



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Diagnosis and treatment of obese children with insulin resistance

Aa, M.P. van der

### Citation

Aa, M. P. van der. (2016, December 13). *Diagnosis and treatment of obese children with insulin resistance*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/44921>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/44921>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/44921> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Aa, Marloes van der

**Title:** Diagnosis and treatment of obese children with insulin resistance

**Issue Date:** 2016-12-13



# Chapter 9

Nederlandse samenvatting/  
Dutch summary



## Samenvatting en conclusies

### Introductie en achtergrond

In de afgelopen decennia is de prevalentie van obesitas bij kinderen toegenomen, met prevalenties tot 17.4% in de V.S. [1]. In Nederland varieerde de prevalentie van obesitas bij kinderen in 2010 van 1.8% bij jongens van Nederlandse afkomst tot 8.4% bij jongens van Turkse afkomst [2]. Om overgewicht en obesitas bij kinderen vast te stellen wordt gebruik gemaakt van standaarddeviatie scores (SDS), z-scores of percentielen [3-5]. De afkapwaarden die in Nederland worden gebruikt zijn BMI-SDS>1.1 voor overgewicht (BMI>p85) en BMI-SDS>2.3 voor obesitas (BMI>p95) [6].

Obesitas op de kindereleeftijd is een sterke voorspeller voor obesitas als volwassene. Odd's ratio's (OR) voor kinderen met obesitas om als volwassenen obees te zijn lopen uiteen van 1.3 voor kinderen van 1-2 jaar oud met obesitas tot 22.3 voor kinderen met obesitas van 10-14 jaar oud [7,8]. Behalve psychologische gevolgen, zijn er ook verscheidene somatische gevolgen van obesitas bij kinderen, die zich in praktisch alle orgaansystemen kunnen uiten. Veelvoorkomend zijn cardiovasculaire en metabole gevolgen zoals hypertensie, dyslipidemie, endotheel disfunctie, insuline resistentie (IR) en type 2 diabetes mellitus (T2DM) [9-11]. IR is beschreven als een vroeg stadium in het ontstaan van de cardiovasculaire en metabole gevolgen van obesitas [12-14]. Hoewel IR gerelateerd is aan obesitas, zijn niet alle kinderen met obesitas insuline resistent, en niet alle insuline resistente kinderen hebben obesitas [15]. Echter, de mate van IR loopt wel op met de mate van overgewicht [16,17].

### Prevalentie, diagnose en follow-up van kinderen met insuline resistentie

Met het oog op de toenemende incidentie van obesitas bij kinderen, is het belangrijk om inzicht te krijgen in de epidemiologie van IR. In **Hoofdstuk 2** is een systematische review van de literatuur beschreven, waarin een overzicht wordt gegeven van alle population-based studies die prevalentie en/of incidentie cijfers van IR op de kindereleeftijd rapporteren [18]. Achttien studies werden gevonden, en de gerapporteerde prevalenties liepen uiteen van 3.1% tot 44%. Deze variatie kon gedeeltelijk worden verklaard door het gebruik van verschillende definities van IR in de afzonderlijke studies. Uit de gegevens werd duidelijk dat bij kinderen met overgewicht en obesitas de prevalentie van IR hoger is dan bij kinderen met een normaal gewicht. Dertien studies presenteerden prevalentiewaarden voor jongens en meisjes, in 7 studies hiervan lijken meisjes vaker IR te hebben dan jongens. Doordat verschillende definities voor IR werden gebruikt in de meeste studies, konden de prevalenties in de studies niet onderling worden vergeleken. Op basis hiervan werd geconcludeerd dat overeenstemming over de definitie voor IR bij kinderen noodzakelijk is om verschillende studies te kunnen vergelijken.

Dit verschil in definities voor IR werd verder onderzocht in **Hoofdstuk 3**. Alle gepubliceerde definities (methodes en afkapwaarden) voor IR in kinderpopulaties werden toegepast op een populatie van patiënten met obesitas uit een kinderopklinik. Er werden 103 artikelen gevonden, waarin 146 definities voor IR gebaseerd op 14 methoden werden gerapporteerd. In 137 gevallen was de definitie gebaseerd op een methode met nuchter afgenomen bloedmonsters, tegen 9 gevallen gebaseerd op een methode waarbij waarden uit een orale of intraveneuze glucosetolerantie test werden gebruikt. De 'homeostasis model for the assessment of insulin resistance' (HOMA-IR) en nuchter plasma insuline (FPI) waren de meest gebruikte nuchtere methoden (respectievelijk 83 en 37 keer). Een grote spreiding in de gebruikte afkapwaarden werd gevonden, welke resulteerde in prevalentiewaarden in een vooraf vastgestelde populatie van obese kinderen van 5.5% (FPI > 30 mU/l) tot 72.3% (Insulin sensitivity index<sub>Matsuda</sub> ≤ 7.2). Deze bevindingen benadrukten het belang van een eenduidige definitie voor IR.

Op dit moment is nuchter plasma glucose (FPG) de aanbevolen screening om kinderen die risico lopen op diabetes en voorlopers hiervan, gestoorde glucosetolerantie (IGT) en IR, op te sporen. In **Hoofdstuk 4** werd de toegevoegde waarde van het bepalen van FPI om de HOMA-IR te berekenen, naast FPG als screening voor IR, IGT en T2DM, onderzocht [19]. Hiervoor werd gebruik gemaakt van routinematig verzamelde gegevens van een orale glucosetolerantie test (OGTT) van 311 kinderen (10.8±3.2 jaar) van een kinderopklinik voor obesitas. Screening volgens de richtlijn, met FPG ≥ 5.6 mmol/l, werd vergeleken met een gecombineerde screening van FPG ≥ 5.6 mmol/l en HOMA-IR (afkapwaarde ≥ 3.4). Diabetes en IGT werden gedefinieerd aan de hand van de American Diabetes Association (ADA) criteria [20]. Het aantal opgespoorde gevallen van IR, IGT en T2DM op basis van screening met FPG, vergeleken met screening met FPG en HOMA-IR, was respectievelijk 4 (80%) versus 5 (100%) voor T2DM, 7 (28%) versus 16 (64%) voor IGT, en 0 (0%) versus 93 (100%) voor IR. Hieruit werd geconcludeerd dat door screening met FPG en FPI om de HOMA-IR te berekenen, alle patiënten met T2DM en meer patiënten met voorlopers van diabetes werden opgespoord, terwijl de belasting voor de patiënt gelijk blijft.

