

Op zoek naar de toverdrank

Walter Burniat*

Samenvatting

Obesitas bij volwassenen wordt al enkele jaren met medicatie behandeld, met matig succes. De huidige geneesmiddelen richten zich op de perifere organen, vooral het spijsverteringsstelsel, of het centrale zenuwstelsel. In het eerste geval wordt de calorietoevoer verlaagd door de absorptie van bepaalde voedingsmiddelen te verminderen (orlistat vermindert de absorptie van vetten). De tweede groep met sibutramine heeft een centraal eetlustremmend effect. Die geneesmiddelen helpen om het teveel aan vetweefsel te verminderen en de daarmee samenhangende comorbiditeit te verlagen. De recente ontdekking van het systeem van de endocannabinoïden en endocannabinoïdreceptoren leidde tot de ontwikkeling van een nieuw 'multisystemisch' middel: rimonabant. Een betere kennis van de complicaties van obesitas proximaal en distaal van de insulineresistentie verbreedt het therapeutische veld van orale antidiabetica zoals metformine. De ervaring met die geneesmiddelen bij kinderen en adolescenten met obesitas is nog beperkt. In dit artikel maken we een stand van zaken op.

Keywords: obesity – children – adolescents – drug therapy – orlistat – sibutramin – rimonabant – metformin

Inleiding

Op zoek naar de toverdrank: de saga van de medicamenteuze behandeling van obesitas begint in 1893. Toen werd schildklierhormoon toegediend in de veronderstelling dat het basale metabolisme verminderd was bij obesitas. Sindsdien werden veel geneesmiddelen, van dinitrofenol tot amfetamines, uitgeprobeerd en weer uit de handel genomen. De reden daarvoor was vooral hun soms schadelijke bijwerkingen, zoals de cardiale bijwerkingen van fenfluramine en dexfenfluramine, eerder dan hun zeer relatieve doeltreffendheid (1). We hebben informatie over de behandeling van adolescenten* met orlistat, sibutramine en metformine (dat laatste is eigenlijk niet direct bestemd om te vermageren). Er zijn weinig gegevens bij kinderen. We zouden het ook willen hebben over de laatste nieuwkomer, rimonabant, ook al zijn er nog geen studies bij kinderen gepubliceerd (Tabel 1).

Orlistat

Orlistat remt significant en irreversibel de werking van de lipasen in het spijsverteringskanaal die afkomstig zijn van de maag en het pancreas, waardoor de triglyceriden (TG) van de voeding minder worden gehydrolyseerd. Balans: **intestinale absorptie van de triglyceriden daalt met 30%**. De rest blijft in de feces zitten, met inbegrip van de vetoplosbare vitamines (in welke mate?). Orlistat moet worden gecombineerd met een vetarme

voeding. Bij volwassenen met obesitas lieten meerdere studies op lange termijn een significante daling zien van het overgewicht bij toediening van 3 x 120mg/d (2). Maar ook de geassocieerde risicofactoren namen af: ontwikkeling van insulineresistentie (studie van vier jaar (3)) en andere cardiovasculaire risicofactoren, meer bepaald bij type 2-diabetes (4). Miles et al toonden in 2002 aan dat orlistat een nuttig hulpmiddel was om te vermageren en om de glykemie, de serumlipiden en de bloeddruk te controleren bij patiënten met type 2-diabetes die werden behandeld met metformine (5).

Hoe zit het bij jongeren met obesitas? Een eerste beperkte studie werd gepubliceerd in 2003 (6). Ze werd uitgevoerd bij 11 Zweedse prepuberale kinderen van 8,3 tot 12,3 jaar met een ernstige obesitas (body mass index, BMI, meer dan 4 standaarddeviaties boven de normale waarde voor de leeftijd). Er was geen controlegroep. De patiënten werden gedurende 12 weken behandeld met orlistat 3x 120mg/d en kregen ook algemene dieetadviezen. De kinderen waren gemiddeld 4kg vermagerd (- 12,7 tot + 2,5 kg). Er waren weinig gastro-intestinale bijwerkingen en die hingen doorgaans samen met de opname van vetrijke voedingsmiddelen (wat niet wordt aanbevolen). In 2005 publiceerden Chanoine et al de resultaten van een multicentrische studie die werd gesponsord door Hoffmann-

* Consultatie Obesitas, Dienst Pediatrie, HUDERF, ULB, Brussel

Tabel 1: Geneesmiddelen tegen obesitas.

