

# Richtlijn basisdiagnostiek cardiovasculair risico bij kinderen met obesitas

---

*en behandeling van hypertensie*

29-6-2016

## **Werkgroep**

Dr. J.E. Kist-van Holthe, kinderarts, voorzitter werkgroep

Dr. E.G.A.H. van Mil, kinderarts-endocrinoloog, sectie kinderendocrinologie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, vicevoorzitter werkgroep

Dr. E.L.T. van den Akker, kinderarts-endocrinoloog, sectie kinderendocrinologie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Drs. T. Dapper, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap

Dr. J.W. Groothoff, kinderarts-nefroloog, sectie kindernefrologie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Dr. M. Moret, epidemioloog, CBO, Utrecht

Dr. A. Roest, kinderarts-cardioloog, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Dr. M. M.J. van der Vorst, kinderarts-klinisch farmacoloog, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Drs. A.J.G. Wirix, gezondheidswetenschapper

## **Klankbordgroep**

Dr. A. Bulk-Bunschoten, Jeugdgezondheidszorg, Amsterdam

N. van der Pol-de Lange, Ervaringsdeskundige

J. van Wieringen, PHAROS Expertise Centrum Gezondheidsverschillen, Utrecht

Prof. dr. J.J. Michiels, Nederlandse Internisten Vereniging, Utrecht

Dr. J.E. Roeters van Lennep, Nederlandse Internisten Vereniging, Utrecht

E. Govers, RD, Nederlandse Vereniging van Diëtisten, Houten

Drs. M.P. Luger, Leefstijlprogramma, Den Haag

Drs. J. Brogtrop, Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers, Utrecht

Drs. L.J. van Pelt, Nederlandse Vereniging Klinisch Chemici, Utrecht

Drs. G. Immink, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Utrecht

Drs. T. Jongert, De Haagse Hogeschool, Den Haag

**Adviseurs:**

Dr. B.G. Koot, kindergastro-enteroloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Amsterdam

Drs. J.F. Goorhuis, kinderarts-intensivist, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Drs. H. Talma, sociaal-geneeskundige, VU medisch centrum, Amsterdam

**Financiering:** Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten, Utrecht

# Inhoud

Samenvatting voor de praktijk.....	5
Definities en referentie waarden.....	7
Aanbevelingen.....	8
1. Inleiding.....	13
2. Richtlijnontwikkeling.....	15
2.1 Doelstelling.....	15
2.2 Werkwijze.....	15
2.3 Knelpuntenanalyse.....	16
2.4 Uitgangsvragen.....	16
2.5 Wetenschappelijke onderbouwing.....	18
3.1 Diabetes.....	20
3.2 Dyslipidemie.....	27
3.3 Non-alcoholic fatty liver disease.....	35
3.4 Obstructief slaap apneu syndroom.....	41
3.5 Toegenomen middelomtrek.....	46
3.6 Microalbuminurie.....	48
3.7 Follow-up.....	50
4. Diagnostiek en behandeling van hypertensie.....	52
4.1 Inleiding.....	52
4.2 Diagnose.....	52
4.3 Andere oorzaken secundaire hypertensie.....	60
4.4 Gevolgen.....	63
4.4.1 Microalbuminurie.....	63
4.4.2 Linker ventrikelhypertrofie.....	65
4.4.3 Retina afwijkingen.....	66
4.5 Therapie.....	70
4.6 Keuze leefstijl programma.....	80
4.7 Follow-up.....	82
Afkortingen.....	83
Referenties.....	84
Bijlagen.....	95
1. A. Referentiewaarden voor overgewicht, obesitas en morbide obesitas.....	95
B. Referentiewaarden overgewicht en obesitas voor kinderen van Hindostaanse afkomst.....	95
2. Knelpuntenanalyse.....	96
3. Bloeddrukmeten.....	108
4. Referentiewaarden bloeddruk.....	109
5. Referentiewaarden middelomtrek, heupomtrek en taille-heup ratio.....	113
6. Zoekstrategie literatuur.....	116
7. Evidentie tabellen.....	125

## Samenvatting voor de praktijk

### Basisdiagnostiek cardiovasculair risico bij kinderen (vanaf 2 jaar) met obesitas

Basisonderzoek	Verder onderzoek
1 keer per 2 a 3 jaar	
Gewicht, lengte, middelomtrek	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) → obesitas of morbide obesitas? (bijlage 1) Middelomtrek / taille-heup ratio (bijlage 5)
Bloeddruk	$\geq$ P95 → tijdens 2 consulten herhalen, indien $\geq$ P95 (bijlage 4) → 24-uurs bloeddrukmeting
Nuchter glucose	$\geq$ 5,6 mmol/l → Orale Glucose Tolerantie Test
Nuchter triglyceriden, totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol	> referentie waarde (blz 8)
ALAT	$\geq$ 40 U/l → echo en / of MRI lever
Anamnese van snurken, schokkende of stokkende ademhaling, onrustige slaap en overmatige slaperigheid overdag	Overweeg nachtelijke (bewaakte) polysomnografie in gespecialiseerd slaapcentrum

### Morbide obesitas

1 keer per jaar bovenstaande basisdiagnostiek plus laagdrempelig polysomnografie bij kinderen met morbide obesitas (vergelijkbaar met volwassen BMI  $\geq$  35  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) en co-morbiditeit en bij alle kinderen met BMI vergelijkbaar met volwassen BMI  $\geq$  40  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

### Follow up

Bij co-morbiditeit (bv (pre)hypertensie of gestoorde glucose tolerantie) zal de follow up afhankelijk van de ernst van de co-morbiditeit plaatsvinden.

### Ketenzorg

#### Advies aan Jeugdgezondheidszorg:

In overeenstemming met JGZ-richtlijn Overgewicht kinderen met obesitas verwijzen naar huisarts of kinderarts

#### Advies aan huisarts:

In overeenstemming met NHG-standaard Obesitas (vanaf 10 jaar nuchter glucose) met toevoeging: bloeddruk meten

#### Verwijzing naar expertise centrum voor obesitas:

Bij ernstige co-morbiditeit

## Diagnostiek hypertensie

### Hoog-normale bloeddruk:

- Systolische of diastolische bloeddruk  $\geq$  P90 - P95 of  $\geq$  120/80mmHg maar  $<$  P95

### Hypertensie

- Hypertensie graad 1: systolische of diastolische bloeddruk  $\geq$  P95- P99 + 5 mmHg
- Hypertensie graad 2: systolische of diastolische bloeddruk  $>$  P99+ 5 mmHg

Als 3 consulten bloeddruk  $\geq$  P95 hypertensie bevestigen met 24-uurs bloeddrukmeting

## Onderzoek bij hypertensie

### Hypertensie graad 1

pakket 1:

- bloeddruk armen en benen
- serum creatinine
- urine microalbumine / kreatinine
- echografie nieren
- echocardiografie

### Hypertensie graad 2

- pakket 1 +
- duplex niervaten en / of renogram en / of DMSA-scan
- plasma renine activiteit, aldosteron, calcium, kalium, bloedgas, albumine, TSH, T4
- overweeg angiogram, MRA nier arteriën
- fundoscopie
- op indicatie: cortisol / HVA / VMA

## Therapie bij hypertensie

### Hypertensie graad 1

- Gecombineerd leefstijlprogramma (waarbij ouders betrokken worden)
- Bij onvoldoende verbetering na 6 maanden *angiotensine convertende enzym* remmer (ACE-remmer) of angiotensine receptor blokker (ARB)
- Indien er klachten (bv. hoofdpijn) of gevolgen (bv. LVH) zijn passend bij hypertensie meteen starten met medicatie

**Hypertensie graad 2** Starten met medicatie (zie bij hypertensie graad 1) en gecombineerd leefstijlprogramma

## Gespreksvaardigheden

[http://www.pharos.nl/documents/doc/webshop/2011\\_1\\_11-12\\_heb\\_ik\\_het\\_goed\\_uitgelegd.pdf](http://www.pharos.nl/documents/doc/webshop/2011_1_11-12_heb_ik_het_goed_uitgelegd.pdf)

<http://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Kennissynthese-Gezondheidsvaardigheden-2014.pdf>

<http://www.pharos.nl/nl/kenniscentrum/gezondheids-verschillen/begrijpelijk-communiseren-video>

## Definities en referentie waarden

*Overgewicht* komt overeen met body mass index (BMI) bij een volwassene van 25 kg/m<sup>2</sup>. Zie tabel met afkapwaarden voor geslacht en leeftijd van de *International Obesity Task Force* in bijlage 1.

*Obesitas* komt overeen met een body mass index (BMI) bij een volwassene van 30 kg/m<sup>2</sup>. Zie tabel met afkapwaarden voor geslacht en leeftijd van de *International Obesity Task Force* in bijlage 1.

*Hoog-normale bloeddruk:*

Systolische of diastolische bloeddruk  $\geq$  P90 - P95 of  $\geq$ 120/80mmHg

*Hypertensie*

Hypertensie graad 1: systolische of diastolische bloeddruk  $\geq$  P95- P99 + 5 mmHg

Hypertensie graad 2: systolische of diastolische bloeddruk  $>$  P99+ 5 mmHg

zie referentie tabellen in bijlage 4.<sup>1</sup>

*Middelomtrek / taille-heup ratio*

Voor referentie waarden zie tabellen in bijlage 5.

*Referentie waarden*

Nuchter serum<sup>2</sup>

Glucose 3,0-6,5 mmol/l indicatie voor OGTT  $\geq$  5,6 mmol/l

Totaal cholesterol 0-3 jaar 2,0- 5,0 mmol/l

4-12 jaar 2,8-5,4 mmol/l

13-17 jaar 3,0-5,5 mmol/l

LDL-cholesterol 0-3 jaar 0,5-3,5 mmol/l

4-12 jaar 1,2-3,4 mmol/l

13-17 jaar 1,7-3,8 mmol/l

HDL-cholesterol 0-3 jaar 0,4-1,5 mmol/l

4-12 jaar 0,8-1,9 mmol/l

13-17 jaar 0,9-1,9 mmol/l

Triglyceriden 0-3 jaar 0,3-1,3 mmol/l

4-12 jaar 0,3-1,1 mmol/l

13-17 jaar 0,4-1,6 mmol/l

Urine microalbumine<sup>3</sup>

normaal  $<$  30 mg per 24 uur,  $<$  20  $\mu$ g/min, 20 mg/l of 3 mg/mmol creatinine (ochtend urine)

microalbuminurie 30-300 mg per 24 uur, 20-200  $\mu$ g/min, 20-200 mg/l of 3-30 mg/mmol creatinine (ochtend urine)

albuminurie  $>$  300 mg per 24 uur,  $>$  200  $\mu$ g/min,  $>$  200 mg/l of  $>$  30 mg/mmol creatinine (ochtend urine)

nierfunctie berekende glomerulaire filtratie snelheid:  $38 * \text{lengte (cm)} / \text{serum creatinine } (\mu\text{mol/l})$  normaal  $>$  85 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

# Aanbevelingen

## Diabetes

Het wordt aanbevolen om bij kinderen met obesitas een OGTT te verrichten om insuline resistentie en/of DM2 op te sporen. Deze test is echter belastend en daarom minder geschikt om bij alle kinderen met obesitas in te zetten. De huidige zorgstandaard adviseert screening met nuchtere glucose, waarbij aangetekend moet worden dat hiermee een deel van de kinderen met insuline resistentie en DM2 gemist wordt.

## Dyslipidemie

Het wordt aanbevolen om bij kinderen met obesitas lipiden spectrum (totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden) te bepalen. Voor de frequentie van controles wordt aanbevolen: een keer per 2 a 3 jaar bij normale uitslagen en een jaarlijkse controle in geval van aanwezigheid van dyslipidemie, stijging gewichtsgelateerde gezondheidsrisico (GGR).

## *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*

Bij kinderen met obesitas wordt het bepalen van het ALAT als eerste screening voor NAFLD geadviseerd. Bij een herhaaldelijk verhoogd ALAT > 40U/l, ondanks een lifestyle interventie, dienen andere leverziekten te worden uitgesloten en dient verdere beeldvormende diagnostiek plaats te vinden voor het aantonen en graderen van leversteatose.

## Obstructief slaap apneu syndroom (OSAS)

Bij kinderen met obesitas is screenen op OSAS in het kader van reguliere jeugdgezondheidszorg aan te bevelen door volledige anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op klachten van OSAS, zie tabel 3.4.1.

Bij kinderen met morbide obesitas (vergelijkbaar met volwassen BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) met co-morbiditeit of kinderen vergelijkbaar met volwassen BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> moeten worden gescreend op OSAS waarbij laagdrempelig een polysomnografie moet worden overwogen.

## Toegenomen middelomtrek

Het wordt aanbevolen om bij kinderen met obesitas de middelomtrek en/of taille-heup ratio te bepalen omdat indien deze verhoogd is er een extra risico is op metabool syndroom en er indirect een verhoogde kans op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bestaat.



### **Microalbuminurie**

Het wordt niet aanbevolen om (micro)albumine in de urine van kinderen met obesitas te bepalen om nierschade op te sporen.

### **Follow- up**

Het wordt aanbevolen om bij kinderen met obesitas een keer per twee a drie jaar basisdiagnostiek naar cardiovasculair risico te verrichten.

Het wordt aanbevolen om bij kinderen met morbide obesitas (vergelijkbaar met een volwassen BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>) een keer per jaar basisdiagnostiek naar cardiovasculair risico te verrichten.

Bij co-morbiditeit (bv hypertensie of gestoorde glucose tolerantie) zal de follow up afhankelijk van het type en de ernst van de co-morbiditeit plaatsvinden.

### **Diagnostiek hypertensie**

Bij ieder kind met obesitas dient een bloeddruk gemeten te worden, in rust en met de juist bloeddruk manchet.

Een hoge oscillometrisch gemeten bloeddruk dient auscultatoir gecontroleerd te worden

Er zijn onvoldoende data om het verrichten van 24-uurs bloeddrukmeting bij obese kinderen met normale bloeddruk aan te bevelen.

Het wordt aanbevolen om de bloeddruk van obese kinderen met hoog-normale bloeddruk ten minste 1 keer per jaar te herhalen.

Bij bijkomende OSAS is het aanbevolen om bij hoog-normale bloeddruk (en hoger) 24-uurs bloeddruk te meten om nachtelijke hypertensie enerzijds en ‘witte jassen hypertensie’ anderzijds uit te sluiten.

Het wordt aanbevolen om bij obese kinderen met poliklinisch vastgestelde hypertensie bijkomende, meer uitgesproken nachtelijke hypertensie enerzijds en ‘witte jassen hypertensie’ anderzijds uit te sluiten middels 24-uurs bloeddrukmeting.

Bij obese kinderen met bewezen hypertensie graad 1, zonder anamnestiche aanwijzingen voor andere oorzaken van hypertensie kan volstaan worden met een beperkt onderzoekspakket. Bij hypertensie graad 2 dient altijd uitgebreid onderzoek naar mogelijke andere oorzaken van hypertensie verricht te worden.

### Onderzoek naar andere oorzaken en gevolgen van hypertensie

Bij obese kinderen met bewezen hypertensie graad 1, zonder anamnestiche aanwijzingen voor andere oorzaken van hypertensie kan volstaan worden met een beperkt onderzoekspakket. Bij hypertensie graad 2 dient altijd uitgebreid onderzoek naar mogelijke andere oorzaken van hypertensie verricht te worden.

Onderzoek naar andere oorzaken en gevolgen van hypertensie bij obese kinderen:

Hypertensie graad 1:

pakket 1:

- bloeddruk armen en benen\*
- serum creatinine
- urine microalbuminurie / kreatinine
- echografie nieren
- echocardiografie

Hypertensie graad 2:

- pakket 1 +
- duplex niervaten en / of renogram en / of DMSA-scan
- plasma renine activiteit, aldosteron, calcium, kalium, bloedgas, albumine, TSH, T4
- overweeg angiogram, MRA en / of CT nierarteriën
- fundoscopie
- op indicatie: cortisol / HVA / VMA\*\*

\*Bij zwakke of afwezigheid van liespulsaties of een lagere bloeddruk in de benen ten opzichte van de armen dient verwijzing naar een kindercardioloog plaats te vinden voor echografische beoordeling van de aorta.

\*\*Endocriene oorzaken van hypertensie zijn relatief zeldzaam (ongeveer 3%): Cushing syndroom, hyperthyreoïdie, neuroblastoom, feochromocytoom.

- Bij afbuigende lengte uitsluiten van Cushing syndroom met 24-uurs urine cortisol of middernacht cortisol.
- Bij ernstige hypertensie, met name in zeer jonge kinderen uitsluiten van neuroblastoom met urine HVA/ VMA.
- Uitsluiten van feochromocytoom (zeldzaam!) met urine metanefrines bij positieve familie anamnese endocriene neoplasieën of bij aanvallen van hoofdpijn, zweten en tachycardie.

### Diagnostiek gevolgen van hypertensie

Het wordt aanbevolen om (micro)albumine in de urine van kinderen met hypertensie bij obesitas te meten om nierschade op te sporen

Bij elk kind met obesitas en hypertensie dient een echocardiografie verricht te worden ter evaluatie van de linker ventrikel massa, geïndexeerd naar 'lean body mass' volgens de formule: LVM/lengte.

Bij obese kinderen met graad 1 hypertensie (bloeddruk P95-P99+ 5 mmHg) wordt niet geadviseerd om fundoscopie te verrichten vanwege de lage kans op retina afwijkingen.

Bij obese kinderen met graad 2 hypertensie (bloeddruk >P99 + 5 mmHg) wordt geadviseerd om fundoscopie te verrichten te vanwege de verhoogde kans op retina afwijkingen.

### Therapie en follow-up hypertensie

Indien bij kinderen met obesitas hypertensie wordt vastgesteld lijkt in eerste instantie een gecombineerde leefstijl interventie (met dieet- zowel als bewegingscomponenten) een geschiktere therapie om de bloeddruk te verlagen dan één van deze componenten alleen.

Er kan geen advies gegeven worden welk dieet (vetarm, koolhydraatarm of eiwitrijk) het meest effectief is voor obese kinderen met hypertensie.

Er is onvoldoende onderzoek verricht naar de effecten van een zoutbeperkt dieet op hypertensie bij kinderen met obesitas om hier advies over te kunnen geven.

Een dieet rijk aan fruit, groenten met gebruik van vet arme zuivelproducten en weinig (verzadigde) vetten, cholesterol en natrium (*Dietary Approaches to Stop Hypertension* DASH dieet) lijkt veel

belovend voor kinderen met obesitas en hypertensie, het wordt aanbevolen meer (gerandomiseerd) onderzoek naar de effecten van dit dieet te verrichten.

Overweeg bij kinderen met obesitas en hypertensie bij wie door een leefstijl interventie de bloeddruk niet of onvoldoende daalt medicatie voor te schrijven. Een *angiotensine converting enzyme* remmer (ACE-remmer) of een angiotensine receptor blokker (ARB) heeft de voorkeur in verband met het gunstige bijwerkingen profiel, het effect op eventueel bestaande proteïnurie en het glucose metabolisme. Bij zwangerschap zijn ACE-remmers en ARBs gecontraïndiceerd.

### **Follow up hypertensie**

De voorkeur gaat uit om kinderen met obesitas en hypertensie door de kinderarts (zo nodig in overleg met de kindernefroloog) te laten behandelen en vervolgen.

### **Keuze leefstijlprogramma**

MEND is een goedkope en effectieve leefstijlinterventie waarbij verlies van overgewicht optreedt. Er is onvoldoende onderzoek gedaan naar het additioneel effect van deze specifieke leefstijlinterventie op het verlagen van de bloeddruk en als zodanig geniet MEND niet de voorkeur boven andere leefstijlinterventies.

# 1. Inleiding

Obesitas bij kinderen is niet alleen wereldwijd een groot probleem maar ook in Nederland neemt de prevalentie nog steeds toe.<sup>4,5</sup> In Nederland is de prevalentie van kinderen met overgewicht gestegen van 9-12% in 1997 tot 13-15% in 2009.<sup>6</sup> Overgewicht komt vaker voor bij kinderen van Turkse (32-33%) en Marokkaanse (25-29%) afkomst en bij kinderen uit gezinnen met een lage sociaal economische status.<sup>7-9</sup> Kinderen met overgewicht ontwikkelen zich vaak tot volwassenen met overgewicht of obesitas dit fenomeen heet 'tracking'.<sup>10,11</sup> Obesitas (vergelijkbaar met een BMI bij volwassenen van 30 kg/m<sup>2</sup>) is een chronische ziekte en een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten.<sup>12-15</sup> Voor afkapwaarden voor BMI naar geslacht en leeftijd van de *International Obesity Task Force* zie bijlage 1. De BMI correleert echter niet altijd goed met het percentage lichaamsvet. Voor het meten van het percentage lichaamsvet zou bio-elektrische impedantie analyse (BIA) in de toekomst toepasbaar kunnen zijn hoewel de meetfout en validiteit nog niet bevredigend zijn.<sup>16</sup> Metabool syndroom is bij volwassenen een duidelijk omschreven. Bij kinderen (vooral < 10 jaar) is geen eenduidige definitie voorhanden. In de richtlijn wordt de term metabool syndroom daarom niet gebruikt.

In tabel 1 zijn risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij kinderen met obesitas vermeld. In het Addendum voor kinderen bij de CBO-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen' wordt gesproken over verhoogd gewicht gerelateerd gezondheidsrisico. Dit risico kan licht tot extreem verhoogd zijn en is een combinatie van de mate van overgewicht en het voorkomen van risicofactoren met als doel een inschatting van de zorgbehoefte te maken.<sup>17,18</sup>

Sinds het ontstaan van de obesitasepidemie vormen kinderen met overgewicht en obesitas de grootste risicogroep voor hypertensie. De prevalentie van hypertensie onder (niet geselecteerde) schoolkinderen met normaal gewicht is 3-5%, met overgewicht 4-14% en met obesitas 11-23%.<sup>19-22</sup>

Onder (geselecteerde) obese kinderen die hiervoor in Nederland een polikliniek bezoeken heeft zelfs bijna de helft hypertensie.<sup>23</sup> Hypertensie leidt tot atherosclerose, hart- en vaatziekten en nierinsufficiëntie.<sup>24,25</sup> Hypertensie is daarom een belangrijke cardiovasculaire risico factor en 'trackt' net als obesitas ook van de kinder- naar volwassenen leeftijd.<sup>11,26</sup>

Er is geen lange termijn longitudinaal onderzoek naar de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van obesitas bij kinderen. Daarom wordt in kortlopend of cross-sectioneel onderzoek gebruik gemaakt van surrogaat markers voor cardiovasculaire morbiditeit, bijvoorbeeld intima media dikte.

Tabel 1. Risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij kinderen met obesitas.

Insuline resistentie / diabetes mellitus
Dyslipidemie
Hypertensie
'Non-alcoholic fatty liver disease'
Obstructief slaap apneu syndroom
Microalbuminurie
Toegenomen middelomtrek
Positieve familie anamnese voor diabetes, hart- en vaatziekten, dyslipidemie, hypertensie of obesitas
Roken
Lichamelijke inactiviteit

Van de kinderen die voor obesitas een speciale polikliniek bezoeken heeft 30-92% één of meer cardiovasculaire risicofactoren.<sup>23,27</sup> De sterke spreiding is afhankelijk van de onderzochte populatie kinderen en de gebruikte normaalwaarden. Insuline resistentie werd bij 60% gezien terwijl 18% van de kinderen een verhoogd nuchter serum glucose had. Ook een stoornis in het lipidenprofiel werd regelmatig vastgesteld: 57% had een laag HDL-cholesterol, 6% hoog totaal cholesterol, 5% hoog LDL-cholesterol en 24% verhoogde triglyceriden.<sup>23</sup> In ander Nederlands onderzoek onder kinderen met morbide obesitas werd bij 67% van de kinderen cardiovasculaire risicofactoren gevonden: 56% had hypertensie, 14% verhoogd serum glucose, 0,7% type 2 diabetes en 54% een laag HDL-cholesterol.<sup>27</sup> Opvallend was dat zelfs al 62% van de kinderen  $\leq 12$  jaar met morbide obesitas één of meer cardiovasculaire risicofactoren had.<sup>27</sup> Onder obese kinderen van verschillende etniciteit in Nederland werd ook een verschil in prevalentie van cardiovasculaire risicofactoren gevonden: 53% van de kinderen van Turkse afkomst, 40% van de kinderen van Nederlandse afkomst en 30% van de kinderen van Marokkaanse afkomst had ten minste één cardiovasculaire risicofactor.<sup>28</sup>

Er is op dit moment een grote variatie in de diagnostiek en behandeling van obesitas door kinderartsen in Nederland.<sup>29</sup> Uniformiteit in diagnostiek en behandeling is nodig om betrouwbaar comorbiditeit vast te stellen en effectiviteit van behandelprogramma's te kunnen onderzoeken. In de toekomst komen er mogelijk nieuwe behandelopties voor kinderen met obesitas. Het is van belang hier goed op voorbereid te zijn. Welke kinderen moeten door de jeugdgezondheidszorg en huisarts naar de kinderarts verwezen worden? Bij welke kinderen moeten we extra diagnostiek verrichten? Er is ook een ethisch aspect: een kind kan zelf niet bepalen wat voor hem/haar van belang is. Bovendien kan diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij obesitas - zeker als deze afwijkend zijn -

motiverend werken om het gewicht aan te pakken. Een richtlijn voor de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren is een volgende belangrijke stap maar valt (met uitzondering van de behandeling van hypertensie) niet binnen het bestek van deze richtlijn. Het “addendum dyslipidemie” behorend bij de multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement wordt momenteel ontwikkeld. Hierin zullen ook aanbevelingen voor (erfelijke) dyslipidemie bij kinderen worden opgenomen. Een LDL > 3,5 mmol/l verdient nadere diagnostiek naar familiale hypercholesterolemie

30

Een “Multidisciplinaire richtlijn voor basisdiagnostiek cardiovasculair risicomanagement bij kinderen met obesitas” voor kinderartsen, kinderendocrinologen, kindernefrologen en kindercardiologen in ketenzorg met jeugdartsen en huisartsen kan door een uniform *evidence-based* beleid door secundaire preventie grote winst voor het kind met obesitas betekenen en leiden tot kosteneffectievere zorg.

