemie. Dit zal het meest zichtbaar zijn in ontwikkelingslanden. Volgens de WHO is de toename van kinderen met DM type 2 alarmerend in Zuidoost-Azië en in de gebieden rond de Westelijke Stille Oceaan (Hossain, Kwar & Nahas, 2007).

Figuur 1. Aantal miljoen diabetespatiënten in 2000 en voorspellingen tegen 2030, met voorspellende procentuele verandering



Personen met het MetS hebben een risico op cardiovasculaire complicaties dat drie maal zo groot is als dat van personen die niet lijden aan het MetS (Zimmet et al., 2007). De kans om DM type 2 te ontwikkelen is 5 keer groter (Pacífico et al., 2011).

2.6 PATHOGENESE

Het onderliggend pathofysiologisch mechanisme van het metabool syndroom is complex en blijft grotendeels onbekend (Ford & Li, 2008). Zowel genetische- als omgevingsfactoren, zoals overtollige energie-inname, een verminderde fysieke activiteit, of beide kunnen betrokken zijn in de ontwikkeling van het MetS (Wilborn et al., 2005). De primaire oorzaak lijkt zwaarlijvigheid te zijn. Dit leidt tot een verhoogde productie van insuline, wat dan weer geassocieerd is met dyslipidemie en hypertensie (Daniels et al., 2005).

Veranderingen in niveaus van adipokines zoals adiponectine, resistine en leptine zouden aan de basis liggen (Yannakoulia, Fappa, Hwang & Mantzoros, 2009). Dit zijn stoffen die worden afgescheiden door vetweefsel, dat metabool actief is, en beïnvloeden het cascademechanisme tot het MetS (Mittal, 2008). Dit geeft weer dat vetweefsel niet enkel een opslagplaats is voor vet, maar actief is als endocrien orgaan. Bij overtollig visceraal vetweefsel ontstaan er chronisch hogere niveaus van leptine en resistine en lagere niveaus van adiponectine. Adiponectine heeft anti-diabetische, anti-inflammatoire en anti-atherosclerotische eigenschappen. Adiponectine niveaus zijn bij mensen met overgewicht of obesitas omgekeerd evenredig gerelateerd aan het aantal factoren van het MetS en aan het nuchtere glucoseniveau (Babu & Fogelfeld, 2006). Dit mechanisme van adipokines leidt tot mobilisatie van niet-veresterde vrije vetzuren uit vetweefsel (Kassi et al., 2011). Deze vrije vetzuren komen in de circulatie terecht en leiden op hun beurt tot gevolgen die betrekking hebben op lever en skeletspieren. Accumulatie van vetzuren leidt in de skeletspieren tot remming van de glucoseopname met insulineresistentie als gevolg. In de lever leidt het tot een verhoogde gluconeogenese. Hyperglycemie en een gestoorde glucoseregulatie ontstaan. Hieraan gekoppeld is een toename van de hepatische synthese van very low density lipoproteïns (VLDL) wat leidt tot een verhoogde synthese van triglyceriden (TG), apolipoproteïne B en LDL-cholesterol. Deze verhoogde TG en toegenomen lipase activiteit verlagen het HDL-cholesterol (Babu & Fogelfeld, 2006). Daarnaast zou de activiteit van het lipoproteïne lipase verminderd worden, waardoor ook dit bijdraagt tot insulineresistentie en tot verhoogde waarden aan TG en lage HDL-cholesterolwaarden (Pacifico, 2011).

Samen met de pro-inflammatoire toestand zijn deze factoren geassocieerd met obesitas en leidt dit tot ongunstige effecten (Yannakoulia et al., 2009). Abdominaal vet is gecorreleerd met zowel dyslipidemie, insulineresistentie en hyperinsulinemie. Waarbij insulineresistentie dus een gevolg is van overtollig visceraal vet en toegenomen vetzuren in de spieren (Babu & Fogelfeld, 2006).

3 HET METABOOL SYNDROOM BINNEN DE PEDIATRIE

Overgewicht bij kinderen en adolescenten is zorgwekkend vanwege het verhoogd risico op het ontwikkelen van het metabool syndroom, dat verder evolueert naar DM type 2 en CVZ op latere leeftijd. De WHO schatte in 2004 dat er wereldwijd 22 miljoen kinderen jonger dan 5 jaar met overgewicht of obesitas zijn. Voor de leeftijdscategorie van 5 tot 17-jarigen geldt een prevalentiepercentage voor overgewicht van 10%, waarvan 2 à 3% obesitas heeft. In het afgelopen decennium is de prevalentie van overgewicht en obesitas bij de pediatrie populatie alarmerend toegenomen (Kassi et al., 2011). Dit aantal blijft stijgen waardoor de prevalentie van het MetS bij kinderen en adolescenten evenredig stijgt (Zimmet et al., 2007). Sinds 2001 is het aantal onderzoeken naar het MetS bij volwassenen toegenomen. Bij kinderen gebeurt deze toename van onderzoek in een veel langzamer tempo. Toch neemt ook bij deze doelgroep het aantal studies toe, maar er zijn tegenstrijdige resultaten onder andere wat betreft prevalentie. Dit is voornamelijk toe te schrijven aan het gebrek van een eenduidige consensus (Sen, Kandemir, Alikasifoglu, Gonc & Ozon, 2008).

3.1 PREVALENTIE BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN

In 1999 werd de eerste studie gepubliceerd over het metabool syndroom bij kinderen. Vanaf toen ontstond er een grote belangstelling voor verder onderzoek naar de prevalentie van het MetS, maar ook naar de diagnose en therapeutische interventies.

Uit de bevindingen van NHANES bleek dat in 1988-1994 4.2% van de adolescenten en bijna 30% van de adolescenten met overgewicht of obesitas in de VS werden gediagnosticeerd voor het MetS. Uit gegevens van 1999-2000 maakte NHANES duidelijk dat er een verdere toename was van de prevalentie onder Amerikaanse adolescenten (van 4.2% naar 6.4%). Dit toenemend resultaat was bijna uitsluitend te wijten aan een hoog aantal jongeren met overgewicht (Kassi et al., 2011). NHANES concludeerde uit studiegegevens van 2001-2006 dat, van de 2456 Amerikaanse adolescenten (12-19 jaar), 8.6% leed aan het MetS (≥ 3 risicofactoren). De prevalentie was hoger bij jongens (10.8%) dan bij meisjes (6.1%). Dit werd onderzocht met behulp van de definitie van NCEP ATP III, aangepast naar deze jonge populatie. De criteria bestonden uit: middelomtrek ($\geq 90^{\text{ste}}$ percentiel voor leeftijd en geslacht), bloeddruk ($\geq 90^{\text{ste}}$ percentiel voor lengte, leeftijd en geslacht), triglyceriden ($\geq 110\text{mg/dl}$), HDL-cholesterol ($\leq 40\text{mg/dl}$) en glucoseconcentraties ($\geq 100\text{mg/dl}$). Ongeveer de helft van de adolescenten voldeed aan één of meerdere criteria. 42% voldeed aan 1 of 2 componenten en 8.6% toonde 3 of meer risicofactoren. In totaal voldeed 19.1% aan een verhoogde middelomtrek. Een te hoge triglyceridenconcentratie was het meest voorkomende criterium waaraan werd voldaan (25.6%). 19.3% had een te laag HDL-cholesterolgehalte en 14% vertoonde een verhoogde glucoseconcentratie (Johnson et al., 2009).

Sen et al. onderzochten in 2008 de prevalentie van het MetS bij kinderen en adolescenten. De studie bestond uit 352 obese kinderen en adolescenten ($\text{BMI} \geq 95^{\text{ste}}$ percentiel) tussen 2 en 19 jaar. Daarvan bevonden zich er 216 in het puberteitsstadium. Als criteria werden de definities van zowel de WHO als NCEP ATP III gebruikt. De prevalentie van het MetS bij obese kinderen bedroeg 41.8%. Bij pre-puberale kinderen was de prevalentie 37.5% en bij pubers 45.4%. De prevalentie van het MetS was dus groter bij personen met overgewicht of obesitas dan bij personen met een normaal gewicht.

Een andere studie onderzocht de aanwezigheid van het MetS bij 180 kinderen en adolescenten met obesitas. Er namen 103 jongens deel aan de studie met een gemiddelde leeftijd van 13.3 jaar en 77 meisjes met een gemiddelde leeftijd van 12.5 jaar. De controlegroep bestond uit 239 kinderen met een normaal gewicht. Van de obese kinderen vertoonde 14.4% geen enkele risicofactor, dit in vergelijking met 79.1% van de controlegroep die vrij was van elke factor. 76.7% van de obese kinderen vertoonde één, twee of drie risicofactoren. Vier risicofactoren werden gevonden bij 8.9% van de obese kinderen (voldeden aan MetS) terwijl hiervoor vrijwel niemand in de controlegroep (0.4%) gedetecteerd kon worden. Hieruit bleek dat er meer risicofactoren werden gevonden bij de obese kinderen. Zij hadden 19.35 keer meer kans op het ontwikkelen van een risicofactor en 6.29 keer meer kans op meer dan 1 factor, in vergelijking met de personen met een normaal gewicht (Csábi, Török, Jeges & Molnár, 2000).

Weiss et al. (2004) onderzochten het effect van de graad van obesitas op de prevalentie van het MetS. Het onderzoek telde 439 zwaarlijvige kinderen en adolescenten tussen 4 en 20 jaar oud met een BMI die het 97^{ste} percentiel overschreed. De totale prevalentie van het MetS was 38.7% bij matig zwaarlijvige personen en 49.7% bij ernstig obese personen. De prevalentie van het MetS nam toe met de ernst van obesitas. Elk element van het MetS verslechterde met de toenemende graad van zwaarlijvigheid onafhankelijk van leeftijd, geslacht en puberale status.

Ondanks de verschillende definities, is de prevalentie hoog bij obese kinderen (Molnár, 2004). Uit deze onderzoeken kan geconcludeerd worden dat de oorsprong van de cluster van risicofactoren plaats vindt op kinderleeftijd en dat deze factoren sterk gerelateerd zijn aan obesitas. De zeer jonge populatie met het MetS heeft dus een hoog risico voor ziekten (DM en CVZ) op jong volwassen leeftijd (Csábi et al., 2000).

3.2 DEFINITIE BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN

Net als bij volwassenen bestaat er tot op heden geen algemene consensus rond het MetS bij kinderen en adolescenten. Het MetS bij deze leeftijdsgroep is nog heel variabel en nog meer controversieel en complex dan bij volwassenen. Studies 'ontwerpen' hun eigen criteria waardoor het vergelijken van de onderzoeksresultaten niet evident is. De IDF deed daarom een voorstel om de afgeleide criteria van volwassenen ook te gebruiken bij kinderen en adolescenten totdat er uiteraard nieuwe gegevens of eventueel uniforme grenswaarden beschikbaar zijn voor deze populatie. Een voorzichtig gebruik is dus aangewezen. De IDF publiceerde in 2007 criteria van het MetS bij kinderen (Brambilla & Pietrobelli, 2009).

Tabel 5. IDF definitie voor pediatrie (2007) (Alberti et al., 2007)

6 - < 10 jaar	
Middelomtrek	≥ 90 ^{ste} percentiel
Het MetS kan niet worden gediagnosticeerd. Verdere metingen indien familiale voorgeschiedenis van: MetS, DM type 2, dyslipidemie, CVZ, hypertensie en/of obesitas.	
10 - < 16 jaar	
Middelomtrek	≥ 90 ^{ste} percentiel
+ ten minste 2 van onderstaande factoren	
- Triglyceriden	≥ 150mg/dl (1.7mmol/L)
- HDL-cholesterol	< 40mg/dl (1.03mmol/L)
- Bloeddruk	≥ 130/85mmHg
- Glucose (of DM type 2)	≥ 100mg/dl (5.6mmol/L)
≥ 16 jaar (volwassenen)	
Middelomtrek bij Europeanen	
- Mannen	≥ 94cm
- Vrouwen	≥ 80cm
+ ten minste 2 van onderstaande factoren	
Triglyceriden OF specifieke behandeling	≥ 150mg/dl (1.7mmol/L)
HDL-cholesterol OF specifieke behandeling	
- Mannen	< 40mg/dl (1.03mmol/L)
- Vrouwen	< 50mg/dl (1.29mmol/L)
Bloeddruk OF behandeling van hypertensie	≥ 130/85mmHG
Glycemie in nuchtere toestand OF DM type 2	≥ 100mg/dl (5.6mmol/L)

Kinderen jonger dan 6 jaar worden hier uitgesloten omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn. In alle leeftijdsgroepen wordt abdominale obesitas gezien als de belangrijkste factor en beoordeeld aan de hand van de middelomtrek. Voor middelomtrek zijn er geen uniforme grenswaarden beschikbaar. De IDF erkent dat deze waarden verschillend zijn naargelang etniciteit, geslacht en leeftijd. Verder onderzoek is nodig. De IDF suggereert dat het MetS niet mag worden gediagnosticeerd bij kinderen onder de 10 jaar, omdat het niet vast te stellen is. Een gewichtsvermindering kan wel aangeraden worden als er sprake is van abdominale obesitas. Voor de leeftijdscategorie van 10 tot 16 jaar stelden zij de definitie van volwassen voor met als enige aanpassing het gebruik van het 90^{ste} percentiel voor middelomtrek. Omdat er nog geen criteria beschikbaar zijn voor kinderen stelt de IDF dus voor om gebruik te maken van de criteria voor volwassenen om ook kinderen met het MetS al te kunnen diagnosticeren. Vanaf 16 jaar worden de criteria voor volwassenen gehanteerd.