Generische naam	Effect	Handelsnaam	Firma	Verpakking en prijs
Orlistat	Minder absorptie van de vetten uit de voeding in de darmen	Xenical	Roche	8x 120mg = €76,85
Sibutramine	Centraal eetlustremmend effect	Reductil	Abbott	28x 10mg = €43,06 28x 15mg = €43,06
Rimonabant	Remming van de CB1-endocannabinoidreceptoren (Figuur 3)	Acomplia	Sanofi-Aventis	In België niet te verkrijgen voor 04/07 (volwassenen)*
Metformine	Minder neoglucogenese in de lever en potentiëring van de werking van insuline	Glucophage Merck metformine Metformax Metformine Bexal Metformine Teva	Merck Merck Menarini Bexal (Sandoz) Teva	Prijs varieert van €3,48 tot €7,01 naargelang van de dosering (500, 850 en 1.000mg) en de verpakking

(X) Geneesmiddelenreperitorium 2006. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. BCFI www.bcfi.be

* Het gebruik van rimonabant zal bij de lancering in België niet worden aanbevolen bij kinderen en mag niet worden voorgeschreven onder de leeftijd van 18 jaar.

La Roche (7). 539 zwaarlijvige adolescenten (BMI ≥ 2 eenheden boven de P95) van 12 tot 16 jaar werden onderzocht in 32 medische centra in de Verenigde Staten en Canada. 357 patiënten kregen orlistat 3 x 120mg/d gedurende een jaar, de overige 182 een placebo. Alle adolescenten volgden een matig caloriearm dieet, een programma van lichaamsbeweging en gedragstherapie. **Figuur 1** illustreert het verloop van de BMI in de twee groepen. Er was een significant verschil in het voordeel van de orlistatgroep. Op het einde van de studie nam het gewicht weer toe, maar minder in de orlistatgroep dan in de controlegroep. Werden de niet-farmacologische maatregelen (dieet en lichaamsbeweging) in de twee groepen goed nageleefd? Dat is een van de vragen die Joffe stelt in het redactionele commentaar bij het artikel van Chanoine et al (8). Maar ook: 12 maanden follow-up voor een chronische aandoening die als dusdanig door de WGO wordt erkend, is dat niet wat weinig? Wat zijn de voordelen en de eventuele bijwerkingen op langere termijn? Hoe lang moet de behandeling duren, wie moet worden behandeld, met welke extra middelen? Volstaan de extra middelen die in de studie worden beschreven niet als ze goed worden toegepast? Wat zijn de bijwerkingen? Net zoals bij volwassenen vonden Chanoine et al duidelijk meer bijwerkingen in de orlistat-

groep (**Tabel 2**). Die worden veroorzaakt door de grotere hoeveelheid vetten die in de feces wordt geëlimineerd (bij meer dan 50% van de patiënten tegen 8% in de placebogroep). Er was geen significant verschil in de bloedconcentraties van vetoplosbare vitamines tussen het begin en het einde van de behandeling in de twee groepen, maar alle patiënten kregen vitaminesupplementen tijdens het jaar van de studie. De voeding van de adolescenten met obesitas die wij in het HUDERF zien, bevat doorgaans te weinig vitamine D (9) en calcium. Bovendien drinken ze vaak veel cola. Cola bevat veel fosforzuur en werkt dus demineralisatie van het bot in de hand.

Orlistat mag wettelijk worden voorgeschreven vanaf de leeftijd van 12 jaar. Volgens de richtlijnen van de farmaceutische

firma zelf is een geschikt voedingsadvies vereist. Wij vullen aan: we moeten extra vitamines toedienen, vooral vitamine D, en de betrokken laboratoriumparameters controleren. Gastro-intestinale bijwerkingen komen vaak voor en moeten worden opgevangen. Als de voeding minder vetten bevat, treden er logischerwijze minder bijwerkingen op.