## **2. Richtlijnontwikkeling**

### **2.1 Doelstelling**

Het doel is een richtlijn voor basisdiagnostiek van het cardiovasculair risico voor kinderen met obesitas met speciale aandacht voor diagnostiek en behandeling van hypertensie voor kinderartsen, kinderendocrinologen, kindernefrologen en kindercardiologen in ketenzorg met jeugdartsen en huisartsen te ontwikkelen.

### **2.2 Werkwijze**

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is een multidisciplinaire projectgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle specialismen die met diagnostiek van cardiovasculair risico bij kinderen met obesitas en de behandeling van hypertensie betrokken zijn. De projectgroep leden zijn door de beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname aan de werkgroep. De projectgroep leden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de integrale tekst van de richtlijn. Daarnaast is een klankbordgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van belanghebbende beroepsgroepen en de patiëntenvereniging.

Eerst is in 2014 een knelpuntenanalyse verricht om de huidige werkwijze rondom diagnostiek van cardiovasculair risico bij kinderen met obesitas en de behandeling van hypertensie te inventariseren. Aan de hand hiervan zijn uitgangsvragen opgesteld, zie 2.4 Uitgangsvragen. Voor het beantwoorden van de uitgangsvragen is in de literatuur systematisch gezocht naar relevant onderzoek, zie 2.5 Wetenschappelijke onderbouwing. De hieruit voortvloeiende conclusies en aanbevelingen vormen de

basis van de richtlijn. Er is steeds gezocht naar wetenschappelijk bewijs in kinderen. Als het er niet was is waar toepasbaar gezocht naar bewijs in volwassenen. Indien gebruik wordt gemaakt van onderzoek bij volwassenen wordt dit expliciet vermeld.

## **2.3 Knelpuntenanalyse**

*Inleiding* Obesitas bij kinderen is een belangrijke risicofactor voor hart - en vaatziekten. Er is echter geen consensus over hoe en welke kinderen profijt hebben van onderzoek naar cardiovasculaire risicofactoren.

*Doel* Inzicht krijgen in hoe vaak huisartsen en kinderartsen bij kinderen met obesitas diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren verrichten en eventuele knelpunten en kansen voor verbetering te onderzoeken.

*Methoden* In maart-juli 2014 is een online enquête onder huisartsen (n=362), kinderartsen (n=101) en kinder nefrologen (n=60) gehouden naar het verrichten van diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas. Daarbij werd gevraagd waar knelpunten worden ervaren en naar suggesties voor verbetering.

*Resultaten* In vergelijking met kinderartsen verrichten huisartsen beduidend minder vaak diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas (kinderartsen “altijd” 29/53 (55%); “soms” 21/53 (40%) versus huisartsen “altijd” 4/43 (9%); “soms” 16/43 (37%)). Een belangrijk knelpunt zowel voor huisartsen als kinderartsen is dat obesitas bij kinderen een gevoelig onderwerp is met slechte therapietrouw en teleurstellende behandelresultaten. Een ander veel genoemd knelpunt is dat huisartsen en algemeen kinderartsen weinig of geen ervaring hebben met het diagnosticeren en behandelen van hypertensie bij kinderen met obesitas.

*Conclusie* Obesitas bij kinderen blijft een moeilijk bespreekbaar probleem. Het is belangrijk om afstemming van zorg te krijgen. Een richtlijn voor kinderartsen in samenwerking met jeugdartsen en huisartsen zal kunnen zorgen voor meer uniformiteit, goede ketenzorg en een duidelijke taakverdeling tussen alle betrokken disciplines. Voor een uitvoerig verslag van de knelpuntenanalyse zie bijlage 2.

## **2.4 Uitgangsvragen**

Voor het ontwikkelen van de richtlijn zijn onderstaande uitgangsvragen geformuleerd. Deze uitgangsvragen zijn een zo goed mogelijke weergave van de belangrijkste knelpunten bij de diagnostiek van cardiovasculair risico bij kinderen met obesitas en de behandeling van hypertensie.



#### **2.4.1. Risicofactoren cardiovasculaire morbiditeit/mortaliteit**

- Hoe kan (het risico op) diabetes bij kinderen met obesitas het beste worden gediagnosticeerd?
- Welke cardiovasculaire risicofactoren binnen het lipiden profiel bij kinderen met obesitas voorspellen toekomstige morbiditeit?
- Hoe kan leversteatose (leververvetting) bij kinderen met obesitas het beste worden gediagnosticeerd?
- Hoe kan obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) bij kinderen met obesitas het beste worden gediagnosticeerd?
- Is afwijkende middelomtrek bij kinderen met obesitas een risicofactor voor cardiovasculaire ziekte/mortaliteit?
- Wat is het ideale tijdsinterval om diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas te verrichten?

#### **2.4.2. Hypertensie**

- Hoe kan hypertensie bij kinderen met obesitas het beste worden gediagnosticeerd?
- Hoe uitgebreid moet de diagnostiek zijn om andere oorzaken (bijvoorbeeld nierziekte, endocriene aandoening of coarctatio aortae) uit te sluiten?
- Hoe uitgebreid moet de diagnostiek zijn om gevolgen van hypertensie bij kinderen met obesitas (microalbuminurie, linker ventrikelhypertrofie, retina afwijkingen) uit te sluiten?
- Wanneer is bij kinderen met obesitas en hypertensie een leefstijlverandering te prefereren boven het gebruik van antihypertensiva om de bloeddruk te normaliseren?
- Is bij kinderen met obesitas en hypertensie een leefstijlverandering door MEND/LEFF te prefereren boven een andere vorm van leefstijlverandering en waarom?
- Als leefstijlaanpak onvoldoende effectief is, na hoe lang en welke medicamenteuze therapie heeft dan de voorkeur?
- Wie, en op welke wijze, draagt de zorg voor de follow-up van kinderen met hypertensie bij obesitas?

## 2.5 Wetenschappelijke onderbouwing

Voor het systematisch literatuuronderzoek is gezocht in de databases *Medline*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*. Zoektermen met betrekking tot kinderen met obesitas, leefstijlinterventies, antihypertensiva en bloeddruk zijn gebruikt, aangevuld met zoekfilters voor systematische reviews of RCTs. Tot slot is de search beperkt tot publicaties vanaf 1995 tot 1-2-2015 en in de taal Engels, Duits en Nederlands. Gedetailleerd overzicht van de gehanteerde zoekstrategieën is opgenomen in bijlage 6.

De literatuur is samengevat en vervolgens is een conclusie geformuleerd waarbij de kwaliteit van het bewijs is aangegeven. De kwaliteit van het bewijs werd beoordeeld met behulp van GRADE.<sup>31</sup> GRADE is een methode die per uitkomstmaat een gradering aan de kwaliteit van het bewijs toekent op basis van vertrouwen in de schatting van het effect op basis van de indeling in tabel 2.5.1 en 2.5.2. Naast het risico op vertekening door tekortkomingen in methodologie wordt hierbij gekeken naar aspecten als imprecisie, inconsistentie, *indirectness* en publicatiebias.

De GRADE systematiek is goed uitgewerkt en breed geaccepteerd voor therapeutische vraagstukken. Voor het beoordelen van *risk of bias* zijn methodologische aspecten als *allocation concealment*, blinding, volledigheid follow up en *intention to treat* analyse van belang.<sup>32</sup> Waar mogelijk is gebruik gemaakt van gepoolde data. Systematische reviews werden beoordeeld op kwaliteit met behulp van de AMSTAR-criteria<sup>33</sup>.

Voor diagnostische vraagstukken is de GRADE methodologie nog in ontwikkeling. Bij het beoordelen van de literatuur is *risk of bias* beoordeeld aan de hand van de QUADAS checklist (selectie van patiënten, valide referentietest, onafhankelijke (blinde) beoordeling van indextest en referentietest, referentietest bij iedereen uitgevoerd).<sup>34</sup> Gegevens met betrekking tot sensitiviteit en specificiteit zijn waar mogelijk omgerekend naar het aantal terecht positieven, fout positieven, terecht negatieven en fout negatieven. De consequenties van elk van deze uitkomsten zijn globaal, kwalitatief beschreven.<sup>34</sup>

Voor prognostische vraagstukken is de GRADE methodologie nog niet beschikbaar. Studies zijn alleen beoordeeld op *risk of bias*. Bij het beoordelen van de literatuur is gebruik gemaakt van de *QUIPS Risk of Bias Assessment Instrument for Prognostic Factor Studies*. Deze controlelijst omvat onderdelen als *study participation*, *study attrition*, *prognostic factor measurement*, *outcome measurement*, *study confounding*.<sup>35</sup> Voor de leesbaarheid van de richtlijn hebben we de *risk of bias* omgezet in kwaliteit van bewijs. Bij een lage *risk of bias* noteren we een hoge kwaliteit van bewijs en omgekeerd.

Tabel 2.5.1 Indeling van de kwaliteit van het bewijs volgens GRADE

<b>hoog</b>	Er is veel vertrouwen dat het werkelijke effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect.
-------------	---

<b>matig</b>	Er is matig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
<b>laag</b>	Er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
<b>zeer laag</b>	Er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.

Tabel 2.5.2 De kwaliteit van het bewijs wordt bepaald op basis van de volgende criteria

<b>Type bewijs</b>	<i>Randomised Controlled Trial</i> start in de categorie ‘hoog’. Observationele studie start in de categorie ‘laag’. Alle overige studietypen starten in de categorie ‘zeer laag’.	
<b>‘Downgraden’</b>	<i>Risk of bias</i>	- 1 Serieus - 2 Zeer serieus
	Inconsistentie	- 1 Serieus - 2 Zeer serieus
	Indirectheid	- 1 Serieus - 2 Zeer serieus
	Imprecisie	- 1 Serieus - 2 Zeer serieus
	Publicatiebias	- 1 Waarschijnlijk - 2 Zeer waarschijnlijk
	<b>‘Upgraden’</b>	Groot effect
Dosis response relatie		+ 1 Bewijs voor gradiënt
Alle plausibele <i>confounding</i>		+ 1 Zou een effect kunnen reduceren + 1 Zou een tegengesteld effect kunnen suggereren terwijl de resultaten geen effect laten zien

Voor het formuleren van een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiënten voorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische aspecten.<sup>36</sup> Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder ‘overige overwegingen’. In de overige overwegingen spelen ook de ervaring en de mening van de werkgroepleden een rol. De ‘aanbeveling’ is het resultaat van de integratie van het beschikbare bewijs met de weergegeven overige overwegingen.

## 3. Basisdiagnostiek cardiovasculair risicomanagement

### 3.1 Diabetes

#### Inleiding

Obesitas is een risico factor voor het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 (DM2). De hoogte van het risico wordt doorgaans bepaald door het voorkomen van diabetes mellitus in de familie, bepaalde lichamelijke symptomen en afwijkingen in de orale glucose tolerantie test (OGTT)

De gouden standaard voor vaststellen of uitsluiten van DM2 in de praktijk is OGTT. Deze test is echter is erg belastend en niet geschikt om in te zetten bij alle kinderen met een verhoogd risico, d.w.z. alle kinderen met obesitas. Mogelijk alternatieve testen zijn het bepalen van nuchter bloed of plasma glucose, niet-nuchter glucose, HbA1c of HOMA (*homeostatic model assessment*: nuchter plasma insuline (mU/l) x nuchter plasma glucose (mmo/l) / 22,5). Het beoogd gebruik van de test is als triage, waarbij bij kinderen met positieve testuitslag in aanmerking komen voor vervolgonderzoek. In een recente literatuurstudie gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Kindergeneeskunde, bleek op dat moment nog geen eenduidige conclusie te trekken.<sup>37, 38</sup>

#### Vraagstelling

Hoe kan (het risico op) diabetes bij kinderen met overgewicht het beste worden gediagnosticeerd?

P: Kinderen met overgewicht inclusief obesitas, 0-18 jaar

I: Nuchter glucose/niet-nuchter glucose/HbA1c/HOMA (insuline resistentie)

C: Gouden standaard: iv-GTT of OGTT

O: Primaire uitkomst: diabetes type 2 (DM2) /dan wel gestoorde glucose tolerantie (IGT)

Secundaire uitkomst: cardiovasculaire risicofactoren, incidenten en mortaliteit

#### Methode

Er is systematisch gezocht naar studies in de databases *Medline*, en *Cochrane Database of Systematic Reviews*. De gehanteerde zoektermen zijn beschreven in bijlage 6. Zoekstrategie literatuur.

Het literatuuronderzoek leverde 206 abstracts op. Op basis van titel en abstract zijn 22 potentieel relevante artikelen bestudeerd. Van de 22 artikelen werden 6 artikelen geïncludeerd en beoordeeld. De overige 16 artikelen waren niet bruikbaar voor beantwoording van de vraag (15 studies) of de gerapporteerde resultaten konden niet gebruikt worden om sensitiviteit, specificiteit en gerelateerde uitkomstmaten te berekenen (1 studie).

*Klinisch relevante uitkomstmaten.*

De GRADE methodologie voor diagnostische vraagstukken is nog in ontwikkeling. De resultaten zijn per studie gerapporteerd en beoordeeld. Conform de huidige stand van zaken met betrekking tot GRADE diagnostiek worden studie uitkomsten omgerekend naar patiënt relevante uitkomsten. De uitkomsten van onderzoek naar de accuratesse van een diagnostische test wordt veelal uitgedrukt in sensitiviteit en specificiteit. De relevantie van deze uitkomsten is echter vanuit klinisch perspectief en patiënten perspectief gering. Idealiter worden studies geïnccludeerd waarin verschillende diagnostische strategieën met elkaar worden vergeleken op uitkomsten als morbiditeit en mortaliteit op termijn. Dergelijke studies zijn echter zeldzaam. Bij het uitvoeren van een diagnostische test zijn 4 uitkomsten mogelijk: terecht positief (TP), fout positief (FP), terecht negatief (TN), fout negatief (FN). De gevolgen voor de patiënt voor elk van deze uitkomsten zijn:

- TP: ernst van het cardiometabole risico bij obesitas inclusief DM2/IGT is hoger en verlies van overgewicht is nog noodzakelijker geworden. Tijdig verlies van overgewicht kan de patiënt genezen van DM2. Indien gewichtsverlies niet succesvol is of DM2 blijft bestaan/IGT ontwikkeld zich tot DM2 dan kan tijdige behandeling met anti-diabetische middelen en/of insuline worden gestart om metabole ontregeling met ernstige complicaties daarbij te voorkomen
- FP: patiënt krijgt ten onrechte een infuus en functietest op de dagbehandeling met alle belasting van dien, inclusief onterechte zorg over zijn/haar gezondheid
- TN: intensieve therapie om verlies van overgewicht te krijgen/ medicatie toedienen is nu niet nodig en er is tijd om een geleidelijke en daardoor vaak duurzamer traject voor leefstijlverandering te volgen
- FN: het missen van de diagnose DM2 kan tot levensbedreigende metabole ontregeling aanleiding geven. Het missen van de diagnose IGT voorkomt ten onrechte een intensivering van de behandeling van het overgewicht/leefstijl

Voor het screenen op type 2 diabetes bij kinderen met overgewicht is een laag FN het meest van belang aangezien bij een onterechte diagnose DM2 verbetering van leefstijl met gewenst verlies van overgewicht de eerste stap is en wezenlijk niet sterk afwijkt van het leefstijl advies dat voor obesitas ook zou worden gegeven. Gezien de kans op ernstige metabole ontregeling bij een onterecht verworpen diagnose DM2, hoort daar het focus van screening op te liggen.

Op basis van de gerapporteerde resultaten zijn 2x2 tabellen geconstrueerd en zijn vervolgens TP, FP, TN, FN per test berekend.

### **Wetenschappelijke onderbouwing**

De 6 geïnccludeerde studies zijn kort samengevat in bijlage 7. Evidentie tabellen. In twee studies is DM2 als uitkomst gehanteerd en in 4 studies IGT. Onderzochte indextesten voor screenen op DM2

zijn HbA1c (2 studies), nuchter bloedglucose (1 studie), nuchter serum insuline (1 studie) en HOMA (1 studie). Onderzochte indextesten voor screenen op IGT zijn HbA1c, nuchter bloed glucose, nuchter plasma glucose, nuchter serum insuline, HOMA, nuchter pro-insuline, QUICKI (*Quantitative insulin sensitivity check index*), CISI (*Composite whole body insulin sensitivity index*) en insulino gene index (elke parameter in 1 studie).

## DM2

In studie van Shah et al. zijn 3 testen om te screenen op DM2 direct met elkaar vergeleken: HbA1c, nuchter bloedglucose en HOMA. In deze studie scoorde nuchter bloedglucose (sensitiviteit = 0.889 [95%BI 0.565 - 0.98]; specificiteit = 0.93 [95%BI 0.903 - 0.95]) beter dan (of minimaal gelijk aan) HbA1c of HOMA.<sup>39</sup> In studie van Nowicka et al. is alleen HbA1c voor screening op DM2 onderzocht, waarbij lagere waarden voor sensitiviteit én specificiteit zijn gevonden dan in studie van Shah et al.<sup>39,</sup>

40

Uitgaande van een prevalentie van DM2 van 2% en het hanteren van nuchter bloedglucose als screeningstest is naar schatting het aantal TP 18 per 1000, FP 69 per 1000, TN 911 per 1000, FN 2 per 1000.<sup>39</sup> Bij een prevalentie van 2% en het gebruiken van HbA1c als screeningstest is naar schatting het aantal FP 147 tot 216 tot per 1000 het aantal FN 2 tot 6 per 1000.

Tabel 3.1.1. Samenvatting karakteristieken van diagnostische testen voor screening op DM2<sup>39, 40</sup>

Test	Sens	Spec	Kans op IGT bij positieve testuitslag (%)	FP (aantal per 1000)	FN (aantal per 1000)
<i>Prevalentie</i>			2%	2%	2%
HbA1c (>5,8%)	0.68	0.78	6	216	6
HbA1c (>5,7%)	0.889	0.85	11	147	2
HOMA (≥ 3,4)	0.667	0.699	4	295	7
Nuchter plasma glucose (≥ 5,8 mmol/l)	0.889	0.93	21	69	2

*Sens*=sensitiviteit; *spec* = specificiteit; *IGT* gestoorde glucose tolerantie; *HOMA* homeostatic model assessment; *TP* terecht positief, *FP* fout positief, *TN* terecht negatief, *FN* fout negatief; ( ) referentie waarde

### IGT

In de vier studies met betrekking tot IGT zijn diverse testen onderzocht.<sup>41-44</sup> De resultaten uitgedrukt in sensitiviteit, specificiteit, FN en FP zijn kort samengevat in onderstaande tabel. Bij de berekeningen is een range van mogelijke prevalentie van IGT gehanteerd van 7 tot 25% (gebaseerd op prevalenties in geïncludeerde studies).<sup>41-44</sup>

Tabel 3.1.2. Samenvatting karakteristieken van diagnostische testen voor screening op IGT<sup>41-44</sup>

Test	Sens	Spec	Kans op IGT bij positieve testuitslag (%)		FP (aantal per 1000)		FN (aantal per 1000)	
			7%	25%	7%	25%	7%	25%
<i>Prevalentie</i>			7%	25%	7%	25%	7%	25%
HbA1c	0.256	0.898	16	46	95	76	52	186
Nuchter plasma glucose	0.77	0.58	12	38	391	315	16	57
Nuchter bloed glucose	0.607	1.0	100	100	0	0	28	98
Nuchter serum insuline	0.71	0.59	12	37	381	307	20	72
HOMA	0.71	0.66	14	41	316	255	20	72
Nuchter pro-insuline	0.828	0.452	10	33	510	411	12	43
QUICKI	0.714	0.556	11	35	413	333	20	71
CISI	0.893	0.438	11	35	523	421	7	27
Insulinogene index	0.75	0.072	6	21	863	696	17	62

*Sens*=sensitiviteit; *spec* = specificiteit; *IGT* gestoorde glucose tolerantie; *TP* terecht positief; *FP* fout positief; *TN* terecht negatief; *FN* fout negatief; *HOMA* homeostatic model assessment; *QUICKI* Quantitative insuline sensitivity check index; *CISI* Composite whole body insulin sensitivity index

## GRADE

Alle studies zijn met één punt afgewaardeerd voor *risk of bias*. In geen van de studies is beschreven of de resultaten van de referentietest (OGTT) en de onderzochte indextesten geblindeerd en onafhankelijk van elkaar zijn geïnterpreteerd. Vaak zijn de optimale afkapwaarden voor de indextest berekend in de studie en niet vooraf vastgesteld. In alle studies is OGTT bepaling gehanteerd als gouden standaard. In 4 studies is een groep samengesteld van een serie van opeenvolgende patiënten die zijn verwezen naar een kliniek en voldeden aan gestelde criteria. In alle studies is de referentietest bij alle kinderen uitgevoerd (dus onafhankelijk van de uitkomst van een van de indextesten). De gehanteerde definities en afkapwaarden voor zowel de uitkomsten (DM2 of IGT) als de indextesten variëren tussen studies wat vergelijkbaarheid bemoeilijkt. Alleen HbA1c voor DM2 is in meer dan één studie onderzocht, waardoor *inconsistency* meestal niet van toepassing is. Geen afwaardering voor *indirectness* en *imprecision*. Tot slot is voor diagnostische studies momenteel nog geen hulpmiddel om te beoordelen of er eventueel sprake is van publicatie bias.

## Conclusies

### Kwaliteit van bewijs

matig	Het is aannemelijk dat bij een prevalentie van DM2 van 2% en het hanteren van nuchter bloedglucose als screeningstest voor DM2 de kans op DM2 bij een positieve test 21% is. Het aantal kinderen met een fout positieve testuitslag naar schatting 69 per 1000 en het aantal kinderen met een fout negatieve testuitslag 2 per 1000 is.  <i>Shah 2009</i>
matig	Het is aannemelijk dat bij een prevalentie van DM2 van 2% en het hanteren van HbA1c als screeningstest voor DM2 de kans op DM2 bij een positieve test 6 tot 11 % is. Het aantal kinderen met een fout positieve testuitslag naar schatting 147 tot 216 per 1000 en het aantal kinderen met een fout negatieve testuitslag 2 tot 6 per 1000 is.  <i>Shah 2009, Nowicka 2011</i>
matig	Het is aannemelijk dat het hanteren van nuchter bloedglucose als screeningstest voor IGT de kans op IGT bij een positieve testuitslag 100% is. Bij een prevalentie van IGT van 7%, respectievelijk 25%, is het aantal kinderen met een fout positieve testuitslag naar schatting 0 per 1000 en het aantal kinderen met een fout negatieve testuitslag 28 tot



	<p>98 per 1000.</p> <p><i>Maffeis 2010</i></p>
--	--

matig	<p>Het is aannemelijk dat bij een prevalentie van IGT van 7%, respectievelijk 25%, en het hanteren van HbA1c als screeningstest voor IGT de kans op IGT bij een positieve test 16, respectievelijk 46% is. Het aantal kinderen met een fout positieve testuitslag naar schatting 76 tot 95 per 1000 is en het aantal kinderen met een fout negatieve testuitslag 52 tot 186 per 1000.</p> <p><i>Toledo-Corral 2012</i></p>
-------	--

matig	<p>Het is aannemelijk dat parameters als nuchter serum insuline, HOMA, nuchter pro-insuline, QUICKI, CISI en insulinogene index slechter presteren vergeleken met de gouden standaard OGTT als diagnostische test voor IGT bij kinderen met obesitas, afgemeten aan de achterafkans op IGT en het aantal kinderen met een fout negatieve testuitslag.</p> <p><i>Maffeis 2010, Von Berghes 2011, Velasquez 2008</i></p>
-------	--

### **Overige overwegingen:**

De onderzochte weinig belastende testen (nuchter glucose, HbA1c en HOMA) om DM2 op te sporen zijn onvoldoende betrouwbaar. Voor alle testen geldt dat zij vrij veel fout negatieve testuitslagen laten zien waardoor kinderen onterecht als niet-ziek worden ingedeeld en verder onderzoek wordt gestaakt. De onderzochte testen zijn dus niet geschikt als voorselectie zoals in inleiding is aangegeven. Bovendien is in alle bovenstaande studies de OGTT als gouden standaard gebruikt, terwijl de reproduceerbaarheid ter discussie wordt gesteld. Bij volwassenen is de gouden standaard de intraveneuze glucose tolerantie test (IVGTT), echter dit wordt bij kinderen zelden gebruikt gezien het invasieve karakter. Mede hierdoor is het zinvol om ook praktische argumenten als huidige beschikbaarheid in de huisartspraktijk of toekomstige mogelijkheden binnen de Jeugdgezondheidszorg voor verdere screening mee te nemen in de keuze voor een test als voorselectie voor verder onderzoek naar DM2.