In de huidige richtlijnen is het aanbevolen screeningsinterval drie jaar voor kinderen die risico lopen op T2DM, bijvoorbeeld kinderen met overgewicht of obesitas en IR. In **Hoofdstuk 5** werd een follow-up studie verricht bij kinderen met een verhoogd risico op T2DM. Hierin werden gewicht, insuline gevoeligheid en progressie naar T2DM geëvalueerd circa drie jaar nadat overgewicht/obesitas en IR (gemeten met HOMA-IR) was vastgesteld bij deze kinderen [21]. Zesentachtig kinderen werden uitgenodigd, 44 (gemiddelde leeftijd 15.4 ± 3.6 jaar) kinderen namen deel. Anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek werden verricht. Ondanks dat de gemiddelde BMI-SDS steeg van 2.9 naar 3.4, daalde de gemiddelde HOMA-IR van 5.5 naar 4.6

(baseline versus follow-up meting). De verandering in HOMA-IR werd veroorzaakt door een afname in de gemiddelde FPI (24.1 vs 21.1,  $p=0.073$ ). Hoewel de stijging in BMI-SDS bij deze groep kinderen die risico loopt op T2DM zorgelijk is, ontwikkelde niemand tijdens dit door de ADA aanbevolen screeningsinterval van 3 jaar T2DM.

### Behandeling van kinderen met obesitas en insuline resistentie

In het tweede deel van dit proefschrift, werd het effect van lange termijn behandeling met metformine bij obese kinderen met IR beschreven. Met de stijgende prevalentie van obesitas bij kinderen, en daarmee ook van IR, stijgt ook het risico op complicaties van obesitas op kinderleeftijd. Om deze complicaties te voorkomen, is interventie noodzakelijk. Leefstijlinterventie is de hoeksteen van de behandeling. Op de lange termijn is de effectiviteit van leefstijlinterventie echter minder gunstig [22]. Bij adolescenten met obesitas en IR is het effect van enkel leefstijlinterventie vaak onvoldoende [23], waardoor off-label therapie met metformine aan de behandeling wordt toegevoegd [24, 25]. In meerdere onderzoeken is gebleken dat metformine effectief is in het verlagen van de BMI bij adolescenten met obesitas en een hyperinsulinemie [26-32]. Echter, gegevens over de effectiviteit op de lange termijn ontbreken. In **Hoofdstuk 6a** is het studieprotocol van de Metformin studie beschreven [33]. Het primaire doel van de Metformin studie is het onderzoeken van het effect van toevoeging van metformine aan leefstijlinterventie op het verlagen van de BMI bij obese adolescenten met IR. De Metformin studie is een prospectieve, multicentrum studie, die uit 2 delen van 18 maanden bestaat: een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (deel 1), en een open-label follow-up studie (deel 2). Tijdens deel 1 van de studie kregen de deelnemers tweemaal daags metformine 1000 mg of placebo, en een leefstijlinterventie programma gedurende 18 maanden. Tijdens deel 2 werd geen gestructureerd leefstijlinterventie programma aangeboden. Deelnemers die nog aan de criteria voor gebruik van metformine voldeden, mochten kiezen of zij in deel 2 metformine wilden gebruiken. De primaire eindpunten waren verandering in BMI en in IR (gemeten met de HOMA-IR). Secundaire eindpunten waren de veiligheid en verdraagbaarheid van metformine. Overige eindpunten waren percentage lichaamsvet en HbA1c.

In **Hoofdstuk 6b** werden de resultaten van deel 1 van de Metformin studie gepresenteerd [34]. Tweeënveertig deelnemers hebben dit 18 maanden durende deel van de studie volledig afgerond (66% meisjes, mediane leeftijd 13 (12-15) jaar, BMI 30.0 (28.3-35.0)  $\text{kg/m}^2$  en HOMA-IR 4.08 (2.40-5.88)). De mediane  $\Delta\text{BMI}$  na 18 maanden was +0.2 (-2.9-1.3)  $\text{kg/m}^2$  (metformin) versus +1.2 (-0.3-2.4)  $\text{kg/m}^2$  (placebo) ( $p=0.015$ ). Er werd geen significant verschil gevonden voor HOMA-IR. Er werden geen ernstige ongewenste voorvallen (bijwerkingen) gemeld. De mediane verandering in vet percentage was -3.1 (-4.8-0.3) vs -0.8 (-3.2-1.6)% ( $p=0.150$ ), in vet massa -0.2 (-5.2-2.1) vs +2.0



(1.2-6.4)kg ( $p=0.007$ ), in vetvrije massa +2.0 (-0.1-4.0) vs +4.5 (1.3-11.6)kg ( $p=0.047$ ), en in  $\Delta\text{HbA1c}$  +1.0 (-1.0-2.3) vs +3.0 (0.0-5.0)mmol/mol ( $p=0.020$ ) (metformin vs placebo). Concluderend resulteert lange termijn behandeling met metformine bij adolescenten met obesitas en IR in een stabilisatie van de BMI, en een verbeterde lichaamssamenstelling vergeleken met behandeling met placebo. Metformine zou bruikbaar kunnen zijn als therapie toegevoegd aan leefstijlinterventie bij adolescenten met obesitas en IR.

Resultaten van behandeling in trials kunnen afwijken van de resultaten die in de dagelijkse praktijk worden bereikt. Daarom was het doel van **Hoofdstuk 7** om het effect van metformine (toegevoegd aan behandeling met leefstijlinterventie) op verandering in BMI bij adolescenten met obesitas te vergelijken tussen adolescenten met obesitas behandeld in de dagelijkse praktijk en adolescenten die deelnamen aan een RCT (Hoofdstuk 6). In deze studie werden alle adolescenten geïnccludeerd met obesitas die behandeld zijn met metformine en minimaal 18 maanden poliklinisch vervolgd op onze obesitas kinderpolikliniek. Antropometrische gegevens (leeftijd, geslacht, lengte, gewicht, BMI) en laboratoriumgegevens (FPG, FPI en HbA1c) werden verzameld bij start van de behandeling en na 18 maanden. De verandering in BMI werd vergeleken tussen de 2 groepen. Negentien patiënten (mediane leeftijd 14.3 (interkwartielbereik 11.7-15.7) jaar, BMI 31.3 (28.8-33.8) kg/m<sup>2</sup>, BMI-SDS 3.23 (3.05-3.64)) in de groep uit de dagelijkse praktijk werden vergeleken met 23 patiënten die metformine kregen tijdens de RCT (leeftijd 13.6 (12.6-15.3) jaar, BMI 29.8 (28.1-34.5) kg/m<sup>2</sup>, BMI-SDS 3.10 (2.72-3.52). De verandering in BMI was respectievelijk -0.36 (-2.10-1.58) vs +0.22 (-2.87-1.27) kg/m<sup>2</sup> voor de 2 groepen. In het multivariabele model, was dit verschil in BMI niet statistisch significant verschillend ( $p=0.61$ ). Daarop werd geconcludeerd dat behandeling met metformine bij adolescenten met obesitas in de dagelijkse praktijk een vergelijkbare verandering in BMI oplevert als de verandering die werd gemeten bij adolescenten die deelnamen aan een RCT. Deze bevinding ondersteunt de overweging om metformine toe te voegen aan behandeling met leefstijlinterventie.