Een voordeel van de definitie is dat ze eenvoudig en gemakkelijk is toe te passen in de klinische praktijk. Het doel was om een vroege opsporing en behandeling mogelijk te maken (Zimmet et al., 2007).

3.3 FUNDAMENTELE PROBLEMEN TOT HET DEFINIËREN

Tot op de dag van vandaag is er nog steeds geen consensus wat betreft de definitie. Het definiëren van het MetS is moeilijk bij volwassenen, maar er zijn nog veel meer onduidelijkheden met betrekking tot de pediatrische populatie (Kassi et al., 2011). De vele bestaande definities met verschillende clusters van componenten maken dit duidelijk. Ford en Li (2008) deden onderzoek naar de definities die gebruikt worden voor het diagnosticeren van het MetS bij kinderen en adolescenten. Er werden meer dan 40 verschillende, unieke definities gevonden die door studiegroepen zelf werden ontwikkeld. De omzetting van een definitie van volwassenen naar criteria voor kinderen gebeurde, terwijl deze niet bruikbaar zijn voor de pediatrische populatie wegens groei en puberteit. De belangrijkste componenten (zwaarlijvigheid, glucosewaarden, lipidenniveaus en bloeddruk) zijn wel vaak hetzelfde in alle 'ontworpen' definities, maar de drempelwaarden verschillen. Door de verscheidenheid aan definities ontstaat controverse, verwarring en wordt het vergelijken van de onderzoeksresultaten vrijwel onmogelijk. Waarom dit tot op heden zo moeilijk is, heeft grotendeels te maken met het ontbreken van informatie (Kassi et al., 2011).

3.3.1 Pathogenese

Ten eerste is er nog geen algemeen aanvaarde pathogenese omdat het nog niet volledig gekend is. Er is ook steeds meer sprake over ziekten die geassocieerd zouden zijn zoals kanker, obstructief slaap apneu en leversteatose (Babu & Fogelfeld, 2006). Onduidelijkheid bestaat ook over het risico om het MetS te ontwikkelen. Er is namelijk onenigheid over de vraag of het MetS een specifiek syndroom op zich is of dat het enkel risicofactoren bundelt waardoor een individu een bijzonder groot risico loopt. De fundamentele veronderstelling van het metabool syndroom is dat het risico van de cluster groter is dan het risico van de som van de parameters (Brambilla et al., 2007). Het voorkomen van meerdere risicofactoren bij één individu, een cluster genaamd, zou meer risicovol zijn. Toch zijn er bewijzen die dit weerleggen. Anderzijds is er de vraag vanaf hoeveel factoren het syndroom gediagnosticeerd kan worden (Battista et al., 2009).

3.3.2 Mogelijk ontbrekende factoren

Het ontbreken van belangrijke informatie maakt het mogelijk dat er meer factoren betrokken zijn bij het ontstaan van het MetS dan wat tot op heden werd gedacht. Er zijn factoren die (nog) niet deel uit maken van de definitie van het MetS bij kinderen, opgesteld door de IDF. Dit komt mede doordat bepaalde factoren onvoldoende of niet in rekening worden gebracht tijdens onderzoek (Kassi et al., 2011). Dit geldt ook voor bepaalde adipokines, zoals adiponectine en leptine. Deze 'ontbrekende' factoren kunnen weldegelijk een waardevolle aanvulling zijn op informatie (Brambilla et al., 2007). Het identificeren van de risicofactoren is een belangrijke doorslaggevende waarde van het MetS als klinisch concept.

De familiale voorgeschiedenis kan bijvoorbeeld ook heel wat informatie bieden. Ouders met obesitas of andere familiale antecedenten zouden het risico kunnen verhogen op de ontwikkeling van het syndroom bij hun kind (Kassi et al., 2011). Het niet geven van borstvoeding, zwangerschapsdiabetes en een laag geboortegewicht van het kind in

vergelijking met de totale zwangerschapsduur zouden ook kunnen leiden tot obesitas en het MetS op latere leeftijd. Meer onderzoek naar deze parameters in relatie tot het syndroom is nodig (Zimmet et al., 2007).

Dat 'ontbrekende' factoren wel degelijk van belang kunnen zijn, kan worden aangetoond aan de hand van een voorbeeld. In onderstaande tabel worden twee cases met elkaar vergeleken. Elke case stelt zowel klinische als metabole parameters voor van twee 12-jarige obese jongens. Beide kinderen hebben een vergelijkbare BMI en middelomtrek. Enkel in de eerste case kan het MetS worden gediagnosticeerd. Hier is sprake van abdominale obesitas en 2 andere risicofactoren (hypertensie en lage HDL-cholesterol). Terwijl er in case II 'enkel' sprake is van abdominale obesitas en hypertensie. Factoren zoals familiale voorgeschiedenis, geboortegewicht en adiposity rebound zijn niet opgenomen in de definitie van de IDF. Toch vertoont case II hiervoor een cluster in tegenstelling tot case I. Factoren zoals familiale voorgeschiedenis zijn wel van belang als voorspeller bij DM type 2 en CVZ. Deze factoren tonen dus wel verband met het MetS. Hierdoor lijkt het dat we niet kunnen besluiten dat case I een hoger risico heeft dan case II door enkel en alleen de definitie van het MetS van de IDF te volgen. De definitie stelt de diagnose van het MetS bij kinderen, maar de kans op een vals negatieve schatting bestaat als er andere potentiële risicofactoren aanwezig zijn (Brambilla & Pietrobelli, 2009).

Tabel 6. Vergelijking van parameters tussen twee 12-jarige jongens

	Case I	Case II
BMI (kg/m ²)	26.5	26.5
Middelomtrek (cm)	86	85
Glucose (mg/dl)	86	85
Triglyceriden (mg/dl)	142	115
HDL-cholesterol (mg/dl)	38	42
Bloeddruk (mmHg)	136/78	132/86
Metabool syndroom	Ja	Nee
Familiale voorgeschiedenis	Negatief	DM type 2, hypertensie, dyslipidemie
Geboortegewicht	Normaal	Laag
Vroege adiposity rebound	Nee	Ja (rond 4 jaar)

Door alle factoren die mogelijk betrokken kunnen zijn bij het MetS in kaart te brengen, wordt de definitie waarschijnlijk nog meer complex. Toch heeft dit als voordeel dat zo ook niet-obese kinderen en volwassenen kunnen voldoen aan de definitie en opgespoord kunnen worden (Brambilla et al., 2007).

3.3.3 Groei en puberteit

Doordat kinderen groeien gedragen verschillende parameters zich niet constant. Dit is te verduidelijken aan de hand van de BMI. Obesitas vaststellen bij kinderen (< 18jaar) is veel complexer dan bij volwassenen en was lange tijd niet uniform. Dezelfde BMI-grenswaarden voor volwassenen gebruiken bij kinderen is niet mogelijk. De BMI bij kinderen verandert namelijk aanzienlijk met de leeftijd. Een BMI voor een normaal gewicht bij de geboorte is 13kg/m² als mediaan. Op eenjarige leeftijd stijgt dit tot 17kg/m². In de loop van het eerste levensjaar neemt het vetweefsel alsmaar toe. Als het kind een leeftijd bereikt van 6 jaar,

neemt de BMI weer af tot 15.5kg/m². Nadien stijgt deze weer en bereikt 21kg/m² als mediaan op 20-jarige leeftijd. Kinderen groeien niet alleen, ook hun lichaamssamenstelling wijzigt en verschilt naargelang het geslacht. Hierdoor is het niet voldoende om enkel rekening te houden met lengte en gewicht, maar ook met leeftijd en geslacht. Dit maakt duidelijk dat grenswaarden een noodzaak zijn om obesitas te kunnen definiëren op kinderleeftijd. Dit is mogelijk aan de hand van percentielen (Cole, Bellizzi, Flegal & Dietz, 2000).

De puberteit kan omschreven worden als de meest storende factor voor de toepassing van het metabool syndroom in de pediatrie populatie. Tijdens deze periode vinden er heel wat natuurlijke metabole veranderingen plaats, waardoor het definiëren en diagnosticeren van het MetS niet gemakkelijk is. De definities houden geen rekening met deze invloeden. Een voorbeeld is de 'normale' insulineresistentie tijdens de puberteit (Kassi et al., 2011). In de puberteit neemt de gevoeligheid voor insuline af tot wel 30%, met een verhoging van de insulinesecretie tot gevolg. Bloeddruk- en lipidenniveaus variëren in deze periode en ook met de leeftijd (Zimmet et al., 2007). Veranderingen in vet- en vetvrijemassa vinden ook plaats en dit is verschillend tussen meisjes en jongens. Zo zal bij jongens de vetvrije massa neigen toe te nemen terwijl het lichaamsvet procentueel afneemt. Bij meisjes neemt zowel de vetvrije als de vetmassa toe, waarbij procentueel gezien de vetvrije massa afneemt. De vetverdeling verandert ook. Bij jongens neemt voornamelijk visceraal vet toe en bij meisjes wordt vet voornamelijk opgeslagen ter hoogte van heupen, billen en borsten. Het is mogelijk dat adipokines zich dan ook verschillend gaan gedragen (Daniels et al., 2005). Het is normaal dat deze puberale veranderingen zich voordoen, maar dit maakt het wel moeilijk om de metabole veranderingen die te wijten zijn aan obesitas of het MetS hiervan te onderscheiden (Kassi et al., 2011).

3.3.4 Ontbrekende grenswaarden

Diverse leeftijdsafhankelijke grenswaarden zijn nodig in relatie tot geslacht, puberteitsstadium en etniciteit. Enkel hierdoor is het mogelijk om een pathofysiologische toestand zoals het MetS te definiëren. Het opstellen van deze waarden is complex, waardoor er tot op heden voor geen enkele parameter uniforme grenswaarden ter beschikking zijn (Battista et al., 2009).

Al deze controversen bemoeilijken het definiëren van het metabool syndroom bij kinderen. De ontwikkeling van één uniforme definitie voor kinderen en adolescenten zal waarschijnlijk nog even op zich laten wachten.

4 LEVENSTIJLINTERVENTIE BIJ PRE-PUBERALE KINDEREN MET OVERGEWICHT EN OBESITAS

4.1 INLEIDING

De ontwikkeling van het metabool syndroom bij kinderen is zorgwekkend vanwege de kans op verder evolueren naar diabetes type 2 en hart- en vaatziekten op jong volwassen leeftijd. Zelden komt obesitas 'alleen' voor, zonder het samen gaan met andere factoren. De angst vergroot sterk voor toekomstige epidemieën van zowel DM type 2 als CVZ bij jongeren. Voorlopig vormt obesitas de kern van het syndroom omdat dit bij het merendeel van de personen met het MetS voorkomt. De reden waarom sommige obese kinderen het MetS ontwikkelen en andere niet is nog onbekend (Mittal, 2008).

Tot op heden is er weinig onderzoek verricht naar de componenten van het metabool syndroom tijdens levensstijlinterventies met jonge kinderen (< 10jaar) (Pedrosa et al., 2011).

Via deze bundeling van resultaten wordt er een beeld gevormd van het effect op klinische en metabole parameters bij pre-puberale kinderen tijdens interventiestudies. De aandacht richt zich hier in de eerste plaats op de parameters, betrokken bij het MetS, en niet op de definities. Vooraleer men komt tot een consensus, moeten er meer onderzoeksresultaten bekend zijn over de individuele factoren die leiden tot het metabool syndroom. Op termijn kan zowel de definitie voor volwassenen als voor kinderen nog uitgebreid worden met andere componenten. Het is dan ook waarschijnlijk dat er nog andere factoren betrokken zijn bij de ontwikkeling van het MetS (Ford & Li, 2008). Het bepalen van de grenswaarden voor elke parameter in relatie tot leeftijd, geslacht, puberteitsstadium en etniciteit is eveneens van belang. Het identificeren en behandelen van de gevestigde risicofactoren bij kinderen en adolescenten is dus belangrijker dan het al dan niet voldoen aan de definitie van het MetS (Brambilla et al., 2007).

In wat volgt worden de onderzoeksresultaten bekend gemaakt. De review toont het effect van recente interventiestudies op parameters, al dan niet opgenomen in een definitie, bij pre-puberale kinderen met overgewicht of obesitas met of zonder het MetS. Hierna schept de review meer duidelijkheid over de aandachtspunten voor toekomstig onderzoek. Tot slot volgt het besluit. Een tabel met meerdere onderzoeksgegevens is ingesloten als bijlage.

4.2 METHODE

Het literatuuronderzoek is uitgevoerd in het jaar 2011-2012 met behulp van volgende beschikbare databanken: Pubmed en Science Direct. Alle artikelen die deel uit maken van deze review houden verband met het effect van levensstijlinterventie op de klinische en metabole parameters van de beschreven doelgroep. Enkel Engelstalige studies werden opgenomen in deze review. Op basis van titel en abstract werd een eerste selectie gemaakt. Zoektermen die werden gebruikt voor het literatuuronderzoek waren onder andere: 'metabolic syndrome', 'child', 'dietary intervention' en 'obesity'. Titel en/of abstract moesten in verband staan met de onderzoeksvraag. Al de onderzoeken werden gepubliceerd vanaf 2007. Om te worden opgenomen in deze review, moest het onderzoek minstens vier risicofactoren beoordelen bij pre-puberale kinderen. Wel werden alle gebruikte definities, criteria, percentielen en mogelijke componenten van het MetS geaccepteerd.