NB

Nadat de huidige analyse tot stand was gekomen werd één studie gepubliceerd waarin de OGTT, HbA1c en nuchter glucose waarden met elkaar werden vergeleken in een grote groep kinderen met overgewicht en verschillende mate van verstoring van het glucose metabolisme, waarbij de glucose spiegels in een periode van minimaal 48 uur met een subcutane glucosesensor werden bepaald.<sup>45</sup>

Hieruit bleek dat de 2-uurs waarde in de OGTT en de HbA1c waarde even goed waren in het opsporen van dysglycemie in deze groep kinderen. Het HbA1c had de beste correlatie met de gemiddelde glucose waarden en de 2-uurs waarde van de OGTT kwam het beste overeen met de hoogste glucose waarden, waaronder ook de afkapwaarden volgens de Internationale Diabetes Federatie, te weten 7.8 en 11.1 mmol/l.<sup>45</sup> Deze resultaten lijken in lijn met de huidige aanbevelingen van de zorgstandaard Obesitas en het “Addendum CBO-richtlijn Obesitas voor kinderen” waarbij een verhoogde nuchtere plasma glucose ( $\geq 5,6$  mmol/l) een reden is voor nader onderzoek om te kijken of er werkelijk sprake is van DM2 of een verhoogd risico daarop.<sup>17, 18</sup> Echter, bovengenoemde resultaten zijn nog niet gereproduceerd.

De wijze waarop DM2 wordt vastgesteld is door middel van een OGTT. Ook bij andere relevante aanwijzingen in de diagnostiek, dient nader onderzoek plaats te vinden.

### **Aanbevelingen**

Het wordt aanbevolen om bij kinderen met obesitas een OGTT te verrichten om insuline resistentie en/of DM2 op te sporen. Deze test is echter belastend en daarom minder geschikt om bij alle kinderen met obesitas in te zetten. De huidige zorgstandaard adviseert screening met nuchtere glucose, waarbij aangetekend moet worden dat hiermee een deel van de kinderen met IGT en DM2 gemist wordt.

## 3.2 Dyslipidemie

### Inleiding

Bij volwassenen is bekend dat dyslipidemie leidt tot cardiovasculair risico en incidenten. Verdikte slagaderwand (*intima media thickness* (IMT)) is een voorspeller voor hart en vaatziekten.<sup>46</sup> Naast veroudering, toegenomen lichaams- of buik-vet, hypertensie, gestoorde glucose tolerantie en insuline resistentie is dyslipidemie bij volwassenen een voorspeller voor hart en vaatziekten.<sup>47, 48</sup> Behandeling van dyslipidemie leidt tot vermindering van hart- en vaatziekten.<sup>49</sup>

Dyslipidemie is een verzamelnaam voor verschillende lipiden afwijkingen: verhoogd lage dichtheid lipoproteïne (LDL), verlaagd hoge dichtheid lipoproteïne (HDL), verhoogd triglyceriden (TG), verlaagd Apolipoproteïne A ((ApoA), onderdeel van HDL), verhoogd Apolipoproteïne B ((ApoB), onderdeel van LDL).

Het is de vraag of voor kinderen dezelfde risicofactoren voor hart- en vaatziekten gelden als voor volwassenen. Met name in de groep kinderen met overgewicht en obesitas worden dyslipidemiën in een hogere frequentie gezien. Over screening en behandeling van dyslipidemie in kinderen met overgewicht en obesitas is nog veel onduidelijk. Dit wordt onder andere veroorzaakt doordat lange termijn studies van grote cohorten nodig zijn om nut en noodzaak vast te stellen. Voor kinderen onder de 18 jaar dient bij een LDL concentratie > 3,5 mmol/l gedacht te worden aan het mogelijk bestaan van familiale hypercholesterolemie (NHG standaard, medegebaseerd op de richtlijn van de European Atherosclerosis Society en de International FH Foundation).<sup>30, 30, 50</sup>

### Vraagstelling

Welk lipidenprofiel bij kinderen met obesitas voorspellen toekomstige cardiovasculaire morbiditeit?

P: Kinderen met overgewicht inclusief obesitas, 0-18 jaar

I: Afwijkend lipidenprofiel (laag HDL, hoog LDL, triglyceriden, dyslipidemiën)

C: Normaal lipidenprofiel

O: Primaire uitkomst: atherosclerose

Secundaire uitkomst: cardiovasculaire risicofactoren, incidenten en mortaliteit

### Methode

Voor het systematisch literatuuronderzoek is allereerst gezocht naar relevante artikelen met betrekking tot dyslipidemie (zoektermen: cholesterol, hoge dichtheid lipoproteïnen (HDL), lage dichtheid lipoproteïne (LDL), triglyceriden) in de populatie kinderen met overgewicht of obesitas en de relatie met cardiovasculaire risicofactoren (zoektermen hypertensie, *intima media thickness* (IMT),

*cardiovascular disease* (CVD) op volwassen leeftijd. Hierbij is gezocht naar systematische reviews in Cochrane Database of Systematic Reviews en Database of Abstracts of Reviews of Effects. Tevens is gezocht naar cohortstudies in Medline. Dit leverde geen relevante artikelen op. Vervolgens is de zoekstrategie verbreed naar kinderen (met of zonder obesitas). In Medline leverde het literatuuronderzoek 214 abstracts op. Op basis van titel en abstract zijn 22 potentieel relevante artikelen geïncludeerd en fulltext bestudeerd. Van de 22 beschikbare artikelen, zijn 9 alsnog geëxcludeerd omdat ze niet relevant waren voor beantwoording van de uitgangsvraag. Eén studie is geëxcludeerd ivm overlap met een andere, recentere, publicatie. Eén studie is geëxcludeerd omdat het een samenvatting betreft van de resultaten van een cohort waarvan al drie oorspronkelijke studies waren geïncludeerd (Young Finns Study).

Voor prognostische vraagstukken is de GRADE methodologie nog niet beschikbaar, zie 2.5 Wetenschappelijke onderbouwing. Bij het beoordelen van de literatuur is gebruik gemaakt van de QUIPS Risk of Bias Assessment Instrument for Prognostic Factor Studies. Deze checklist omvat items als *study participation*, *study Attrition*, *prognostic factor measurement*, *outcome measurement en confounding*.<sup>35</sup>

### **Korte beschrijving studies**

De 11 geïncludeerde studies omvatten cohortstudies waaronder de Cardiovascular Risk in Young Finns Study (3 artikelen), The Princeton – LRC follow up study, The Bogalusa Heart Study (3 artikelen), The Muscatine Study, The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Een korte beschrijving van de cohorten volgt hieronder.

The Cardiovascular Risk in **Young Finns Study** beschrijft een cohort van 3596 kinderen samengesteld in 1980 in Finland. Bij aanvang hadden de kinderen de leeftijden van 3,6,9,12,15 en 18 jaar. In 2001 en 2002 zijn de kinderen opnieuw onderzocht en is de dikte van de slagaderwand (carotis IMT) gemeten (21-jarige follow up, waarin 283 (63.5%) van de kinderen participeerden). Drie studies zijn geïncludeerd die rapporteren over deze meting na 21 jaar. Raitakari et al. (2003) rapporteert over relaties tussen waarden van lipoproteïnen (TC, LDL, HDL, TG) op kinderleeftijd en de dikte van slagaderwand.<sup>51</sup> Juonala et al. (2008A) rapporteren over de relatie tussen dyslipide fenotypes (gebaseerd op LDL al dan in combinatie met TG en HDL) en dikte van slagaderwand.<sup>52</sup> Juonala et al. (2008B) rapporteren over de relatie tussen apolipoproteïnen (A en B) en dikte van slagaderwand.<sup>53</sup>

De **Princeton follow up study** is een follow up van een eerdere studie, de Lipid Research Clinics (LRC). In de LRC (uitgevoerd tussen 1973 en 1978) zijn bij 909 schoolkinderen (groep 1- klas 6), gemiddelde leeftijd 12.3 jaar) metingen verricht van o.a. lipiden, bloedglucose, BMI. The Princeton Follow up (PFS) had als doel veranderingen in risicofactoren vast te stellen. Morrison et al. rapporteren over risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen.<sup>54</sup> Hierbij is gebruik gemaakt van follow up data, gemeten 22-30 jaar na initiële meting (in 1999-2003).

In de **Bogalusa Heart Study**, een follow up studie vanaf 1973, zijn kinderen uit de algemene bevolking van Louisiana, Verenigde Staten, in de leeftijd van 4 en 17 jaar elke 3 a 4 jaar onderzocht. De populatie bestond voor ongeveer 70% uit blanke en 30% uit zwarte kinderen. In de periode van 1995 tot 1996 zijn bij 516 jongvolwassenen van 20-38 jaar metingen van de halsslagader verricht. Li et al. (2003) rapporteert over de mogelijke relatie tussen cardiovasculaire risicofactoren op kinderleeftijd en de dikte van de halsslagader als zij de leeftijd van jongvolwassenen hebben bereikt. Risicofactoren omvatten bloeddruk, LDL, HDL en TG. In 2007 rapporteerden Li et al. over eventuele verschillen tussen geslacht en ras (blank, zwart) in de relatie tussen risicofactoren op kinderleeftijd (waaronder HDL, LDL, TG) en de dikte van de slagaderwand op volwassen leeftijd.<sup>55</sup> Frontini et al. Rapporteren in 2008 over de relatie tussen cholesterol op kinderleeftijd uitgedrukt in diverse waarden (non-HDL, LDL, TC/HDL, Apo B, ApoB / ApoA) en een verdikte slagaderwand (a. carotis) op volwassen leeftijd.<sup>56</sup>

De **Muscatine Study** is een cohort studie uitgevoerd in de plaats Muscatine, Iowa, Verenigde Staten, waarin tussen 1971 en 1981 14066 schoolkinderen in de leeftijd van 8-18 jaar tweejaarlijks zijn onderzocht. Davis et al. beschrijven de resultaten van een follow up meting in de periode tussen 1996 en 1999, waarbij het cohort de leeftijd van 33 tot 42 jaar heeft bereikt.<sup>57</sup> Zij analyseren de relatie tussen dikte van slagaderwand (a.carotis IMT) op dat moment en cardiovasculaire risicofactoren op kinderleeftijd (of cardiovasculaire risicofactoren op volwassenleeftijd).

De **Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study** is een observationele studie onder 600 kinderen van twee middelbare scholen in Amsterdam. Het cohort is gestart in 1977. Het doel is natuurlijk beloop van groei, gezondheid en leefstijl te beschrijven. Bij de start was de gemiddelde leeftijd 13 jaar. Ferreira et al. beschrijven de resultaten van een meting in 2000 (gemiddelde leeftijd 36,5 jaar) waarbij een meting is verricht van de stijfheid van de grote vaten.<sup>58</sup> In hun studie wordt het cohort opgedeeld in drie subgroepen op basis van de stijfheid in de vaten en is vervolgens gekeken naar verschillen in scores voor risicofactoren op verschillende leeftijden voorafgaand aan de huidige meting (vanaf 13 jaar).

In de **Indian residents cohort study** onder indianen afkomstig uit de Pima en Tohano O'odham stam (Arizona, Verenigde Staten) werden 4857 kinderen in de leeftijd van 5 tot 20 jaar met tenminste 4/8 indiaanse afkomst, zonder diabetes geïncludeerd. Tussen 1966 en 2003 zijn diverse metingen verricht. Franks et al. hebben onderzocht of het optreden van voortijdige dood (gedefinieerd als overlijden voor 55<sup>e</sup> levensjaar) gerelateerd was aan factoren op kinderleeftijd, zoals BMI, bloeddruk, plasma glucose of cholesterolwaarden.<sup>59</sup>

Magnussen et al. hebben de data van verschillende cohorten (the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, The Bogalusa Heart Study, en the Childhood Determinants of Adult Health (CDAH) Study) gecombineerd.<sup>60</sup> Het doel was na te gaan welke van twee gangbare classificaties van LDL en HDL cholesterol afwijkingen (volgens National Cholesterol Education Program (NCEP) of

National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) het best voorspellend was voor een verdikte halsslagader.

## **Wetenschappelijke onderbouwing**

### ***Dikte slagaderwand (IMT)***

In een aantal studies zijn relaties tussen afzonderlijke lipidenmaten op de kinderleeftijd en de dikte van de slagaderwand op volwassen leeftijd onderzocht.

De Muscatine studie beschrijft een verhoogd risico op een verhoogd IMT (IMT >75<sup>ste</sup> percentiel) bij kinderen (8-11 jaar) met een verhoogd totaal cholesterol (jongens: OR 1.47 (95% BI 1.02 tot 2.13) per 1 SD toename; meisjes: OR 1.71 (95%BI 1.16 tot 2.50) per 1 SD toename).<sup>57</sup> In deze studie zijn LDL en HDL op kinderleeftijd niet gemeten. Voor triglyceriden, nuchter gemeten, (TG) werd geen significante relatie gevonden.

Een studie met gecombineerde data uit 3 cohorten: de Young Finns study, de Bogalusa heart study en de childhood determinants of adult health onderzoekt de relatie tussen dyslipidemie (verhoogde LDL of verlaagde HDL) in adolescenten en het risico op carotide IMT >90<sup>ste</sup> percentiel (n=200 van totaal 1711 deelnemers).<sup>60</sup> De prevalentie van dyslipidemie bij adolescenten met IMT >90<sup>ste</sup> percentiel werd onderzocht waarbij twee verschillende definities van een verhoogd LDL en een verlaagd HDL werden vergeleken. Op basis van de NCEP criteria was de prevalentie van verhoogd LDL 32.3% en verlaagd HDL 2.5%. Volgens de NHANES criteria was de LDL prevalentie 19.6% en HDL 6.1%. Adolescenten met dyslipidemie hadden een verhoogd risico op IMT > 90<sup>ste</sup> percentiel (met een relatief risico 1,6-2,0). Er was geen relevant verschil in voorspellende waarde tussen de twee criteria NCEP of NHANES.

In de Bogalusa Heart study is een analyse gedaan waarin verschillende lipidenmaten tegelijkertijd in een prognostisch model zijn meegenomen. Li et al. rapporteren een verhoogd risico op een verdikte halsslagaderwand (>75<sup>ste</sup> percentiel) bij een verhoogd LDL op kinderleeftijd (>75<sup>ste</sup> percentiel van onderzochte populatie) (OR 1.42 95%BI 1.14 tot 1.78), maar niet voor verlaagd HDL (<25<sup>ste</sup> percentiel, OR 0.94 (95%BI 0.75 tot 1.20) of TG (OR 0.79 (95% BI 0.61 tot 1.03)).<sup>61</sup> Bij kinderen met LDL waarde in het hoogste kwartiel (gemiddeld LDL 119.7 mg/dl) was de dikte van de halsslagaderwand gemiddeld 0.761 mm (95%BI 0.0743- 0.780) en bij kinderen met LDL waarden van de drie lage kwartielen was de dikte gemiddeld 0.724 mm (95%BI 0.715-0.734).

Frontini et al. baseren hun berekeningen op dezelfde populatie als Li et al. maar hanteren voor een verhoogd IMT een andere afkapwaarde (>90<sup>ste</sup> percentiel).<sup>56, 61</sup> Daarnaast worden meerdere cholesterolwaarden onderzocht. Voor de risicofactoren is sprake van een verhoogde waarde bij een waarde >75<sup>ste</sup> percentiel. Zij vinden een verhoogd risico op toegenomen IMT bij hoog non-HDL (OR 2.60 (95%BI 1.41 tot 4.78), LDL (OR 2.95 (95%BI 1.66 tot 5.25), ratio van TC/HDL (OR 1.78 (95%BI 1.0 tot 3.51), apo B (OR 1.44 (95%BI 1.0 tot 2.80) en voor ratio van ApoB/ApoA (OR 1.69

(95%BI 1.00 tot 3.3). De resultaten zijn gecorrigeerd voor niet-lipiden maten (aantal jaren follow-up, BMI op kinderleeftijd, systolische bloeddruk op kinderleeftijd) en de afzonderlijke lipiden-maten. Tot slot concluderen de auteurs dat de voorspellende waarde van de verschillende lipiden-maten vergelijkbaar is.

Juonala et al. (2008A) vergeleken verschillende profielen van dyslipidemie en vonden bij kinderen met een verhoogd LDL ( $>90^{\text{ste}}$  percentiel) én een verhoogd TG ( $>90^{\text{ste}}$  percentiel) een dikkere slagaderwand dan bij kinderen met een normaal lipidenprofiel (gecorrigeerd IMT 0.607mm (sem 0.022) en 0.579mm (sem 0.002) respectievelijk) (verschil 0.028 mm 95%BI 0.00 tot 0.05).<sup>52</sup> Voor kinderen met alleen een verhoogd LDL, alleen een verhoogd TG of een verlaagd HDL ( $<10^{\text{de}}$  percentiel) werd geen significant verschil in IMT gevonden.

Li et al. rapporteren over ditzelfde cohort de resultaten van IMT meting circa 5 jaar later bij een grotere groep mensen (25-44 jaar oud).<sup>55</sup> Daarnaast worden berekeningen van een verhoogd risico op een verdikte halsslager apart berekend voor groepen kinderen waarbij onderscheid gemaakt is naar geslacht en ras. De gemiddelde LDL waarde van de twee eerste metingen in de kindertijd was geassocieerd met gemiddelde a.carotis IMT dikte in de blanke populatie en in zwarte meisjes. De gemiddelde triglyceriden waarde was alleen in blanke jongens geassocieerd met IMT dikte. Bij zwarte jongens werd geen significante relatie voor een van de lipide-parameters (HDL, LDL, TG) gevonden.

In de Young Finns study, analyseren Juonala et al. de eiwitten Apolipoproteïne A (ApoA/HDL) en Apolipoproteïne B (ApoB/LDL).<sup>53</sup> Multivariate regressie analyse toont bij kinderen van 12 tot 18 jaar een negatieve relatie tussen ApoA en IMT (regressie coëfficiënt -11 (95%BI -19 tot -3), uitgedrukt in  $\mu\text{m}$  per SD verandering) en een positieve relatie voor ApoB (regressiecoëfficiënt 17 (95%BI 8 tot 26), uitgedrukt in  $\mu\text{m}$  per SD verandering). Voor een verhoogd TG is geen significante relatie gevonden. De gegevens zijn gecorrigeerd voor systolische bloeddruk en roken. Bij kinderen van 3 tot 9 jaar werd geen relatie tussen ApoA of ApoB en IMT gevonden (univariate analyses). Tot slot concluderen de auteurs dat een multivariaat, prognostisch model gebaseerd op Apo A/Apo B ratio (en risicofactoren als bloeddruk en roken) een betere voorspellende waarde heeft dan een prognostisch model gebaseerd op de LDL/HDL ratio.

### ***Cardiovasculaire aandoeningen***

In één studie, de Princeton Follow up study, is het optreden van cardiovasculaire aandoeningen (CVA) op volwassen leeftijd als uitkomstmaat gehanteerd.<sup>54</sup> Cardiovasculaire aandoeningen omvatten myocard infarct, bypass, angioplastiek of een beroerte. Het risico op CVA is verhoogd bij kinderen met een verhoogd triglyceride ( $\geq 110$  mg/dl) (OR=5.85 (95% BI 2.33 tot 14.7). Voor andere cholesterolmaten werd geen significant verhoogd risico op CVA gevonden (laag HDL OR=1.03 (95%BI 0.37 – 2.88), hoog LDL OR 0.52 (95%BI 0.19 – 1.46).

### ***Sterfte***

In één studie, de Indian residents cohort study, is sterfte als uitkomstmaat gehanteerd.<sup>59</sup> Met betrekking tot cholesterol is alleen het totaal cholesterol gemeten. Bij een afkapwaarde van TC boven 5.18 mmol is geen verhoogd risico gevonden voor voortijdige sterfte (RR 1.33 (95%BI 0.95 tot 1.88)). Voortijdige sterfte is gedefinieerd als sterfte voor het 55<sup>e</sup> levensjaar.

### Conclusies

Dyslipidemie bij kinderen leidt met matige zekerheid tot verhoogd risico op hart- en vaatziekten op volwassen leeftijd. Onder dyslipidemie wordt verstaan: een verhoogd LDL, verlaagd HDL, verhoogd totaal cholesterol, verhoogd triglyceriden, verhoogde apoB of verlaagde apoA concentraties. Het verhoogde risico op hart- en vaatziekten uit zich op de jong volwassen leeftijd in een verdikte slagaderwand (IMT). Dit verhoogde risico geldt zowel voor dyslipidemie op kinderleeftijd, puberteit als in adolescentie. De beschikbare literatuur betreft langdurige follow up studies van cohorten van kinderen uit de algemene bevolking. Specifieke informatie over subgroepen van kinderen met overgewicht en obesitas ontbreekt. Of behandeling van dyslipidemie leidt tot vermindering van het risico op hart- en vaatziekten valt buiten de scope van dit review.

### Risico op vertekening

De totale score (QUIPS) resulteert in laag, matig of hoog risico op vertekening.<sup>35</sup> In geval van een hoog risico op vertekening zijn conclusies geformuleerd als "er is weinig zekerheid..." Voor de leesbaarheid noteren we hier de kwaliteit van het bewijs. Bij laag *risk of bias* hoort een hoog kwaliteit van bewijs en omgekeerd.

### Kwaliteit van bewijs

Matig	Het is aannemelijk dat kinderen met een verhoogd LDL een verhoogd risico hebben op een verdikte slagaderwand (IMT) op volwassen leeftijd.  <i>Raitakari 2003, Li 2003, Li 2007, Frontini 2008</i>
-------	---

Matig	Het is aannemelijk dat kinderen met een verlaagd HDL of verhoogd totaal cholesterol een verhoogd risico hebben op een verdikte slagaderwand (IMT) op volwassen leeftijd. De resultaten van afzonderlijke studies zijn niet eenduidig.  <i>Raitakari 2003, Li 2003, Li 2007, Frontini 2008</i>
-------	---



Hoog	<p>Er is redelijke zekerheid dat kinderen met obesitas en een verlaagde Apo A of een verhoogde Apo B een verhoogd risico hebben op een verdikte slagaderwand (IMT) op volwassen leeftijd.</p> <p><i>Juonala 2008 B</i></p>
Matig	<p>Het is aannemelijk dat kinderen met een verhoogd triglyceride een verhoogd risico hebben op cardiovasculaire aandoeningen op volwassen leeftijd.</p> <p><i>Morrison 2012</i></p>
Matig	<p>Het is niet aangetoond dat kinderen met een verhoogd totaal cholesterol (TC boven 5,18 mmol) een verhoogd risico hebben voor voortijdige sterfte (sterfte voor het 55<sup>e</sup> levensjaar) (RR 1.33 (95%BI 0.95 tot 1.88). Een mogelijk verhoogd risico op sterfte voor specifieke waarden van TG, HDL, LDL is niet onderzocht.</p> <p><i>Franks 2010</i></p>

### Overige overwegingen

Het is redelijk zeker dat kinderen met dyslipidemie een verhoogd risico hebben op cardiovasculaire aandoeningen op volwassen leeftijd. Hierbij moet de kanttekening gemaakt worden dat de bewijzen daarvoor vooral uit epidemiologische studies onder de algemene bevolking komen. Er zijn geen lange termijn follow up studies naar het cardiovasculaire risico bij kinderen met overgewicht of obesitas met dyslipidemie. De prevalentie van overgewicht en obesitas wordt in de epidemiologische studies niet vermeld en is waarschijnlijk laag gezien het jaartal waarin de cohorten werden opgestart. Aangezien obesitas een onafhankelijke risicofactor vormt voor cardiovasculaire ziekten, is het waarschijnlijk dat de conclusies ook door te trekken zijn naar deze groep.