## Perspectieven

### Het belang van en de weg naar een uniforme definitie voor IR

In dit proefschrift is het ontbreken van een uniforme definitie voor IR bij kinderen en adolescenten duidelijk geworden. Door dit gebrek aan een uniforme definitie voor IR, blijven de incidentie en prevalentie van IR in pediatrische populaties ook onduidelijk [18]. De verschillen in prevalentie tussen populaties kunnen deels verklaard worden door het gebruik van verschillende definities. Met een uniforme definitie voor IR, is het mogelijk om de prevalentie en incidentie tussen populaties, en de trends in de

tijd te vergelijken. In de dagelijkse klinische praktijk zal een duidelijke definitie en afkapwaarde artsen helpen bij het identificeren van kinderen die risico lopen op T2DM en andere cardio-metabole complicaties. De factoren die leiden tot een fysiologische toename of afname van insuline concentratie, zoals leeftijd en puberteitsstadium moeten worden meegenomen in de definitie en afkapwaarde bij gebruik in de follow-up van kinderen met IR.

Hoewel IR een belangrijke risicofactor is voor T2DM en cardio-metabole complicaties [11, 14], moeten andere risicofactoren niet worden vergeten. Bij de meeste patiënten resulteert een combinatie van risicofactoren in het ontstaan van T2DM of andere complicaties. Deze risicofactoren zijn samengevoegd in het metabool syndroom, ook wel insulineresistentie syndroom of syndroom X genoemd. Voor het metabool syndroom is er echter, net als voor IR, geen consensus welke definitie het beste is voor het gebruik bij kinderen [35, 36]. Ten minste zes definities voor het metabool syndroom bij kinderen zijn vermeld in de literatuur [36-41]. Deze definities bevatten allen criteria voor overgewicht, bloeddruk en lipiden, met verschillende afkapwaarden. Het criterium voor bloedglucose en/of insuline varieert: vier definities bevatten verminderde nuchtere glucose (met verschillende afkapwaarden per definitie) [37, 38, 40, 41]; de andere twee definities bevatten verminderde nuchtere glucose (met verschillende afkapwaarden per definitie), hyperinsulinemie of verhoogde HOMA-IR als criterium [36, 39]. Een uniforme definitie voor IR zou kunnen worden toegepast binnen deze definities die de belangrijkste risicofactoren voor cardio-metabole complicaties combineren.

#### *Naar een uniforme definitie voor IR bij kinderen*

Een uniforme definitie voor IR bij kinderen moet voldoen aan bepaalde criteria voor het gebruik in de dagelijkse klinische praktijk. Ten eerste moet deze nauwkeurig zijn. De gouden standaard is de euglycemische-hyperinsulinemische clamp studie [42]. Echter, deze clamp-studie is niet geschikt voor de dagelijkse praktijk vanwege het invasieve en tijdrovende karakter en de hoge belasting voor de patiënt. Vele surrogaat methodes zijn ontwikkeld en vergeleken met de euglycemische-hyperinsulinemische clamp studie [43-45]. De correlaties met de gouden standaard van de methodes gebaseerd op een OGTT en de methodes op basis van nuchtere bloedmonsters zijn vergelijkbaar [43, 46, 47]. Echter, de methodes op basis van nuchtere bloedmonsters hebben een lagere belasting voor de patiënt dan de methodes op basis van de OGTT. Deze lagere belasting heeft de voorkeur bij gebruik in de dagelijkse klinische praktijk. De bij kinderen meest bestudeerde methodes gebaseerd op nuchtere bloedmonsters zijn de HOMA-IR, QUICKI en FPI; deze hebben matige tot sterke correlaties met IR gemeten met de gouden standaard, respectievelijk 0.51-0.81, 0.43-0.91 en 0.48-0,92 [46-51]. Hierdoor is de nauwkeurigheid niet onderscheidend tussen de verschillende

methodes gebaseerd op nuchtere bloedmonsters. Om de belasting voor de patiënt zoveel mogelijk te beperken, zou bloed verkregen uit een vingerprik kunnen worden gebruikt. Echter, de overeenstemming tussen insuline gemeten in capillair bloed (vingerprik) en bloed uit een venapunctie was slecht (variatioecoëfficiënt 36.0%) [52].

Een tweede criterium waarnaar moet worden gekeken is de reproduceerbaarheid van de test. Gegevens beschikbaar uit volwassen studies toonden een variatioecoëfficiënt (VC) voor HOMA-IR van 11.8% (7.8-11.9), voor QUICKI van 1.8% (1.1-2.9) en voor FPI van 13.4% (8.8-21.9) [53]. De lage VC gerapporteerd voor de QUICKI werd echter door Antuna et al. ter discussie gesteld vanwege het gebruik van log-getransformeerde waarden van FPG en FPI in de formule voor QUICKI [54]. Wanneer de VC van log-getransformeerde HOMA-IR waarden worden vergeleken met de VC van de QUICKI, hebben beide methodes vergelijkbare lage waarden. Omdat alle methodes zijn gebaseerd op dezelfde metingen van glucose en insuline, maakt de VC niet het onderscheid tussen HOMA-IR, QUICKI en FPI.

Samenvattend zijn deze drie alternatieve methodes voor het bepalen van IR gebaseerd op nuchtere bloedmonsters vergelijkbaar met elkaar, met een gelijke belasting voor de patiënten.

Bij het bepalen van afkapwaarden voor IR bij kinderen, moeten factoren die van invloed zijn op de insuline concentratie, zoals leeftijd, puberteitsstadium [55-57], etniciteit [58, 59] en geslacht [60] worden meegenomen. Er zijn percentielen voor FPI en HOMA-IR voor geslacht en leeftijd [36, 61-66] beschikbaar uit (population-based) studies; en percentielen voor HOMA-IR en QUICKI voor Tanner stadium en voor Tanner stadium per geslacht [67]. Geen van deze studies maakte onderscheid tussen etnische groepen; de meeste studies includeerden deelnemers van één etniciteit. In een studie van Chiu et al. bleek echter dat etniciteit een onafhankelijke factor is die de insulinegevoeligheid indices beïnvloedt [58].

Om specifieke afkapwaarden voor leeftijd, puberteitsstadium, etniciteit en geslacht te genereren voor FPI, HOMA-IR en QUICKI, kunnen de gegevens van de beschikbare studies worden gebruikt, aangevuld met gegevens van nieuwe studies. De beschikbare grote population-based studies werden voornamelijk uitgevoerd bij Kaukasische kinderen. Deze beschikbare studies bevatten gegevens voor FPI en HOMA-IR bij Europese (voornamelijk Kaukasische) kinderen van 3-10.9 jaar ( $n=7074$  kinderen) [36, 66], voor FPI bij Europese kinderen in de leeftijd 7-20 jaar ( $n=1976$ ) [63], en voor FPI en HOMA-IR bij Kaukasische kinderen 9-16 jaar ( $n = 2244$ ) [65]. Er zijn twee population-based studies bij kinderen van andere etnische groepen uitgevoerd: één onderzoek bij Mexicaans-Amerikaanse kinderen in de leeftijd 6-18 jaar ( $n = 3701$ ) met waarden voor HOMA-IR [61]; en een studie van Yi et al. uitgevoerd in Aziatische kinderen in de leeftijd 10-20 jaar ( $n = 2716$ ), met gegevens voor de FPI en HOMA-IR [64]. Aanvullende gegevens zijn nog nodig van Tanner stadium bij andere dan de Kaukasische etniciteit,

en voor Aziatische kinderen jonger dan 10. Op basis van de waarden voor FPI, HOMA-IR en QUICKI uit de beschikbare en nieuwe studies zou een afkapwaarde kunnen worden gedefinieerd. Als afkapwaarden, kunnen de 95e percentiel of een SD-score van 2 voor geslacht, leeftijd of puberteitsstadium, en etniciteit worden gebruikt.