De doelgroep waarop dit werk zich richt zijn pre-puberale kinderen. Deze doelgroep werd dan ook in de meeste studies nader onderzocht, maar desondanks waren de verschillende leeftijdscategorieën zeer uiteenlopend. Vele studies richten zich echter zowel op pre-puberale kinderen als puberale kinderen, zonder hierbij een onderscheid te maken. Dit kan de grootste tekortkoming zijn van deze recente interventiestudies.

De meeste studies beschrijven het effect op de klinische en metabole parameters voordat de pubescentie plaats vindt. Elke studie bepaalde wel het puberteitsstadium van de kinderen en maakte hiervoor gebruik van de stadia van Tanner. Stadium I, bij zowel jongens als meisjes, geeft het pre-puberale stadium weer. Bij meisjes start de puberteit rond het 11^{de} of 12^{de} levensjaar. Bij jongens bevindt deze periode zich rond het 13^{de} of 14^{de} levensjaar. De aandacht gaat met andere woorden naar de periode vóór de leeftijd van 11 jaar en 13 jaar. Zowel gegevens van jongens als meisjes werden verzameld (Marshall & Tanner, 1969 en 1970).

De artikelen die in aanmerking kwamen, werden gelezen en vervolgens samengevat in tekst en bijhorende tabel. Later werden de onderzoeksresultaten samengevoegd tot een review. Meerdere onderzoeksgegevens van alle studies zijn samengevat in één tabel, terug te vinden in bijlage.

4.3 RESULTATEN

Voor het nagaan van de algemene onderzoeksvraag werd er beroep gedaan op zes wetenschappelijke, epidemiologische en vrij recente artikelen ((Cambuli et al., 2008) (Kelishadi et al., 2009) (Martos et al., 2009) (Pedrosa et al., 2011) (Savoye et al., 2007) (Roth et al., 2011)). Allen kunnen worden geclassificeerd onder experimentele of interventionele studies. Alle onderzoeken zijn gekenmerkt door eenzelfde centrale onderzoeksvraag namelijk: “Wat is het effect van een levensstijlinterventie op het lichaamsgewicht en metabole parameters bij pre-puberale kinderen?”. De onderzoeken staan kort omschreven in één tabel, die terug te vinden is als bijlage in dit eindwerk. Er dient opgemerkt te worden dat de studie van zowel Savoye et al. (2007) als Kelishadi et al. (2009) bestonden uit enkel kinderen met obesitas, ook in de controlegroep. De vier andere studies telden elk een controlegroep die bestond uit kinderen met een normaal gewicht.

4.3.1 Klinische parameters

4.3.1.1 Antropometrische parameters

Elke interventiestudie maakte gebruik van land-specifieke groeicurven om de BMI te beoordelen. Enkel de studies van Cambuli et al. (2008) en Pedrosa et al. (2011) telden ook kinderen met overgewicht (BMI \geq 85^{ste} percentiel). Al de andere interventies bestonden uit kinderen met obesitas (\geq 95^{ste} percentiel).

De twee studies die zowel een obese controlegroep als een intensief programma voor de kinderen in de gewichtsbeheersingsgroepen telden, bereikten positieve resultaten.

De randomised controlled trial van Savoye et al. (2007) bestond uit een gewichtsbeheersingsgroep en een controlegroep, eveneens bestaande uit kinderen met obesitas. In de gewichtsbeheersingsgroep bleef het gewicht stabiel tijdens de interventie. De BMI daarentegen veranderde wel, een bescheiden daling werd waargenomen wegens de aanhoudende groei. Na 12 maanden werd er een vermindering van gemiddeld 4% lichaamsvet bereikt, wat overeenstemt met een verlies van 3.7kg vetmassa. Bij het vergelijken van deze cijfergegevens tussen beide groepen, verbreedt de kloof aanzienlijk door de aanhoudende obesitas in de controlegroep. Het gewicht in de controlegroep steeg met gemiddeld 7.7kg en 2% vetmassa na 12 maanden. Gemiddeld kwam ieder kind 5kg in gewicht bij waarvan 4.4kg vetmassa. Tussen de twee groepen bedroeg het verschil in BMI 3.3kg/m², in gewicht 7.4kg, in lichaamsvet 9.2 kg en in procentuele vetmassa 6%.

De studie van Pedrosa et al. (2011) toont een significante verbetering in zowel SDS-BMI als middelomtrek-lengteverhouding, telkens in het voordeel van de gewichtsbeheersingsgroep. De SDS-BMI daalde significant van 1.87 naar 1.57. De middelomtrek nam met 2cm toe, maar de middelomtrek-lengteverhouding nam echter wel significant af (van 0.53 naar 0.51).

Na 6 maanden interventie van Kelishadi et al. (2009) trad er verbetering op in zowel SDS-BMI, middelomtrek als procentueel lichaamsvet in elke interventiegroep. De kinderen die een dieet volgden, rapporteerden een daling in BMI-SDS van 0.6. De kinderen die het dieet met caloriebeperking volgden hadden een verlies van 2.5cm middelomtrek, waarna de groep van het zuivelrijkdieet volgde met een verschil van 2cm. De kinderen in de controlegroep (geen dieet) verloren 1.7cm aan middelomtrek. De hoeveelheid lichaamsvet verminderde significant in elke groep met gemiddeld 5.2%. De resultaten worden verder meestal in het algemeen besproken omdat er geen grote verschillen merkbaar waren tussen de groepen.

De drie overige studies maakten een onderscheid tussen kinderen met een aanzienlijke daling in BMI en met een meer stabiele BMI. Enkel bij de laatst vermelde studie was er bij meerdere kinderen een toename in BMI.

Tijdens de interventiestudie van Roth et al. (2011) was er niet bij alle kinderen een 'grote' daling in BMI merkbaar. 29 van de 62 obese kinderen verloren substantieel gewicht (verandering van SDS-BMI met ≥ 0.5). Wel werd enkel de BMI berekend en niet de lichaamssamenstelling. Toch kan er vanuit gegaan worden dat de lichaamssamenstelling van alle kinderen gunstig evolueerde omdat ook fysieke activiteit een heel belangrijke factor vormde (Roth, Kratz, Ralston & Reinehr, 2011).

Het educatieve programma van Cambuli et al. (2008) leidde tot een verbetering in de procentuele vetmassa bij elk kind, waarbij deze significant afnam van 39.5% naar 32.5%. Het gewicht van 16 kinderen evolueerde ofwel van obesitas naar overgewicht of van overgewicht tot een normaal gewicht. De overige 31 kinderen vertoonden een minder grote gewichtsverandering. Bij kinderen die geen of weinig gewicht verloren, was er een meer kwalitatief dan kwantitatief verschil in gewicht merkbaar.

De obese interventiegroep van Martos et al. (2009) bestond na 9 maanden uit kinderen met minstens een verlies aan 0.5 SDS-BMI en uit kinderen met een stabiele SDS-BMI (< 0.5). De BMI van kinderen met een aanzienlijk verlies van SDS-BMI (-1.02), daalde van 23.36kg/m² naar 21.95kg/m² door de aanhoudende groei (131.48cm versus 136.08cm). Hun gewicht bleef gedurende 9 maanden stabiel. 23 kinderen namen toe in gewicht waardoor de BMI steeg van 23.75kg/m² naar 24.32kg/m². Dit verschil in BMI is wel kleiner dan bij de andere

interventiegroep. De meeste interventies hadden dus een gunstig effect op de BMI en de lichaamssamenstelling.

4.3.1.2 Bloeddruk

Overgewicht wordt zowel bij volwassenen als bij kinderen geassocieerd met verhoogde bloeddrukwaarden (Daniels et al., 2005). Abnormaal verhoogde bloeddrukwaarden vergroten ook bij de jonge populatie het risico op CVZ (Babu & Fogelfeld, 2006). De IDF stelt voor bloeddruk een grenswaarde voor van 130/85mmHg, onafhankelijk van leeftijd, geslacht en lengte. Geen enkele gemiddelde bloeddrukwaarde, gemeten tijdens de studies, overschrijdt deze grens. Volgens de National Health Blood Pressure Education Program (NHBPEP) is het risico op hypertensie algemeen vastgesteld vanaf het 95^{ste} percentiel. Een vereenvoudigde tabel met laagste grenswaarden voor een abnormale bloeddruk laat bij de jonge populatie het screenen gemakkelijker verlopen (Brambilla & Pietrobelli, 2009). Als de bloeddrukwaarden van de kinderen uit de studies vergeleken worden met deze grenswaarden, kan er wel degelijk gesproken worden van een verhoogde bloeddruk bij kinderen met overgewicht of obesitas. De studie van Pedrosa et al. (2011) telde enkel kinderen tussen 7 en 9 jaar oud met een gemiddelde bloeddrukwaarde van 116/61mmHg. Volgens NHBPEP vraagt een bloeddrukwaarde van 109/72mmHg of 110/72mmHg (pre-hypertensie) bij 9-jarige jongens of meisjes al verdere opvolging. Dit wordt dus duidelijk overschreden. Kinderen met een normaal gewicht hadden een significant lagere bloeddruk (104/52mmHg) waarbij er geen sprake was van een hoge bloeddruk. Enkele interventiegroepen toonden een positieve verandering van de bloeddruk, weliswaar niet altijd met een significant verschil.

Niet elke studie ging het effect van de interventie na op de bloeddruk. Savoye et al. (2007) en Kelishadi et al. (2009) evalueerden dit wel maar vonden geen significant verschil in bloeddruk. In de gewichtsbeheersingsgroep van Savoye et al. (2007) daalde de gemiddelde bloeddruk wel bescheiden van 123/65mmHg naar 120.8/63mmHg.

Een andere interventiestudie leidde ook tot vermindering in bloeddrukwaarden, die wel significantie bereikte. Bij kinderen die gewicht verloren, daalde de gemiddelde systolische bloeddruk van 118mmHg naar 109mmHg, de diastolische bloeddruk daalde van 64mmHg naar 47mmHg. Deze daling in bloeddruk werd in verband gebracht met het gewichtsverlies. De bloeddruk bij kinderen zonder een 'aanzienlijk' gewichtsverlies daalde ook, namelijk van 122/66mmHg naar 115/64mmHg (Roth et al., 2011).

Na de 1 jaar durende interventiestudie van Pedrosa et al. (2011) daalde enkel de systolische bloeddruk van 116.0mmHg naar 114.0mmHg in de groepsbehandeling. Kinderen met het MetS hadden wel een hogere systolische bloeddruk dan kinderen met obesitas zonder het syndroom.

4.3.2 Metabole parameters

4.3.2.1 Parameters van het glucosemetabolisme

Diabetes mellitus type 1 blijft voorlopig de meest voorkomende vorm van DM bij kinderen en adolescenten. Toch stijgt de prevalentie van type 2 bij de jonge populatie als gevolg van de obesitasepidemie. DM type 2 is nu voor maar liefst 8-46% verantwoordelijk voor de nieuwe gevallen in pediatrie diabetes en treft 5% van de adolescenten in de VS. DM type 2 blijkt in Europa nog erg zeldzaam bij kinderen en adolescenten, maar vraagt toch de nodige aandacht (Molnár, 2004). Zowel bij volwassenen als bij kinderen zijn glucose afwijkingen sterk gerelateerd aan obesitas en insulineresistentie (Mittal, 2008).

4.3.2.1.1 *Insulineresistentie*

Overgewicht is de meest frequente oorzaak van insulineresistentie, ook bij kinderen (Weiss et al., 2004). De term insulineresistentie verwijst naar de weerstand van het lichaam op het effect van insuline. Er is dus wel een normale insulineproductie, als gevolg van biologische reacties, maar het lichaam gaat minder goed reageren op die insuline. Het ontstaat wanneer de insulinedoelwitcellen, voornamelijk in lever en spieren, een verminderde reactiviteit vertonen. Dit kan ten gevolge van een afname van het aantal insulinerceptoren (of afwezigheid) of door een verminderde werking van de insulinerceptoren. Glucose kan hierdoor onvoldoende in de cel worden opgenomen waardoor het glucosegehalte stijgt in het bloed. De behoefte aan insuline verhoogt hierdoor. Een normaal functionerende pancreas produceert, als reactie hierop, meer insuline. Veel hangt dus af van de capaciteit van de pancreas bij dit defect. Als het mogelijk is, tracht deze compensatoire verhoging van insulinesecretie de bloedglucose binnen aanvaardbare waarden te houden. Als de pancreas hier niet (meer) toe in staat is, ontstaat hyperglycemie. Daarom hebben mensen met insulineresistentie vaak ook hyperinsulinemie samen met normoglycemie of hyperglycemie. Insulineresistentie gaat meestal dan ook vooraf aan DM type 2 (Mittal, 2008).

Het Homeostasis Model of Assessment (HOMA) is een methode die het mogelijk maakt om, aan de hand van de gemeten basale glucose- en insulineconcentraties, zowel de insulinegevoeligheid als de endocriene functie van de pancreas (bètacellen) te berekenen. Alle interventiestudies maakten gebruik van dit model. De grenswaarde bij volwassenen is vastgesteld op 2.5. Kinderen van 9 tot 12 jaar zijn insulineresistent bij een index van > 3.1. Voor kinderen ouder dan 12 jaar geldt > 3.4 als grenswaarde om insulineresistentie aan te geven (Van Vliet, Diamant, Van Der Lei & Budde, 2009). De normaalwaarden voor insulinegevoeligheid bij kinderen zijn nog niet goed gevalideerd. Toch is het gebruik van HOMA aan te raden omdat nuchtere insulinespiegels moeten geïnterpreteerd worden tot plasmagluucose en puberteitsstadia.