Apo A en B zijn veel belovende maten voor dyslipidemie en maar kunnen niet in alle laboratoria bepaald worden.

Het vaststellen van dyslipidemie is klinisch relevant voor de inschaling in gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR). Deze inschaling heeft klinische consequenties voor intensiteit en duur van de behandeling van obesitas (Zorgstandaard). In de Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) Standaard Obesitas (2010) wordt het meten van het lipidenprofiel bij kinderen met obesitas niet aanbevolen.<sup>62</sup>

Er zijn geen gegevens over kinderen met obesitas en dyslipidemie en latere cardiovasculaire morbiditeit en of mortaliteit. De prevalentie van overgewicht en obesitas wordt in de studies niet vermeld en is waarschijnlijk laag gezien de tijd waarin de cohorten werden opgestart.

Apo A en B zijn veel belovende maten voor dyslipidemie en maar kunnen niet in alle laboratoria bepaald worden.

### **Aanbevelingen**

Het wordt aanbevolen om bij kinderen met obesitas lipiden spectrum (totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden) te bepalen. Voor de frequentie van controles wordt aanbevolen: een keer per 2 a 3 jaar bij normale uitslagen en een jaarlijkse controle in geval van aanwezigheid van dyslipidemie, stijging gewichtsgelateerde gezondheidsrisico (GGR).

### 3.3 Non-alcoholic fatty liver disease

#### Inleiding

*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) is een spectrum van leverziekten en omvat leversteatose ('simpele steatose'), *Non-Alcoholische SteatoHepatitis* (NASH) en levercirrhose. NAFLD is de meest voorkomende leveraandoening bij kinderen en volwassenen met obesitas in de geïndustrialiseerde wereld. De incidentie van NAFLD zoals gerapporteerd in de literatuur verschilt sterk, afhankelijk van de onderzochte populatie variërend van 2% in de algemene populatie tot 68% in kinderen met ernstige obesitas. NAFLD staat in nauwe relatie met insuline resistentie/diabetes mellites type 2 en dyslipidemie, maar het lijkt echter ook een onafhankelijke risico factor te zijn voor cardiovasculaire ziekten, met name bij NASH bij volwassenen.<sup>63</sup> Studies bij kinderen tonen tegengestelde resultaten en zijn methodologische meestal onvoldoende. Recent werd echter in kinderen geen relatie gevonden tussen NAFLD en surrogaat markers voor atherosclerose, waarbij de groep kinderen met een verdenking NASH echter te klein was om deze relatie uit te sluiten.<sup>64</sup> Het effect van NAFLD op kinderleeftijd op cardiovasculaire risicofactoren danwel cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op de lagere termijn is niet onderzocht.

De gouden standaard voor diagnosticeren van leversteatose en NASH is een leverbiopsie. Deze verrichting is echter invasief en wordt terughoudend uitgevoerd bij kinderen.

In de literatuur is er veel discussie met betrekking tot het diagnosticeren van lever steatose en NASH. In een meta-analyse van 46 studies werd aangetoond dat MRI en MR-spectroscopy het meest accuraat zijn in het detecteren en graderen van leverbiopsie bewezen steatosis tov echografie en CT, mn bij een lichte steatose.

Voor het vaststellen van inflammatie en fibrose (NASH) zijn er op dit moment geen gangbare accurate non-invasieve beeldvormende dan wel biochemische tests beschikbaar voor het vaststellen van NASH.<sup>65</sup>

Met betrekking tot NAFLD is de vraag is of er een alternatieve test beschikbaar is als vervangende test voor leverbiopsie voor het vaststellen van NAFLD, mn lever steatose. Hierbij moet worden aangetekend dat er weinig tot geen studies in kinderen zijn die als gouden standaard leverbiopsie gebruiken en wordt met name echografie en MRI als indextest gebruikt.

#### Vraagstelling

Hoe kan leversteatose (leververvetting) bij kinderen met overgewicht het beste worden gediagnosticeerd?

P: Kinderen met overgewicht inclusief obesitas, 0-18 jaar

I: ASAT/ALAT/γGT/ TG/ Predictiescores/echografie

C: Gouden standaard: leverbiopsie/echografie /MRI

O: Primaire uitkomst: niet-alcoholische leversteatose

Secundaire uitkomst: leverfalen

## **Methode**

Voor het systematisch literatuuronderzoek is gezocht in de databases Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews en Database of Abstracts of Reviews of Effects. Zoektermen met betrekking tot kinderen met obesitas, *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) en levercirrose zijn gebruikt, aangevuld met zoekfilters voor diagnostische studies. Tot slot is de search beperkt tot publicaties vanaf 1995 en in de taal: Engels, Duits en Nederlands. Gedetailleerd overzicht van de gehanteerde zoek strategie is opgenomen in bijlage 6. Op basis van titel en abstract zijn 10 potentieel relevante studies geselecteerd. Na bestuderen van de artikelen werden 3 studies alsnog geëxcludeerd: 2 studies hadden betrekking op volwassenen en 1 studie was niet relevant voor de vraagstelling. De zeven geïncludeerde studies zijn gewaardeerd volgens de GRADE methodologie voor diagnostische studies. Hierbij is waardering toegekend met betrekking tot *risk of bias*, *inconsistency*, *indirectness* en *imprecision*.

Bij de uitkomsten is allereerst gekeken naar de diagnostische accuratesse (sensitiviteit en specificiteit). Vervolgens is gekeken naar patiëntrelevante consequenties van de verschillende uitslagen van de test. Er bestaat momenteel geen (medicamenteuze) behandeling voor NAFLD, behoudens levensstijl verbeteren (beweging en dieet). De patiëntrelevante consequenties van de verschillende uitslagen van de test hebben daarom vooral betrekking op de frequentie van controles.

TP: Frequentere controle op andere metabole problemen. Noodzaak van behandeling wordt benadrukt.

TN: Geen voordeel, als enige nadeel kan gelden dat patiënten zich onterecht niet druk maken over hun gewicht.

FP: Onterecht frequentere controles op andere metabole problemen, maar verder geen grote gevolgen.

FN: Onterecht geen frequentere controles op metabole problematiek.

## ***Geïncludeerde studies***

Een korte beschrijving van methoden en resultaten per studie is weergegeven in de *evidence* tabel, bijlage 7. De onderzochte indextesten zijn: echografie (2 studies), specifieke laboratoriumwaarden, waaronder ASAT (2 studies), ALAT (2 studies), triglyceriden (TG), insuline sensitiviteit en tot slot verschillende predictiemodellen gebaseerd op combinaties van laboratoriumwaarden en eventuele andere parameters. In vier studies werd MRI als referentietest gebruikt en in drie studies echografie (eenmaal in combinatie met CT).

De prevalentie van NAFLD in de studies varieerde van 16% tot 47%.

### **GRADE assessment**

- *Risk of bias*: In geen van de geïnccludeerde studies is de gouden standaard, namelijk leverbiopsie, als referentietest gehanteerd. Gehanteerde referentie testen zijn MRI en echografie. Indien echografie is gebruikt als referentietest is afgewaardeerd voor *risk of bias*. In enkele studies was onduidelijk of de uitslag van de referentietest onafhankelijk van de uitkomsten van de indextest is beoordeeld. In één studie werd de referentietest alleen uitgevoerd bij kinderen bij wie de indextest positief was.<sup>66</sup> Het is dan niet goed mogelijk een uitspraak te doen over het aantal terecht of onterecht negatieven. Daardoor is er mogelijk vertekening van de resultaten waarvoor is afgewaardeerd.

- *Inconsistency*: Voor de meeste indextesten die zijn onderzocht is slechts één studie per test beschikbaar. Het item *inconsistency* is daarbij niet van toepassing. Voor echografie zijn twee studies beschikbaar. De resultaten waren redelijk consistent. Ook voor de laboratoriumwaarde ALT zijn meerdere studies beschikbaar (1 studie waarbij afkapwaarde ALAT >30 U/l en twee studies waarbij afkapwaarde ALAT >40 U/l).

- *Indirectness*: Geen afwaardering voor *indirectness*. In vijf studies bestond de studiepopulatie uit kinderen met obesitas. In twee studies bestond de populatie uit kinderen waarvan een deel obesitas had.

- *Imprecision*: één van de studies onderzocht de waarde van laboratoriumbepalingen (ASAT, ALAT, TG) bij een relatief kleine populatie, namelijk 44 kinderen. Bij deze studie is afgewaardeerd voor *imprecision*.<sup>67</sup>

## **Wetenschappelijke onderbouwing**

### **Diagnostische accuratesse**

De methoden van onderzoek, geïnccludeerde populaties en resultaten van de diagnostische testen per studie zijn samengevat in de *evidence* tabel, bijlage 7.

### *Echografie*

In twee studies met in totaal 179 patiënten, is de diagnostische waarde van echografie onderzocht. In beide studies werd een vergelijking gemaakt met de uitkomsten van MRI als referentietest. De sensitiviteit van de test varieerde van 85% tot 93%. De specificiteit varieerde van 55 tot 70%.<sup>68, 69</sup>

In een populatie met een prevalentie van circa 15% van NAFLD is bij een positieve testuitslag de achterafkans 25 tot 35%. Bij een negatieve testuitslag is de achterafkans (op NAFLD) 2 tot 4%. Het aantal kinderen met een fout negatieve uitslag is dan 11 tot 22 per 1000 en het aantal kinderen met een fout positieve uitslag 258 tot 382 per 1000.

In een populatie met een prevalentie van circa 50% leidt dit tot een achterafkans bij een positieve testuitslag op van 65 tot 75%. Bij een negatieve testuitslag is de achterafkans (op NAFLD) 9 tot 21%. Het aantal kinderen met een fout negatieve uitslag is dan 35 tot 75 per 1000 en het aantal kinderen met een fout positieve uitslag 152 tot 225 per 1000.

### Leverenzymen

De testkarakteristieken voor de bepalingen van leverenzymen (ALAT, ASAT) en TG zijn op vergelijkbare wijze berekend en kort samengevat in onderstaande tabel.

Tabel: karakteristieken van test voor het screenen op NAFLD

Test	Sens*	Spec	Kans op NAFLD bij positieve testuitslag (%)		FP (aantal per 1000)		FN (aantal per 1000)	
			15%	50%	15%	50%	15%	50%
<i>Prevalentie</i>			<i>15%</i>	<i>50%</i>	<i>15%</i>	<i>50%</i>	<i>15%</i>	<i>50%</i>
Echo	0.93	0.70	35	75	258	152	11	35
	0.85	0.55	25	65	382	225	22	75
ALAT (> 40 U/l)	0.41	0.89	40	79	93	55	89	295
	0.57	1.0	100	100	0	0	64	214
ALAT (> 30 U/l)	0.64	0.81	37	77	161	95	54	180
ASAT (> 40 U/l)	0.07	1.0	100	100	0	0	139	465
TG (>1,69 mmol/l / 150 mg/dl)	0.43	0.90	43	81	85	50	85	285

\*Sens=sensitiviteit; spec = specificiteit; FP fout positief, FN fout negatief.  
Zie voor meer uitgebreide evidence tabel bijlage 7

### Predictiescores

Diverse predictie scores zijn onderzocht. De sensitiviteit varieerde tussen de 64 en 100%. De specificiteit varieerde tussen 61 en 99%. Aangezien de benodigde bepalingen, zoals bijvoorbeeld adiponecine en leptine, voor deze predictiemodellen momenteel niet overal uitvoerbaar zijn danwel geen duidelijke meerwaarde hebben ten opzichte van ALT of echografie is besloten deze predictiescores niet uitgebreid te behandelen.

### Conclusies

Kwaliteit van bewijs

hoog	<p>Er is veel zekerheid over de diagnostische testeigenschappen van echografie bij kinderen met obesitas en verdenking op NAFLD, mn steatose.</p> <p>Bij een prevalentie van 15% en het hanteren van echografie als screeningstest is de kans op NAFLD bij een positieve test 25 tot 35%. Het aantal kinderen met een fout positieve testuitslag is naar schatting 258 tot 382 per 1000 en het aantal kinderen met een fout negatieve testuitslag is 11 tot 22 per 1000.</p> <p><i>Pozatto 2008, Bohte 2012, Koot 2013,</i></p>
------	---

matig	<p>Er is matige zekerheid over de diagnostische testeigenschappen van ALAT met een afkapwaarde van 40 U/l bij kinderen met obesitas en verdenking op NAFLD. Bij een prevalentie van 15% en het hanteren van ALAT (&gt;40 U/l) als screeningstest is de kans op NAFLD bij een positieve test 40 tot 100%. Het aantal kinderen met een fout positieve testuitslag is naar schatting 0 tot 93 per 1000 en het aantal kinderen met een fout negatieve testuitslag is 64 tot 89 per 1000.</p> <p><i>Radetti 2006, Sartorio 2007</i></p>
-------	--

matig	<p>Er is matige zekerheid over de diagnostische testeigenschappen van ALAT met een afkapwaarde 30 U/l bij kinderen met obesitas en verdenking op NAFLD. Bij een prevalentie van 15% en het hanteren van ALAT (&gt;30 U/l) als screeningstest is de kans op NAFLD bij een positieve test 37%. Het aantal kinderen met een fout positieve testuitslag naar schatting 161 per 1000 is en het aantal kinderen met een fout negatieve testuitslag 54 per 1000.</p> <p><i>Sartorio 2007, Tazawa 1997</i></p>
-------	--

laag	<p>Er is weinig zekerheid over de diagnostische testeigenschappen van ASAT (&gt;40) bij kinderen met obesitas en verdenking op NAFLD. Bij een prevalentie van 15% en het hanteren van ASAT als screeningstest is de kans op NAFLD bij een positieve test 100%. Het aantal kinderen met een fout positieve testuitslag naar schatting 0 per 1000 is en het aantal kinderen met een fout negatieve testuitslag 39 per 1000.</p>
------	---

	<i>Radetti 2006</i>
--	---------------------

matig	<p>Er is matige zekerheid over de diagnostische testeigenschappen van TG bij kinderen met obesitas en verdenking op NAFLD. Bij een prevalentie van 15% en het hanteren van TG als screeningstest is de kans op NAFLD bij een positieve test 43%. Het aantal kinderen met een fout positieve testuitslag is naar schatting 85 per 1000 en het aantal kinderen met een fout negatieve testuitslag is 85 per 1000.</p> <p><i>Radetti 2006</i></p>
-------	--

### **Overige overwegingen**

Het feit dat de meeste studies niet getest hebben tegen de gouden standaard is een beperking van de bruikbaarheid van de meeste genoemde onderzoeken. Met name ook het feit dat verschillende onderzoeken echografie als referentietest hebben gebruikt, waarbij mn de positief voorspellende waarde van echografie voor leversteatose ter discussie staat.

Daarnaast zijn de bepalingen die gebruikt zijn bij de predictiescores niet in het algemeen voorhanden in de 2<sup>de</sup> lijns ziekenhuizen die de eerste screening op cardiovasculaire risico's bij kinderen met obesitas zullen uitvoeren.

Tenslotte is er op dit moment geen gangbare accurate non-invasieve beeldvormende dan wel biochemische test beschikbaar voor het diagnosticeren van NASH-de meer ernstige kant van het NAFLD-spectrum

Met bovenstaande overwegingen lijkt een eerste screening van ALAT het meest voor de hand te liggen en bij een herhaaldelijk verhoogde ALAT boven de referentiewaarde voor kinderen en andere risicofactoren zoals insuline resistentie en dyslipidemie om dan verdere screeningsmodaliteiten in te zetten, waarbij het gebruik van echografie een goede negatief voorspellende waarde heeft maar minder zinvol is dan MRI (inclusief spectroscopie) voor het aantonen en graderen van leversteatose.

### **Aanbevelingen**

Bij kinderen met obesitas wordt het bepalen van het ALAT als eerste screening voor NAFLD geadviseerd. Bij een herhaaldelijk verhoogd ALAT > 40U/l, ondanks een lifestyle interventie, dienen andere leverziekten te worden uitgesloten en dient verdere beeldvormende diagnostiek plaats te vinden voor het aantonen en graderen van leversteatose.



## 3.4 Obstructief slaap apneu syndroom

### Inleiding

Het obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) bij kinderen wordt gekenmerkt door een afwijkende ademhaling gedurende de slaap veroorzaakt door langdurige of intermitterende partiële en / of complete obstructie van de bovenste luchtwegen die de normale ventilatie gedurende de slaap en normale slaappatronen verstoort.<sup>70 71</sup> Klinische verschijnselen van OSAS zijn met open mond ademen, snurken, en onrustig slapen met of zonder frequent wakker worden, zie tabel 3.4.1. Aan de andere kant komt het ook voor dat kinderen met klinisch significante OSAS niet of nauwelijks snurken. Onbehandelde OSAS bij kinderen kan leiden tot een diversiteit aan medische en ontwikkeling gerelateerde problemen, zoals groeistoornissen ('failure to thrive'), cardiovasculaire complicaties (hypertensie, waaronder nachtelijke hypertensie) en neurocognitieve problemen (leer- en gedragsstoornissen en ontwikkelingsachterstand).<sup>71</sup> Vroeg diagnosticeren en behandelen van OSAS bij kinderen (niet specifiek met obesitas) heeft een gunstige invloed op gedragsproblemen en cognitie.<sup>70</sup>

Tabel 3.4.1. Symptomen van obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) bij kinderen.<sup>70</sup>

Belangrijkste symptomen in anamnese:

- Frequent snurken of zwaar ademen
- Stokkende ademhaling of stoppen met ademen tijdens slaap
- Onrustig slapen
- Gedrag- of concentratieproblemen of slaperigheid overdag

Overige symptomen in anamnese:

- Abnormale slaaphouding (hoofd in extensie / slapen in zittende houding)
- Overmatig transpireren tijdens slaap
- Bedplassen (primaire of secundaire enuresis nocturna)
- Mondademhaling overdag en 's nachts (habituëel mondademen)
- Hoofdpijn bij het wakker worden

Symptomen bij lichamelijk onderzoek

- Vergrote tonsillen, open mondademhaling
- Failure to thrive

## **Vraagstelling**

Hoe kan obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) bij kinderen met overgewicht het beste worden gediagnosticeerd?

## **Methode**

Er is gezocht met zoektermen *obesity* en *obstructive sleep apnea* (3718 hits) met de filters: *humans*, *children 0-18* en *review* (126 hits). Zes artikelen zijn full tekst beoordeeld. Er werd een relevante review gevonden Marcus 2012 (inclusie tot 1-1-2012).<sup>70</sup> Hierna is gezocht naar studies met betrekking tot screenen en diagnostiek van OSAS bij kinderen met obesitas gepubliceerd na het sluiten van de inclusie datum. Er werden vier additionele relevante studies gevonden (Alonso-Alvarez 2014, Alonso-Alvarez 2014, van Eyck 2014, Rosen 2015<sup>72-75</sup> Voor de zoekstrategie zie bijlage 6.

## **Wetenschappelijke onderbouwing**

In de review van Marcus et al. (2012) wordt de prevalentie van OSAS onder kinderen geschat tussen 1 en 5%.<sup>70</sup> BMI is een onafhankelijke voorspeller voor snurken. De prevalentie van OSAS bij kinderen met obesitas is verhoogd namelijk 16,3 tot 26,6%, bij morbide obesitas loopt de prevalentie verder op tot 37-46% (Working party on Sleep Physiology and Respiratory Control Disorders in Childhood).<sup>73</sup> De grote spreiding wordt veroorzaakt door selectie bias en verschil in definities.<sup>76</sup>

## **Gouden standaard: polysomnografie**

Nachtelijke polysomnografie (onder gecontroleerde omstandigheden in het ziekenhuis) wordt beschouwd als de gouden standaard voor de diagnose OSAS omdat het resulteert in een objectieve, kwantitatieve en kwalitatieve evaluatie van verstoring van het adem- en slaappatroon. Door de ernst van de OSAS te bepalen kan een risicoinschatting worden gemaakt door de kinderarts ten aanzien van de gevolgen van de OSAS en eventuele perioperatieve risico's. Polysomnografie gedurende één nacht is over het algemeen voldoende om te bepalen of een kind OSAS heeft.

Er zijn meerdere typen poly(somno)grafische monitoring beschikbaar.

Type 1: Volledig door een laborant of video geobserveerde, in een slaaplaboratorium uitgevoerde polysomnografie.

Type 2: Klinische onbewaakte polysomnografie. Evenals bij de volwassen OSAS diagnostiek zijn er zeer weinig literatuurgegevens over de onbewaakte monitoring.

Type 3: Draagbaar registratieapparaat waarmee op meerdere kanalen ademhalingsbewegingen

(borst- en buikwandbewegingen) en airflow met daarnaast hartfrequentie of ECG en de zuurstofsaturatie worden vastgelegd.

Type 4: Draagbaar registratieapparaat waarbij één of enkele parameters worden gebruikt waaronder meestal pulsoximetrie.

Type 1 Polysomnografisch onderzoek is een zorgintensief onderzoek met hoge kosten dat niet overal in beschikbaar is. Bovendien kan het belastend zijn voor een kind. Type 1 Polysomnografie wordt aangeraden als er anamnestic verdienking is op OSAS met ernstige comorbiditeit. Indien Type 1 polysomnografie niet beschikbaar is dan kan bij kinderen met obesitas en de verdienking op OSAS worden volstaan met type 3 polysomnografie.

Type 4 Polysomnografisch onderzoek - Nachtelijke saturatiemeting - is onvoldoende voor de diagnose OSAS vanwege een groot aantal niet conclusieve testen (80%) en een lage sensitiviteit 67% en specificiteit 60% vergeleken met polysomnografie. Dit is gedeeltelijk te verklaren doordat kinderen met OSAS vaker wakker kunnen worden wat leidt tot een onderbroken slaappatroon maar wat niet of nauwelijks resulteert in desaturatie. Bovendien bewegen kinderen vaak veel gedurende de slaap, dit kan resulteren in artefacten. De review van Marcus et al. komt tot deze conclusie uit 3 studies waarbij type 1 en type 4 polysomnografie met elkaar vergeleken worden, waarvan 2 studies van dezelfde onderzoeksgroep.<sup>70</sup>

In de review van Marcus et al. wordt polysomnografie vergeleken met verschillende andere testen voor OSAS bij kinderen, hieronder worden de resultaten samengevat. De review kijkt niet specifiek naar hoe OSAS bij kinderen met obesitas gediagnosticeerd kan worden.<sup>70</sup>

### ***Vragenlijsten***

De “*Pediatric Sleep Questionnaire*” heeft met een matige sensitiviteit van 0.78-0.85 en specificiteit van 0.72-0.87 een iets grotere betrouwbaarheid om de diagnose OSAS te stellen vergeleken met andere vragenlijsten. De vragenlijst kan wel als screeningsinstrument gebruikt worden om OSAS uit te sluiten.<sup>77</sup> Indien er op 2 vragen negatief geantwoord wordt hebben de meeste kinderen een normale polysomnografie.<sup>77</sup> Sinds de review van Marcus et al. zijn twee additionele studies naar de validiteit van de “*Pediatric Sleep Questionnaire*” verricht.<sup>73, 74</sup> Bij 248 kinderen met obesitas werd de “*Pediatric Sleep Questionnaire*” vergeleken met de gouden standaard polysomnografie. De sensitiviteit van de “*Pediatric Sleep Questionnaire*” was 54.5% en de specificiteit 69.1%.<sup>73</sup> Bij 185 4-9 jarige kinderen waarvan 40% obees was voorspelde de bovengenoemde vragenlijst beter het gedrag, slaperigheid en

kwaliteit van leven dan polysomnografie.<sup>74</sup> Al met al heeft de “*Pediatric Sleep Questionnaire*” een te gering discriminerend vermogen om te screenen op OSAS.