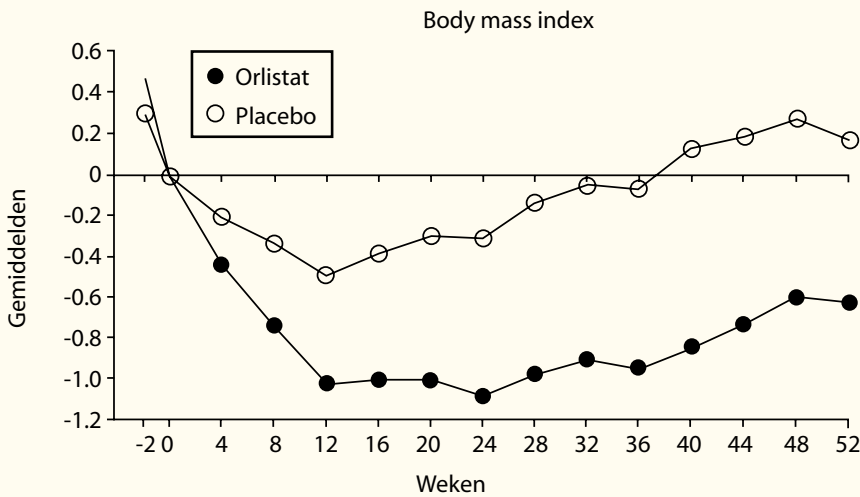
Sibutramine

Sibutramine is een eetlustremmer die inwerkt op de hypothalamus en de heropname (*reuptake*) remt van de noradrenaline en de serotonine die door het presynaptische neuron in de synaptische spleet worden afgegeven. In combinatie met een caloriearm dieet leidt sibutramine in een dosering van 10 tot 15mg/d bij volwassenen na twee jaar tot een vermagering met minstens 5% (meer dan 50%

Tabel 2: Gastro-intestinale bijwerkingen van orlistat (7).

Bijwerking	Patiënten onder placebo	Patiënten onder orlistat
	n = 181 % van het totaal	n = 362 % van het totaal
Olieachtige stoelgang	8,3	56,3
Vettige secreties	3,9	29
Olieachtige evacuatie	1,7	23,3
Buikpijn	7,7	21,9
Fecale urgency	11	20,7
Flatulentie met verlies	2,8	19,9
Zachte stoelgang	10,5	15,1
Nausea	12,7	14,8
Verhoogde defecatie	8,8	13,6
Flatulentie	4,4	9,1
Fecale incontinentie	0,6	8,8

Figuur 1: Verloop van de BMI onder orlistat of een placebo (7).



van de patiënten) tot meer dan 10% (21% van de patiënten) (10). Door zijn sympathicomimetische effect op de pancreas vermindert sibutramine de insuline-secretie. Het heeft ook een direct antagonistisch effect op insuline. Dat is wel een nadeel wat de glykemiecontrole betreft. Daubresse et al (11) vatten de kritieken met betrekking tot sibutramine samen. Naast vele contra-indicaties en medicamenteuze interacties zijn de bijwerkingen een droge mond, constipatie, insomnia, hoofdpijn, prikkelbaarheid en adrenerge effecten met tachycardie en diastolische hypertensie bij 20% van de patiënten.

Er werden twee gerandomiseerde studies uitgevoerd bij adolescenten met obesitas. De studie van Berkowitz et al (12) werd uitgevoerd bij 82 adolescenten van 13 tot 17 jaar met een BMI van 32 tot 44kg/m². Ze kregen allemaal dezelfde gedragstherapie, waaraan ook de ouders deelnamen, en eenzelfde dieet. Tijdens de eerste 6 maanden kregen 39 adolescenten een placebo en 43 sibutramine (eerst 10 en daarna 15mg). De volgende 6 maanden kregen ze allemaal sibutramine. **Figuur 2** toont het verloop van de BMI in de twee groepen. De verschillen zijn significant, meer na 6 dan na 12 maanden (toen alle patiënten werden behandeld met