De twee studies die een obese controlegroep telden, merkten gunstige veranderingen in insulineresistentie. Tijdens de interventiestudie, uitgevoerd door Kelishadi et al. (2009), was er na 6 maanden een gemiddelde daling merkbaar in HOMA-IR van 0.7, zonder significante verschillen tussen de drie interventiegroepen. In de gewichtsbeheersingsgroep van Savoye et al. (2007) nam de insulineresistentie af met 1.52 (van 5.46 naar 3.94), maar het nam toe in de obese controlegroep met 0.90. Dit verschil van 2.42 tussen beide groepen was significant.

Het interventieprogramma had duidelijk een positieve invloed op de insulineresistentie bij kinderen met overgewicht of obesitas.

Volgende interventies toonden een verband tussen insulineresistentie en gewicht, vetmassa of SDS-BMI.

Een verband werd aangetoond tussen gewichtsverlies bij obese kinderen en de significante afname in HOMA-IR tijdens de studie van Roth et al. (2011). De waarde van HOMA-IR daalde van 3.1 naar 2.4 bij obese kinderen met een substantieel gewichtsverlies. Obese kinderen met minder 'aanzienlijk' gewichtsverlies vertoonden na de interventie ook lagere waarden (van 3.6 naar 2.9).

Cambuli et al. (2008) associeerden een verminderde insulineresistentie met een verlies aan vetmassa. Tijdens de interventie verminderde de insulineresistentie significant van 4.4 naar 3.5. De controlegroep, bestaande uit kinderen met een normaal gewicht, rapporteerde hiervoor 2.2. HOMA-IR was dus 2 maal groter bij kinderen met overgewicht of obesitas dan bij kinderen met een normaal gewicht. Puberale kinderen vertoonden hogere waarden aan HOMA-IR en insuline. Insulinewaarden en HOMA-IR resulteerden significant hoger bij obese kinderen dan bij kinderen met overgewicht, ongeacht hun puberale fase.

Martos et al. (2009) toonden, net zoals de vorige studie, aan dat kinderen met obesitas bij aanvang hogere waarden vertoonden voor HOMA-IR dan de controlegroep (1.519 versus 1.177). De HOMA-IR waarden daalden (niet significant) van 1.474 naar 1.355 bij kinderen met een substantieel gewichtsverlies tijdens de interventiestudie. Dit verschil was wel significant in vergelijking met kinderen waarvan de BMI toenam (1.565-1.811). Martos et al. (2009) merkten een significante correlatie op tussen de veranderingen in SDS-BMI en veranderingen in insulineresistentie. In vergelijking met de andere studies scoorde HOMA erg laag.

Een interventiestudie waarbij er eigenlijk ook geen sprake was van insulineresistentie is die van Pedrosa et al. (2011). De gemiddelde waarde voor HOMA-IR in de controlegroep bedroeg 0.60. Dit is een significant verschil in vergelijking met de twee andere interventiegroepen. Insulineresistentie gedroeg zich daar zo goed als constant. Het had wel de neiging af te nemen, namelijk van 1.5 naar 1.3 (niet significant), bij de kinderen die deel namen aan de groepsbehandelingen. In vergelijking met de andere studies scoorden deze kinderen laag in insulineresistentie. Bij aanvang werden er dan ook 'maar' 13 kinderen gevonden met insulineresistentie. De insulineresistentie was significant hoger na 1 jaar bij obese kinderen met het MetS dan bij obese kinderen zonder het MetS.

Alle interventiestudies toonden een hogere waarde van HOMA-IR bij kinderen met overgewicht of obesitas dan bij kinderen met een normaal gewicht. De gevoeligheid voor insuline neemt dus af bij jonge individuen als er sprake is van obesitas, voornamelijk abdominaal (Pacifico et al., 2011). Elke interventie leidde dus tot een daling van insulineresistentie, bij de meeste studies was dit significant.

4.3.2.1.2 *Insuline*

Het merendeel van de studies merkte tijdens interventie een significante daling op in insulineniveaus. Uit de studie van Roth et al. (2011) bleek dat de insulineconcentratie bij kinderen met een substantieel gewichtsverlies verminderde met 4 mU/L na 1 jaar (van 15 naar 11 mU/L). Bij kinderen die geen aanzienlijk gewicht verloren was dit niet het geval.

Een gemiddelde daling in insuline van 6.4µU/ml was ook waar te nemen tijdens de interventiestudie van Kelishadi et al. (2009).

Bij aanvang van de studie van Cambuli et al. (2008) toonde de interventiegroep een gemiddeld insulineniveau van 19.4µU/ml, een groot verschil in vergelijking met 10.4µU/ml in de controlegroep. Na de interventie daalde dit significant tot 16µU/ml.

Tijdens de interventie van Savoye et al. (2007) verminderde de nuchtere insulineconcentratie (24µU/ml) met 6.1µU/ml na 1 jaar in de gewichtsbeheersingsgroep. In de obese controlegroep nam dit toe met 4.5µU/ml (van 25 tot 29.5µU/ml). Het verschil tussen beide groepen van 10.6µU/ml is significant.

Tijdens twee van de zes interventiestudies was er geen significantie merkbaar.

Insuline nam niet significant af in beide condities van Pedrosa et al. (2011). Het had wel de neiging om af te nemen, namelijk van 48.6 pmol/L (7.0µU/ml) naar 41.7pmol/L (6.0µU/ml), bij de kinderen die deel namen aan de groepsbehandelingen. De gemiddelde waarde van insuline in de controlegroep bedroeg 20.8pmol/L (3.0µU/ml), dit verschil is wel significant in vergelijking met de twee andere condities. De insulineconcentratie was ook significant hoger na 1 jaar bij obese kinderen met het MetS dan bij obese kinderen zonder het syndroom.

Tijdens de interventiestudie van Martos et al. (2009) daalde het insuline niveau van 6.51µU/ml naar 5.99µU/ml bij de kinderen die meer dan 0.5 SDS-BMI verloren. Dit verschil is verwaarloosbaar en dus niet significant. Bij de kinderen die bijkwamen in gewicht steeg de insuline van 6.85µU/ml naar 8.06µU/ml. Het verschil in insulineniveaus tussen deze twee groepen op het einde van de studie was wel significant. De controlegroep had een gemiddelde insulineniveaue van 5.40µU/ml en dit verschilde significant met de waarde van insuline in de interventiegroep. Martos et al. (2009) merkten een significante correlatie op tussen de veranderingen in SDS-BMI en veranderingen in insuline.

4.3.2.1.3 *Glucose*

Onder glucoseafwijkingen behoort zowel de impaired fasting glycemia (IFG of gestoorde nuchtere glucose) als de impaired glucose tolerance (IGT of gestoorde glucosetolerantie). Zowel IFG als IGT duiden op glucoseconcentraties in het bloedplasma hoger dan de normale referentiewaarden, maar nog wel lager dan de waarden nodig voor de diabetische diagnose (Mittal, 2008). Beide verhogen het risico op het ontwikkelen van DM type 2 en zijn geassocieerd met het MetS (Alberti et al., 1999). Voor kinderen zijn er geen grenswaarden beschikbaar. De IDF stelt dezelfde waarden voor als bij volwassenen tot nader onderzoek. Drie studies gingen het effect van de interventie na op de nuchtere bloedglucosespiegels.

Kinderen met een normaal gewicht hadden tijdens de interventie van Martos et al. (2009) een gemiddelde glucoseconcentratie van 86.72mg/dl. De kinderen met obesitas en een stabiel lichaamsgewicht tijdens de interventie hadden een verwaarloosbare toename in glucoseconcentratie (van 90.88 naar 91.21mg/dl). De gemiddelde waarde voor glucose was significant hoger bij obese kinderen dan bij de controlekinderen.

Tijdens de interventiestudie van Cambuli et al. (2008) daalde significant de nuchtere glucose na de interventie van 90.7mg/dl naar 88.5mg/dl. De nuchtere glycemie van de controle groep (kinderen met een normaal gewicht) bedroeg 87.6mg/dl.

Tussen de gewichtsbeheersingsgroep en de obese controlegroep van Savoye et al. (2007) werd er een klein, niet significant, verschil opgemerkt in nuchtere glucose. Positief is wel dat in beide groepen dit niveau verminderde, met 3.4mg/dl (van 92 naar 88.6mg/dl) voor de interventiegroep en met 1.8mg/dl (van 90 naar 88.2mg/dl) voor de controle groep. Dit is vergelijkbaar met de studie van Cambuli et al. (2008) waar de glucoseconcentratie significant daalde.

4.3.2.2 Lipidenparameters

4.3.2.2.1 *Dyslipidemie*

Hart- en vaatziekten is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van mortaliteit (Molnár, 2004). Door de toenemende prevalentie van overgewicht, obesitas, DM type 2 en het MetS is de kans groot dat ook de prevalentie van cardiovasculaire ziekte zal toenemen, ook op jonge leeftijd. Het is duidelijk aangetoond dat cardiovasculaire risicofactoren meer voorkomen bij zwaarlijvige kinderen dan bij niet-zwaarlijvige kinderen. Overgewicht vormt op zich al een erkende risicofactor voor het ontwikkelen van CVZ, net zoals atherogene dyslipidemie. Dyslipidemie, bestaande uit zowel een hoge triglyceridewaarde als lage HDL-cholesterol, wordt in verband gebracht met het MetS en is de belangrijkste beïnvloedende factor voor CVZ (Babu & Fogelfeld, 2006).

Voor lipidenwaarden zijn er ook geen uniforme grenswaarden beschikbaar naargelang geslacht en leeftijd. Toekomstig onderzoek hiernaar is noodzakelijk omdat het normaal is dat HDL-cholesterol-, LDL-cholesterol-, cholesterol- en triglyceridenwaarden zich verschillend gedragen naargelang de leeftijd en het geslacht (Daniels & Greer, 2008).

De meeste studies onderzochten het effect van de interventie op dyslipidemie. Volgende twee studies toonden geen significante verschillen in de meeste lipidenparameters.

Na de 1 jaar durende interventie van Savoye et al. (2007) nam totaal cholesterol (170md/dl) significant af in de gewichtsbeheersingsgroep met 9.2mg/dl en nam het toe bij de obese kinderen in de controle groep. Er werd een bescheiden daling waargenomen in LDL-cholesterol en TG en een verhoging in HDL-cholesterol, maar deze bereikten geen significantie tussen de twee groepen.

Ook tijdens de studie van Cambuli et al. (2008) evolueerden alle onderzochte lipidenparameters (totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol en TG) niet significant na interventie. In de groep van kinderen met overgewicht of obesitas daalden wel de waarden voor totaal cholesterol, LDL-cholesterol en TG, maar niet significant. De

waarden van HDL- cholesterol stegen na 1 jaar, maar ook dit was niet significant te beoordelen. Toch waren de verschillen tussen deze parameters bij aanvang in vergelijking met de controle groep wel significant minder gunstig (HDL-cholesterol 47.8 versus 62.4 mg/dl) (TG 60.4 versus 41.4 mg/dl) (LDL-cholesterol 107 versus 96 mg/dl), behalve voor totaal cholesterol (167 versus 166.7mg/dl).

Gedurende twee andere studies was er wel significantie aantoonbaar.

Na 6 maanden interventie van Kelishadi et al. (2009) daalde het gehalte aan TG met gemiddeld 16.5mg/dl in elke groep. Tussen 6 en 24 maanden trad er een aanhoudende significante stijging op van 6-9mg/dl. De concentratie aan HDL-cholesterol nam toe gedurende 6 maanden met een gemiddelde stijging van 3.2mg/dl. Er was wel terug een aanhoudende daling na 6 maanden tot 24 maanden.

Pedrosa et al. (2011) evalueerden het gehalte aan HDL-cholesterol en TG. Na 6 maanden nam de concentratie aan HDL-cholesterol significant toe bij kinderen die de groepsbehandeling volgden. Deze waarde steeg van 1.34mmol/L naar 1.50mmol/L en bereikte hierdoor de waarden als in de controlegroep. Het triglyceridengehalte daalde voorzichtig (van 0.76mmol/L naar 0.72mmol/L) in de groepsbehandeling. Deze gehalten waren significant hoger dan bij de controlegroep (0.52mmol/L). Naarmate de ernst van obesitas toenam, verlaagde de waarde aan HDL-cholesterol. Obese kinderen met het MetS vertoonden de hoogste triglyceridenwaarde. Deze laatst vernoemde studie toont aan dat gewichtsvermindering leidt tot een verbetering in het lipidenprofiel en dus ook in de risicofactoren van hart- en vaatziekten.

4.3.2.3 Adipokines

Vetweefsel is een complex, actief endocrien orgaan dat niet alleen een opslagplaats vormt voor vet. De adipocyten of vetcellen scheiden biologisch actieve stoffen af. Deze secretieproducten behoren tot de adipokines (ook wel adipocytokines genoemd), gevormd door het vetweefsel, en bereiken ze via het bloed de plaats van werking. Deze bioactieve peptiden zouden een centrale rol spelen in ons lichaam door het beïnvloeden van biologische en fysiologische processen, met inbegrip van voedselinname, regulering van de energiebalans, insulinerwerking, lipiden- en glucosemetabolisme en van de bloeddruk. Het vetweefsel zou dan ook aanzien worden als een orgaan met een functie. Onderzoek naar deze stoffen is een recent gebeuren en noodzakelijk om de juiste mechanismen en effecten te leren kennen. Onderzoek geeft al aan dat mensen met obesitas hogere concentraties vertonen aan adipokines, met uitzondering van adiponectine, en dat deze bijdragen tot de ontwikkeling van DM type 2.