### ***Anamnestiche evaluatie***

Klinische evaluatie is geen goede voorspeller voor OSAS.<sup>70</sup> Hoewel sommige symptomen zoals snurken, excessieve slaperigheid gedurende de dag en leerproblemen wel een hoge specificiteit hadden waren sensitiviteit (59%) en specificiteit (75%) van de klinische indruk van de arts laag.<sup>70</sup> Ook snurk karakteristieken zijn van onvoldoende waarde om te helpen bij het diagnosticeren van OSAS.<sup>70</sup> Zie hiervoor ook de recente richtlijn “Obstructief Apneu Syndroom bij kinderen” van de Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde gepubliceerd (2013).<sup>71</sup>

### ***Cardiovasculaire parameters***

Hartfrequentie, hartritme variabiliteit, pulse transit time en perifere arteriële tonometrie zijn in het verleden gebruikt om te screenen op OSAS. Hoewel veel belovend kan door een sterk variërende sensitiviteit en specificiteit op dit moment hier (nog) geen gebruik van worden gemaakt om kinderen op OSAS te screenen of te diagnosticeren.<sup>70</sup>

### ***Radiologisch onderzoek***

Vernauwing van de luchtweg op een röntgenfoto vergrootte de kans op OSAS bij polysomnografie. De studies hebben echter geen betrekking op obese kinderen maar op kinderen met congenitale afwijkingen van het hoofd/hals gebied.<sup>70</sup>

### **Conclusies**

	Nachtelijke (bewaakte) polysomnografie in het ziekenhuis is de gouden standaard voor het stellen van de diagnose OSAS.
--	--

	<i>Marcus 2012, Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde 2013</i>
--	--

### **Overige overwegingen**

In 2013 is de richtlijn “Obstructief Apneu Syndroom bij kinderen” van de Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde gepubliceerd.<sup>71</sup> De richtlijn is ontwikkeld in samenwerking met en is geaccordeerd door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. De aanbevelingen in de richtlijn voor kinderen met obesitas zijn integraal overgenomen.

### **Aanbevelingen**

Bij kinderen met obesitas is screenen op OSAS in het kader van reguliere jeugdgezondheidszorg aan te bevelen door volledige anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op klachten van OSAS, zie tabel 3.4.1.

Bij kinderen met morbide obesitas (vergelijkbaar met volwassen BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) met co-morbiditeit of kinderen vergelijkbaar met volwassen BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> moeten worden gescreend op OSAS waarbij laagdrempelig een polysomnografie in een gespecialiseerd slaapcentrum moet worden overwogen.

## 3.5 Toegenomen middelomtrek

### Inleiding

In een recente systematische review met een meta-analyse van 31 studies bij volwassenen bleek taille-heup ratio een significant betere voorspeller dan middelomtrek voor diabetes, hypertensie en andere cardiovasculaire uitkomstmaten.<sup>78</sup> Er zijn vele studies bij kinderen waar een positieve associatie tussen middelomtrek en/of taille heup-ratio en het metabool syndroom of componenten (bijvoorbeeld hypertensie of dyslipidemie) hiervan wordt gevonden.<sup>79-86</sup> De middelomtrek wordt staand gemeten als kleinste maat tussen de bovenzijde van de bekkenkam en de onderzijde van de ribbenboog (ter hoogte van de navel) aan het einde van een normale uitademing. Voor referentie waarden van middelomtrek en taille-heup ratio voor kinderen van Nederlandse afkomst zie bijlage 5.

### Vraagstelling

Is afwijkende middelomtrek bij kinderen met obesitas een risicofactor voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit?

P: Kinderen met obesitas, 0-18 jaar

I: Middelomtrek

C: Geen middelomtrek

O: Primaire uitkomst: cardiovasculaire incidenten en mortaliteit

### Methode

Voor het systematisch literatuuronderzoek is gezocht in de databases Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews en Database of Abstracts of Reviews of Effects. Zoektermen met betrekking tot *obesity* en de filter *children 0-18 years* en (*cardiovascular morbidity or cardiovascular mortality*) en (*waist-hip ratio or "waist to height ratio" or "waist circumference" or waist or central obesity*). Dit leverde geen relevante studies op.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen studies bij kinderen waar de relatie tussen de middelomtrek of taille-heup ratio en cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit is onderzocht. Alle bovengenoemde studies hebben betrekking op cardiovasculaire risicofactoren.

## Conclusies

### Kwaliteit van bewijs

	Er is geen onderzoek gedaan bij kinderen naar de relatie tussen middelomtrek of taille-heup ratio en cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit.
--	---

sterk	Er is voldoende bewijs dat bij kinderen de middelomtrek of taille-heup ratio een (onafhankelijke) voorspeller is van metabool syndroom of een van de componenten hiervan (bv hypertensie of dyslipidemie) <i>Lurbe 1998, Freedman 1999, Maffei 2001, Garnett 2007, Sung 2007, l'Allemand 2010, Leung 2011, Mehta 2015 (dit is een selectie, er zijn meer studies)</i>
-------	--

### Overige overwegingen

Bij gebrek aan onderzoek bij kinderen en adolescenten van de relatie tussen middelomtrek of taille-heup ratio als voorspeller voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit kan onderzoek bij volwassenen hierbij betrokken worden.<sup>78, 87, 88</sup> In een recente systematische review met een meta-analyse van 31 studies bij volwassenen bleek taille-heup ratio een significant betere voorspeller dan middelomtrek voor diabetes, hypertensie en andere cardiovasculaire uitkomstmaten (morbiditeit en mortaliteit).<sup>78</sup>

Een speciale groep vormen Aziatische kinderen, zij hebben bij een lagere BMI een hoger cardiovasculair risico.<sup>89</sup> Voor Nederlands Hindoestaanse kinderen bestaan sinds kort lagere afkapwaarden voor BMI voor overgewicht en obesitas.<sup>89</sup> Voor deze kinderen zijn echter nog geen specifieke referentie waarden voor middelomtrek of taille-heup ratio beschikbaar.

### Aanbeveling

Het wordt aanbevolen om bij kinderen met obesitas de middelomtrek en/of taille-heup ratio te bepalen omdat indien deze verhoogd is er een extra risico is op metabool syndroom en er indirect een verhoogde kans op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bestaat.

## 3.6 Microalbuminurie

### Inleiding

Nierziekten zowel als chronische nierinsufficiëntie en ernstige hypertensie gaan vaak gepaard met microalbuminurie.<sup>90, 91</sup> Microalbuminurie is een teken van nierschade. Er vindt lekkage van albumine via de glomerulaire basaalmembraan plaats. Maar obesitas is ook zonder hypertensie geassocieerd met nierschade.<sup>92</sup> Bij obesitas wordt glomerulaire hyperperfusie en hyperfiltratie door fysiologische (mal)adaptatie door een verhoogd hart minuutvolume en afferente arteriolaire vasodilatatie gevonden.<sup>92</sup> Nierschade bij obesitas uit zich klinisch in microalbuminurie, proteïnurie en / of nierinsufficiëntie en wordt histologisch gekarakteriseerd door glomerulomegalie, mesangium expansie en / of sclerose genaamd obesitas gerelateerde glomerulopathie.<sup>92, 93</sup>

Microalbuminurie is bij volwassenen bovendien een sterke voorspeller van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, niet alleen bij patiënten met diabetes mellitus maar ook in de algemene populatie.<sup>94</sup> Er is een nauwe associatie tussen microalbuminurie, systemische endotheel disfunctie en vaatziekten (waaronder glomerulaire endotheel disfunctie). Bij kinderen is door het ontbreken van langdurige follow-up studies dit verband minder duidelijk.<sup>3</sup>

Referentie waarden: urine albumine is bij gezonde kinderen minder dan 30 mg per 24 uur of 20 mg/l. Er is sprake van microalbumine indien het urine albumine 30-300 mg per 24 uur, 20-200 µg/min, 20-200 mg/l of 3-30 mg/mmol creatinine (ochtend urine) bedraagt.<sup>3</sup>

### Vraagstelling

Is het zinvol om microalbumine in de urine te bepalen om nierschade bij kinderen met obesitas uit te sluiten?

### Methoden

Voor het systematisch literatuuronderzoek is gezocht in de databases *PubMed* en *Cochrane*. Zoektermen met betrekking tot obesitas en (micro)albuminurie zijn gebruikt, aangevuld met zoekfilters voor *clinical trial* en kinderen van 0-18 jaar. Gedetailleerd overzicht van de gehanteerde zoek strategie is opgenomen in bijlage 6. Op basis van titel en abstract zijn 10 potentieel relevante studies geselecteerd.

### Wetenschappelijke onderbouwing

In drie populatie onderzoeken wordt bij kinderen met obesitas een lagere urine albumine uitscheiding gevonden vergeleken met kinderen met gezond gewicht, zie bijlage, evidentie tabel 7.<sup>95-97</sup> Echter bij



2,4-14,7% van de kinderen die een obesitas polikliniek bezoekt wordt wel microalbuminurie gevonden.<sup>98-102</sup> Bovendien komt microalbuminurie vaker voor bij obese kinderen met metabool syndroom (37%) dan zonder metabool syndroom (20%).<sup>103</sup> Er zijn te weinig studies met bovendien te kleine aantallen kinderen om de prevalentie van microalbuminurie onder obese kinderen met en zonder hypertensie goed te kunnen vergelijken.<sup>98, 99, 101, 104</sup>

## Conclusies

### Kwaliteit van bewijs

Matig	Microalbuminurie wordt in sterk wisselende mate (0,3-14,7%) bij obese kinderen gevonden.  <i>Burgert 2005, Nguyen 2008, Hirschler 2010, Sanad 2011, Lurbe 2013, Radhakishun 2013</i>
-------	--

### Overige overwegingen

Het bepalen van microalbumine in de urine is een weinig belastende (en niet kostbare) methode om nierschade vast te stellen.

### Aanbevelingen

Het wordt niet aanbevolen om (micro)albumine in de urine van kinderen met obesitas te bepalen om nierschade op te sporen.
---

## 3.7 Follow-up

### Uitgangsvraag:

Wat is het ideale tijdsinterval om diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas te verrichten?

### Methode

Voor het systematisch literatuuronderzoek is gezocht in de databases Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews en Database of Abstracts of Reviews of Effects. Zoektermen met betrekking tot *obesity* en de filter *children 0-18 years* en (*cardiovascular morbidity or cardiovascular mortality or cardiovascular risk*) en *follow up*. Dit leverde geen relevante studies op.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Naar het optimale interval waarmee kinderen met obesitas (zonder co-morbiditeit) op cardiovasculaire risicofactoren onderzocht zouden moeten worden zijn geen studies verricht.

### Overige overwegingen

Vanwege het ontbreken van studies naar het ideale tijdsinterval om kinderen met obesitas op cardiovasculaire risicofactoren te onderzoeken is gekeken naar nationale en internationale richtlijnen van de *American Diabetes Association (ADA)*<sup>105</sup>, *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*<sup>1</sup> en het “addendum kinderen” bij de CBO richtlijn Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen.<sup>17, 18</sup>

Diabetes screening bij obesitas in het “addendum kinderen” is gebaseerd op de *American Diabetes Association*.<sup>18, 105</sup> Geadviseerd wordt om kinderen die overgewicht of obesitas hebben bij aanwezigheid van minimaal twee van de volgende aanvullende risicofactoren elke drie jaar te screenen op DM2. De leeftijd voor het starten van de screening is 10 jaar of bij de start van de puberteit wanneer deze op een jongere leeftijd optreedt. De criteria zijn overgenomen door de Nederlandse Diabetes Federatie.

- familiegeschiedenis van DM2 bij eerste- of tweedegraads familielid;

- etniciteit (niet westerse afkomst);
- tekenen van insulineresistentie of condities geassocieerd met insulineresistentie (acanthosis nigricans, hypertensie, dyslipidemie, polycysteus ovariumsyndroom of laag geboortegewicht);
- moeder met diabetes of zwangerschapsdiabetes.

Het *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* adviseert om bij alle kinderen > 3 jaar bij ieder medisch consult de bloeddruk te meten.<sup>1</sup> Zij geven geen specifiek advies voor kinderen met obesitas.

### **Aanbevelingen**

Het wordt aanbevolen om bij kinderen met obesitas een keer per twee a drie jaar basisdiagnostiek naar cardiovasculair risico te verrichten.

Het wordt aanbevolen om bij kinderen met morbide obesitas (vergelijkbaar met een volwassen BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>) een keer per jaar basisdiagnostiek naar cardiovasculair risico te verrichten.

Bij co-morbiditeit (bv (pre)hypertensie of gestoorde glucose tolerantie) zal de follow up afhankelijk van de ernst van de co-morbiditeit plaatsvinden.

## 4. Diagnostiek en behandeling van hypertensie

### 4.1 Inleiding

Sinds het ontstaan van de obesitasepidemie vormen kinderen met overgewicht en obesitas de grootste risicogroep voor hypertensie. De prevalentie van hypertensie onder (niet geselecteerde) schoolkinderen met normaal gewicht is 3-5%, met overgewicht 4-14% en met obesitas 11-23%.<sup>19-22</sup> Onder (geselecteerde) obese kinderen die hiervoor in Nederland een polikliniek bezoeken heeft zelfs bijna de helft (48%) hypertensie.<sup>23</sup> Hypertensie leidt tot atherosclerose, hart- en vaatziekten en nierinsufficiëntie. Ruim 30% van het aantal nieuwe gevallen van coronaire hartziekten en 20-30% van de totale sterfte aan coronaire hartziekten, beroerte en hartfalen is toe te schrijven aan hypertensie.<sup>24, 25</sup>

Er is zowel tracking van obesitas als van hypertensie, dit houdt in dat kinderen met obesitas en ook kinderen met hypertensie een aanzienlijke kans hebben om als volwassenen nog steeds obese te zijn en/of hypertensie te hebben.<sup>11, 26</sup> Sinds kort (2012) wordt in de Jeugdgezondheidszorg aanbevolen om bij kinderen met overgewicht en obesitas de bloeddruk te meten om hypertensie vroeg te signaleren.<sup>106</sup> Dit kan van invloed zijn op het aantal verwijzingen in verband met hypertensie naar de huisarts en kinderarts. ). In de Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) Standaard Obesitas (2010) wordt het meten van de bloeddruk bij kinderen met obesitas niet aanbevolen.<sup>62</sup>

### 4.2 Diagnose

#### **Uitgangsvraag:**

Hoe kan hypertensie bij kinderen met overgewicht het beste worden gediagnosticeerd?

#### **Inleiding**

De *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* stelt dat de diagnose hypertensie bij kinderen gebaseerd dient te zijn op herhaalde metingen onder gestandaardiseerde omstandigheden, dat wil zeggen, in rust gemeten en met de juiste bloeddrukmanchet (breedte band ongeveer 2/3 van de bovenarm).<sup>1</sup> Een exact aantal wordt niet genoemd, maar 3 metingen op verschillende momenten wordt als meest gangbaar gehanteerd.<sup>1</sup> Hoewel de bloeddruk bij kleine kinderen vrijwel altijd oscillometrisch wordt gemeten zijn de referentiewaarde gebaseerd op auscultatoire metingen. Om die reden wordt aanbevolen om hoge waarden altijd auscultatoir te controleren.<sup>1</sup>

Ambulante 24-uurs bloeddruk meting is zinvol bij verdenking hypertensie bij kinderen om enerzijds ‘witte jassen hypertensie’ uit te sluiten en anderzijds nachtelijke hypertensie, die vooral bij nefrogene

hypertensie, maar ook bij obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) kan optreden te detecteren. Het geldt daarom als onmisbaar instrument om hypertensie vast te stellen. Ook is bij volwassenen vastgesteld dat nachtelijke hypertensie, nog meer dan hypertensie overdag, geassocieerd is met cardiale belasting.<sup>107</sup> 24-uurs bloeddrukmeting is echter een belastende methode en de waarde hiervan bij kinderen met obesitas is omstrepen. Met de toenemende prevalentie van obesitas bij kinderen en daarmee samenhangend een toename in hypertensie bij kinderen is de vraag of het nodig is om altijd een 24-uurs bloeddrukmeting uit te voeren. De vraag is wat de diagnostische waarde van routine poliklinische bloeddrukmeting t.o.v. goudenstandaard, een 24-uurs bloeddrukmeting is. Is de kans groot dat veel gevallen van hypertensie worden gemist (nachtelijke hypertensie; non-dipping) als er geen 24-uurs bloeddrukmeting gedaan wordt of is de kans op fout positieve uitslagen groot, dat wil zeggen dat er poliklinisch een verhoogde bloeddruk wordt gemeten maar uit de 24-uurs meting blijkt dat het kind geen hypertensie heeft.

### Vraagstellingen

1. In hoeverre is hoge bloeddruk, poliklinisch gemeten bij obese kinderen te wijten aan ‘witte jassen hypertensie’?
2. In hoeverre is obesitas bij kinderen geassocieerd met nachtelijke hypertensie of significante afname van de fysiologische ‘dipping’ van de bloeddruk tijdens de slaap?
3. Is nachtelijke hypertensie ook bij kinderen geassocieerd met cardiovasculaire morbiditeit?

P: Kinderen met overgewicht inclusief obesitas, 0-18 jaar

I: 24-uurs bloeddrukmeting

C: Poliklinische bloeddrukmeting

O: Primaire uitkomst: hypertensie

Secundaire uitkomst: cardiovasculaire incidenten en mortaliteit, surrogaat markers  
cardiovasculaire morbiditeit zoals linker ventrikel hypertrofie (LVH)

### Definitie hypertensie:

De definitie is volgens de Amerikaanse *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* gebaseerd op 3 verschillende momenten in rust, lege artis (juiste manchet, etc.: zie bijlage 3 en 4) auscultatoir gemeten bloeddruk.<sup>1</sup> Hoewel vaak hogere - worden soms ook lagere waarden - gevonden bij oscillometrische vergeleken met auscultatoire metingen bij kinderen.<sup>108-110</sup> Recent liet een Zweedse studie onder 1470 schoolkinderen gemiddelde oscillometrische waarden zien die vergelijkbaar waren met auscultatoir gemeten waarden uit de *Fourth Report* van de *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*.<sup>111</sup>

- Hoog-normale bloeddruk:
  - o Systolische of diastolische bloeddruk  $\geq$  P90 - P95 of  $\geq$  120/80mmHg
- Hypertensie
  - o Hypertensie graad 1: systolische of diastolische bloeddruk  $\geq$  P95- P99 + 5 mmHg
  - o Hypertensie graad 2: systolische of diastolische bloeddruk  $\geq$  P99+ 5 mmHg
- ‘Witte jassen hypertensie’
  - o In de spreekkamer heeft het kind een te hoge bloeddruk, maar als de bloeddruk thuis gemeten wordt zijn de waarden normaal.

## **Methode**

Er is systematisch gezocht naar relevante studies in databases Medline, [Cochrane Database of Systematic Reviews](#) en [Database of Abstracts of Reviews of Effects](#). Hierbij zijn zoektermen met betrekking tot kinderen met obesitas en (24-uurs) bloeddrukmeting gebruikt. Daarnaast zijn filters voor systematische reviews of diagnostische studies toegepast. Tot slot is de search beperkt tot publicaties vanaf 1995 en in de taal: Engels, Duits en Nederlands. Gedetailleerd overzicht van de gehanteerde zoekstrategieën is opgenomen in bijlage 6.

De search in de databases voor systematisch reviews leverde geen relevante abstracts op. De search in Medline leverde 54 abstracts op.

## **Wetenschappelijke onderbouwing**

Er zijn een aantal studies verricht onder volwassenen met betrekking tot de waarde van 24-uurs bloeddruk meting bij obesitas. Er zijn zowel aanwijzingen gevonden voor een toegenomen prevalentie van ‘witte jassen hypertensie’ als van nachtelijke hypertensie onder volwassenen met obesitas. *Nachtelijke hypertensie*: Ben-Dov et al. vonden bij 3957 volwassenen dat BMI omgekeerd geassocieerd was met slaap gerelateerde bloeddruk daling (dipping); 37% van onbehandelde en 52% van de voor hypertensie behandelde obese volwassenen hadden non-dipping.<sup>112</sup> Opvallend bij deze studie was dat er onder voor hypertensie onbehandelde patiënten een correlatie bestond tussen BMI en zowel poliklinische bloeddruk als 24 -uurs bloeddruk meting, terwijl dezelfde onderzoeksgroep in een andere studie bij behandelde patiënten met diabetes alleen een correlatie vond tussen nachtelijke hypertensie en BMI.<sup>112, 113</sup> Ook Feldstein et al. en Kotsis et al. vonden significant meer non-dipping bij 24-uurs bloeddruk meting bij volwassenen met obesitas vergeleken met normaal gewicht (respectievelijk n=377 en n=3216).<sup>114, 115</sup> Tegelijkertijd was er ook meer ‘witte jassen hypertensie’ bij obese volwassenen.<sup>114, 115</sup> Ook Kagan et al. vonden in een studie onder 989 mensen meer non-dipping bij obese volwassenen.<sup>116</sup> Alleen Diamantopoulos et al. vonden in een kleinere studie onder 226 behandelde en onbehandelde obese volwassenen geen relatie tussen non-dipping en BMI.<sup>117</sup>

Zowel Vinyoles et al., Aihara et al., Gualdiero et al., de Hond et al. en Staesen et al. vonden in studies onder respectievelijk 6176 (gemiddeld 52 jaar), 706 (gemiddeld 56 jaar), 1553 (17-88 jaar), 474 (gemiddeld 53 jaar) en 2045 mensen (5-74 jaar) een sterkere correlatie tussen BMI en poliklinisch gemeten bloeddruk dan met de gemiddelde bloeddruk over 24 uur gemeten en suggereerden hiermee een vaker voorkomen van een overschatting van de poliklinisch gemeten bloeddruk, oftewel 'witte jassen' hypertensie bij obesitas.<sup>118-122</sup>

Er is slechts één studie gevonden waarin de resultaten van 24-uur bloeddrukmeting direct zijn vergeleken met poliklinische bloeddrukmeting bij kinderen met obesitas.<sup>123</sup> Daarnaast zijn er studies, waarin de relatie tussen BMI en 24 -uur bloeddruk profiel bij zowel gezonde kinderen als obese kinderen is onderzocht. Er werden zes studies geïnccludeerd waarin de prevalentie van nachtelijke hypertensie bij kinderen met obesitas is beschreven.