Aangezien er geen duidelijk voordeel lijkt voor het gebruik van FPI, HOMA-IR of QUICKI, kan de behandelend arts zelf de methode kiezen die zijn of haar voorkeur heeft, waarbij de voor leeftijd, geslacht, puberteitsstadium en etniciteit specifieke afkapwaarde wordt toegepast. Voor het vergelijken van prevalentie en incidentiewaarden, is het gebruik van één methode aan te bevelen. In onze studies hebben we gebruik gemaakt van de HOMA-IR, omdat deze het meest gebruikt en bekend is in kindergeneeskundige studies. Bovendien is de berekening van de HOMA-IR eenvoudiger dan die van de QUICKI.

### **Preventieve interventies bij kinderen met obesitas en een verhoogd risico op cardiometabole complicaties**

Screening en follow-up van obese kinderen met een verhoogd risico op T2DM werd besproken in hoofdstuk 4 en 5. De huidige ADA-aanbevelingen gelden voor kinderen met overgewicht of obesitas en andere risicofactoren voor T2DM [20]. Er zijn geen specifieke aanbevelingen beschikbaar voor kinderen met overgewicht of obesitas zonder bijkomende risicofactoren [20, 68]. Kinderen met obesitas worden ingedeeld in categorieën met licht, matig, sterk of extreem verhoogd risico op complicaties, op basis van screening op risicofactoren en complicaties. De Nederlandse richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen' differentieert op basis van dit 'Gewichtsgerelateerd Gezondheidsrisico' tussen verschillende aanbevolen behandelingen [68]. Kinderen met een hoger risico, moet een intensiever leefstijlinterventie programma krijgen.

Er zijn veel studies naar het effect van leefstijl interventieprogramma's bij kinderen met overgewicht en obesitas geweest [22, 69-73]. Slechts een paar van deze studies vergeleken de effecten van deze programma's tussen kinderen met een verschillende mate van overgewicht of obesitas. In studie van Rijks et al. werd aangetoond dat in een leefstijlinterventie programma met een follow-up van 24 maanden, de verandering in BMI z-score vergelijkbaar was voor kinderen met overgewicht, obesitas en morbide obesitas. Na 12 maanden werd een vergelijkbare verbetering gevonden in cardiovasculaire risicofactoren zoals bloeddruk, cholesterol, FPG en HbA1c in alle groepen [74]. In tegenstelling hierop, beschreven Knop et al. dat meer effect van leefstijlinterventie werd gevonden bij morbide obese kinderen (<10 jaar) in vergelijking met obese kinderen. Voor adolescenten ( $\geq 10$  jaar), had de obese groep een beter resultaat dan de morbide obese groep [75].

Het risico op T2DM en cardiovasculaire risicofactoren bij volwassen met normaal gewicht die als kind overgewicht of obesitas hadden, was in grote prospectieve stu-

dies gelijk aan het risico bij volwassenen met een normaal gewicht die een normaal gewicht hadden als kind [76]. Met het oog hierop, is het de vraag of we screening, follow-up en preventieve leefstijlinterventies alleen moeten richten op obese kinderen met bijkomende risicofactoren, of ook op kinderen met overgewicht of obesitas zonder risicofactoren. In onze studie over het screenen van obese kinderen op T2DM, beschreven in hoofdstuk 4, hebben we kinderen met overgewicht uitgesloten [19]. In hoofdstuk 5, waar de follow-up van de kinderen met een risico op T2DM werd beschreven, werden zowel kinderen met overgewicht als obese kinderen opgenomen [21]. Kinderen met overgewicht hadden een lagere HOMA-IR, vergeleken met kinderen met obesitas (HOMA-IR 3.3 versus 4.8, respectievelijk). Echter, de gemiddelde HOMA-IR van 3.3 was slechts iets onder onze afkapwaarde van 3.4. Omdat de gevolgen van overgewicht en obesitas op kinderleeftijd omkeerbaar lijken als een normaal gewicht is bereikt op volwassen leeftijd [76], moet naar onze mening leefstijlinterventie worden aangeboden aan alle kinderen met overgewicht en obesitas. Ook bij kinderen met overgewicht komen risicofactoren voor complicaties voor, zoals beschreven in verschillende studies [77-80]. Uit een economische evaluatie van interventies voor overgewicht bij kinderen is gebleken dat voor zowel kinderen met overgewicht als met obesitas, leefstijlinterventies kosteneffectief kunnen zijn op de lange termijn [81]. Om de (lange termijn) effecten van leefstijlinterventie te verbeteren, moet het gebruik van e-health, web-based interventies en het gebruik van smartphones verder worden onderzocht. De momenteel beschikbare studies over het gebruik van deze technologieën toonde betere therapietrouw en een lagere uitval [82-84]. Zoals is beschreven in de algemene inleiding, is motivatie van ouders eveneens belangrijk. Een combinatie van interventies gericht op ouders en web-based of smartphone ondersteuning is een interessante focus voor toekomstig onderzoek om het effect van leefstijlinterventies verbeteren.

Samenvattend hebben zowel kinderen met overgewicht als kinderen met obesitas risicofactoren voor cardio-metabole complicaties. De huidige richtlijnen zijn enkel gericht op kinderen met obesitas. Omdat het lange termijn risico op complicatie voor zowel kinderen met overgewicht als obesitas omkeerbaar is als zij als volwassenen een normaal gewicht hebben, zou screening en preventieve behandeling ook voor kinderen met overgewicht moeten worden overwogen. Leefstijlinterventie zou dus zowel aan kinderen met obesitas als aan kinderen met overgewicht moeten worden aangeboden.