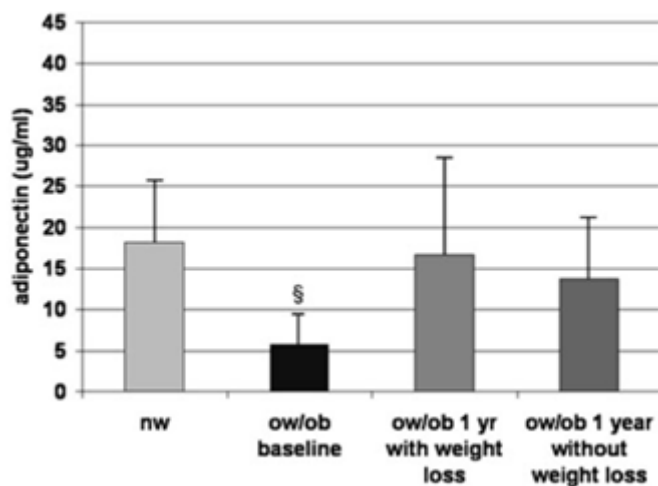
4.3.2.3.1 Adiponectine

Eén van de secretieproducten van de adipocyt is het hormoon adiponectine. Dit eiwit circuleert in drie verschillende oligomeren. Totaal adiponectine kan onderverdeeld worden in: adiponectine met een hoog (HMW), middelgroot (MMW) of laag moleculair gewicht (LMW). Bobbert et al. (2005) toonden tijdens een gewichtsreductieprogramma bij 17 obese volwassenen aan dat enkel de concentraties van HMW (0.37-0.40µg/ml) en MMW (2.3-2.9µg/ml) aanzienlijk toenemen bij gewichtsverlies. LMW veranderde niet significant, een kleine daling was zelfs merkbaar. Het totaal adiponectine steeg van 5.3µg/ml naar 6.1µg/ml na 6 maanden. De studie concludeerde dat lichaamsgewicht omgekeerd correleert met HMW en positief met LMW.

De drie interventiestudies, die het effect op adiponectine nagingen, maakten allen gebruik van de 'human adiponectin specific radioimmunoassay (RIA) kit' om de concentratie aan 'totaal' adiponectine te bepalen. Toch is voornamelijk HMW en niet zozeer totaal adiponectine geassocieerd met gunstige metabolische effecten. Het zou dus interessant zijn om de verhouding HMW-adiponectine over totaal adiponectine te meten tijdens de follow-up van individuen met obesitas. In tegenstelling tot de andere adipokines, is totaal adiponectine dus niet verhoogd, maar verlaagd, bij mensen met obesitas. Bij de studies die dit onderzochten, komen niet alle onderzoeksresultaten overeen.

Toch trad de belangrijkste verandering, waargenomen tijdens de studie van Cambuli et al. (2008), op in het adiponectine-niveau. Bij aanvang was het adiponectine-niveau bij kinderen met overgewicht of obesitas (n=104) significant lager dan dat bij de controlegroep. Adiponectine werd dan ook onafhankelijk geassocieerd met de vetmassa. Hoe groter de totale hoeveelheid lichaamsvet, hoe kleiner de concentratie aan adiponectine. Na de interventie verbeterden deze waarden aanzienlijk bij alle 48 kinderen. De adiponectine-waarde steeg van 5.9 µg/ml naar 14.7 µg/ml. Deze waarde werd bijna verdrievoudigd en bereikte zelfs een niveau dat vergelijkbaar is met de gemiddelde waarde van adiponectine (18.2 µg/ml) bij kinderen met een normaal gewicht.

Figuur 2. Veranderingen van adiponectine bij kinderen met overgewicht (ow)/obesitas (ob) bij aanvang en na interventie



Het was opmerkelijk dat er na 1 jaar geen verschillen gevonden werden in niveaus van adiponectine tussen kinderen met of zonder aanzienlijk gewichtsverlies. Ongeacht de grootte in gewichtsvermindering, steeg adiponectine bij alle kinderen. Een positief metabool resultaat kan dus ook bekomen worden zonder 'grote' veranderingen in lichaamsgewicht. Dit geeft aan dat antropometrische parameters, zoals het gewicht, niet in staat zijn om alle positieve veranderingen te identificeren of de effectiviteit van een interventie weer te geven. Het niveau aan circulerende adiponectine zou hiervoor wel kunnen dienen.

Een toename van visceraal vetweefsel is een risicofactor voor insulineresistentie. Deze studie bevestigde de negatieve correlatie van adiponectine met insulineresistentie. Adiponectine kan dus ook dienen als biomarker voor de insulinegevoeligheid (Cambuli et al., 2008).

Bij aanvang van een andere studie werd het gewichtsverlies van de kinderen ook in verband gebracht met een significante toename van adiponectine. Dit is in lijn met het onderzoek van Cambuli et al. (2008). Tijdens deze studie correleerde HOMA-IR, aanwezig bij 32% van de obese kinderen, negatief met adiponectine (Roth et al., 2011).

De interventiestudie van Pedrosa et al. (2011) geeft een toch wel ander resultaat dan de voorgaande studies. De concentratie van adiponectine bij de kinderen met een individuele behandeling daalde van 26.0 µg/ml naar 19.1 µg/ml. De gemiddelde concentratie bij kinderen die de 'succesvolle' groepsbehandeling volgden, steeg niet-significant van 24.6 µg/ml naar 27.9 µg/ml na 1 jaar. De concentratie in de controlegroep, bestaande uit kinderen met een normaal gewicht, bedroeg 'amper' 15.7 µg/ml. Deze concentratie aan adiponectine was dus onverwacht lager bij kinderen met een normaal gewicht. Er werd dan ook geen relatie gevonden tussen gewichtsverlies en adiponectine omdat kinderen met overgewicht hogere waarden hadden. Dit resultaat werd toegeschreven aan genetische factoren. De studie toonde wel, hoewel niet significant, dat de laagste concentratie voorkwam bij obese kinderen met insulineresistentie.

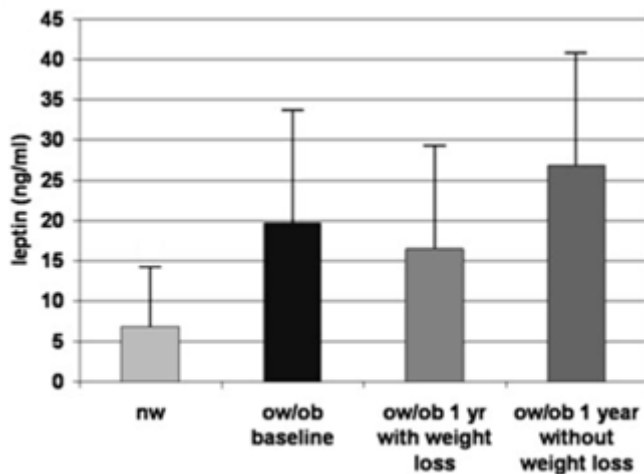
Enkel de studie van Cambuli et al. (2008) en van Roth et al. (2011) geven aan dat adiponectine in hoge concentraties aanwezig is in het plasma bij gezonde individuen met een normaal gewicht. In alle drie de onderzoeken zijn er wel lage waarden van adiponectine op te merken bij mensen met insulineresistentie. Dit zou dan ook een mogelijke reden kunnen zijn waarom er hogere waarden van adiponectine werden gevonden bij obese kinderen uit de studie van Pedrosa et al. (2011). Bij aanvang van de eerste twee studies hadden de obese kinderen HOMA-IR-waarden van 3.3 en 4.4. De kinderen in studie van Pedrosa et al. (2011) vertoonden veel lagere waarden, namelijk 1.5 bij aanvang. Hierdoor was er gemiddeld geen sprake van insulineresistentie. Insulineresistentie komt vaak, maar niet altijd, voor bij obesitas en is aanwezig bij DM type 2. In de andere twee studies ging obesitas vaker gepaard met insulineresistentie waarbij lagere waarden van adiponectine aantoonbaar waren. Dit geeft onder andere aan dat adiponectine de insulineresistentie tegen kan gaan, waardoor de insulinegevoeligheid verhoogt.

4.3.2.3.2 Leptine

Leptine, een adipokine, oefent zijn effect voornamelijk uit op het verzadigingsgevoel waardoor de eetlust vermindert. Het reguleert dus in belangrijke mate de voedselinname. De unieke rol blijft moeilijk te identificeren. De leptinesynthese zou evenredig zijn aan de hoeveelheid vetweefsel. Twee interventies onderzochten het effect op leptine en namen beide hyperleptinemie waar bij kinderen met obesitas (Pedrosa et al., 2011).

Kinderen met overgewicht of obesitas vertoonden bij aanvang van de studie van Cambuli et al. (2008) significant hogere waarden aan leptine dan kinderen met een normaal gewicht (controlegroep), namelijk 18.4ng/ml versus 6.8ng/ml. Na 1 jaar durende interventie daalde het niveau van leptine bij kinderen met een aanzienlijk gewichtsverlies van 18.4ng/ml naar 16.4ng/ml. Dit verschil was niet significant. Bij kinderen zonder aanzienlijk gewichtsverlies nam de concentratie aan leptine toe. Na deze interventie bleef deze waarde dan ook hoog bij alle kinderen met of zonder gewichtsverlies (23.4ng/ml).

Figuur 3. Veranderingen van leptineniveaus bij kinderen met overgewicht (ow)/obesitas(ob) bij aanvang en na interventie



Op het einde van deze studie verbeterden de meeste parameters bij kinderen met overgewicht of obesitas waardoor de metabole status normaliseerde. Leptine volgde deze positieve veranderingen, onder andere in gewicht, niet en houdt dus geen verband met de positieve metabole resultaten (Cambuli et al., 2008).

De studie van Pedrosa et al. (2011) onderzocht onder andere de eventuele correlatie tussen leptine en de componenten van het MetS. Bij alle obese kinderen daalden de leptine-niveaus. In de groepsbehandeling daalde dit van 10.4ng/ml naar 8.6ng/ml. De waarden van de kinderen die een individuele behandeling kregen, daalden van 10.9ng/ml naar 8.9ng/ml. Hoewel deze resultaten beoordeeld werden als niet significant, was de trend toch duidelijk waarneembaar. Het leptineniveau van de controlegroep bedroeg 3.3ng/ml, wat een significant lagere waarde is. De studie bevestigt dan ook de hogere leptine niveaus bij kinderen met overgewicht of obesitas in vergelijking met kinderen met een normaal gewicht. Na 1 jaar vertoonden kinderen met het MetS (n=10) het hoogste leptineniveau en werden deze hoge niveaus geassocieerd met insulineresistentie en het MetS. De studie bevestigde dat leptine twee tot drie maal hoger is bij meisjes. Dit verschil werd pas na 1 jaar significant. Dit kan worden geassocieerd met de initiatie van de puberteit, die gerelateerd is aan een

verhoging van de vetmassa bij meisjes, in tegenstelling tot een toename van de vetvrije massa bij jongens. Er kan dus gesteld worden dat de leptineniveaus beïnvloed worden door puberale veranderingen.

4.3.2.4 Cytokines

Cytokines, polypeptiden met biologische signaalactiviteit, krijgen meer aandacht omdat deze ook afgescheiden kunnen worden door adipocyten. Het zijn dus ook adipokines maar ze worden niet uitsluitend geproduceerd door vetweefsel. Het effect van interventie op de concentratie van bepaalde cytokines wordt nagegaan omdat deze betrokken zijn bij inflammatoire reacties en endotheeldysfunctie. Beide zijn geassocieerd met zwaarlijvigheid (Daniels et al., 2005).

Een pre-inflammatoire status is al aantoonbaar bij kinderen met obesitas. Het gaat gepaard met dysfunctie van het vasculair endotheel onder meer door binding van leukocyten aan de endotheelcellen. Dit is het begin van atherosclerose, een ontstekingsziekte gepaard gaande met een proces van progressieve slagadervernauwing (Martos et al., 2009). De Bogalusa autopsiestudie toonde aan dat atherosclerose wel degelijk kan ontwikkelen op kinderleeftijd en kan leiden tot CVZ op jong volwassen leeftijd (Molnár, 2004).

Een verhoogde vetmassa is dus geassocieerd met een laagwaardige chronische ontsteking en wordt gekenmerkt door chronisch verhoogde inflammatoire cytokines (Roth et al., 2011). Over het effect van een vermindering in BMI op inflammatoire parameters en endotheeldysfunctie is tot nu toe weinig bekend, in het bijzonder bij obese kinderen voor de puberteit (Martos et al., 2009).

4.3.2.4.1 *Interleukine-6 (IL-6)*

IL-6 is een pro-inflammatoir cytokine en een adipokine omdat het ook uit vetweefsel gesynthetiseerd wordt. De secretie zou positief gecorreleerd zijn met de vetmassa. Het is ook geassocieerd met atherosclerose. Twee studies gingen het effect van interventie na op IL-6 (Roth et al., 2011).

Bij kinderen met een stabiel gewicht tijdens de interventiestudie van Martos et al. (2009) trad er een bijna significante daling op in de IL-6 concentratie (van 1.74pg/ml naar 1.20pg/ml). Een daling was eveneens merkbaar, weliswaar minder uitgesproken, bij de kinderen die in gewicht stegen, namelijk van 1.77pg/ml naar 1.74pg/ml. De controlegroep, die bestond uit leeftijdsgenoten met een normaal gewicht, had een gemiddelde waarde van 1.58pg/ml. In vergelijking met de interventiegroep was deze lagere waarde statistisch niet significant bij aanvang van de studie. Veranderingen in SDS-BMI correleerde wel positief met veranderingen in IL-6 waardoor dit een onafhankelijk voorspellende factor was voor IL-6.