Lurbe et al. hebben poliklinische bloeddrukmetingen en 24 -uur bloeddrukmetingen gedaan bij 140 kinderen tussen de 6 en 16 jaar, waaronder 70 obese kinderen.<sup>79</sup> Alle bloeddrukwaarden, poliklinisch gemeten en bij 24-uurs meting, waren hoger bij obese kinderen, behalve diastolische bloeddruk overdag gemeten. Zij vonden geen verschil in *dipping* tussen obese en niet-obese kinderen. Na correctie voor leeftijd, geslacht, Ponderal index (gewicht/lengte<sup>3</sup>), triceps huidplooï en taille-heup ratio, bleken alleen lengte en taille-heup ratio te correleren met de 24-uurs bloeddrukmetingen. Zij concluderen dat evaluatie van de vetverdeling van belang is om kinderen te detecteren die kans lopen om hypertensie te krijgen.<sup>79</sup> In een ander studie van deze onderzoeksgroep (2000) was de zout excretie van invloed op de mate van *non-dipping* bij obese kinderen.<sup>124</sup> In een 3<sup>de</sup> studie (2006) van deze groep onder 285 obese kinderen vonden zij dat poliklinisch gemeten bloeddruk altijd hoger was dan een 24-uurs meting, behalve bij zeer obese kinderen ( BMI 42,4 ±5 kg/m<sup>2</sup>). *Non-dipping* werd alleen bij de zeer obese kinderen gevonden.<sup>123</sup> In een vierde studie bij 87 kinderen met overgewicht en obesitas werd wel een relatie tussen insuline resistentie en nachtelijke hypertensie maar niet met hypertensie gedurende de dag gevonden.<sup>125</sup>

Wühl et al. vonden een sterke associatie tussen BMI en 24-uurs systolische bloeddruk in een studie onder 949 gezonde kinderen tussen de 5 en 20 jaar, maar geen associatie tussen *non-dipping* en BMI.<sup>126</sup>

Stabouhli et al. vergeleken 22 obese en 71 niet obese kinderen en vonden onder de obese kinderen significant hogere dag en nachtelijke systolische bloeddruk in vergelijking met niet-obese kinderen; deze kinderen hadden ook een toegenomen cIMT bij echografie van de arteriae carotes. Zij vonden bovendien significant meer 'witte jassen hypertensie' onder obese kinderen dan onder kinderen met een normaal gewicht.<sup>127</sup>

Tekin et al. onderzochten de frequentie van nachtelijke hypertensie en de frequentie van *non-dipping* in groep normotensieve (polikliniek) kinderen met en zonder obesitas.<sup>128</sup> De studie beschrijft een eenmalige meting bij 38 kinderen 9-17 jaar met obesitas en 38 leeftijd *gematched*, gezonde controles. Hypertensie gemeten met ambulante 24-uurs bloeddrukmeter is gedefinieerd als een gemiddelde bloeddruk boven de 95<sup>ste</sup> percentiel voor normatieve waarden op basis van geslacht en lengte. Een *non-dipper* is gedefinieerd als daling van de gemiddelde bloeddruk 's nachts van minder dan 10% ten opzicht van bloeddruk overdag. Systolische hypertensie werd gevonden bij 17 (45%) obese kinderen en 13 (34%) kinderen met normaal gewicht (p=0.280). Diastolische hypertensie werd gevonden bij 11 (29%) obese kinderen en 7 (18%) kinderen met normaal gewicht (p=0.348). *Non-dipping* trad op bij 12 (32%) obese kinderen en 8 (21%) kinderen met normaal gewicht (p=0.435).<sup>128</sup>

Babinska et al. beschrijven een studie bij 109 kinderen, 7 tot 18 jaar met obesitas. Kinderen waren niet bekend met chronische ziekte en werden niet behandeld met antihypertensiva.<sup>129</sup> Doel van de studie was na te gaan of er een relatie bestaat tussen obesitas en de ernst van hypertensie. Gedurende een week zijn metingen van bloeddruk, serum creatinine, vetspectrum en glucosewaarden verricht. Bij de kinderen werden minimaal 40 bloeddrukbevestigingen verricht over 24 uur waarvan minimaal 8 gedurende de nacht. Een kind was normotensief indien gemiddelde 24 uur dag- en nacht-bloeddrukwaarden lager dan 95<sup>ste</sup> percentiel zijn en BP (*blood pressure*) *loads* onder de 25%. BP *loads* is het percentage BP waarden dat boven de 95<sup>ste</sup> percentiel voor betreffende bloedwaardeparameter ligt. Hoog-normale bloeddruk is gedefinieerd als alle bloeddrukparameters (SBP, DBP, mean BP) onder het 95<sup>ste</sup> percentiel, maar de BP load tussen de 25 en 50% ligt. Hypertensie als een of meer bloeddruk parameters boven het 95<sup>ste</sup> percentiel ligt en BP *load* 25-50% en ernstige hypertensie is gedefinieerd als een of meerdere bloeddruk parameters boven het 95<sup>ste</sup> percentiel en BP *loads* boven de 50%. Resultaten: 26 (25%) kinderen normotensief; 27 (25%) hoog-normale bloeddruk; 3 (3%) hypertensie, 53 (48%) ernstige hypertensie. 27 kinderen (25%) hadden geïsoleerde nachtelijke hypertensie (relatie tussen BMI en frequentie nachtelijke hypertensie). Bij 41 kinderen (38%) was er sprake van *non-dipping*.<sup>129</sup>

Westerstahl et al. onderzochten 206 adolescenten met obesitas maar zonder diabetes. De primaire uitgangsvraag was of er een relatie is tussen glucose metabolisme, nachtelijke *dipping* en linker ventrikel dikte. De meeste adolescenten waren normotensief; bij acht adolescenten (4%) was de gemiddelde bloeddruk >140 mmHg. Van de totale groep was bij 49% (n=101) sprake van systolische *non-dipping* en bij 13% (n=26) diastolische *non-dipping*.<sup>130</sup>

Bijkomende factoren, zoals obesitas geassocieerde OSAS, zouden van invloed kunnen zijn op het voorkomen van nachtelijke hypertensie. Amin et al. vonden significante vermindering van de



nachtelijke bloeddruk dip en bij 30 kinderen met nachtelijke obstructieve apneus. De mate van (afwezige) nachtelijke bloeddruk daling was direct geassocieerd met de mate van nachtelijke desaturaties.<sup>131</sup> Kuo et al. vergeleken het effect op de nachtelijke bloeddruk van operatieve correctie bij obstructieve apneus onder obese en niet-obese kinderen en vonden significant minder gunstig effect van de behandeling onder obese kinderen.<sup>132</sup> Ook zijn er aanwijzingen, dat bijkomende slaap-apneu kan bijdragen tot cardiovasculaire afwijkingen bij obesitas.<sup>133</sup>

### Samenvatting

Zoals bij andere cardiovasculaire risicofactoren zijn er geen studies, die een direct verband laten zien tussen hypertensie bij kinderen en de kans op cardiovasculaire mortaliteit of morbiditeit, behoudens casuïstiek van maligne hypertensie. De reden hiervoor is dat het risico optelt bij de leeftijdgebonden effecten op hart en vaten en hart- en vaatziekte bij kinderen zonder primaire hart of nieraandoening vrijwel niet voor komt.

Wel zijn is er voldoende bewijs dat hypertensie op de kinderleeftijd voorspellend is voor hypertensie op volwassen leeftijd, het zogenaamde *tracking*.<sup>26</sup> Tracking geldt ook voor obesitas.<sup>11</sup> Omdat de pathogenese van hypertensie bij obese kinderen waarschijnlijk niet wezenlijk anders is dan bij obese volwassenen, kunnen de gevolgen bij obese volwassenen indicatief zijn voor wat er op langere termijn bij obese kinderen kan gebeuren. Om die reden is het belangrijk om bij de beschouwing van studies over waarde van de diagnostische benadering van hypertensie bij kinderen met obesitas het bewijs over dit onderwerp bij volwassenen met obesitas te betrekken bij de aanbevelingen voor kinderen.

### Conclusies

#### Kwaliteit van bewijs

hoog	Hypertensie komt vaker voor bij obese dan bij niet obese kinderen  <i>Freedman 1999, Maldonado 2009, Salvadiri 2008, Sorof 2004</i>
------	---

matig	Er is een studie gevonden waarin de diagnostische waarde van poliklinische bloeddrukmeting is vergeleken met 24-uurs bloeddrukmeting bij kinderen met obesitas. De belangrijkste uitkomst is dat als er 24-uurs bloeddruk meting gedaan wordt er significant vaker ‘witte jassen hypertensie’ aanwezig is bij obesitas dan bij niet-obese kinderen.  <i>Lurbe 1998</i>
-------	--

hoog	<p>De meeste studies laten zien dat er onder obese volwassenen significant vaker ‘witte jassen hypertensie’ wordt gevonden dan onder niet-obese volwassenen.</p> <p><i>Vinyoles 2008, Aihara 2000, Gualdiero 1998, Den Hond 2003, Staesen 1992, Ben-Dov 2007</i></p>
------	--

hoog	<p>De meeste studies geven aanwijzingen dat er onder obese volwassenen significant vaker nachtelijke hypertensie wordt gevonden dan onder niet-obese volwassenen .</p> <p><i>Ben-Dov 2007, Feldstein 2005, Kotsis 2008, Kagan 2007</i></p>
------	--

laag	<p>Er zijn aanwijzingen dat bij kinderen met obesitas en normale bloeddruk bij poliklinische controle de prevalentie van <i>non-dipping</i> ongeveer 31-49% is. Echter in een vergelijkende studie werd alleen bij zeer obese kinderen <i>non-dipping</i> gevonden.</p> <p><i>Westerstahl 2010, Babinska 2012, Tekin 2014, Lurbe 2008</i></p>
------	---

matig	<p>Er zijn aanwijzingen dat bijkomende nachtelijke apneu's bij obese kinderen geassocieerd zijn met nachtelijk hypertensie en cardiovasculaire belasting.</p> <p><i>Amin 2004, Kyo 2015, Arens 2010</i></p>
-------	---

### **Overige overwegingen**

Er zijn weinig studies over het vóórkomen van nachtelijk *non-dipping* bij kinderen met obesitas, maar de geringe data die er zijn suggereren, dat dit wel het geval kan zijn. Wel zijn er aanwijzingen voor detectie van ‘witte jassen hypertensie’ door 24-uurs bloeddrukmeting bij obese kinderen.

Agarwal et al. onderzochten mogelijke nadelen van 24-uurs bloeddruk meting bij 103 volwassenen en concludeerde dat 24-uurs bloeddrukmeting zorgde voor gemiddeld minder slaap ‘s nachts (-98 minuten,  $P < 0.0001$ ), ten tijde van de meting en meer vermoeidheid met slaap momenten (+ 27 minuten,  $p = 0.002$ ) overdag. Afgezien van de belasting en de mate van slaap onderbreking, kan ernstige slaap

onderbreking de meting significant verstoren.<sup>134</sup> Over de nadelen van 24-uurs bloeddrukmeting bij kinderen bestaan geen studies.

## **Aanbevelingen**

Bij ieder kind met obesitas dient een bloeddruk gemeten te worden, in rust en met de juist bloeddruk manchet.

Een hoge oscillometrisch gemeten bloeddruk dient auscultatoir gecontroleerd te worden

Er zijn onvoldoende data om het verrichten van 24-uurs bloeddrukmeting bij obese kinderen met normale bloeddruk aan te bevelen.

Het wordt aanbevolen om de bloeddruk van obese kinderen met hoog-normale bloeddruk ten minste 1 keer per jaar te herhalen.

Bij bijkomende OSAS is het aanbevolen om bij hoog-normale bloeddruk (en hoger) 24-uurs bloeddruk te meten om nachtelijke hypertensie enerzijds en ‘witte jassen hypertensie’ anderzijds uit te sluiten.

Het wordt aanbevolen om bij obese kinderen met poliklinisch vastgestelde hypertensie bijkomende, meer uitgesproken nachtelijke hypertensie enerzijds en ‘witte jassen hypertensie’ anderzijds uit te sluiten.

Bij obese kinderen met bewezen hypertensie graad 1, zonder anamnestiche aanwijzingen voor andere oorzaken van hypertensie kan volstaan worden met een beperkt onderzoekspakket. Bij hypertensie graad 2 dient altijd uitgebreid onderzoek naar mogelijke andere oorzaken van hypertensie verricht te worden.

## 4.3 Andere oorzaken secundaire hypertensie

### Inleiding

Hypertensie bij kinderen was historisch gezien een zeldzame diagnose meestal gerelateerd aan een onderliggende oorzaak zoals een nierziekte of coarctatio aortae. Sinds het ontstaan van de obesitas epidemie is obesitas de meest voorkomende oorzaak voor hypertensie bij kinderen.<sup>135</sup> Een kind met obesitas kan desondanks toch een onderliggende bijkomende oorzaak voor hypertensie hebben.<sup>136</sup>

### Vraagstelling

Hoe uitgebreid moet de diagnostiek zijn om andere oorzaken (bv nierziekte, endocriene aandoening of coarctatio aortae) uit te sluiten?

### Coarctatio aortae

Bij de analyse van hypertensie behoort een goed lichamelijk onderzoek. Bij verminderde liespulsaties of afwezigheid van de liespulsaties moet de diagnose coarctatio aortae worden overwogen. Hierbij is de obesitas op zich zelf geen reden voor verminderde liespulsaties.<sup>1</sup>

Normaal is de bloeddruk in de benen 10-20 mmHg hoger ten opzichte van de armen. Een lagere bloeddruk in de benen ten opzichte van de arm kan een aanwijzing zijn voor een coarctatio aortae. Om verdere zekerheid voor de diagnose coarctatio van de aorta te verkrijgen is het maken van een echocardiogram van de aorta geïndiceerd. Echocardiografie is een zeer specifiek onderzoek voor het diagnosticeren van aorta boog obstructie.<sup>137</sup>

### Aanbeveling

Bij zwakke of afwezigheid van liespulsaties of een lagere bloeddruk in de benen ten opzichte van de armen dient verwijzing naar een kindercardioloog plaats te vinden voor echografische beoordeling van de aorta.

### Nierziekte

Renale en reno-vasculaire hypertensie zijn naast coarctatio aortae de belangrijkste oorzaken van hypertensie bij kinderen. Gezien de hoge prevalentie van secundaire hypertensie bij kinderen dient bij matige obesitas en evidente hypertensie renale en reno-vasculaire hypertensie te worden uitgesloten. De mate van hypertensie t.o.v. de mate van overgewicht kan lijdend zijn voor de uitgebreidheid van het aanvullend onderzoek. Bij obesitas en hoog-normale bloeddruk is in eerste instantie geen verder onderzoek nodig.<sup>136</sup>

Definities: zie ook bijlage 3 en 4.<sup>1</sup>

Hypertensie graad 1: systolische of diastolische bloeddruk  $\geq$  P95- P99 + 5 mmHg

Hypertensie graad 2: systolische of diastolische bloeddruk  $>$  P99+ 5 mmHg

Hoog-normale bloeddruk: systolische of diastolische bloeddruk  $\geq$  P90 - P95 of  $\geq$ 120/80 mmHg

## Aanbevelingen

Onderzoek naar andere oorzaken en gevolgen van hypertensie bij obese kinderen:

Hypertensie graad 1:

pakket 1:

- bloeddruk armen en benen\*
- serum creatinine
- urine microalbumine / kreatinine
- echo nieren
- echocardiografie

Hypertensie graad 2:

- pakket 1 +
- duplex niervaten en / of renogram en / of DMSA-scan
- plasma renine activiteit, aldosteron, calcium, kalium, bloedgas, albumine, TSH, T4
- overweeg angiogram of MRA of CT nier arteriën
- fundoscopie
- op indicatie: cortisol / HVA / VMA\*\*

\* Bij zwakke of afwezigheid van liespulsaties of een lagere bloeddruk in de benen ten opzichte van de armen dient verwijzing naar een kindercardioloog plaats te vinden voor echografische beoordeling van de aorta.

\*\*Endocriene oorzaken van hypertensie zijn relatief zeldzaam (ongeveer 3%): Cushing syndroom, hyperthyreoïdie, neuroblastoom, feochromocytoom.

- Bij afbuigende lengte uitsluiten van Cushing syndroom met 24-uurs urine cortisol of middernacht cortisol.
- Bij ernstige hypertensie, met name in zeer jonge kinderen uitsluiten van neuroblastoom met urine HVA/ VMA.

- Uitsluiten van feochromocytoom (zeldzaam!) met urine metanefrines bij positieve familie anamnese endocriene neoplasieën of bij aanvallen van hoofdpijn, zweten en tachycardie.

## 4.4 Gevolgen

### **Uitgangsvraag:**

Hoe uitgebreid moet de diagnostiek zijn om gevolgen van hypertensie bij kinderen met obesitas (microalbuminurie, linker ventrikelhypertrofie, retina afwijkingen) uit te sluiten?

### **4.4.1 Microalbuminurie**

#### **Inleiding**

Microalbuminurie is een teken van nierschade. Nierziekten zowel als chronische nierinsufficiëntie en ernstige hypertensie gaan vaak gepaard met microalbuminurie.<sup>90,91</sup> Er vindt lekkage van albumine via de glomerulaire basaalmembraan plaats. Maar obesitas is ook zonder hypertensie geassocieerd met nierschade, zie hoofdstuk 3.6<sup>92</sup>

Bij 20% van de kinderen met (primaire) hypertensie vergeleken met 0% van de kinderen met ‘witte jassen hypertensie’ (beiden bevestigd met een 24-uurs meting) wordt microalbuminurie gevonden.<sup>138</sup>

Definities:

Urine albumine is bij gezonde kinderen minder dan 30 mg per 24 uur of 20 mg/l. Er is sprake van microalbumine indien het urine albumine 30-300 mg per 24 uur, 20-200 µg/min, 20-200 mg/l of 3-30 mg/mmol creatinine (ochtend urine) bedraagt.<sup>3</sup>

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is gekeken naar de prevalentie van microalbuminurie bij obese kinderen met en zonder hypertensie.

#### **Vraagstelling**

Wat is de prevalentie van microalbuminurie bij obese kinderen met en zonder hypertensie?

#### **Methoden**

Voor het systematisch literatuuronderzoek is gezocht in de databases Medline en Cochrane. Zoektermen met betrekking tot obesitas, (micro)albuminurie en hypertensie zijn gebruikt, aangevuld met zoekfilters voor kinderen van 0-18 jaar. Gedetailleerd overzicht van de gehanteerde zoekstrategie is opgenomen in bijlage 6. Op basis van titel en abstract zijn 10 relevante studies geselecteerd.

#### **Wetenschappelijke onderbouwing**

In drie (niet geselecteerde) populatie onderzoeken wordt bij kinderen met obesitas een lagere urine albumine uitscheiding gevonden vergeleken met kinderen met gezond gewicht, zie evidentie tabel in

bijlage 7.<sup>95-97</sup> Echter bij 2,4-14,7% van de kinderen die een obesitas polikliniek bezoekt wordt wel microalbuminurie gevonden.<sup>98-102</sup> Bovendien komt microalbuminurie vaker voor bij obese kinderen met metabool syndroom (37%) dan zonder metabool syndroom (20%).<sup>103</sup> Er zijn te weinig studies met bovendien te kleine aantallen kinderen om de prevalentie van microalbuminurie onder obese kinderen met en zonder hypertensie te kunnen vergelijken.<sup>98, 99, 101, 104</sup>

## Conclusies

### Kwaliteit van bewijs

Zeer laag	<p>Er zijn te weinig goed opgezette studies (met te kleine aantallen) kinderen om de prevalentie van microalbuminurie onder obese kinderen met en zonder hypertensie te kunnen vergelijken.</p> <p><i>Burgert 2006, Csernus 2005, Lurbe 2013, Sanad 2011</i></p>
-----------	--

### Overige overwegingen

De European Society of Hypertension beveelt in hun richtlijn aan om bij volwassenen zowel als bij kinderen met hypertensie microalbumine in de urine te bepalen om eind orgaan schade vast te stellen.<sup>139, 140</sup> In de “The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents” wordt echter niet aanbevolen om urine microalbumine te bepalen bij kinderen met hypertensie daar er onvoldoende bewijs zou zijn dat dit van nut is.<sup>1</sup> In het Werkboek Kindernefrologie wordt eveneens aanbevolen om urine microalbumine te bepalen om eventuele nierschade als gevolg van hypertensie op te sporen.<sup>141</sup>

### Aanbeveling

Het wordt aanbevolen om (micro)albumine in de urine van kinderen met hypertensie bij obesitas te meten om nierschade op te sporen
---



#### 4.4.2 Linker ventrikelhypertrofie

Linker ventrikel hypertrofie, gedefinieerd als een verhoogde linker kamer massa (LVM) is in volwassenen een onafhankelijke risicofactor op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. In kinderen is een verhoogde LVM gerelateerd aan zowel obesitas<sup>142</sup> als aan hypertensie<sup>143</sup> en er is “tracking” van LVM aangetoond van vroege naar late adolescentie.<sup>144</sup> Tenslotte is obesitas op kinderleeftijd een voorspeller voor een verhoogde LVM bij volwassenen.<sup>145</sup>

**Vraagstelling:** moet bij een kind met obesitas en hypertensie een echocardiografie worden verricht ter beoordeling van de linker ventrikel massa?

#### Methoden

De zoekstrategie staat vermeld in bijlage 6. Daarbij werd in de gevonden artikelen gezocht in de referentielijsten met als beoordelingscriterium de relatie tussen obesitas en LVM, hypertensie en LVM, en de al bestaande aanbevelingen op dit gebied.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

De aanbeveling van de *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* is om bij elk kind met bewezen hypertensie een echocardiografie te verrichten om de LVM te meten.<sup>1</sup> De aanbevolen manier van indexeren is naar de “lean body mass” die het best benaderd wordt door te delen door lengte<sup>2,7</sup> en de hiervoor gepubliceerde normogrammen.<sup>146</sup> Recente analyse van de “appliance” van de aanbeveling in de USA laat zien dat slechts bij 34% van alle kinderen met hypertensie een echocardiografie wordt verricht. De aanbeveling van de *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*<sup>1</sup> wordt extra kracht bijgezet door de observatie dat obesitas op zichzelf aanleiding geeft tot een verhoogde LVM bij kinderen.<sup>142, 147, 148</sup>

#### Conclusie

Er is geen onderzoek gevonden die een directe relatie legt tussen verhoogde LVM en een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op latere leeftijd. Dit is wel overtuigend aangetoond bij in volwassenen.

#### Kwaliteit van bewijs

Hoog	Er zijn sterke aanwijzingen dat obesitas op kinderleeftijd een onafhankelijke relatie heeft met een verhoogde LVM  <i>Urbina 1995, Hanevold 2004</i>
------	--

### **Overige overwegingen**

Gezien de aanbeveling bij kinderen met hypertensie en de invloed van obesitas op de LVM in combinatie met de bevindingen dat obesitas op kinderleeftijd gerelateerd is aan een verhoogde LVM op latere leeftijd en op volwassen leeftijd wel is aangetoond dat een verhoogde LVM een verhoogd risico geeft op CV incidenten wordt het volgende aanbevolen:

### **Aanbeveling**

Bij elk kind met obesitas en hypertensie dient een echocardiografie verricht te worden ter evaluatie van de linker ventrikel massa, geïndexeerd naar 'lean body mass' volgens de formule:  $LVM/lengte^{2.7}$

### **4.4.3 Retina afwijkingen**

#### **Inleiding**

Hypertensie kan leiden tot afwijkingen in de retinavaten. Met fundoscopie of fundusfotografie kan de aanwezigheid en de ernst van eventueel aanwezig hypertensieve retinopathie vastgesteld worden. Er is sprake van milde hypertensieve retinopathie bij vernauwde arteriolen en afwijkende vaatkruisingen (inkepingen); matige hypertensieve retinopathie indien er één of enkele kleine bloedingen en exsudaten te zien zijn; ernstige hypertensieve retinopathie bij multipale bloedingen en exsudaten en (eventueel) papiloedeem (nervus opticus).<sup>149</sup> Bij volwassenen bestaat een sterke associatie tussen verhoogde bloeddruk en hypertensieve retinopathie<sup>149</sup>

#### **Vraagstelling**

Moet bij een kind met obesitas en hypertensie retinaonderzoek worden verricht om hypertensieve retinopathie op te sporen?

#### **Methoden**

Voor het systematisch literatuuronderzoek is gezocht in de databases *Medline* en *Cochrane*. Zoektermen met betrekking tot retina en hypertensie met en zonder obesitas zijn gebruikt, aangevuld met zoekfilters voor kinderen van 0-18 jaar. Gedetailleerd overzicht van de gehanteerde zoek strategie

is opgenomen in bijlage 6. Op basis van titel en abstract zijn 13 relevante studies geselecteerd. Bij het bestuderen van de referenties zijn nog twee relevante studies gevonden.

### **Wetenschappelijke onderbouwing**

Er is geen onderzoek naar de prevalentie van afwijkingen van de retinavaten specifiek bij obese kinderen met hypertensie. Wel zijn er enkele studies bij kinderen met langdurige (ernstige) hypertensie waarbij afwijkingen van de retinavaten gevonden worden.<sup>149-151</sup> In een onderzoek van Daniels et al. (1991) bij 97 kinderen (gemiddelde leeftijd 14.7 SD 3.5 jaar) met essentiële (primaire) hypertensie had 51% (95%BI 41-61) één of meer afwijkingen van de retina passend bij hypertensie.<sup>150</sup> De kinderen werden behandeld op een polikliniek voor hypertensie van een academisch kinderziekenhuis alwaar secundaire hypertensie werd uitgesloten.<sup>150</sup> In een longitudinale studie in Bulgarije uit 1987 onder 251 kinderen met primaire hypertensie waarvan het merendeel niet met antihypertensiva werd behandeld werd na 10 jaar follow up bij 24% afwijkingen van de retinavaten gevonden passend bij hypertensie.<sup>151</sup> Murgan et al. vonden bij 121 adolescenten - waarvan bijna de helft (pre)hypertensie had - nauwere retinavaten bij hogere bloeddruk.<sup>152</sup> Met fundoscopie werd bij 3/ 35 (9%) kinderen met hypertensie milde afwijkingen aan de retinavaten gevonden.<sup>153</sup>

Er is een beperkt aantal studies van de associatie tussen de bloeddruk en de wijde van retinavaten bij gezonde kinderen.<sup>154-157</sup> In een cohort tweelingen van 7-19 jaar oud in China was een hogere gemiddelde bloeddruk en hogere BMI significant maar zwak geassocieerd met nauwere retina arteriën.<sup>156</sup> In twee onderzoeken in Australië (n=1572) en Singapore (n=380) werd eveneens bij niet geselecteerde 6-8 jarige kinderen bij oplopende bloeddruk (kwartielen) nauwere retina arteriën gevonden. Er was geen effect van bloeddruk op de retina venen.<sup>155</sup> Dezelfde associatie tussen bloeddruk en retina arteriën werd gevonden bij jonge adolescenten in Australië en Singapore.<sup>154, 157</sup> Bovendien wordt in bovengenoemde studies ook een eigen effect van BMI op retinavaten bij kinderen gevonden. BMI is geassocieerd met nauwere arteriën en wijdere venen in de retina, dit effect is onafhankelijk van de bloeddruk.<sup>158, 159</sup>

### **Conclusie**

#### Kwaliteit van bewijs

	Bij obese kinderen met hypertensie is geen onderzoek verricht naar de prevalentie van afwijkingen van de retinavaten als teken van eind orgaan schade.
--	--

laag	<p>Bij kinderen met hypertensie is weinig onderzoek verricht naar de prevalentie van afwijkingen van de retinavaten als teken van eind orgaan schade. Het onderzoek dat er is wijst op een lage prevalentie van hypertensieve retinopathie bij kinderen met milde hypertensie en een hogere prevalentie bij kinderen met ernstige hypertensie.</p> <p><i>Daniels 1991, Foster 2009</i></p>
------	--

matig	<p>Bij gezonde kinderen is een associatie tussen oplopende bloeddruk (binnen de normale grenzen) en nauwere retina arteriën.</p> <p><i>Mitchell 2007, Gopinath 2010, Kurniawan 2012, Zheng 2013</i></p>
-------	---

laag	<p>Bij gezonde kinderen is een associatie tussen oplopende BMI en nauwere retina arteriën en wijdere retina venen onafhankelijk van de bloeddruk.</p> <p><i>Cheung 2007, Gopinath 2011</i></p>
------	--

### Overige overwegingen

Hoewel in 2003 de richtlijn van de *European Society of Hypertension* nog aanraadt aan om bij volwassenen met ernstige (> 180/110 mmHg) hypertensie fundoscopie te verrichten, is het meest recente advies (2013) minder gespecificeerd.<sup>139</sup> Fundusonderzoek wordt nu geadviseerd (in samenwerking met het *European Society of Cardiology*) afhankelijk van de bevindingen bij verder anamnestic, lichamelijk en laboratorium onderzoek.<sup>160</sup> De *European Society of Hypertension* beveelt voor kinderen en adolescenten aan om alleen bij evaluatie van ernstige hypertensie met tekenen van hypertensieve encefalopathie of maligne hypertensie fundoscopie te verrichten.<sup>140</sup> “The Fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents” adviseert echter wel om fundoscopie bij alle kinderen met hypertensie te verrichten om eind orgaan schade op te sporen.<sup>1</sup> Voor obese kinderen met hypertensie bestaan nog geen diagnostiek richtlijnen.