### **Het gebruik van metformine naast leefstijlinterventie bij kinderen met obesitas**

In hoofdstuk 6 en 7 van dit proefschrift werden de effecten van metformine in de behandeling van kinderen met obesitas beschreven. Er werd gevonden dat behandeling met metformine gedurende 18 maanden resulteerde in een stabilisatie van de BMI, terwijl deelnemers die placebo kregen bleven toenemen in gewicht. Daarnaast

werd gevonden dat kinderen met obesitas die in de dagelijkse praktijk 18 maanden werden behandeld met metformine, vergelijkbare resultaten bereikten met betrekking tot stabilisatie van de BMI. Het effect op korte termijn van behandeling met metformine is in meerdere korte termijn studies onderzocht. Deze resultaten zijn samengevoegd in 2 meta-analyses, waarin een afname van de gemiddelde BMI van  $-1.42$  (95%CI  $-2.02$  -  $-0.83$ )  $\text{kg/m}^2$  (gebaseerd op 5 studies) [26] en  $-1.38$  (95%CI  $-1.93$ -  $-0.82$ )  $\text{kg/m}^2$  (gebaseerd op 8 studies) werd gerapporteerd [85]. Lange termijn gegevens zijn beperkt tot een studie van 48 weken (gemiddelde  $\Delta\text{BMI}$   $-0.9$  ( $\pm 0.5$ )  $\text{kg/m}^2$  (metformine) versus  $0.2$  ( $\pm 0.5$ )  $\text{kg/m}^2$  (placebo),  $p=0.03$ ) [86], en onze RCT van 18 maanden (mediane  $\Delta\text{BMI}$   $+0.2$  ( $-2.9$ - $1.3$ )  $\text{kg/m}^2$  (metformine) versus  $1.2$  ( $-0.3$ - $2.4$ )  $\text{kg/m}^2$  (placebo)  $p=0.015$ ) [34]. Vooral gastro-intestinale bijwerkingen komen vaak voor, met tot 74% van de deelnemers die misselijkheid en 61% die diarree rapporteerden in onze studie. Vitamine B12 deficiëntie trad op bij 13%. In de meeste gevallen, gingen de gastro-intestinale bijwerkingen vanzelf over; in 6% van de gevallen resulteerde bijwerkingen in staken van de behandeling [34]. Op basis van deze gegevens, zijn er grofweg drie scenario's voor het toekomstige gebruik van metformine bij de behandeling van kinderen van obesitas. Deze scenario's worden hier besproken en de argumenten zijn opgesomd in tabel 1.

**Table 1.** Scenario's voor toekomstig toepassing van metformine bij kinderen met obesitas

|  | Pro  | Contra   |
|--|--|--|
| <b>Scenario 1:</b>   |  |  |
| Geen gebruik van metformine bij kinderen met obesitas  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geen risico op bijwerkingen, vitamine B12 deficiëntie of ketoacidose</li> <li>- Geen blootstelling aan therapie waarvan het werkingsmechanisme gedeeltelijk onopgehelderd is</li> <li>- Geen overbehandeling/onnodig gebruik van medicatie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geen kans om te profiteren van effect van metformine op BMI [27-32, 88-90]</li> </ul>   |
| <b>Scenario 2:</b>   |  |  |
| Metformine bij alle kinderen met obesitas als levensstijlinterventie gedurende 1 jaar heeft gefaald                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gelijke behandeling voor alle obese kinderen die niet geen effect hebben van alleen leefstijlinterventie</li> <li>- Mogelijk voordeel van therapie tegen lage belasting t.g.v. bijwerkingen</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewijs voor effectiviteit van metformine voornamelijk bij kinderen met obesitas en IR of andere risicofactoren [27-32, 88-90]</li> <li>- Bijwerkingen, vitamine B12 deficiëntie en ketoacidose</li> </ul> |
| <b>Scenario 3:</b>   |  |  |
| Metformine bij een geselecteerde populatie van kinderen met obesitas en IR, hyperinsulinemie of andere risicofactoren. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beschikbare bewijs van toepassing op deze populatie</li> <li>- Effect op BMI (korte- en lange termijn) en IR (korte termijn)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bijwerkingen, vitamine B12 deficiëntie en ketoacidose</li> <li>- Mechanisme (deels) onopgehelderd</li> <li>- Effecten van langduriger gebruik (&gt;18 maanden) onbekend</li> </ul>                        |

In het eerste scenario, wordt metformine niet toegepast in de behandeling van kinderen met obesitas. Een voordeel van dit scenario is dat er geen kans is op ongewenste effecten, zoals maag-darmklachten, vitamine B12 deficiëntie en (zeldzaam voorkomende) ketoacidose. Kinderen worden dus niet blootgesteld aan een therapie met mogelijke bijwerkingen. Er wordt verondersteld dat gebruik van metformine leidt tot gewichtsverlies door invloed op meerdere punten bij in de regulatie van de eetlust door neuropeptiden, en daardoor de voedselinname vermindert [87]. Echter, gewichtsverlies tijdens het gebruik van metformine zou ook kunnen worden veroorzaakt door bijwerkingen, met name de maag-darmklachten, omdat patiënten die misselijk zijn of diarree hebben daardoor mogelijk ook een lagere calorie-inname hebben. Hierdoor is het de vraag of het gebruik van metformine is gerechtvaardigd gezien de relatief kleine vermindering van BMI die wordt behaald.

Aan de andere kant, gezien het brede spectrum van complicaties van obesitas op de kinderleeftijd, kan elke kleine verbetering in BMI bijdragen aan het verminderen van het risico op complicaties. Vergelijken met invasieve chirurgische ingrepen, zijn de complicaties van metformine mild, en gaan meestal vanzelf over, waardoor de belasting van de behandeling relatief laag is.

In het tweede scenario, kan metformine worden gestart bij alle kinderen met obesitas als levensstijlinterventie gedurende 1 jaar niet heeft geleid tot een verbetering van de BMI. Metformine zou dan worden aangeboden aan alle kinderen met obesitas, met of zonder bijkomende risicofactoren. In dit scenario hebben alle kinderen met obesitas gelijke kansen om te profiteren van het effect van metformine, tegen de kans op de mogelijke milde bijwerkingen van metformine. Overigens, is het onbekend hoe motivatie voor levensstijlinterventie wordt beïnvloed door de inzetten van farmacologische interventies. Aangezien de meeste studies over de werkzaamheid van metformine op gewichtsverlies bij patiënten met obesitas en IR of andere bijkomende risicofactoren zijn uitgevoerd [27-32, 88-90], is het bewijs voor gebruik van metformine bij kinderen met obesitas zonder andere risicofactor schaars. In de enige studie waarin geen IR of andere bijkomende risicofactoren was vereist, was de gemiddelde uitgangswaarden voor HOMA-IR  $3.8 \pm 2.8$  in de metformine groep en  $5.0 \pm 3.5$  in de placebogroep [86]. Op basis van deze waarden kan worden verondersteld dat de meerderheid van de deelnemers in deze studie IR zal hebben gehad en kunnen de resultaten van dit onderzoek niet worden geïnterpreteerd alsof deelnemers obesitas zonder extra risicofactor hadden.