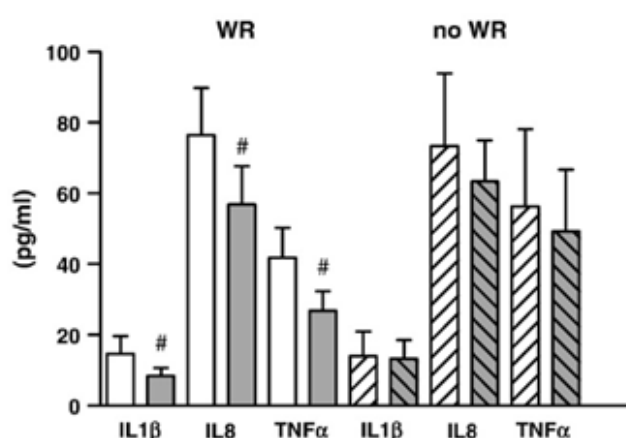
Tijdens de studie van Roth et al. (2011) was er ook geen significante verandering merkbaar in het gehalte aan IL-6. Het mogelijke effect van gewichtsverlies werd gecompenseerd door de toename van spierblessures en ontsteking veroorzaakt door de verhoogde lichamelijke activiteit, dat een belangrijk onderdeel vormde van het programma.

4.3.2.4.1 IL-1 β , IL-8 en TNF- α

Tumor necrosis factor- alfa (TNF- α) behoort tot de cytokines. Interleukinen, waaronder IL-1 β en IL-8, vormen ook onderdeel van de groep cytokines. Deze drie immunologische stoffen werken pro-inflammatoir en worden aangemaakt door meerdere lichaamscellen, waaronder ook adipocyten. TNF- α induceert insulineresistentie bij volwassenen.

Roth et al. (2011) toonden tijdens de interventiestudie aan dat gewichtsverlies bij obese kinderen de graad van ontsteking vermindert. Het gewichtsverlies werd in verband gebracht met een significante afname in IL1 β , IL-8 en TNF α . Deze gunstige verandering toont figuur 4 duidelijk. Het gehalte van de drie inflammatoire markers daalt na de interventie, deze daling is duidelijker waarneembaar bij kinderen die significant gewicht verloren.

Figuur 4. Inflammatoire markers voor (witte balken) en na interventie (grijze balken).



Significant gewichtsverlies (WR: weight reduction) versus niet succesvol gewichtsverlies (no WR: geen gewichtsverlies)

4.3.2.4.2 C-reactive protein (CRP)

CRP is een eiwit, geproduceerd door (adipocyten en door) de lever als reactie op ontsteking. IL-6 stimuleert de productie van CRP waardoor deze verhoogde concentratie verklaard kan worden bij personen met obesitas. Metingen naar CRP kunnen een chronische ontstekingstoestand, voorkomend bij obesitas, aantonen (Pedrosa et al., 2011). Het blijkt ook een sterke voorspeller van CVZ bij volwassenen omdat het geassocieerd is met atherosclerose (Martos et al., 2009).

De interventies, die ook het effect op CRP evalueerden, toonden verhoogde CRP-niveaus aan bij obese kinderen. Bij aanvang van de studie van Pedrosa et al. (2011) vertoonden kinderen met overgewicht significant hogere waarden aan CRP (0.16 versus 0.12mg/L) dan kinderen met een normaal gewicht. Obesitas vormt bij kinderen de belangrijkste determinant van CRP (Roth et al., 2011).

Martos et al. (2009) toonden een significante daling van CRP, namelijk van 2.21mg/L naar 1.23mg/L bij obese kinderen met een stabiel lichaamsgewicht tijdens de 9 maanden durende interventie. Kinderen met obesitas waarvan het gewicht toenam tijdens de interventie,

vertoonden een significante stijging in CRP-waarde (2.49-2.62mg/L). Het verschil in de waarden voor CRP na 9 maanden tussen beide groepen was significant. Kinderen met een normaal gewicht hadden een gemiddelde, significant lagere, waarde van 0.92mg/L. In de zwaarlijvige-groep correleerde SDS-BMI positief met CRP en bleek dus een onafhankelijk voorspellende factor voor CRP. Een gewichtsvermindering of gewichtsstabiliteit bij kinderen, gaat gepaard met een daling in CRP.

Tijdens de interventie van Kelishadi et al. (2009) waren er geen 'significante' veranderingen in CRP waarneembaar.

4.3.2.4.3 *Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)*

Het adipokine sICAM-1 (oplosbaar membraangebonden intercellulair adhesiemolecule) is een adhesiemolecule dat een belangrijke rol speelt in de initiatie van atherosclerose en zou dan ook samengaan met een verhoogd risico op CVZ. Endotheeldysfunctie kan dan ook worden gedetecteerd door meting van de plasmaniveaus van intercellulaire adhesiemoleculen (ICAM). Verhoogde niveaus hiervan zijn een indicatie.

Bij volwassenen is zowel obesitas als insulineresistentie geassocieerd met hogere niveaus van biomarkers voor endotheel dysfunctie, zoals sICAM-1. Bij hen gaat gewichtsverlies gepaard met zowel een verbetering in endotheel dysfunctie als met een afname van ontstekingsbevorderende cytokines (Martos et al., 2009).

Martos et al. (2009) gaven na de 9 maanden durende interventie aan dat het niveau van sICAM-1 daalde van 283.06ng/ml naar 266.96ng/ml bij kinderen met een stabiel lichaamsgewicht. Dit verschil is verwaarloosbaar, een langere follow-up kan nodig zijn voor statistische significantie te bereiken (de waarde steeg na 3 maanden en daalde na 9 maanden). Het niveau steeg van 279.46ng/ml naar 283.97ng/ml bij kinderen die in gewicht toenamen. De controlegroep had een waarde van 249.70ng/ml. Dit verschilt significant met de gemiddelde waarde van sICAM-1 bij obese kinderen (281.29ng/ml). Wel was er een significante correlatie tussen veranderingen in SDS-BMI en sICAM-1. SDS-BMI bleek in de obesitas groep een onafhankelijk voorspeller voor sICAM-1.

4.4 DISCUSSIE

Terwijl de intensieve levensstijlprogramma's bij volwassenen positieve klinische en metabole uitkomsten aantonen, vonden er tot nog toe weinig interventies plaats bij kinderen, die het effect op deze parameters beoordelen. De opgenomen interventiestudies, die de effecten bestuderen bij ook al zeer jonge kinderen, vormen een goede start. Verder onderzoek is noodzakelijk om de effecten van levensstijlwijzigingen, met een daarmee gepaard gaande vermindering in BMI, bij obese kinderen te evalueren. Behandelingsvormen voor kinderen vormen dan ook een unieke uitdaging voor toekomstig onderzoek. Enkele aandachtspunten naar toekomstige interventiestudies zijn beschreven (Martos et al., 2009).

4.4.1 Puberteitsstadia

De puberteit is de periode waarin de geslachtsorganen zich volledig ontwikkelen. Het lichaam produceert meer groei- en geslachtshormonen (oestrogenen of androgenen). Deze hormonen zijn verantwoordelijk voor de groei en de puberteit. Bij jongens start de puberteit rond hun dertiende of veertiende levensjaar. Bij meisjes vindt dit eerder plaats, rond de elfde of twaalfde leeftijd. De start van de puberteit verschilt niet enkel en alleen naargelang het geslacht. Er zijn ook grote individuele verschillen waarbij het mogelijk is dat een negen jarig meisje zich al in de puberteit bevindt, terwijl een ander pas op haar zestiende (Feldman, 2009). De stadia van Tanner, en een lichamelijk onderzoek, maken het mogelijk om het puberteitsstadium voor elk kind individueel vast te stellen. De puberteitsstadia van Tanner werden ontwikkeld door James M. Tanner. De stadia, van I tot en met V, beschrijven de lichamelijke ontwikkeling van meer bepaald de uitwendige geslachtskenmerken zowel bij meisjes als jongens. Stadium I geeft een pre-puberaal stadium weer en stadium V wijst op volwassenheid (Marshall & tanner, 1969 en 1970).

De puberteit gaat dus gepaard met heel wat lichamelijke en hormonale veranderingen. Er zijn parameters die zich verschillend (zouden) gedragen afhankelijk van het puberteitsstadium. Daarom is het aangeraden om onderzoeksresultaten, van parameteranalyse, onder te verdelen naargelang geslacht en leeftijd en dit zowel voor als tijdens de puberteitsperiode (Zimmet et al., 2007). Metabole schommelingen tijdens kritieke perioden van groei en ontwikkeling kunnen dan beter gecontroleerd worden, waardoor dit leidt tot het correcter interpreteren van resultaten (Battista et al., 2009).

Twee interventiestudies gingen het effect na op de parameters bij zowel pre-puberale kinderen als kinderen in het puberteitsstadium. De studie van Roth et al. (2011) telde 44% pre-puberale kinderen. De resultaten werden beoordeeld zonder een onderscheid te maken tussen beide ontwikkelingsstadia. Wel werden de onderzoeksresultaten onderverdeeld in substantieel gewichtsverlies en geen gewichtsverlies. Andere studies omvatten bij aanvang enkel pre-puberale kinderen. Het risico bestaat dat deze kinderen tijdens de follow-up of na, een gemiddeld 1 jaar durende, interventie zich in het puberteitsstadium bevinden. Bij het nagaan van het verloop in parameters, bij enkel pre-puberale kinderen, voldoet het niet om enkel rekening te houden met de leeftijd (of puberteitsstadia) bij aanvang van de studie. Tijdens de studie van Cambuli et al. (2008) kwamen 9 van de 28 pre-puberale kinderen bij aanvang, in het puberteitsstadia terecht op het einde van de studie. De uiteindelijke steekproef bestond nog uit 40% pre-puberale kinderen. Om puberale kinderen uit te sluiten, start de interventie best op een zo jong mogelijke leeftijd, maar dit biedt geen garantie.

De puberteit maakt het evalueren van resultaten zeker niet eenvoudig. Doordat vele onderzoeksresultaten niet enkel en alleen gebaseerd zijn op pre-puberale kinderen, vormt dit waarschijnlijk de grootste tekortkoming van de interventiestudies. In de toekomst houden studies met deze indeling best rekening, zodat een juister beeld verkregen kan worden in verband met het effect op de parameters.

4.4.2 Inhoud van het programma

Elke interventie moet leiden tot een verbetering in de gezondheid van het kind. Een vermindering in lichaamsgewicht of meer bepaald in vetmassa, toont een gunstig verband met meerdere parameters. Een interventie is dan ook gericht op het bereiken van een vermindering in de graad van obesitas, met specifieke aandacht voor de middelomtrek. Het huidige gewicht van pre-puberale kinderen met overgewicht of obesitas handhaven in plaats van gewichtsverlies te bekomen, krijgt algemeen de voorkeur. Door de aanhoudende groei van deze populatie zal er wel degelijk een daling in BMI bekomen worden. Uiteraard verschilt dit naargelang de leeftijd en de ernst van zwaarlijvigheid (Battista et al., 2009).

Bij kinderen worden beter geen calorisch restrictieve diëten gestart omdat deze over het algemeen niet succesvol zijn. Om gewichtsstabiliteit of -verlies te bekomen is zowel voedingsvoorlichting, gedragsverandering als het bevorderen van de fysieke activiteit noodzakelijk. Opteer voor het maken van betere voedingskeuzes, aan de hand van de principes van gezonde voeding. Dit is effectiever op lange termijn. Beweging moet gestimuleerd worden en sedentair gedrag dient beperkt te worden. Gedragsverandering is een derde en zeer belangrijke pijler omdat de veranderingen die bekomen worden in voeding en lichamelijke activiteit meestal een tijdelijk karakter aannemen. Als er voldoende aandacht wordt besteed aan gedragsverandering kan dit ombuigen tot een meer gunstig en blijvend karakter. Toch besteedde niet elke studie hier aandacht aan, ondanks het groot voordeel. Martos et al. (2009), Roth et al. (2011) en Savoye et al. (2007) gaven hier belang aan. Een meest geschikte behandeling voor kinderen met obesitas of het MetS bepalen, is een uitdaging. Een farmacologische behandeling voor deze kinderen mag echter niet aangemoedigd worden. Dit zal niet aanzetten tot een gezondere levensstijl en zal de lichamelijke conditie niet verbeteren (Savoye et al., 2007).

4.4.3 Tijdsduur en follow-up

De studie van Martos et al. (2009) toonde aan dat er geen significante wijzigingen werden waargenomen in parameters na 3 maanden interventie. Dit werd wel duidelijk na 9 maanden en ging gepaard met een grotere daling in SDS-BMI. De meeste interventiestudies verliepen over een periode van 1 jaar, waarna positieve veranderingen merkbaar waren.