sibutramine), met weer een stijging van de BMI in de twee groepen. Wat de bijwerkingen van sibutramine betreft werd bij 33 patiënten de dosering verlaagd en bij 10 patiënten werd de behandeling stopgezet wegens een stijging van de bloeddruk, een significante toename van de hartfrequentie en ritmestoornissen (ventriculaire extrasystolen). Dat is alicht een van de redenen waarom de auteurs zelf besluiten dat voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van sibutramine bij jongeren met obesitas, dat een dergelijk gebruik experimenteel is en onder toezicht moet gebeuren. Merkwaardig is dat dergelijke complicaties niet werden vastgesteld in de studie van Godo-Matos et al die in Brazilië werd uitgevoerd (13) bij zestig adolescenten van 14 tot 17 jaar met een BMI van 30 tot 45kg/m². Na een maand caloriearm dieet en een programma met lichaamsbeweging kregen ze een placebo of 10mg sibutramine per dag gedurende zes maanden. In de placebogroep daalde de BMI minder ($0,9 \pm 0,9$ kg/m²) dan in de sibutramine-groep ($3,6 \pm 2,5$ kg/m²). Er werd geen 'regaineffect'

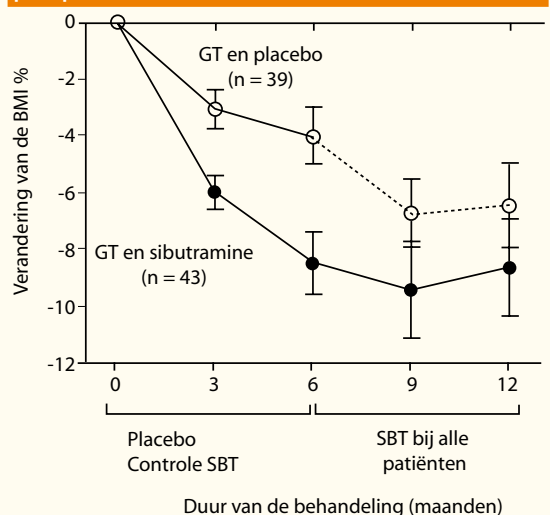
waargenomen, maar de studie duurde maar zes maanden. Er wordt geen afdoende verklaring gegeven voor het feit dat er geen bijwerkingen werden gezien op de bloeddruk en de hartfrequentie: lagere dosering dan in de studie van Berkowitz? Maar de conclusie van de auteurs is dezelfde: verdere klinische studies zijn noodzakelijk vooraleer we kunnen besluiten dat dit geneesmiddel doeltreffend en veilig is bij adolescenten. De vermelde twee studies werden gefinancierd door de firma's Knoll en Abbott.

Rimonabant

Rimonabant is een nieuw geneesmiddel dat specifiek de CB1-cannabinoïdreceptor op de cellen blokkeert. Die receptor wordt gestimuleerd door van fosfolipiden afgeleide agonisten, die 'endocannabinoïden' worden genoemd. Cannabis is de eerste bekende agonist: het gebruik van cannabis werkt gewichtstoename in de hand. CB1-receptoren worden teruggevonden in het centrale zenuwstelsel, meer bepaald de hypothalamus, het autonome zenuwstelsel, de lever, de spieren, het maag-darmkanaal en... het vetweefsel.

De agonist wordt afgescheiden door het *postsynaptische* uiteinde naar de

Figuur 2: Verloop van de BMI: gedragstherapie (GT) plus placebo of sibutramine (12).



presynaptische receptor, wat de secretie van de neurotransmitter, een soort *patch* dienceuronaaltransmissieregelt, vluchtig en moduleerbaar remt. Het receptor-agonistcomplex, dat erg verspreid voorkomt in het lichaam, speelt duidelijk een rol bij de regeling van de voedselinname en de verzadigingsmechanismen in de hypothalamus. In de adipocyten stimuleert het de lipogenese en remt het de productie van adiponec-tine. Adiponec-tine is een hormoon dat antidiabetische (insulinesensibiliserende) effecten heeft en atherosclerose en atheromatose tegengaat, meer bepaald door de secretie van inflammatoire cytokines en adhesiemoleculen te remmen (14, 15).