### Aanbevelingen

Bij obese kinderen met graad 1 hypertensie (bloeddruk P95-P99+ 5 mmHg) wordt niet geadviseerd om
--

fundoscopie te verrichten vanwege de lage kans op retina afwijkingen.

Bij obese kinderen met graad 2 hypertensie (bloeddruk >P99 + 5 mmHg) wordt geadviseerd om fundoscopie te verrichten te vanwege de verhoogde kans op retina afwijkingen.

## 4.5 Therapie

**Uitgangsvraag:** Wanneer is bij kinderen met obesitas en hypertensie een leefstijlverandering te prefereren boven het gebruik van antihypertensiva om de bloeddruk te normaliseren?

### Methode

Voor het systematisch literatuuronderzoek is gezocht in de databases *Medline*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*. Zoektermen met betrekking tot kinderen met obesitas, leefstijlinterventies, antihypertensiva en bloeddruk zijn gebruikt, aangevuld met zoekfilters voor systematische reviews of RCTs. Gedetailleerd overzicht van de gehanteerde zoekstrategieën is opgenomen in bijlage 6.

Allereerst is gezocht naar systematische reviews waarin een vergelijking is gemaakt tussen een leefstijlinterventie en een antihypertensivum bij kinderen met overgewicht. Hierbij werden geen relevante studies gevonden. Vervolgens is gezocht naar RCTs waarin een vergelijking is gemaakt tussen een leefstijlinterventie en een antihypertensivum bij kinderen met overgewicht. Wederom werden geen relevante studies gevonden. Vervolgens is besloten apart te zoeken naar studies over het effect van leefstijlinterventies op bloeddruk bij kinderen met overgewicht en studies naar het effect van antihypertensiva bij kinderen met overgewicht. Voor leefstijlinterventies is hierbij gebruik gemaakt van de primaire search naar systematische reviews. Voor antihypertensiva is een nieuwe search uitgevoerd naar RCTs.

Hierbij werden 7 potentieel relevante systematische reviews m.b.t. leefstijlinterventies gevonden. Na het lezen van *fulltext* artikelen werden 4 systematische reviews alsnog geëxcludeerd. In één review was m.b.t. het effect op bloeddruk alleen een niet-gerandomiseerde studie opgenomen.<sup>161</sup> In de andere review rapporteren studies met betrekking tot kinderen met obesitas niet over de bloeddruk.<sup>162</sup> In de derde review zijn 26 studies geïnccludeerd (18 preventie studies bij kinderen zonder obesitas en 8 interventie studies bij kinderen met obesitas) waarvan twee studies rapporteren over het effect van een leefstijlinterventie op de bloeddruk bij kinderen met obesitas.<sup>163</sup> Het betreft twee gecombineerde leefstijl interventies waarbij tevens het gezin betrokken wordt: één studie over MEND (*Mind, Exercise, Nutrition...Do it!* zie hoofdstuk 4.6) en de andere studie was tevens geïnccludeerd in de review van Ho et al.<sup>164</sup> Tot slot was de weergave van de resultaten bij een vierde review onvoldoende.<sup>165</sup> Vervolgens zijn de oorspronkelijke studies beoordeeld. Van de 12 studies waren 6 studies tevens geïnccludeerd in de andere review (Garcia-Hermoso et al. of Ho et al)<sup>164, 166</sup>, één studie betrof een studie waarin slechts 19 kinderen deelnamen en twee betroffen dubbele publicaties over dezelfde studie.<sup>167, 168</sup> De overige drie RCTs zijn geïnccludeerd en beoordeeld.<sup>167, 169, 170</sup> Daar de reviews slechts een beperkt aantal diëten beschrijven is een aparte search verricht naar RCTs met betrekking tot het effect van een zoutbeperkt dieet (hierbij werden geen studies aangetroffen) en een kaliumrijk dieet (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*, DASH dieet) dit leverde 2 RCTs op.<sup>171, 172</sup>

Met betrekking tot antihypertensiva bij kinderen met overgewicht werd slechts één relevante RCT gevonden.<sup>173</sup>

### **Korte beschrijving studies**

Ho et al. verrichtte een systematische review en meta-analyse van het effect van leefstijl interventies met een combinatie van advies t.a.v. voeding, bewegen en gedragsverandering.<sup>164</sup> Van de 38 geïncludeerde studies, rapporteerden 12 studies over het effect van de interventie op de bloeddruk. De effecten van leefstijlinterventies zijn vergeleken met geen interventie of een wachtlijst, standaard zorg of een minimaal advies. Vijf studies werden niet meegenomen in de meta-analyse omdat ze geen gegevens presenteerden over de gemiddelde verandering in bloeddruk met bijbehorende spreidingsmaat.

In de systematische review van Garcia-Hermoso et al. zijn studies geïncludeerd waarin het effect van bewegen is vergeleken met geen interventie.<sup>166</sup> In negen studies met in totaal 410 kinderen is het effect op systolische en diastolische bloeddruk onderzocht.

Gow et al. beschrijft de resultaten van een systematische review naar het effect van diëten met verschillende samenstelling bij kinderen met overgewicht of obesitas.<sup>174</sup> De review omvat 14 gerandomiseerde studies. In 3 studies (n= 123) is het effect van een dieet met weinig koolhydraten (gedefinieerd als <10% van de totale energie inname) vergeleken met een conventioneel dieet met weinig vetten (gedefinieerd als <33% van de energie inname) op de bloeddruk onderzocht. Daarnaast omvat de review 4 studies (n=422) waarin het effect van verhoogde eiwitinname (20-30% van de energie inname) op de bloeddruk is vergeleken met een dieet met een standaard hoeveelheid eiwitten. In de review is voor de uitkomstmaat bloeddruk geen meta-analyse uitgevoerd, omdat studies de uitkomsten verschillend rapporteren (bloeddruk aan begin en eind van studie, absolute verandering in bloeddruk en SDS waarden voor bloeddruk)

Meyers et al. rapporteren over post-hoc analyse van een RCT van valsartan versus placebo bij kinderen met hypertensie (n=245).<sup>173</sup> Valsartan is een angiotensine II antagonist. Het betreft een studie met drie fasen: fase 1 (2 weken) waarin alle kinderen worden behandeld met valsartan, gerandomiseerd over 3 groepen met verschillende dosis. Fase 2 (2 weken) waarin kinderen opnieuw gerandomiseerd worden en behandeld worden met valsartan in eerder gekregen dosis of een placebo en tot slot fase 3, optionele 52-weeken durende *open-label* behandeling met valsartan. In deze post-hoc analyse wordt het effect van valsartan in de subgroep van kinderen met overgewicht (n=132) geanalyseerd en vergeleken met kinderen zonder overgewicht.

Johnston et al. beschrijven een RCT met 71 kinderen met overgewicht die random verdeeld zijn over een intensieve leefstijl interventie (n=46) of “zelfhulp” (n=25).<sup>167</sup> De intensieve leefstijl interventie bestaat uit een combinatie van voorlichting over gezonde voeding (waarbij nadruk ligt op maken van gezonde keuzes) en lichamelijke activiteit (week 1-6 gericht op bereiken basisconditie

gevolgd door week 7-12 focus op vaardigheden in specifieke sport) gedurende 12 weken, 5 dagen per week. De “zelfhulp” groep krijgt instructies en een handleiding om onder begeleiding van de ouders te werken aan gewichtsverlies.

In de RCT van Kang et al. onder kinderen van 13 tot 16 jaar met obesitas (gedefinieerd als een huidplooidikte bij de triceps >85<sup>ste</sup> percentiel gebaseerd op etniciteit, geslacht en leeftijd) is alleen voorlichting over gezonde leefstijl (n= 18) vergeleken met matig intensieve (n= 21) of hoog intensieve training (n=20) in combinatie met voorlichting over gezonde leefstijl.<sup>169</sup>

Couch et al. bestudeerden het effect van een kaliumrijk dieet (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*, DASH dieet) rijk aan fruit, groenten, gebruik van vet arme zuivelproducten en weinig (verzadigde) vetten, cholesterol en natrium gedurende 3 maanden in een RCT onder 57 adolescenten met (pre)hypertensie waarvan >72% met overgewicht.<sup>171</sup>

Saneei et al. rapporteren een RCT met cross over design waarin het effect van 6 weken DASH dieet wordt vergeleken met het gebruikelijke voedingsadvies voor gezonde voeding onder 60 meisjes met het metabool syndroom in de leeftijd van 11-18 jaar.<sup>172</sup>

Kelishadi et al. onderzochten 100 kinderen met obesitas.<sup>170</sup> Het primaire doel van de studie was het vergelijken van ghrelin (een ‘honger’ hormoon geproduceerd door het maag-darm kanaal) concentraties na een interventie gericht op verhoogd energie verbruik (lichamelijke inspanning) en na een interventie met verminderde energie-inname (dieet). De duur van de interventies was 6 maanden. De systolische en diastolische bloeddruk zijn gemeten bij aanvang, na 6 maanden (eind interventie) en na 12 maanden.<sup>170</sup>

Rocchini et al. bestudeerden het effect een hoge (> 250 mmol/dag gedurende 2 weken) gevolgde door een lage (< 30 mmol/dag gedurende 2 weken) zoutinname op de bloeddruk van 60 adolescenten met en 18 adolescenten zonder obesitas in een niet gerandomiseerde observationele studie.<sup>175</sup> Daarnaast werd het effect van zout inname bij 51 adolescenten met obesitas voor en na een leefstijl interventieprogramma van 20 weken onderzocht.<sup>175</sup>

### **Gerapporteerde uitkomstmaten**

Voor alle studies geldt dat BMI of een ander gewicht gerelateerde uitkomstmaat de primaire uitkomstmaat is. Voor de systematische reviews geldt dat meestal slechts een deel van de geïncludeerde studies het effect op bloeddruk rapporteert. Geen van de studies rapporteert over cardiovasculaire incidenten of mortaliteit.

### **Wetenschappelijke onderbouwing**

#### **GRADE**



De resultaten zijn per uitkomstmaat beoordeeld volgens de GRADE methodologie (tabel 2.5.1 en 2.5.2). De beoordeling van de kwaliteit van de effectschattingen was matig tot zeer laag. Allereerst zijn alle studies afgewaardeerd voor *indirectness*. Geen van de studies geeft direct antwoord op de uitgangsvraag (vergelijking leefstijlinterventies met antihypertensiva) en daarnaast bestaat de doelgroep van de studies veelal uit kinderen met overgewicht of obesitas en niet per se met hypertensie. Ten tweede zijn studies afgewaardeerd voor *risk of bias*. Voor de leefstijlinterventies geldt dat het veelal niet mogelijk is de kinderen of de behandelaars te blinderen. In de meeste studies wordt echter niet vermeld of de beoordelaar van de effecten (uitkomsten) geblindeerd was. Daarnaast is in de meeste studies niet aangegeven of er sprake van *concealment of allocation* d.w.z. dat degene die de patiënt includeert niet op de hoogte is van de randomisatievolgorde. Daarnaast was in een aantal studies geen *intention to treat* analyse uitgevoerd. Tot slot, in geval van grote onzekerheid rond de schatting van het effect of als het betrouwbaarheidsinterval de waarde 0 (geen verschil) omvat is afgewaardeerd voor *imprecision*. In verband met het ontbreken van een éénduidige grens voor een klinisch relevante bloeddrukverandering is dit niet gehanteerd als mogelijke reden voor afwaardering t.g.v. *imprecision*.

### ***Gecombineerde leefstijlinterventies***

De systematische review van Ho et al. (7 studies met als uitkomstmaat bloeddruk, n=554) laat een grotere bloeddrukdaling zien bij kinderen die de leefstijl interventie kregen vergeleken met de controle groep (geen interventie of standaardzorg) (systolische bloeddruk -3.4 mmHg (95%CI -5.19 tot -1.61) en diastolische bloeddruk -1.78 mmHg (95%CI -2.88 tot -0.67)).<sup>164</sup> Vijf additionele studies zijn niet meegenomen in de meta-analyse omdat zij geen gemiddelde verandering in bloeddrukwaardes met bijbehorende spreiding rapporteren. Deze studies lieten echter een vergelijkbare trend laten zien als de studies die wel zijn meegenomen in de meta-analyse. De verandering in BMI (kg/m<sup>2</sup>) was groter bij kinderen en adolescenten die de leefstijl interventie volgden in vergelijking met een controlegroep (13 studies, follow up 2-15 maanden: gemiddeld verschil -1.25 kg/m<sup>2</sup> (95%CI -2.18 tot -0.32)).<sup>164</sup>

Johnston et al. (n=71) rapporteren een stijging van de bloeddruk tijdens de studie.<sup>167</sup> Zij vinden geen significant verschil in bloeddrukverandering na 6 maanden tussen kinderen die de intensieve gecombineerde leefstijl interventie volgen en kinderen in de zelfhulp groep (intensieve interventie: stijging systolische bloeddruk 4.24 mmHg (sd 9.18); zelfhulp 0.87 mmHg (sd 8.77)). De bloeddrukwaarden waren bij aanvang lager in de groep van intensieve leefstijl interventie, geen van de kinderen had hypertensie. Na 6 maanden is de BMI bij de zelfhulpgroep gestegen (t.o.v. baseline +0.64 kg/m<sup>2</sup>; (sd 0.90)) en bij intensieve groep gedaald (-0.16 kg/m<sup>2</sup>, sd 1.05).<sup>167</sup>

### ***Beweeginterventie***

De review van Garcia –Hermoso et al. toont een klein tot matig effect van de beweeginterventie op de systolisch bloeddruk (effect grootte -.40 [95%CI -0.66; -0.24]) en op diastolische bloeddruk (-0.28

[95%CI -0.55; 0.00)]<sup>1</sup> in vergelijking met niets doen of minimale voorlichting (9 RCTs (n=410)).<sup>166</sup> De onzekerheid rond de schattingen van het effect voor de diastolische bloeddruk is echter groot. De review van Garcia-Hermoso et al. rapporteert niet over de effecten op BMI of een ander gewicht gerelateerde uitkomstmaat.<sup>166</sup>

Kang et al. (n=80) toont een grotere daling van de systolische bloeddruk bij hoge intensiteit training (-6.15 mmHg (SEM 2.89)) dan in groepen die matige intensieve training (-2.05 mmHg (SEM 2.88)) en alleen leefstijl advies (+1.59 mmHg (SEM 3.06)) kregen.<sup>169</sup> Kang et al. rapporteert een sterkere afname in het percentage lichaamsvet bij intensieve training (-2.85%) dan bij matig intensieve training (-1.42%) of alleen leefstijl advies (-0.11%).<sup>169</sup>

### ***Dieet***

Gow et al. identificeerde zeven RCTs waarin het effect van diëten met verschillende samenstelling (eiwitrijk, koolhydraatarm of vetarm dieet) op de bloeddruk is onderzocht.<sup>174</sup>

Vier studies vergelijken het effect van een eiwitrijk dieet t.o.v. diëten met een standaard hoeveelheid eiwit. In twee studies is het verschil in de verandering van de bloeddruk gerapporteerd. Daling van systolische en diastolische bloeddruk na 30 dagen was bij het eiwitrijke dieet vergelijkbaar met de bloeddrukverandering na een dieet met een standaard hoeveelheid eiwit. In de groep met het standaard dieet was de daling in gemiddelde systolisch bloeddruk 1-3 mmHg en de daling in gemiddelde diastolisch bloeddruk 5 mmHg. Het verschil in bloeddrukdaling tussen de diëten varieerde van -2 tot +1 mmHg). In één studie worden de uitkomsten uitgedrukt in de verandering in SDS. Uitgedrukt in SDS werd geen verschil gevonden tussen een eiwitrijk dieet of een dieet met een standaard hoeveelheid eiwit. In de vierde studie wordt alleen het effect van alle diëten gecombineerd gerapporteerd omdat er geen verschil tussen de diëten kon worden aangetoond. De SDS voor systolische bloeddruk daalde met -0.18 (-0.30 tot -0.06) na 1 jaar en -0.27 (-0.39 tot -0.15) na 2 jaar. De SDS voor diastolische bloeddruk daalde na 1 jaar met -0.10 (-0.20 tot -0.006) en na 2 jaar met -0.05 (-0.15 tot 0.05). De verandering in BMI aan het einde van de interventie bij een eiwitrijk dieet is vergelijkbaar met een dieet met een standaard hoeveelheid eiwit (-0.18 kg/m<sup>2</sup> (95%CI-0.78 tot 0.42))<sup>174</sup>

Drie studies vergelijken het effect van een dieet met weinig koolhydraten met een dieet met weinig vetten.<sup>174</sup> Bij kinderen die een dieet met weinig vetten volgden varieerde de verandering van de systolische bloeddruk van een daling van 9 mmHg tot een stijging van 2 mmHg. De diastolische bloeddrukverandering varieerde van een daling met 6 mmHg tot een toename van 5 mmHg. Bij het

---

<sup>1</sup> De effectgrootte (effect size, Cohen's d) wordt berekend door het verschil tussen de gemiddelden van de twee groepen te delen door de standaarddeviatie. De effectgrootte is een dimensieloos getal. Een effect size van 0.2 tot 0.3 wordt veelal aangeduid als een "klein" effect, rond 0.5 een "matig" effect van 0.8 tot oneindig een "groot" effect.

koolhydraatarme dieet werd altijd een daling van de bloeddruk gevonden. Het verschil in daling van de systolische bloeddruk varieert van 1 tot 3.7 mmHg) diastolisch varieert het verschil in daling van 2 tot 7,1 mmHg). Met betrekking tot de BMI is bij een koolhydraatarm dieet de daling sterker dan bij een vetarm dieet gemeten direct na afloop van de interventie (6 studies met behandelperiode van 12-26 weken: gemiddeld verschil BMI  $-1.46 \text{ kg/m}^2$  (95%CI-2.48 tot -0.44). Echter in studies die de effecten na follow up rapporteren, kan geen verschil in verandering in BMI worden aangetoond (3 studies, follow up 12-15 maanden: gemiddeld verschil BMI  $+0.57 \text{ kg/m}^2$  (95%CI -1.44 tot 2.58)).<sup>174</sup>

Couch et al. rapporteren een afname in de systolische bloeddruk bij kinderen die het DASH dieet gebruikten (voor interventie 131 (SD 8.9) mmHg na interventie 120.9 (SD 10.4) mmHg en niet bij kinderen die een standaard dieet kregen (voor interventie 125 (SD 6.5) mmHg na interventie 123.1 (SD 9.9) mmHg).<sup>171</sup> Drie maanden na het einde van de interventie (deelname 63% van deelnemers) was er geen significant verschil in systolische bloeddrukverandering tussen de diëten.

In een andere studie had het DASH dieet geen invloed op de systolische bloeddruk maar voorkwam wel een stijging van de diastolische bloeddruk vergeleken met de gebruikelijke dieetadviezen (DASH  $-1.08 \text{ mmHg}$  (SEM 0.85); standaard advies  $+3.11 \text{ mmHg}$  (SEM 1.08)).<sup>172</sup>

Rocchini et al. vonden dat bij overgang van hoge naar lage zoutinname adolescenten met obesitas een significant grotere verandering van de gemiddelde bloeddruk ( $-12 \pm 1 \text{ mmHg}$ ) hadden vergeleken met adolescenten zonder obesitas ( $+1 \pm 2 \text{ mmHg}$ ).<sup>175</sup> Vervolgens bleek dat 36 van de 50 adolescenten van wie na de leefstijlinterventie het lichaamsgewicht tenminste 1 kg lichter was afgenomen verminderd zoutgevoelig waren (verschil in gemiddelde bloeddruk tussen hoge en lage zoutinname  $-1 \pm 1 \text{ mmHg}$ ). De bloeddruk van de adolescenten die niet waren afgevallen was nog steeds gevoelig voor zoutinname (verschil in gemiddelde bloeddruk van hoge naar lage zoutinname  $-11 \pm 3 \text{ mmHg}$ ).<sup>175</sup>

### ***Beweging versus dieet***

In de studie van Kelishadi et al. werd een lichte daling gevonden in de systolische en diastolische bloeddruk na 6 maanden (eind van de interventie).<sup>170</sup> Hierbij werd geen verschil gevonden tussen de kinderen die een dieet volgden en de kinderen die een programma met lichamelijke inspanning volgden (dieet: systole  $-1.7 \text{ mmHg}$  (SD 0.5) en diastole  $-0.8 \text{ mmHg}$  (SD 0.1); lichamelijke inspanning: systole  $-1.5 \text{ mmHg}$  (SD 0.4) en diastole  $-0.6 \text{ mmHg}$  (SD 0.2). Na 12 maanden was zowel de systolische als de diastolische bloeddruk licht gestegen in beide groepen.

### ***Antihypertensiva***

Meyers et al. beschrijft de resultaten van een post-hoc analyse van een RCT van valsartan versus placebo.<sup>173</sup> Alle kinderen worden eerst behandeld met drie verschillende doses valsartan waarbij de

bloeddruk daalt. Vervolgens worden de kinderen twee weken behandeld met valsartan of een placebo, waarbij geen verschil is in de verandering van bloeddruk tussen de twee groepen (verandering systole 0.6 mmHg (95%CI -2.8 tot 4.0); verandering diastole -0.1 mmHg (95% CI -3.1 tot 2.9)).

**Overige**

In één RCT onder adolescenten blijkt het verlagen van serum urinezuur een gunstig effect op de systolische (-10.2 mmHg) en diastolische (-9.0 mmHg) bloeddruk te hebben.<sup>176</sup>

**Conclusies**

Kwaliteit van bewijs

laag	<p>Er is weinig zekerheid dat een gecombineerde leefstijlinterventie bij kinderen met obesitas leidt tot een daling van de systolische en diastolische bloeddruk in vergelijking met geen interventie.</p> <p><i>Ho et al. 2012, Johnston 2007</i></p>
------	--

Zeer laag	<p>Er is zeer weinig zekerheid dat lichamelijke activiteit bij kinderen met obesitas en hypertensie leidt tot grotere bloeddrukdaling vergeleken met geen behandeling of minimaal advies.</p> <p><i>Garcia-Hermoso 2013, Kang 2002</i></p>
-----------	--

Zeer laag	<p>Er is zeer weinig zekerheid dat een eiwitrijk dieet leidt tot vergelijkbare bloeddrukdaling in kinderen met obesitas en hypertensie als een dieet met een standaardhoeveelheid eiwitten.</p> <p><i>Gow 2014</i></p>
-----------	--

Zeer laag	<p>Er is zeer weinig zekerheid dat een koolhydraatarm dieet leidt tot grotere systolische en diastolische bloeddrukdaling in kinderen met obesitas en hypertensie vergeleken met een vetarm dieet.</p> <p><i>Gow 2014</i></p>
-----------	---

laag	<p>Er is weinig zekerheid dat een dieet rijk aan fruit, groenten met gebruik van vet arme zuivelproducten en weinig (verzadigde) vetten, cholesterol en natrium (het <i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i> DASH dieet) leidt tot sterkere daling van bloeddruk dan standaard dieetadvies bij kinderen met obesitas en hypertensie.</p> <p><i>Couch 2008, Saneei 2013</i></p>
------	---

laag	<p>Er zijn geen goede studies naar het effect van medicatie bij kinderen met obesitas en hypertensie. De resultaten van een post-hoc analyse van een RCT bij kinderen met hypertensie toont na 2 weken behandeling met valsartan een vergelijkbare systolische en diastolische bloeddrukdaling als een placebo bij een subgroep van kinderen met hypertensie en obesitas.</p> <p><i>Meyers 2011</i></p>
------	---

	<p>Er is geen gerandomiseerd onderzoek naar het effect van een zoutbeperkt dieet op de bloeddruk van kinderen met hypertensie bij obesitas.</p>
--	---

### Overige overwegingen

Voor de behandeling van hypertensie bij kinderen met overgewicht is geen vergelijkend onderzoek van leefstijlinterventie versus medicatie. In de praktijk wordt bij hypertensie bij overgewicht veelal gestart met een leefstijl interventie om de primaire oorzaak - het overgewicht - aan te pakken.