In tegenstelling tot andere onderzoeken duurde de gehele randomised controlled trial van Kelishadi et al. (2009) 3 jaar. Na de maandelijks gezinsgerichte educatieve sessies tijdens de eerste 6 maanden, vond er tweejaarlijks een follow-up plaats. Tijdens de eerste 6 maanden waren er duidelijk positieve veranderingen merkbaar onder andere in gewicht, procentuele vetmassa, lipidenwaarden en insulineresistentie. Na 6 maanden hield dit gunstig effect niet aan waardoor er na 3 jaar een minder groot significant verschil optrad. De SDS-

BMI en middelomtrek stegen zelfs zo sterk dat na 3 jaar de waarden van bij aanvang overschreden werden. Een mogelijke reden hiervoor is dat de kinderen niet enkel voedingsvoorlichting kregen in verband met gezonde voeding, maar ook een dieet. Ten tweede werd er tijdens de interventie geen aandacht besteed naar gedragsverandering. Nochtans is dit aspect belangrijk om veranderingen in voeding en activiteit te handhaven zowel tijdens als na de interventie (Kelishadi et al., 2009). Verder vond er gedurende de eerste 6 maanden een maandelijks educatieve sessie plaats, dat aanzien kan worden als beperkt. Doordat er geen aandacht was voor gedragsverandering tijdens deze langdurige interventiestudie, omvatte dit weinig follow-up periodes (2/jaar). Nochtans is er meer verbetering in parameters merkbaar, als follow-up vaker plaats vindt. Het is bekend dat opvolging onder toezicht, leidt tot betere resultaten (Yannakoulia et al., 2009). Deze tekortkomingen leidden waarschijnlijk mede tot een niet blijvend resultaat op langere termijn.

Een 1 jaar durende interventiestudie om het effect op metabole en andere parameters te bestuderen, bereikt positieve resultaten. Om meer significante verschillen waar te nemen kan een langdurige tijdsperiode aangewezen zijn. Uiteraard is opvolging, eventuele bijsturing en gedragsverandering noodzakelijk om te voorkomen dat kinderen in oude gewoonten vervallen (Pedrosa et al., 2011).

4.4.4 Betrokkenheid van de ouders

Het is een voordeel als niet enkel het kind betrokken is bij de interventie maar wel het hele gezin, voornamelijk de ouders. Ten eerste kunnen jonge kinderen nog niet de eigen verantwoordelijkheid opnemen. Ten tweede zijn de ouders een model voor hun kinderen waardoor ze hen gemakkelijker gezond gedrag kunnen aanleren. Tot slot zijn ze verantwoordelijk voor de kwaliteit van het voedsel. Elk onderdeel van de interventie, onder andere voedingsvoorlichting, moet daarom zowel het kind als ouders (of verzorgende) betrekken en adviseren (Yannakoulia et al., 2009). Hierdoor vergroot ook de kans dat elk individu van het gezin de mogelijkheid krijgt tot kiezen voor een gezonde voeding (Daniels & Greer, 2008). Dit is trouwens aanzien als het belangrijkste middel om blijvende gedragsverandering te bekomen bij deze jonge populatie.

Drie studies, namelijk van Pedrosa et al. (7-9jarigen), Savoye et al. (8-16jarigen) en Martos et al. (6-9jarigen) betrokken de ouders van de kinderen tot het programma. Deze op familie gebaseerde programma's leidden tot zeer gunstige resultaten. Frequentie contacten tussen familie en professionele medewerkers wordt als positief bevonden en bepalen mede het succes van de interventies (Savoye et al., 2007).

4.4.5 Intensiteit en groepseducatie

Uit de studie van Pedrosa et al. (2011) bleek dat enkel het uitleggen van de principes van gezonde voeding aan kind (individuele behandeling, n=42) en ouders, en het aanmoedigen van fysieke activiteit onvoldoende is om significante verschillen in parameters te verkrijgen. Een intensievere interventie met educatieve sessies in verband met voedingsvoorlichting en fysieke activiteit voor zowel kinderen (n=19) en ouders in groep bleek effectiever te zijn. Het programma bestond uit 4 groepssessies van telkens 60 minuten, waardoor de betrokkenheid

met professionals iets groter was. Dit omvatte verschillende onderwerpen zoals gezonde voeding, gezond koken, portiegroottes, etikettering en fysieke activiteit.

Een nog intensiever programma was dat van Savoye et al. Ook tijdens deze studie werd duidelijk dat enkel het verstrekken van informatie onvoldoende is om significante effecten te bekomen en te behouden. Deze obese kinderen en hun ouders kregen advies over gezonde voeding (beperken van vet en suiker) en er werd samen naar een activiteit gezocht dat het kind leuk vond. Ze werden voor het eerst teruggezien na 6 maanden. De gewichtsbeheersingsgroep kreeg een intensiever programma dat bestond uit tweewekelijkse follow-up gedurende de eerste 6 maanden. Fysieke activiteiten vonden 2 keer per week plaats, telkens 50 minuten durend. Eén keer per week, gedurende 40 minuten, ging de aandacht naar voedings- en gedragsverandering. Tijdens de laatste 6 maanden vond het programma tweemaandelijks plaats. De lessen in verband met gedragsverandering werden aan de deelnemer en zijn/haar ouders of andere verzorger afzonderlijk gegeven. Alle andere lessen vonden plaats in groep. Het effect op verschillende parameters, onder andere van procentueel lichaamsvet en insulineresistentie, verbeterde significant. Er is dus duidelijk meer nodig dan enkel en alleen informatie over gezonde voeding en beweging om te voorkomen dat de BMI toeneemt (Savoye et al., 2007). Groepseducatie dat een intensief programma en regelmatige opvolging omvat, bereikt dus een effectievere verbetering in parameters (Pedrosa et al., 2011).

4.4.6 Parameters

Geen enkele interventiestudie evalueerde exact dezelfde parameters. Hierdoor bestudeerde ook geen enkele studie 'alle' mogelijke parameters. Het is misschien niet altijd mogelijk om elke parameter te meten omdat het onder andere zeer veel onderzoeksresultaten levert. Dit heeft wel als nadeel dat er geen, potentieel mogelijke, verbanden kunnen worden aangetoond tussen twee verschillende parameters.

Het bepalen van de middelomtrek en procentuele vetmassa, naast het berekenen van de BMI is aangeraden. Enkel Pedrosa et al. en Kelishadi et al. evalueerden de middelomtrek van de kinderen. De middelomtrek toont een sterkere correlatie met abdominaal of visceraal vetweefsel dan de BMI, ook bij kinderen (Pacífico et al., 2011). Het is dan ook positief om dit tijdens toekomstige interventies te meten omdat in relatie tot het MetS de centrale vetverdeling een grote rol speelt (Ford & Li, 2008). Meer specifiek zou het vet opgeslagen rond de lever (hepatisch vet) het meest geassocieerd zijn met het MetS (Zimmet et al., 2007). De BMI maakt niets duidelijk over de vetverdeling of over de hoeveelheid vetmassa en vetvrije massa. Abdominale obesitas is ook sterk geassocieerd met dyslipidemie, insulineresistentie en glucosetolerantie en vergroot het risico op CVZ (Mittal, 2008).

De voorkeur kan ook gegeven worden aan het meten van de procentuele vetmassa. De BMI veranderde niet bij elk kind gunstig. Toch kan de vetmassa zijn afgenomen, en de vetvrijemassa zijn toegenomen, gedurende de interventie. Ondanks deze kinderen geen verlies hebben in BMI, kan er wel een positieve uitkomst voordoen. Tijdens de studie van Cambuli et al. (2008) verbeterde bij iedereen de procentuele vetmassa positief. Het gehalte aan adiponectine bepalen en evalueren kan erg gunstig zijn omdat het tijdens deze studie verbeterde bij alle kinderen, ook bij hen die geen substantieel gewicht verloren.

4.5 CONCLUSIE

Bij aanvang van een interventie zijn de concentraties of niveaus van de te onderzoeken parameters steeds minder gunstig bij kinderen met overgewicht of obesitas ten opzichte van kinderen met een normaal gewicht. De interventiestudies opgenomen in deze review tonen dit ook aan. Deze kinderen vertonen, al dan niet significant, hogere waarden van alle onderzochte parameters (met uitzondering van HDL-cholesterol en adiponectine). Kinderen met overgewicht of obesitas voldoen dan ook gemiddeld aan meer criteria van het MetS. Al deze risicofactoren kunnen wel degelijk ontstaan op pediatrische leeftijd en hebben de neiging aan te houden waardoor dit leidt tot hart- en vaatziekten en/of DM type 2 op jong volwassen leeftijd (Pedrosa et al., 2011).

In het algemeen hebben de interventieprogramma's een zeer gunstig effect op het gewicht, BMI en de lichaamssamenstelling. Meerdere van de onderzochte parameters houden verband met zwaarlijvigheid, of meer specifiek met de vetmassa. Hierdoor zijn er ook positieve effecten waarneembaar op verschillende metabole parameters (Martos et al., 2009).

Veranderingen in levensstijl bij kinderen met overgewicht of obesitas leidden tot gewichtsverlies of een stabiel gewichtsverloop. Elke studie, opgenomen in de review, ging het effect van de interventie na op insulineresistentie. De waarde van HOMA-IR daalde, meestal significant, tijdens elke studie. Na interventie daalden ook de insuline- en glucosespiegels waarbij vaak significantie werd bereikt. Niet elke studie ging het effect na op de bloeddruk en lipidenwaarden. Diegene die dit wel onderzochten, namen een daling waar, al dan niet significant. Meerdere levensstijlinterventies evalueerden de gehalten aan adipokines. Alle waarden van de onderzochte adipokines, met uitzondering van adiponectine, daalden tijdens de interventies bij kinderen met overgewicht of zwaarlijvigheid. Meestal bereikten deze resultaten geen significantie. Twee studies tonen echter wel een opvallende, significante toename van de adiponectineconcentratie bij kinderen met zwaarlijvigheid na interventie.

Een levensstijlinterventieprogramma blijkt effectief te zijn voor zowel het verminderen van de graad van obesitas of overgewicht als het positief wijzigen van de componenten van het MetS. (Wilborn, 2005) Wijzigingen in levensstijl kan dus het risico op het MetS beperken of de ontwikkeling trachten te voorkomen (Pedrosa et al., 2011). Hierdoor verbetert ook het risicoprofiel voor DM type 2 en hart- en vaatziekten. Het is duidelijk dat de levensstijlwijzigingen met aandacht voor gezonde voeding en lichamelijke activiteit, de belangrijkste steunpilaren vormen van de behandeling (Pacifico et al., 2011). Dit krijgt dan ook voorrang op de focus naar elk individueel component.

5 BESLUIT

Een eenduidige definitie van het metabool syndroom bij zowel volwassenen als kinderen en adolescenten zou alles gemakkelijker laten verlopen zoals het vergelijken van onderzoeksresultaten met betrekking tot de prevalentie. Toch besluit ik dat een uniforme definitie van het MetS enkel een eindresultaat zal zijn na veel en langdurig onderzoek.

In de eerste plaats moet er meer gekend zijn over de pathogenese, alvorens er tot definiëren wordt overgegaan. Ten tweede moeten er meer onderzoeksresultaten bekend zijn over de individuele factoren die leiden tot het MetS. Onderzoek moet nagaan hoe verschillende parameters zich gedragen bij kinderen en adolescenten maar voornamelijk in de puberteitsperiode. Hierdoor bestaat de mogelijkheid tot het vaststellen van grenswaarden voor elke parameter naargelang leeftijd, geslacht, puberteitsstadium en etniciteit. Vanuit deze waarden kan elke gevestigde risicofactor worden geïdentificeerd en behandeld. Deze behandeling van minder gunstige concentraties van parameters is allereerst gericht op levensstijlwijzigingen. Alle interventies van de opgenomen studies in de review waren hoofdzakelijk gericht op gezonde voeding en lichamelijke activiteit.

Bij aanvang van de interventies zijn de concentraties of niveaus van de te onderzoeken parameters steeds minder gunstig bij kinderen met overgewicht of obesitas ten opzichte van kinderen met een normaal gewicht. De levensstijlinterventies hadden een zeer gunstig effect op het gewicht, BMI en de lichaamssamenstelling. Omdat meerdere parameters verband houden met zwaarlijvigheid en/of vetmassa, zijn er dan ook positieve effecten waarneembaar in meerdere metabole parameters (Martos et al., 2009).

Levensstijlwijzigingen kunnen dus het risico op het MetS beperken of de ontwikkeling trachten te voorkomen. Hierdoor verbetert ook het risicoprofiel voor DM type 2 en hart- en vaatziekten. Het is duidelijk dat de levensstijlwijzigingen met aandacht voor gezonde voeding en lichamelijke activiteit, de belangrijkste steunpilaren vormen van de behandeling. Omdat levensstijlwijzigingen en een daarmee gepaard gewichtsverlies aan positieve veranderingen bijdragen, krijgt dit voorrang als behandeling op specifieke diëten en medicamenteuze behandeling, die gericht zijn naar een individueel component (Pacífico et al., 2011).

Bijkomende studies zijn noodzakelijk om zowel de effecten van levensstijlwijzigingen en een verminderde BMI bij obese kinderen te evalueren op andere parameters, als het bevestigen van onderzoeksresultaten van 'dezelfde' parameters. Een 1 jaar durende interventie om het effect op metabole en andere parameters te bestuderen, bereikt positieve resultaten. Verder omvat een interventieprogramma liefst groepseducatie met een intensief programma (bestaande uit voedingsvoorlichting, een bewegingsprogramma en gedragsverandering) als regelmatige opvolging. Dit bereikt een effectievere verbetering in parameters. Bovendien betreft een 'ideale' interventie de ouders van alle kinderen omdat zij aanzien worden als belangrijkste middel om blijvende gedragsverandering te bekomen bij deze jonge populatie. Als laatst is het ook aangewezen dat toekomstige interventies ofwel een pre-puberale of puberale doelgroep opteren. Als deze puberteitsstadia beide voorkomen in de onderzoeksgroep moeten de onderzoeksresultaten apart geëvalueerd worden, om zo een correcter beeld te verkrijgen in de resultaten van de parameters naargelang het stadia (Pedrosa et al., 2011).