Meerdere recente studies, waaronder die van Luc Van Gaal et al (16), toonden aan dat rimonabant door blokkade van de CB1-receptor bij patiënten met obesitas een significante vermagering teweegbrengt en de geassocieerde risicofactoren, diabetes en hart- en vaatziekten, duidelijk verbetert, ongeacht de inkrimping van de vetmassa. **Figuur 3** vat de vermoedelijke werking van rimonabant op de verschillende weefsels en organen samen. Na een jaar behandeling met 20mg/d waren de volgende laboratoriumparameters significant verbeterd in vergelijking met de placebo: HDL-C, TG, nuchtere insulinespiegel. De dosering van 5mg had duidelijk minder effect. De frequentste bijwerkingen in de rimonabantgroep waren voorbijgaande maag-darmstoornissen. Bijwerkingen die een stopzetting van de behandeling noodzakelijk maakten, waren vooral van neuropsychiatrische aard: depressie, angst en hoofdpijn. André Scheen et al (17) onderzochten de doeltreffendheid van rimonabant bij 1.047 volwassenen met overgewicht of obesitas en type 2-diabetes. Alle patiënten werden al behandeld met metformine of een sulfonyleureum-

derivaat zonder daarmee goed onder controle te zijn. Toevoeging van rimonabant, vooral 20mg per dag gedurende een jaar, verminderde niet alleen significant het gewicht en de middelomtrek (en dus het intra-abdominale vet), maar ook het HbA1c-gehalte, de serumtriglyceriden en de bloeddruk, terwijl de HDL-C steeg. De gedocumenteerde positieve effecten waren meer uitgesproken dan in vergelijkbare vroegere studies met orlistat en sibutramine. Rimonabant zou vanaf april 2007 in België verkrijgbaar zijn (althans voor volwassenen), maar tot nog toe werd geen enkele studie uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Alle bovenvermelde studies werden gefinancierd door Sanofi-Aventis. (N.V.D.R.: Deze tekst werd geschreven voor dat Rimonabant afgekeurd werd door de FDA.)

Metformine

Dit biguanide is het orale antidiabeticum dat in de pediatrie het meest wordt gebruikt om type 2-diabetes te behandelen. Is het ook een 'vermageringsmiddel'? Kay et al (18) onderzochten 24 adolescenten met obesitas (BMI > 30kg/m²) met een bewezen insulineresistentie (OGTT), maar zonder glucose-intolerantie of diabetes. 12 patiënten kregen metformine 2 x 850mg/d gedurende acht weken, de 12 controlepatiënten kregen een placebo. Beide groepen kregen ook een caloriearme voeding: 1.500kcal/d voor meisjes en 1.800kcal/d voor jongens. Op het einde van de studie waren de patiënten uit de metforminegroep significant meer vermagerd dan de andere (-6,1 ± 0,8kg vs. -3,2 ± 2,0kg), maar ook de parameters van insulineresistentie waren sterker verbeterd. Het vermageringseffect kan meer bepaald worden uitgelegd door het feit dat hyperinsulinisme door zijn lipogene werking een 'positief' effect heeft op de energiebalans. Het dwarsboomt ook pogingen tot caloriereductie door

de aanvoer te rentabiliseren. Metformine vermindert de insulineresistentie door de glucoseproductie in de lever te verminderen en de insulinegevoeligheid in de spieren te verhogen.

"In de VS is de incidentie van type 2-diabetes hoger dan die van type 1-diabetes", aldus Thierry Mouraux en Harry Dorchy (19), en dat is duidelijk toe te schrijven aan de epidemie van obesitas, zowel bij jongeren als bij volwassenen. Het onderliggende mechanisme is een vroege ontwikkeling van insulineresistentie bij mensen met obesitas met duidelijke familiale en etnische variaties van het risico. Moeten we wachten tot die mensen glucose-intolerantie of type 2-diabetes ontwikkelen vooraleer ze te behandelen met metformine?