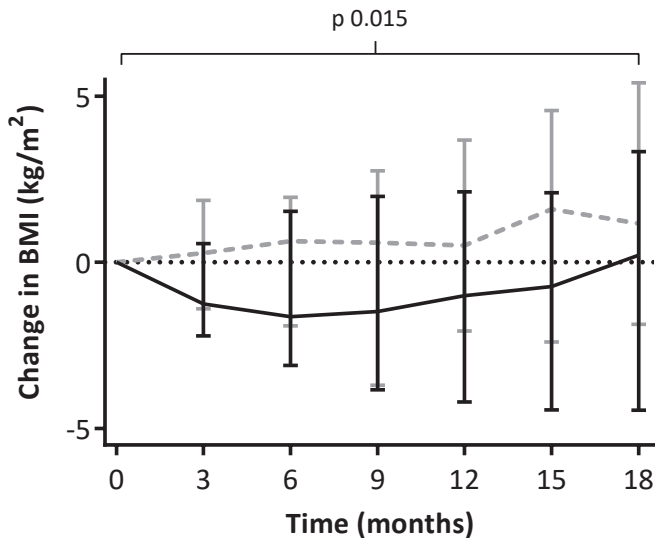
In het derde scenario wordt metformine voorgeschreven aan een selecte populatie van kinderen met obesitas en IR, hyperinsulinemie of andere risicofactoren. Deze risicofactoren kunnen etniciteit, familiair voorkomen van T2DM, of familiair voorkomen van cardiovasculaire aandoeningen op vroege leeftijd zijn. Zoals beschreven in het tweede scenario zijn de meeste studies naar het effect van metformine bij obesitas

bij kinderen met obesitas en IR of hyperinsulinemie uitgevoerd. De eerder vermelde gegevens over (lange termijn) gebruik van metformine met betrekking tot de veranderingen in BMI zijn van toepassing op deze populatie. Voor deze risicogroep zou het hogere risico op het ontwikkelen van T2DM of andere complicaties de kans op gastro-intestinale bijwerkingen, vitamine B12 deficiëntie of ketoacidose bij het gebruik van metformine rechtvaardigen. Bovendien toonden een aantal korte termijn studies naast het effect op BMI ook een verbetering van de insulineresistentie [27, 28, 32, 42, 88]. Deze bevinding werd noch bevestigd in het onderzoek van 48 weken van Wilson et al., noch in onze studie van 18 maanden [34, 86].

De vraag is of metformine ook moet worden gegeven aan kinderen jonger dan 10 jaar met overgewicht en IR, hyperinsulinemie of andere risicofactoren. Voor deze jongere kinderen is het bewijs beperkt. In drie studies werden kinderen <10 jaar opgenomen [27, 29, 32], maar in 2 hiervan was de gemiddelde leeftijd vergelijkbaar met studies die enkel kinderen van 10 jaar en ouder opnamen. Alleen het onderzoek van Yanovski et al. bestond uit relatief jonge deelnemers (6-12 jaar) met een gemiddelde leeftijd van 10.1 ( $\pm 1.6$ ) jaar voor de metformine groep en 10.4 ( $\pm 1.4$ ) jaar voor de placebogroep. Veranderingen in de BMI na 6 maanden waren -0.78 (95%BI -1.54 - -0.01) kg/m<sup>2</sup> versus 0.32 (-0.54 - 1.18) en in de BMI-SDS (-0.11 (-0.16 - -0.05) vs -0.04 (-0.1 - 0.02) voor respectievelijk de metformine en de placebogroep [32]. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met studies van 6 maanden bij oudere kinderen. Er zijn geen studies met een langere behandelduur bij kinderen jonger dan tien jaar beschikbaar. Toekomstig onderzoek zou zich kunnen richten op deze jongere kinderen met obesitas en IR, hyperinsulinemie of andere risicofactoren.

Hoewel metformine voordelen heeft, zijn er ook een aantal nadelen, bijvoorbeeld de bovengenoemde bijwerkingen. Bovendien zijn de gegevens over de effecten van langdurig gebruik van metformine (>18 maanden) nog niet beschikbaar, en het is daarom nog niet duidelijk of behandeling met metformine moet stoppen na 18 maanden of moet worden voortgezet. In het tweede deel van onze RCT (hoofdstuk 6), worden follow-up gegevens van de deelnemers verzameld [33]. In de eerste 18 maanden van de studie, lijkt het effect te verminderen gedurende de behandeling (figuur 1). De resultaten van de follow-up studie zijn daarom van belang om inzicht te krijgen in het effect van langdurige behandeling met metformine (maximaal 36 maanden).





**Figure 1.** Effect van metformine op  $\Delta$ BMI gedurende 18 maanden

Al met al, blijft het gebruik van metformin bij kinderen met obesitas ter discussie staan. Aangezien het gebruik van metformin veilig is, met een acceptabele belasting voor de patiënten, denken wij dat gebruik van metformine moet worden overwogen bij kinderen met obesitas en IR, hyperinsulinemie of andere risicofactoren. De vraag blijft wanneer metformine zou moeten worden gestart: nadat leefstijlinterventie heeft gefaald, of als eerste stap in de behandeling in combinatie met leefstijlinterventie. Daarnaast is ook de groep kinderen jonger dan 10 jaar nog een interessant gebied voor verder onderzoek.

Samenvattend hebben we ons in dit proefschrift gericht op het bestuderen van de epidemiologie van IR, de screening en follow-up van kinderen met obesitas en verhoogd risico op T2DM, en het effect van behandeling met metformine bij kinderen met obesitas en IR.

Gerapporteerde prevalentiewaarden voor IR in population-based studies variëren van 3.1 tot 44%. Een vergelijking tussen de verschillende populaties was niet mogelijk, aangezien de studies verschillende definities voor IR hanteren. Dit verschil in definities werd zichtbaar gemaakt door berekening van de prevalentie van IR op basis van de gerapporteerde definities voor IR in één poliklinische populatie van obese kinderen. Afhankelijk van de definitie, varieerde de prevalentie van 5.5 tot 72.3% in deze populatie. Dit benadrukt dat een uniforme definitie voor IR essentieel is om de prevalentie te vergelijken tussen populaties. Aangezien veel factoren de insuline concentratie beïnvloeden, moeten er specifieke afkapwaarden voor IR voor leeftijd, puberteitsstadium, etniciteit en geslacht moeten worden vastgesteld.

Voor het screenen op T2DM bij obese kinderen, werd een vergelijking gemaakt tussen screening met FPG en HOMA-IR (berekend uit FPG en FPI) en screening met enkel FPG. Bij screening met een combinatie van FPG en HOMA-IR werden meer kinderen met IR, IGT en T2DM opgespoord dan bij screening met enkel FPG. Aanvullend werd in een follow-up studie bij kinderen met overgewicht of obesitas en IR, het aanbevolen screeningsinterval voor T2DM van 3 jaar geëvalueerd. Hoewel de BMI-SDS van deze groep toenam, ontwikkelde geen enkel kind T2DM, waarop werd geconcludeerd dat 3 jaar een veilig screeningsinterval is.

Tot slot werd het effect van lange termijn behandeling met metformine in aanvulling op leefstijlinterventie bij kinderen met obesitas en IR onderzocht in een RCT. Bij de kinderen die metformine kregen gedurende 18 maanden, stabiliseerde de BMI, terwijl de BMI steeg bij kinderen die placebo kregen. Op basis hiervan, kan metformine als aanvulling op leefstijlinterventie bij kinderen met obesitas en IR worden overwogen. Dit werd nogmaals benadrukt de resultaten uit de RCT te vergelijken met resultaten bij adolescenten met obesitas die in de dagelijkse praktijk werden behandeld met metformine. Deze resultaten waren vergelijkbaar met elkaar. Om een optimaal effect te behalen uit de gecombineerde behandeling, en om te bepalen wat de optimale behandelduur is, is lange termijn follow-up van deze kinderen noodzakelijk. Voor gegevens over de lange termijn follow up, zullen de resultaten van het tweede deel van onze RCT moeten worden afgewacht.