Behandelingsvormen voor kinderen blijven voorlopig een unieke uitdaging voor toekomstig onderzoek (Savoye et al., 2007).

6 LITERATUURLIJST

- Alberti, K.G.M.M., Aschner, P., Assal, J.P., Bennett, P.H., Groop, L., Jervell, J., et al. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *World Health Organization*, pp. 1-65. Geraadpleegd 24 maart 2012, Pubmed.
- Alberti, K.G.M.M., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., et al. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation: Journal of the American Heart Association*, 120, pp. 1640-1645. Geraadpleegd 15 april 2012, Pubmed.
- Babu, A., Fogelfeld, L. (2006). Metabolic Syndrome and Prediabetes. *Disease-a-Month*, 52 (2005). (2-3), pp. 55-144. Geraadpleegd 31 oktober 2011, Science Direct.
- Battista, M., Candidate, B.S., Murray, R.D., Stephen, M.D., Daniels, R. (2009). Use of the metabolic syndrome in pediatrics: a blessing and a curse. *Pediatric Surgery*, 18, pp.136-143. Geraadpleegd 30 oktober 2011, Pubmed.
- Bobbert, T., Rochlitz, H., Wegewitz, U., Akpulat, S., Mai, K., Weickert, M.O., Möhlig, M. et al. (2005). Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes*, 54, pp. 2712–2719. Geraadpleegd 4 april 2012. Pubmed.
- Brambilla, P., Lissau, I., Flodmark, C.E., Moreno, L.A., Widhalm, K., Wabitsch, M., Pietrobelli, A. (2007). Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. *International Journal of Obesity*, 31, pp. 591–600. Geraadpleegd 12 november 2011. Science Direct.
- Brambilla, P., Pietrobelli, A. (2009). Behind and beyond the pediatric metabolic syndrome. *Italian Journal of Pediatrics*, 35 (41), pp. 1-4. Geraadpleegd 6 november 2011, Springerlink.
- Cambuli, VM., Musiu, MC., Incani, M., Paderi, DM., Serpe, R., Marras, V., et al. (2008). Assessment of adiponectin and leptin as biomarkers of positive metabolic outcomes after lifestyle intervention in overweight and obese children. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*, 93 (8), pp. 3051–3057. Geraadpleegd 30 oktober 2011, Pubmed.
- Casazza, K., Dulin-Keita, A., Gower, B.A., Fernandez, J.R. (2009). Differential influence of diet and physical activity on components of metabolic syndrome in a multiethnic sample of children. *Journal of the American dietetic association*, 109, pp. 236 – 244. Geraadpleegd 31 oktober 2011, Science Direct.
- Cole, T.J., Bellizzi, M.C., Flegal, K.M., Dietz, W.H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 320, pp. 1-6. Geraadpleegd 22 januari 2012, Pubmed.
- Csábi, G., Török, K., Jeges, S., Molnár. (2000). Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *European Journal Pediatric*, 159, pp. 91 - 94. Geraadpleegd 6 november 2011, Springerlink.
- Daniels, S., Arnett, D., Eckel, R., Gidding, S., Hayman, L., Kumanyika, S., et al. (2005). Overweight in Children and Adolescents: Pathophysiology, Consequences, Prevention, and Treatment. *Circulation: Journal of the American Heart Association*, 111, pp. 1999-2012. Geraadpleegd 12 november 2011. Pubmed.

- Daniels, S.R., Greer, F.R. (2008). Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*, 122, pp. 198-208. Geraadpleegd 29 december 2011, Pubmed.
- Ervin, R.B. (2009). Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and Body Mass Index: United States, 2003–2006. *National Health Statistics Reports*, 13, pp. 1-8. Geraadpleegd 19 april 2012, Pubmed.
- Feldman, R.S. (2009). *Ontwikkelingspsychologie*. Benelux: Pearson Education.
- Ford, E.S., Li, C. (2008). Defining the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Will the Real Definition Please Stand Up?. *Journal Pediatric*, 152, pp.160-164. Geraadpleegd 12 november 2011. Pubmed.
- Ford, E.S., Li, C., Zhao, G. (2010). Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *Journal of Diabetes*, 2, pp. 180–193. Geraadpleegd 12 november 2011. Pubmed.
- Grundy, S.M., Becker, D., Clark, L.T., Cooper, R.S., Denke, M.A., Howard, J., et al. (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation: Journal of the American Heart Association*, 106, p 3189. Geraadpleegd 24 maart 2012. Pubmed.
- Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., et al. (2005). Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation: Journal of the American Heart Association*, 112, pp. 2735-2752. Geraadpleegd 24 maart 2012. Pubmed.
- Guerre-Millo, M. (2004). Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metabolism*, 30, pp. 13-19. Geraadpleegd 11 maart 2012. Pubmed.
- Hossain, P., Kavar, B., Nahas, M. E. (2007). Obesity and Diabetes in the Developing World: A Growing Challenge. *The New England Journal of Medicine*, 356 (3), pp. 213-215. Geraadpleegd 6 november 2011.
- Johnson, W.D., Kroon, J.J.M., Greenway, F.L., Bouchard, C., Ryan, D., Katzmarzyk, P.T. (2009). Prevalence of Risk Factors for Metabolic Syndrome in Adolescents. *Archives Pediatrics & Adolescent Medicine*, 163(4), pp. 371-377. Geraadpleegd 19 april 2012, Pubmed.
- Kadowaki, T., Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocrine Reviews*, 26 (3), pp. 439–451. Geraadpleegd 11 maart 2012. Pubmed.
- Kaelber, D.C., Pickett, F. (2009). Simple Table to Identify Children and Adolescents Needing Further Evaluation of Blood Pressure. *Pediatrics*, 123, pp. 972-974.
- Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., Chrousos, G. (2011). Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BioMedCentral Medicine*, 9(48), pp. 1-13. Geraadpleegd op 29 december 2011. Pubmed.
- Kelishadi, R., Zemel, M.B., Hashemipour, M., Hosseini, M., Mohammadifard, N., Poursafa, P. (2009). Can a dairy-rich diet be effective in long-term weight control of young children? *Journal of the American College of Nutrition*, 28 (5), pp. 601–610. Geraadpleegd 30 oktober 2011, Pubmed.
- Marshall, W.A., Tanner, M.J. (1969). Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Archives of Disease in Childhood*, 44, pp.291-292. Geraadpleegd 5 april 2012, <http://adc.bmj.com/content/44/235/291.full.pdf+html?sid=cbb3ebce-fd5e-4ec2-9812-0323b14e6eb1>.

- Marshall, W.A., Tanner, M.J. (1970). Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Archives of Disease in Childhood*, 45, pp. 13-14. Geraadpleegd 5 april 2012, <http://adc.bmj.com/content/45/239/13.full.pdf+html?sid=9048fce2-7145-4538-a155-2b3341c6c98e>.
- Martos, R., Valle, M., Morales, R.M., Cañete, R., Gascón, F., Urbano, M.M. (2009). Changes in body mass index are associated with changes in inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers in obese prepubertal children after 9 months of body mass index SD score loss. *Metabolism Clinical and Experimental*, 58, pp. 1153–1160. Geraadpleegd 31 oktober 2011, Science direct.
- Mittal, S. (2008). Components of Metabolic Syndrome. *The metabolic syndrome in clinical practice*, pp. 21-82. Geraadpleegd 7 november 2011, Springerlink.
- Mittal, S. (2008). *The Metabolic Syndrome in Clinical Practice: The Metabolic Syndrome and Obesity in Children and Adolescents*. Pp. 224-234. Geraadpleegd 6 november 2011. Springerlink.
- Molnár, D. (2004). The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *International Journal of Obesity*, 28, pp. 70–74. Geraadpleegd 6 november 2011. Pubmed.
- Pacifico, L., Anania, C., Martino, F., Poggiogalle, E., Chiarelli, F., Arca, M. (2011). Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, volume 21, pp. 455-466.
- Pedrosa, C., Oliveira, B.M.P.M., Albuquerque, I., Simões-Pereira, C., Vaz-de-Almeida, M.D., Correia, F. (2011). Metabolic syndrome, adipokines and ghrelin in overweight and obese schoolchildren: results of a 1-year lifestyle intervention programme. *European Journal Pediatric*, 170, pp. 483–492. Geraadpleegd 10 oktober 2011, Pubmed.
- Roth, C.L., Kratz, M., Ralston, M.M, Reinehr, T. (2011). Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. *Metabolism Clinical and Experimental*, 60, pp. 445–452. Geraadpleegd 31 oktober 2011, Science Direct.
- Savoie, M., Shaw, M., Dziura, J., Tamborlane, W.V., Rose, P., Guandalini, C., et al. (2007). Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children A Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 297 (24), pp. 2697-2704. Geraadpleegd 30 oktober 2011, Pubmed.
- Scherer, P.E. (2006). Adipose Tissue: From Lipid Storage Compartment to Endocrine Organ. *Diabetes*, 55, pp. 1537–1545. Geraadpleegd 11 maart 2012. Pubmed.
- Sen, Y., Kandemir, N., Alikasifoglu, A., Gonc, N., Ozon, A. (2008). Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity. *Eur J Pediatr*, volume 167, pp. 1183–1189.
- Tanner, M.J., Whitehouse, R.H. (1976). Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of Disease in Childhood*, 51, pp. 170-171. Geraadpleegd 5 april 2012. Pubmed.
- Van Vliet, M., Diamant, M., Van Der Lei, H.D.W., Budde, I.A. (2009). Het metabool syndroom bij kinderen met overgewicht en obesitas in Amsterdam-West. Welke definitie identificeert kinderen met een hoog risico? *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*, 77 (1), pp. 2-10. Geraadpleegd 7 november 2011. Informatium.

- Weiss, R., Dziura, J., Burgert, T.S., Tamborlane, W.V., Taksali, S.E., Yeckel, C. W., et al. (2004). Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *The new England journal of medicine*, 350, pp. 2362-2374. Geraadpleegd 6 november 2011. Pubmed.
- Wilborn, C., Beckham, J., Campbell, B., Harvey, T., Galbreath, M. La Bounty, P. et al. (2005). Obesity: Prevalence, Theories, Medical Consequences, Management, and Research Directions. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, volume 2, pp. 4-31.
- Yannakoulia, M., Fappa, E., Hwang, J.J., Mantzoros, CS. (2009). Diet and Exercise in the Prevention and Management of the Metabolic Syndrome. *Nutrition and Health: Nutrition and Metabolism*, 3, pp. 149-160. Geraadpleegd 7 november 2011. Springerlink.
- Zimmet, P., Alberti, G., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., et al. (2007). *The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents (Brochure)*. International Diabetes Federation.
- Zimmet, P., Alberti, G., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., et al. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus. *Diabetes Voice*, 52, pp. 29-32. Geraadpleegd 12 november 2011.
- Zimmet, P., Alberti, K., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S. et al. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, 8, pp. 299–306. Geraadpleegd 6 november 2011. Pubmed.

7 BIJLAGE

7.1 OVERZICHTSTABEL INTERVENTIESTUDIES

Studie	A	B	C	D	E	F
Verwijzing naar literatuur	Martos et al., 2009	Roth et al., 2011	Cambuli et al., 2008	Pedrosa et al., 2011	Kelishadi et al., 2009	Savoye et al., 2007
Conditie	1: OB (n=47) 2: C, NG (n=47)	1: OB (n=62) 2: C, NG (n=30)	1: OV/OB (n=48) 2: C, NG (n=54)	1: OV (n=10)/OB (n=51) 1.1: (n=42) 1.2: (n=19) 2: C, NG (n=22)	(n=95) 1: OB 2: OB 3: C, OB	1: (n=75), OB 2: C (n=44), OB
Leeftijd	6-9 jaar	6-17 jaar	10.5 jaar ± 2.9	7-9 jaar	5.6 jaar ± 0.5	8-16 jaar (12 jaar ± 2.4)
Geslacht (meisjes/jongens)	1: 28/19 2: 28/19	1: 34/28 2: 18/12	1: 22/26 2: 27/27	1: 34/27 2: 9/13	-	1: 42/32 2: 27/17
Puberteitsstadia van Tanner bij aanvang	I	1: I 44% (n=27) 2: I 50% (n=15)	I 58% => 40%	I (n=43) / II (n=18)	I	-
Inhoud programma van interventie	1: Vv, La, Gv	1: Vv, La, Gv	1: Vv, La	1, 2: Vv, La 1: Individueel 2: Groep	1, 2, 3: Vv, La 1: zuivelrijk dieet 2: energiebeperkt dieet 3: geen dieet	1: Vv en La (groep), Gv 2: VV, La
Duur	9 maanden	1 jaar	1 jaar	1 jaar	3 jaar	1 jaar
Betrokkenen	Kind en ouders	Kind	Kind	Kind	Kind en ouders	Kind en ouders
Follow-up	Na 9 maanden	Na 1 jaar	Na 6 maanden en 1 jaar	Na 3, 6 en 12 maanden	Na 6, 12, 18, 24, 30, 36 maanden	Na 6 maanden en 1 jaar
C: controlegroep / OB: kinderen met obesitas (BMI ≥ 95 ^{ste} percentiel) / OV: kinderen met overgewicht (BMI ≥ 85 ^{ste} < 95 ^{ste} percentiel) Vv: voedingsvoorzichting / La: lichamelijke activiteit / Gv: gedragsverandering						

7.2 POSTER