Sinha et al (20) hebben een OGTT uitgevoerd bij 55 kinderen met obesitas (4 tot 10 jaar) en 112 adolescenten met obesitas (11 tot 18 jaar) (BMI hoger dan de P95 voor de leeftijd en het geslacht). 25% van de kinderen en 21% van de adolescenten vertoonden een glucose-intolerantie en bij 4 van die adolescenten werd een stille diabetes ontdekt. Alle patiënten met glucose-intolerantie vertoonden ook een significant sterkere insuliner rebound dan de controlepersonen. Maar bij de 4 adolescenten met diabetes was de insuliner rebound normaal of subnormaal, wat getuigt van een progressieve uitputting van de bètacellen van de pancreas.

Wat is het effect van het ras? 51% van de patiënten met glucose-intolerantie waren niet-latino-blanken, 30% niet-latino-zwarten en 19% latino's. Twee diabetespatiënten waren zwart en de andere twee waren latino's.

In aanvulling op een al gepubliceerde studie (21) onderzochten wij een etnisch veel bredere populatie van 268 kinderen en adolescenten met obesitas (gemiddelde leeftijd 10 ± 3 jaar, gemiddelde

BMI/BMIP50 $162 \pm 14\%$). Bij 73 (27%) van hen was de nuchtere insulinespiegel te hoog. Bij 61 van die patiënten werd een orale glucosetolerantietest (OGTT) uitgevoerd. Geen enkele patiënt vertoonde diabetes en slechts vier patiënten vertoonden glucose-intolerantie, dus 1,5% van de totale populatie en 6,5% van de patiënten bij wie een OGTT werd

verzekerd is en omdat het moeilijk is om het effect van metformine op de verbetering van de insulineresistentie te onderscheiden van dat van de vermindering van de vetmassa als de patiënt er inderdaad in slaagt om te vermageren.

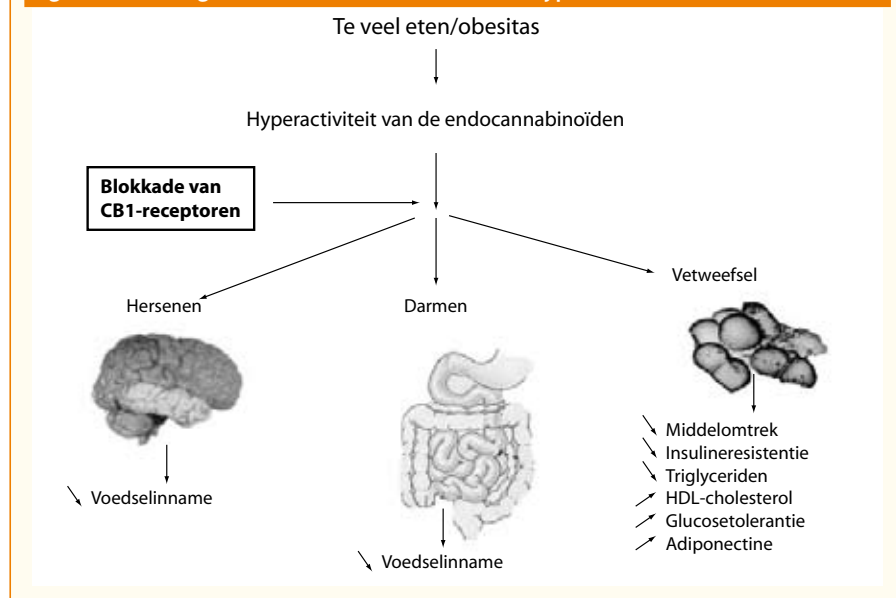
In 2002 evalueerde de *Diabetes Prevention Program Research Group* (22) bij 3.234 volwassenen met obesitas en

zijn bij adolescenten met obesitas met het polycystische-ovarysyndroom, menstruele stoornissen en hyperandrogenisme (23). Die situatie kadert in een bredere aandoening, die ook almaar vaker voorkomt bij volwassenen en jongeren met obesitas: het metabool syndroom (15).