## Referenties

1. Skinner AC, Perrin EM, Skelton JA. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999-2014. *Obesity* (Silver Spring). 2016 May;24(5):1116-23.
2. Factsheet Resultaten Vijfde Landelijke Groeistudie TNO, 10 juni 2010 [Internet]; 2011 [].
3. Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bull World Health Organ.* 1977;55(4):489-98.
4. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000 May 6;320(7244):1240-3.
5. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ.* 2007 Jul 28;335(7612):194.
6. van der Baan-Slootweg OH. Centrumbehandeling van obesitas. *Praktische Pediatrie.* 2009(2):124-8.
7. Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, Gardner JD, Siervogel RM. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 y. *Am J Clin Nutr.* 1994 Apr;59(4):810-9.
8. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 1997 09/25;337(13):869-73.
9. Garver WS, Newman SB, Gonzales-Pacheco DM, Castillo JJ, Jelinek D, Heidenreich RA, et al. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. *Genes Nutr.* 2013 May;8(3):271-87.
10. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2009 Apr;33 Suppl 1:S60-5.
11. Moniz M, Marques T, Cabral M, Nizarali Z, Coelho R, Monteiro A, et al. Cardiovascular risk factors and childhood obesity. *Acta Med Port.* 2011 Dec;24 Suppl 2:327-32.
12. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):5189-98.
13. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol.* 2008 Dec;159 Suppl 1:S67-74.
14. Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D, Ball GD, Goran MI. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:435-68.
15. Lee JM. Insulin resistance in children and adolescents. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006 Sep;7(3):141-7.
16. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999 Jun;103(6 Pt 1):1175-82.
17. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care.* 2006 Nov;29(11):2427-32.
18. van der Aa MP, Fazeli Farsani S, Knibbe CA, de Boer A, van der Vorst MM. Population-Based Studies on the Epidemiology of Insulin Resistance in Children. *J Diabetes Res.* 2015;2015:362375.

19. van der Aa MP, Fazeli Farsani S, Kromwijk LA, de Boer A, Knibbe CA, van der Vorst MM. How to screen obese children at risk for type 2 diabetes mellitus? *Clin Pediatr (Phila)*. 2014 Apr;53(4):337-42.
20. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39 Suppl 1:S13-22.
21. Fazeli Farsani S, van der Aa MP, Knibbe CA, de Boer A, van der Vorst MM. A Follow-up Study on BMI-SDS and Insulin Resistance in Overweight and Obese Children at Risk for Type 2 Diabetes Mellitus. *Glob Pediatr Health*. 2015 Jan 19;2:2333794X14568451.
22. Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, et al. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD001872. doi(1):CD001872.
23. Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, de Giorgis T, Torello M, D'Orazio N, et al. Weight loss in obese prepubertal children: the influence of insulin resistance. *Endocr Res*. 2013;38(1):48-57.
24. Kostev K, Richter H. Unlicensed use of metformin in children and adolescents in Germany and France. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Feb;73(2):307-8.
25. Hsia Y, Dawoud D, Sutcliffe AG, Viner RM, Kinra S, Wong IC. Unlicensed use of metformin in children and adolescents in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 01;73(1):135-9.
26. Park MH, Kinra S, Ward KJ, White B, Viner RM. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review. *Diabetes Care*. 2009 09;32(9):1743-5.
27. Atabek ME, Pirgon O. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008 04;21(4):339-48.
28. Freemark M, Burse D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2001 Apr;107(4):E55.
29. Kendall D, Vail A, Amin R, Barrett T, Dimitri P, Ivison F, et al. Metformin in obese children and adolescents: the MOCA trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):322-9.
30. Love-Osborne K, Sheeder J, Zeitler P. Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescents with insulin resistance. *J Pediatr*. 2008 06;152(6):817-22.
31. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Garnett SP, Tepsa M, Yap F, et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 06;91(6):2074-80.
32. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, McDuffie JR, Kozlosky M, Sebring NG, et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes*. 2011 02;60(2):477-85.
33. van der Aa MP, Elst MA, van Mil EG, Knibbe CA, van der Vorst MM. METFORMIN: an efficacy, safety and pharmacokinetic study on the short-term and long-term use in obese children and adolescents - study protocol of a randomized controlled study. *Trials*. 2014 Jun 5;15:207,6215-15-207.
34. van der Aa MP, Elst MAJ, van de Garde EMW, van Mil EGAH, Knibbe CAJ, Van der Vorst MMJ. Long-term treatment with metformin in obese, insulin resistant adolescents: results of a randomized double blinded placebo-controlled trial . *Nutr Diabetes*. 2016 Aug 29;6(8):e228.
35. Costa RF, Santos NS, Goldraich NP, Barski TF, Andrade KS, Krueh LF. Metabolic syndrome in obese adolescents: a comparison of three different diagnostic criteria. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Jul;88(4):303-9.

36. Ahrens W, Moreno LA, Marild S, Molnar D, Siani A, De Henauw S, et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Sep;38 Suppl 2:S4-14.
37. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Aug;157(8):821-7.
38. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004 Oct 19;110(16):2494-7.
39. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005 Jan;90(1):10-4.
40. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2362-74.
41. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct;8(5):299-306.
42. Del Prato S. Measurement of insulin resistance in vivo. *Drugs*. 1999;58 Suppl 1:3,6; discussion 75-82.
43. George L, Bacha F, Lee S, Tfayli H, Andreatta E, Arslanian S. Surrogate estimates of insulin sensitivity in obese youth along the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):2136-45.
44. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar;89(3):1096-101.
45. Schwartz B, Jacobs DR, Jr, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):783-8.
46. Brown RJ, Yanovski JA. Estimation of insulin sensitivity in children: methods, measures and controversies. *Pediatr Diabetes*. 2014 May;15(3):151-61.
47. Henderson M, Rabasa-Lhoret R, Bastard JP, Chiasson JL, Baillargeon JP, Hanley JA, et al. Measuring insulin sensitivity in youth: How do the different indices compare with the gold-standard method? *Diabetes Metab*. 2011 Feb;37(1):72-8.
48. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e500-3.
49. Schwartz B, Jacobs DR, Jr, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):783-8.
50. Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care*. 2002 Nov;25(11):2081-7.
51. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):314-9.

52. Green BP, Gonzalez JT, Thomas K, Stevenson E, Rumbold PL. Agreement between fingertip-capillary and antecubital-venous appetite-related peptides. *Endocr Connect*. 2014 Dec;3(4):233-42.
53. Henriquez S, Jara N, Bunout D, Hirsch S, de la Maza MP, Leiva L, et al. Variability of formulas to assess insulin sensitivity and their association with the Matsuda index. *Nutr Hosp*. 2013 Sep-Oct;28(5):1594-8.
54. Antuna-Puente B, Faraj M, Karelis AD, Garrel D, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, et al. HOMA or QUICKI: Is it useful to test the reproducibility of formulas? *Diabetes Metab*. 2008 ;34(3):294-6.
55. d'Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A, Minuto N, Bergamino L, Lafusco D, et al. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Biomed*. 2009 Apr;80(1):21-8.
56. Moran A, Jacobs DR, Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*. 1999 Oct;48(10):2039-44.
57. Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res*. 2006 Dec;60(6):759-63.
58. Chiu KC, Chuang LM, Yoon C. Comparison of measured and estimated indices of insulin sensitivity and beta cell function: impact of ethnicity on insulin sensitivity and beta cell function in glucose-tolerant and normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Apr;86(4):1620-5.
59. Hannon TS, Bacha F, Lin Y, Arslanian SA. Hyperinsulinemia in African-American adolescents compared with their American white peers despite similar insulin sensitivity: a reflection of upregulated beta-cell function? *Diabetes Care*. 2008 Jul;31(7):1445-7.
60. Hirschler V, Maccallini G, Karam C, Gonzalez C, Aranda C. Are girls more insulin-resistant than boys? *Clin Biochem*. 2009 Jul;42(10-11):1051-6.
61. Aradillas-Garcia C, Rodriguez-Moran M, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Rascon-Pacheco RA, Guerrero-Romero F. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb;166(2):301-6.
62. Koester-Weber T, Valtuena J, Breidenassel C, Beghin L, Plada M, Moreno S, et al. Reference values for leptin, cortisol, insulin and glucose, among European adolescents and their association with adiposity: the HELENA study. *Nutr Hosp*. 2014 Nov 1;30(5):1181-90.
63. Mellerio H, Alberti C, Druet C, Capelier F, Mercat I, Josserand E, et al. Novel modeling of reference values of cardiovascular risk factors in children aged 7 to 20 years. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4):e1020-9.
64. Yi KH, Hwang JS, Kim EY, Lee SH, Kim DH, Lim JS. Prevalence of insulin resistance and cardiometabolic risk in Korean children and adolescents: a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Jan;103(1):106-13.
65. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallee C, et al. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem*. 2003 04;49(4):644-9.
66. Peplies J, Jimenez-Pavon D, Savva SC, Buck C, Gunther K, Fraterman A, et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Sep;38 Suppl 2:S39-47.

67. d'Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A, Minuto N, Bergamino L, Lafusco D, et al. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Biomed.* 2009 Apr;80(1):21-8.
68. Partnerschap Overgewicht Nederland. Addendum voor kinderen bij de CBO-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen'. 2011.
69. Blucher S, Petroff D, Wagner A, Warich K, Gausche R, Klemm T, et al. The one year exercise and lifestyle intervention program KLAKS: Effects on anthropometric parameters, cardiometabolic risk factors and glycemic control in childhood obesity. *Metabolism.* 2014 Mar;63(3):422-30.
70. Elizondo-Montemayor L, Gutierrez NG, Moreno DM, Martinez U, Tamargo D, Trevino M. School-based individualised lifestyle intervention decreases obesity and the metabolic syndrome in Mexican children. *J Hum Nutr Diet.* 2013 Jul;26 Suppl 1:82-9.
71. Huang F, Del-Rio-Navarro BE, Perez-Ontiveros JA, Ruiz-Bedolla E, Saucedo-Ramirez OJ, Villafana S, et al. Effect of six-month lifestyle intervention on adiponectin, resistin and soluble tumor necrosis factor-alpha receptors in obese adolescents. *Endocr J.* 2014;61(9):921-31.
72. Marild S, Gronowitz E, Forsell C, Dahlgren J, Friberg P. A controlled study of lifestyle treatment in primary care for children with obesity. *Pediatr Obes.* 2013 Jun;8(3):207-17.
73. Ning Y, Yang S, Evans RK, Stern M, Sun S, Francis GL, et al. Changes in body anthropometry and composition in obese adolescents in a lifestyle intervention program. *Eur J Nutr.* 2014 Jun;53(4):1093-102.
74. Rijks JM, Plat J, Mensink RP, Dorenbos E, Buurman WA, Vreugdenhil AC. Children With Morbid Obesity Benefit Equally as Children With Overweight and Obesity From an Ongoing Care Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep;100(9):3572-80.
75. Knop C, Singer V, Uysal Y, Schaefer A, Wolters B, Reinehr T. Extremely obese children respond better than extremely obese adolescents to lifestyle interventions. *Pediatr Obes.* 2015 Feb;10(1):7-14.
76. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2011 Nov 17;365(20):1876-85.
77. May AL, Kuklina EV, Yoon PW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999-2008. *Pediatrics.* 2012 Jun;129(6):1035-41.
78. Messiah SE, Arheart KL, Natale RA, Hlaing WM, Lipshultz SE, Miller TL. BMI, waist circumference, and selected cardiovascular disease risk factors among preschool-age children. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Sep;20(9):1942-9.
79. Ostchega Y, Carroll M, Prineas RJ, McDowell MA, Louis T, Tilert T. Trends of elevated blood pressure among children and adolescents: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988-2006. *Am J Hypertens.* 2009 Jan;22(1):59-67.
80. Zhou Y, Qian Z, Vaughn MG, Boutwell BB, Yang M, Zeng XW, et al. Epidemiology of elevated blood pressure and associated risk factors in Chinese children: the SNEC study. *J Hum Hypertens.* 2016 Apr;30(4):231-6.
81. Hollingworth W, Hawkins J, Lawlor DA, Brown M, Marsh T, Kipping RR. Economic evaluation of lifestyle interventions to treat overweight or obesity in children. *Int J Obes (Lond).* 2012 Apr;36(4):559-66.
82. Abraham AA, Chow WC, So HK, Yip BH, Li AM, Kumta SM, et al. Lifestyle intervention using an internet-based curriculum with cell phone reminders for obese Chinese teens: a randomized controlled study. *PLoS One.* 2015 May 6;10(5):e0125673.

83. Chaplais E, Naughton G, Thivel D, Courteix D, Greene D. Smartphone Interventions for Weight Treatment and Behavioral Change in Pediatric Obesity: A Systematic Review. *Telemed J E Health*. 2015 Oct;21(10):822-30.
84. Turner T, Spruijt-Metz D, Wen CK, Hingle MD. Prevention and treatment of pediatric obesity using mobile and wireless technologies: a systematic review. *Pediatr Obes*. 2015 Dec;10(6):403-9.
85. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. *JAMA Pediatr*. 2014 Feb;168(2):178-84.
86. Wilson DM, Abrams SH, Aye T, Lee PD, Lenders C, Lustig RH, et al. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010 02;164(2):116-23.
87. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Oct;21(5):323-9.
88. Burgert TS, Duran EJ, Goldberg-Gell R, Dziura J, Yeckel CW, Katz S, et al. Short-term metabolic and cardiovascular effects of metformin in markedly obese adolescents with normal glucose tolerance. *Pediatr Diabetes*. 2008 12;9(6):567-76.
89. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism*. 2001 12;50(12):1457-61.
90. Wiegand S, l'Allemand D, Hubel H, Krude H, Burmann M, Martus P, et al. Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2010 Oct;163(4):585-92.