Conclusie: maar wat is de toverdrank?

Die bestaat niet. Obesitas is een multifactoriële aandoening en niet 'één ondeelbaar geheel'. Obesitas heeft wisselende genetische en metabole oorzaken en ook de complicaties zijn wisselend. De oorzaken van obesitas hebben te maken met de voeding en variëren naargelang de eetgewoontes in de onderzochte populaties de laatste decennia zijn geëvolueerd. Belangrijke oorzaken zijn echter ook het sedentaire leven, het gebrek aan lichaamsbeweging, ongunstige sociaal-culturele en economische factoren... Onlangs werden vele biologische mechanismen geïdentificeerd die bijdragen tot de genese, ontwikkeling en instandhouding van overgewicht vanaf de kinderjaren. Maar geen enkel geneesmiddel behandelt die specifiek, behalve leptine in geval van aangeboren leptinedeficiëntie (uitermate zeldzaam). Gezien de complicaties (insulineresistentie, ontwikkeling van type 2-diabetes en het metabool syndroom) is een vroege screening vereist vanaf de kinderjaren. Metformine kan worden overwogen in geval van insulineresistentie. Volgens ons moet dat gebeuren in samenwerking met gespecialiseerde ziekenhuiscentra om de doeltreffendheid prospectief te evalueren. Aanvullende studies zijn noodzakelijk bij kinderen en adolescenten om de doeltreffendheid en de tolerantie van de huidige geneesmiddelen en een eventuele combinatie ervan te bewijzen. Zelfs bij volwassenen werd tot nog toe geen enkele studie met die geneesmiddelen gepubliceerd die vijf jaar

Figuur 3: Werkingsmechanismen van rimonabant: hypothesen (16).



uitgevoerd. Het betrof twee meisjes van 13 jaar (Turks en Marokkaans), een Pools meisje van 11 jaar en een Belgische jongen van 8 jaar (de laatste twee waren blank). Maar bij 23 proefpersonen maten we een duidelijk overdreven insuliner rebound bij de OGTT (38%). Wat type 2-diabetes en glucose-intolerantie betreft, staan onze gegevens haaks op die van Sinha et al.

Kan het verschil worden uitgelegd door een alimentaire, etnische, genetische, omgevingsgebonden of andere oorzaak? Wij hebben de patiënten met glucose-intolerantie en de patiënten met een te sterke insuliner rebound behandeld met metformine in een dosering van eenmaal 500mg per dag tot driemaal 850mg per dag. De studie loopt nog. Maar het is moeilijk om de waarde van een dergelijke behandeling te evalueren omdat de therapietrouw niet

zonder diabetes, maar met glucose-intolerantie de prognose van evolutie naar type 2-diabetes naargelang de behandeling: 1) placebo en algemene dieetadviezen; 2) gecontroleerde veranderingen van de levenswijze (150 minuten lichaamsbeweging per week, caloriearm dieet, gedragsbegeleiding); 3) metformine $2 \times 850\text{mg/d}$ en algemene adviezen (zie 1). De cumulatieve incidentie van diabetes vier jaar later was het laagst in groep 2: 4,8 gevallen per 100 patiëntjaren tegen 7,8 in de metforminegroep en 11 in de placebogroep. Maar wat zou het resultaat zijn geweest als methode 2 (een meer gecontroleerde aanvullende begeleiding) gecombineerd was geweest met toediening van metformine?

Gezien zijn gunstige effect op de insulineresistentie kan metformine ook nuttig

of langer heeft geduurd. Ook moeten de metabole en genetische elementen beter worden gedocumenteerd. De fundamentele research en de farmaceutische industrie zullen dan nieuwe therapeutische mogelijkheden kunnen onderzoeken. Andere risicofactoren die de excessieve gewichtstoename bij de enen meer versnellen dan bij de anderen, moeten epidemiologisch en klinisch beter worden aangepakt. Zoals met andere grote problemen van de volksgezondheid blijft preventie essentieel: een evenwichtige voeding, bestrijding van de tv- en colacultuur vanaf de eerste kinderjaren en meer aandacht voor sport en spel en actieve deelname aan de dagelijkse activiteiten, eveneens vanaf de eerste kinderjaren. De toverdrank is vooral een beter gezins- en gevoelsleven, maar dat is een ander soort magie!

Referenties

1. Denes Molnar and Ewa Malecka-Tendera. Drug therapy in edit: Walter Burniat, Tim Cole, Inge Lissau, Elisabeth Poskitt: Child and Adolescent Obesity Causes and Consequences, Prevention and Management, The Cambridge University Press, Cambridge 2002, pp 345-54.
2. Davidson MH, Hauptman J, Digirodemio M, et al. Weight Control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. JAMA 1999;281:235-42.
3. Torgeson JS, Hauptman J, Boldrin MN and Sjöström L. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. Diabetes Care 2004;27(1):155-61.
4. Kelley DE, Kuller LH, Mc Kolanis TM, Harper P, Mancino J and Kathan S. Effects of Moderate Weight Loss and Orlistat on Insulin Resistance, Regional Adiposity, and Fatty Acids in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004;27(1):33-40.
5. Miles JM, Letter L, Hollander P, et al. Effect of Orlistat in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin. Diabetes Care 2002;25(7):1123-28.
6. Norgren S, Danielsson P, Jurold R, Löftborn M, Marcus C. Orlistat treatment in obese prepubertal children: a pilot study. Acta Paediatr 2003;92: 666-70.
7. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M and Hauptman J. Effect of Orlistat on Weight and Body Composition in Obese Adolescents. JAMA 2005;293(23):2873-83.
8. Joffe A. Pharmacotherapy for Adolescent Obesity. A Weighty Issue. JAMA 2005;293 (23):2932-34.
9. Burniat W, Debrouwer A and Mozin MJ. 25-Hydroxyvitamin D deficiency in obese children and adolescents. Int J of Obesity 2006;30(S2):76/PSII-1.
10. James WPT, Astrup A, Finer N, et al. Effect of Sibutramine on weight maintenance after weight loss STORM Study Group. Lancet 2000;356:2119-25.
11. Daubresse JC, Cadière GB et Sternon J. L'obésité chez l'adulte: mise au point et prise en charge. Rev Med Brux 2005;26:33-42.
12. Berkowitz RI, Wadden TA, Terhakovec AM and Cronquist JL. Behavioral Therapy and Sibutramine for the Treatment of Adolescent Obesity. JAMA 2003;289(14):1805 -12.
13. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, et al. Treatment of Obese Adolescents with Sibutramine: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90 (3):1460-65.
14. Després JP, Golay A and Sjöström L. Effects of Rimonabant on Metabolic Risk Factors in Overweight Patients with Dyslipidemia. N Engl J Med 2005;353 (20):2121-34.
15. Mouraux T. Le tissu adipeux: un bout de gras se découvre intelligent. Percentile 2007.
16. Van Gaal L, Rissanen A, Scheen A, Ziegler O and Rössner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 2005;365:1389-97.
17. Scheen A, Finer N, Hollander P, Jensen MD and Van Gaal L. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. Lancet 2006;368:1660-72.
18. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P and Holshouser S. Beneficial Effects of Metformin in Normoglycemic Obese Adolescents. Metabolism 2001;50(12):1457-61.
19. Mouraux T et Dorchy H. Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents obèses: quand et comment le rechercher? Archives de pédiatrie 2005;12:1779-84.
20. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med 2002;346(11):802-10.
21. Burniat W, De Brouwer A and Mozin MJ. Tracking pre-diabetes in young obese: is fasting insulinemia a first valid test? Int J Obesity 2006;30 (S2):75.
22. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
23. Bridger T, MacDonald S, Baltzer F and Rodd C. Randomized Placebo-Controlled Trial of Metformin for Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome. Arch Pediatr Adolesc 2006;160:241-46.

* Wettelijke registratie van de Food and Drug Administration (USA) en de European Medicines Agency (UE) vanaf de leeftijd van 12 jaar.