Bij het graderen van het bewijs van bovenbeschreven interventie studies is van belang te onderkennen dat de kinderen vaak geen hypertensie hadden en daarom zijn afgewaardeerd voor *indirectness*. Indien de bloeddruk normaal is bovendien weinig effect van een interventie te verwachten. Hierdoor is er vaak weinig zekerheid over effect van interventies.

Vanwege het ontbreken van onderzoek naar het meest effectieve antihypertensivum voor kinderen met hypertensie bij obesitas is gekeken naar het effect van antihypertensiva bij kinderen met hypertensie door allerlei oorzaken. Een review van 27 studies, waarvan 8 prospectief gecontroleerde en 16

prospectief niet gerandomiseerde en 3 retrospectieve studies vond een vergelijkbare daling van de bloeddruk (systole/diastole) bij kinderen met hypertensie die met een angiotensine convertende enzymen inhibitor (ACE-remmer) 10,7/8,1 mmHg, met een angiotensine receptor blokkade (ARB) 10,5/6,9 mmHg en met een calciumantagonist 9,3/7,2 mmHg werden behandeld.<sup>177</sup> Bovendien verminderde pre-existente proteïnurie met 49% bij de kinderen die met een ACE remmers en met 59% bij de kinderen die met ARBs werden behandeld in tegenstelling tot met 8% bij kinderen die met een calciumantagonist werden behandeld.<sup>177</sup>

Een recente Cochrane meta-analyse van medicamenteuze behandeling van hypertensie bij kinderen vond slechts vier RCTs waar een antihypertensivum (ACE-remmers, beta-blokker, calcium antagonist, beta-blokker/thiazide combinatie) vergeleken werd met een placebo. De meta-analyse betrof niet specifiek kinderen met hypertensie door obesitas. De studies waren allen van korte duur (3-10 weken).<sup>178</sup> Geen enkel onderzoek bestudeerde het lange termijn effect van antihypertensiva op eind orgaan schade noch op cardiovasculaire eindpunten zoals hart- en hersen infarcten of mortaliteit.<sup>178</sup> In verband met het lage aantal studies, door de industrie gefinancierd, met een breed betrouwbaarheidsinterval, hoge risico op publicatie bias en onduidelijke randomisatie en allocatie methoden concludeert de Cochrane review dat er een zeer lage kwaliteit van bewijs (GRADE) is voor de effectiviteit van de verschillende antihypertensiva bij kinderen met hypertensie.<sup>178</sup> Er werden weinig bijwerkingen gemeld (hoofdpijn, duizeligheid en luchtweginfecties).<sup>178</sup>

Uit onderzoek naar optimale medicamenteuze therapie voor hypertensie bij obese volwassenen komen ACE-remmers en ARB als eerste keus naar voren door het bijkomende gunstige effect op het glucose metabolisme en hierdoor verlaagde kans op diabetes type 2.<sup>179</sup> Ook bij hypertensie in combinatie met proteïnurie is ACE-remming of ARB het antihypertensivum van eerste keus door het anti-proteïnurische effect. Bij zwangerschap zijn ACE-remmers en ARBs gecontraïndiceerd.

Kindernefrologen in Noord-Amerika schrijven het meest frequent een ACE-remmer (47%), en iets minder vaak een calciumantagonist (37%) als eerste keus bij primaire hypertensie (niet specifiek bij kinderen met obesitas) voor.<sup>180</sup>

## **Aanbevelingen**

Indien bij kinderen met obesitas hypertensie wordt vastgesteld lijkt in eerste instantie een gecombineerde leefstijl interventie (met dieet- zowel als bewegingscomponenten) een geschiktere therapie om de bloeddruk te verlagen dan één van deze componenten alleen.

Er kan geen advies gegeven worden welk dieet (vetarm, koolhydraatarm of eiwitrijk) het meest effectief is voor obese kinderen met hypertensie.

Er is onvoldoende onderzoek verricht naar de effecten van een zoutbeperkt dieet op hypertensie bij kinderen met obesitas om hier advies over te kunnen geven.

Een dieet rijk aan fruit, groenten met gebruik van vet arme zuivelproducten en weinig (verzadigde) vetten, cholesterol en natrium (*Dietary Approaches to Stop Hypertension* DASH dieet) lijkt veel belovend voor kinderen met obesitas en hypertensie, het wordt aanbevolen meer (gerandomiseerd) onderzoek naar de effecten van dit dieet te verrichten.

Overweeg bij kinderen met obesitas en hypertensie bij wie door een leefstijl interventie de bloeddruk niet of onvoldoende daalt medicatie voor te schrijven. Een *angiotensine converting enzyme* remmer (ACE-remmer) of een angiotensine receptor blokker (ARB) heeft de voorkeur in verband met het gunstige bijwerkingen profiel, het effect op eventueel bestaande proteinurie en het glucose metabolisme. Bij zwangerschap zijn ACE-remmers en ARBs gecontraïndiceerd.

## 4.6 Keuze leefstijl programma

### Inleiding

De Cochrane meta-analyse van Oude Littikhuis (2009) concludeerde dat een gecombineerd leefstijlprogramma een klinisch significante te vermindering van het gewicht van kinderen en adolescenten kan bewerkstelligen vergeleken met standaard of geen zorg.<sup>181</sup> Wegens gebrek aan data van voldoende kwaliteit kon er niet geconcludeerd worden of één programma beter was dan een ander. Sindsdien zijn er verschillende nieuwe leefstijl programma's ontwikkeld zoals MEND (Mind, Exercise, Nutrition, Do It!). MEND is het meest verbreide *community-based*, leefstijl programma voor kinderen in Engeland, de Verenigde Staten, Canada en Australië. Het heeft tot doel om families van kinderen met overgewicht of obesitas te helpen een gezonde leefstijl te ontwikkelen en te behouden.<sup>182</sup> LEFF (Lifestyle, Energy, Fun & Friends) is het Nederlandse equivalent hiervan.<sup>183</sup>

**Uitgangsvraag:** Is bij kinderen met obesitas en hypertensie een leefstijlverandering door MEND/LEFF te prefereren boven een andere vorm van leefstijlverandering en waarom?

P: Kinderen met hypertensie bij overgewicht inclusief obesitas, 0-18 jaar

I: Leefstijlverandering door MEND/LEFF

C: Andere vorm van leefstijlverandering

O: Primaire uitkomst: normaliseren van de bloeddruk

Secundaire uitkomst: verlaging van BMI, cardiovasculaire incidenten en mortaliteit, surrogaat markers cardiovasculaire mortaliteit zoals linker ventrikel hypertrofie

### Methode

Systematisch literatuuronderzoek in databases *Medline*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*.

Gebruikte zoektermen omvatten MeSH termen en vrije tekst woorden voor de populatie (pediatric obesity; child; obesity; overweight) en vrije tekst woorden met betrekking tot de interventie (Mind, Exercise, Nutrition\*; MEND; LEFF; Lifestyle, Energy, Fun & Friends). Er is geen beperking gehanteerd t.a.v. jaar van publicatie of taal.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Met het literatuuronderzoek werden geen relevante systematische reviews gevonden.



Het literatuuronderzoek naar RCT leverde 6 hits op. Na verwijderen van dubbele publicaties bleven 3 potentieel relevante studies over. Hiervan bleek na lezen van titel en abstract één studie relevant voor de vraagstelling.

Sacher et al. (2010) beschrijft de uitkomsten van een RCT bij kinderen met obesitas (BMI  $\geq$ 98ste percentiel) behandeld volgens MEND (n=60) vergeleken met een controlegroep bij wie MEND behandeling 6 maanden zal starten (N=56).<sup>184</sup> De primaire uitkomstmaat is buikomtrek. De gemiddelde opkomst bij het programma was 86%. Van 36 (60%) kinderen in de interventiegroep en 45 (80% in de controle groep zijn bloeddruk waarden na 6 maanden beschikbaar. De systolische bloeddruk na 6 maanden was 111.1 mmHg (sd 10.2) in de interventie groep en 112.5 mmHg (sd 9.0) in de controle groep. Het verschil tussen de twee groepen, gecorrigeerd voor verschillen in baselinekarakteristieken, was -1.0 mmHg (95%CI -6.4 tot 4.4). De diastolische bloeddruk was 60.7 mmHg (sd 7.9) in de interventiegroep en 64.5 mmHg (sd 7.8) in de controle groep. Het verschil, gecorrigeerd voor verschillen in baselinekarakteristieken was -3.9 mmHg (95%CI -8.1 tot 0.4). De kinderen in de studie hadden geen hypertensie bij aanvang van de studie (gemiddelde systolische bloeddruk 120 mmHg en diastolische bloeddruk 66 mmHg).<sup>184</sup>

## Conclusies

zeer laag	Er is zeer geringe zekerheid over het bestaan van een klinisch relevant voordeel van MEND in het verlagen van bloeddruk in vergelijking met andere leefstijlinterventies bij kinderen met obesitas en hypertensie.  <i>Sacher 2010</i>
-----------	--

## Overige overwegingen

De kinderen hadden bij de start van de studie naar het effect van de leefstijl interventie MEND geen hypertensie.<sup>184</sup>

## Aanbeveling

MEND is een goedkope en effectieve leefstijlinterventie waarbij verlies van overgewicht optreedt. Er is onvoldoende onderzoek gedaan naar het additioneel effect van deze specifieke leefstijlinterventie op het verlagen van de bloeddruk en als zodanig geniet MEND niet de voorkeur boven andere leefstijlinterventies.

## **4.7 Follow-up**

**Uitgangsvraag:** Wie draagt de zorg voor de follow-up van kinderen met hypertensie bij obesitas?

### **Aanbeveling**

De voorkeur gaat uit om kinderen met obesitas en hypertensie door de kinderarts (zo nodig in overleg met de kindernefroloog) te laten behandelen en vervolgen.

## Afkortingen

ACE-remmer	<i>angiotensine converting enzyme remmer</i>
ApoA	Apolipoproteine A
ApoB	Apolipoproteine B
ARB	angiotensine receptor blokker
BMI	<i>body mass index</i>
BP	<i>blood pressure</i>
CISI	<i>composite whole body insulin sensitivity index</i>
CVD	cardiovasculair disease
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
HDL	hoge dichtheid lipoproteïnen
IGT	<i>impaired glucose tolerance</i>
IMT	<i>intima media thickness</i>
LDL	lage dichtheid lipoproteïne
LEFF	<i>Lifestyle, Energy, Fun</i>
MEND	<i>Mind, Exercise, Nutrition...Do it!</i>
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NAFLD	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Surveys</i>
OSAS	obstructief slaap apneu syndroom
QUICKI	<i>quantitative insuline sensitivity check index</i>
RCT	<i>randomised controlled trial</i>
SDS	standaard deviatie score
SEM	<i>standard error of the mean</i>
TC	totaal cholesterol
TG	triglyceriden

## Referenties

1. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-576.
2. Rijke de Y, Lindemans J, Boot A. Referentiewaarden klinische chemie en endocrinologie. In: Derksen-Lubsen G, Moll HA, Oudesluys-Murphy HM, Sprij AJ, editors. *Compendium Kindergeneeskunde*. 4de ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2011:781-808.
3. Singh A, Satchell SC. Microalbuminuria: causes and implications. *Pediatr Nephrol* 2011;26(11):1957-1965.
4. Schönbeck Y, Talma H, van Dommelen P. et al. Increase in prevalence of overweight in Dutch children and adolescents: a comparison of nationwide growth studies in 1980, 1997 and 2009. *PLoS One* 2011;6(11):e27608.
5. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1(1):11-25.
6. Nooyens AC, Koppes LL, Visscher TL et al. Adolescent skinfold thickness is a better predictor of high body fatness in adults than is body mass index: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85(6):1533-1539.
7. Fredriks AM, Van Buuren S., Jeurissen SE, Dekker FW, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Height, weight, body mass index and pubertal development reference values for children of Turkish origin in the Netherlands. *Eur J Pediatr* 2003;162(11):788-793.
8. Fredriks AM, Van Buuren S., Jeurissen SE, Dekker FW, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Height, weight, body mass index and pubertal development references for children of Moroccan origin in The Netherlands. *Acta Paediatr* 2004;93(6):817-824.
9. El-Sayed AM, Scarborough P, Galea S. Socioeconomic inequalities in childhood obesity in the United Kingdom: a systematic review of the literature. *Obes Facts* 2012;5(5):671-692.
10. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005;331(7522):929.
11. Singh AS, Mulder C, Twisk JW, van Mechelen W., Chinapaw MJ. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev* 2008;9(5):474-488.
12. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007;357(23):2329-2337.
13. Urbina E. Noninvasive assessment of target organ injury in children with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2006;1(4):277-281.
14. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009;54(5):919-950.
15. A Statement of the members of the European Association for the Study of Obesity to EXPO 2015. 2015 Milan Declaration: A Call to Action on Obesity. [www.easo.org](http://www.easo.org) . 2015. 18-1-2016.
16. Talma H, Chinapaw MJ, Bakker B, Hirasing RA, Terwee CB, Altenburg TM. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obes Rev* 2013;14(11):895-905.
17. Partnerschap overgewicht Nederland. *Zorgstandaard Obesitas*. 2010

18. Partnerschap overgewicht Nederland. Addendum CBO-richtlijn Obesitas voor kinderen. 2011
19. 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;103(6 Pt 1):1175-1182.
20. Maldonado J, Pereira T, Fernandes R, Carvalho M. Blood pressure distribution of a sample of healthy Portuguese children and adolescents: the AVELEIRA registry. *Rev Port Cardiol* 2009;28(11):1233-1244.
21. Salvadori M, Sontrop JM, Garg AX et al. Elevated blood pressure in relation to overweight and obesity among children in a rural Canadian community. *Pediatrics* 2008;122(4):e821-e827.
22. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004;113(3 Pt 1):475-482.
23. Langens F, Dapper T, Nuboer R, van Weel C., van Binsbergen J. Co-morbidity obese children in family practice in The Netherlands: the results of a pilot study. *Fam Pract* 2008;25 Suppl 1:i75-i78.
24. Blokstra A, van Dis SJ, W.M.M.Verschuren WMM. Review Effect van leefstijlinterventies bij patiënten met hart- en vaatziekten of hoog risico. Nederlandse Hartstichting; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum voor Preventie en Zorgonderzoek., 2009
25. Verschuren WMM, Blokstra A, Leent-Loenen HMJA van. Wat zijn de mogelijke gezondheidsgevolgen van verhoogde bloeddruk? Bilthoven: RIVM, 2007
26. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008;117(25):3171-3180.
27. van Emmerik NM, Renders CM, van de Veer M et al. High cardiovascular risk in severely obese young children and adolescents. *Arch Dis Child* 2012;97(9):818-821.
28. van Vliet M., von Rosenstiel I, Schindhelm RK, Brandjes DP, Beijnen JH, Diamant M. Ethnic differences in cardiometabolic risk profile in an overweight/obese paediatric cohort in the Netherlands: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:2.
29. Talma H, Schwiebbe L, Renders C et al. Grote variatie in diagnostiek en behandeling van obese kinderen door kinderartsen. *Tijdschr Kindergeneeskd* 2013;81:2-7.
30. Wiegman A, Rodenburg J, de JS et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation* 2003;107(11):1473-1478.
31. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-926.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):407-415.
33. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
34. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-536.
35. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006;144(6):427-437.
36. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66(7):726-735.

37. Elst MAJ, van der Aa MP, van Mil EGAH, van der Vorst MMJ. Screening op type 2-diabetes mellitus: de heilige graal? *Tijdschr Kindergeneeskd* 2015;83(1).
38. van der Aa MP, Fazeli FS, 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;53(4):337-342.
39. Shah S, Kublaoui BM, Oden JD, White PC. Screening for type 2 diabetes in obese youth. *Pediatrics* 2009;124(2):573-579.
40. Nowicka P, Santoro N, Liu H et al. Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2011;34(6):1306-1311.
41. Maffeis C, Pinelli L, Brambilla P et al. Fasting plasma glucose (FPG) and the risk of impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *Obesity* 2010;18(7):1437-1442.
42. Toledo-Corral CM, Vargas LG, Goran MI, Weigensberg MJ. Hemoglobin A1c above threshold level is associated with decreased beta-cell function in overweight Latino youth. *Journal of Pediatrics* 2012;160(5):751-756.
43. Velasquez-Mieyer PA, Cowan PA, Neira CP, Tylavsky F. Assessing the risk of impaired glucose metabolism in overweight adolescents in a clinical setting. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2008;12(10):750S-757S.
44. von Berghes C, Brabant G, Biebermann H, Krude H, Wiegand S. Proinsulin and the proinsulin/insulin ratio in overweight and obese children and adolescents: relation to clinical parameters, insulin resistance, and impaired glucose regulation. *Pediatric Diabetes* 2011;12(3:Pt 2):t-9.
45. Chan CL, Pyle L, Newnes L, Nadeau KJ, Zeitler PS, Kelsey MM. Continuous glucose monitoring and its relationship to hemoglobin A1c and oral glucose tolerance testing in obese and prediabetic youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):902-910.
46. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013;228(1):1-11.
47. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Hoffman U, Fox CS. Association Between Visceral and Subcutaneous Adipose Depots and Incident Cardiovascular Disease Risk Factors. *Circulation* 2015.
48. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-1847.
49. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
50. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. 2006.
51. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290(17):2277-2283.
52. Juonala M, Viikari JS, Ronnema T et al. Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 2008;28(5):1012-1017.
53. Juonala M, Viikari JS, Kahonen M et al. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(4):293-299.

54. Morrison JA, Glueck CJ, Wang P. Childhood risk factors predict cardiovascular disease, impaired fasting glucose plus type 2 diabetes mellitus, and high blood pressure 26 years later at a mean age of 38 years: the Princeton-lipid research clinics follow-up study. *Metabolism: Clinical & Experimental* 2012;61(4):531-541.
55. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Race (black-white) and gender divergences in the relationship of childhood cardiovascular risk factors to carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 2007;194(2):421-425.
56. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Usefulness of childhood non-high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2008;121(5):924-929.
57. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001;104(23):2815-2819.
58. Ferreira I, van de Laar RJ, Prins MH, Twisk JW, Stehouwer CD. Carotid stiffness in young adults: a life-course analysis of its early determinants: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Hypertension* 2012;59(1):54-61.
59. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *New England Journal of Medicine* 2010;362(6):485-493.
60. Magnussen CG, Venn A, Thomson R et al. The association of pediatric low- and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa Heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53(10):860-869.
61. Li S, Chen W, Srinivasan SR et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study.[Erratum appears in *JAMA*. 2003 Dec 10;290(22):2943]. *JAMA* 2003;290(17):2271-2276.
62. Binsbergen van J.J., Langens FNM, Dapper ALM et al. NHG-Standaard Obesitas. *Huisarts & Wetenschap* 2011;53:609-625.
63. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59(3):1174-1197.
64. Koot BG, de GE, van der Baan-Slootweg OH et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in children with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(6):1239-1243.
65. Nobili V, Alkhoury N, Alisi A et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr* 2015;169(2):170-176.
66. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Paediatrica* 1997;86(3):238-241.
67. Radetti G, Kleon W, Stuefer J, Pittschliel K. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. *Acta Paediatrica* 2006;95(7):833-837.
68. Koot BG, van der Baan-Slootweg OH, Bohte AE et al. Accuracy of prediction scores and novel biomarkers for predicting nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Obesity* 2013;21(3):583-590.
69. Pozzato C, Radaelli G, Dall'Asta C et al. MRI in identifying hepatic steatosis in obese children and relation to ultrasonography and metabolic findings. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2008;47(4):493-499.

70. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012;130(3):e714-e755.
71. Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde. Richtlijn Obstructief Apneu Syndroom bij kinderen . 2013. 17-3-2015. <http://www.nvk.nl>
72. Alonso-Alvarez ML, Teran-Santos J, Ordax CE et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest* 2014;147(4):1020-8.
73. Alonso-Alvarez ML, Cordero-Guevara JA, Teran-Santos J et al. Obstructive sleep apnea in obese community-dwelling children: the NANOS study. *Sleep* 2014;37(5):943-949.
74. Rosen CL, Wang R, Taylor HG et al. Utility of symptoms to predict treatment outcomes in obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2015;135(3):e662-e671.
75. Van Eyck A, Van Hoorenbeeck K, de Winter B.Y., van Gaal L., de Backer W., Verhulst SL. Sleep-disordered breathing and pulmonary function in obese children and adolescents. *Sleep Med* 2014;15(8):929-933.
76. Verhulst SL, Van GL, De BW, Desager K. The prevalence, anatomical correlates and treatment of sleep-disordered breathing in obese children and adolescents. *Sleep Med Rev* 2008;12(5):339-346.
77. Chervin RD, Weatherly RA, Garetz SL et al. Pediatric sleep questionnaire: prediction of sleep apnea and outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(3):216-222.
78. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012;13(3):275-286.
79. Lurbe E, Alvarez V, Liao Y et al. The impact of obesity and body fat distribution on ambulatory blood pressure in children and adolescents. *Am J Hypertens* 1998;11(4 Pt 1):418-424.
80. Leung LC, Sung RY, So HK et al. Prevalence and risk factors for hypertension in Hong Kong Chinese adolescents: waist circumference predicts hypertension, exercise decreases risk. *Arch Dis Child* 2011;96(9):804-809.
81. Mehta SK. Waist circumference to height ratio and left ventricular mass in children and adolescents. *Cardiol Young* 2015;1-5.
82. l'Allemand-Jander D. Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *Int J Obes (Lond)* 2010;34 Suppl 2:S32-S36.
83. Sung RY, Yu CC, Choi KC et al. Waist circumference and body mass index in Chinese children: cutoff values for predicting cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(3):550-558.
84. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001;9(3):179-187.
85. Garnett SP, Baur LA, Srinivasan S, Lee JW, Cowell CT. Body mass index and waist circumference in midchildhood and adverse cardiovascular disease risk clustering in adolescence. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):549-555.
86. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999;69(2):308-317.
87. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56(4):369-381.



88. Haffner SM. Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity* (Silver Spring) 2006;14 Suppl 3:121S-127S.
89. de Wilde JA, van DP, Middelkoop BJ. Appropriate body mass index cut-offs to determine thinness, overweight and obesity in South Asian children in the Netherlands. *PLoS One* 2013;8(12):e82822.
90. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307(11):652-659.
91. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(5):1708-1714.
92. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol* 2006;21(4):463-470.
93. Cohen AH. Massive obesity and the kidney. A morphologic and statistical study. *Am J Pathol* 1975;81(1):117-130.
94. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001;249(6):519-526.
95. Hirschler V, Molinari C, Maccallini G, Aranda C. Is albuminuria associated with obesity in school children? *Pediatr Diabetes* 2010;11(5):322-330.
96. Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P, Portale A, Hsu CY. Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. *Pediatrics* 2008;121(1):37-45.
97. Rutkowski B, Czarniak P, Krol E, Szczesniak P, Zdrojewski T. Overweight, obesity, hypertension and albuminuria in Polish adolescents--results of the Sopkard 15 study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28 Suppl 4:iv204-iv211.
98. Burgert TS, Dziura J, Yeckel C et al. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(2):273-280.
99. Lurbe E, Torro MI, Alvarez J, Aguilar F, Fernandez-Formoso JA, Redon J. Prevalence and factors related to urinary albumin excretion in obese youths. *J Hypertens* 2013;31(11):2230-2236.
100. Radhakishun NN, van VM, von Rosenstiel IA, Beijnen JH, Diamant M. Limited value of routine microalbuminuria assessment in multi-ethnic obese children. *Pediatr Nephrol* 2013;28(7):1145-1149.
101. Sanad M, Gharib A. Evaluation of microalbuminuria in obese children and its relation to metabolic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26(12):2193-2199.
102. Savino A, Pelliccia P, Giannini C et al. Implications for kidney disease in obese children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2011;26(5):749-758.
103. Invitti C, Maffei C, Gilardini L et al. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(4):627-633.
104. Csernus K, Lanyi E, Erhardt E, Molnar D. Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr* 2005;164(1):44-49.
105. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-S80.
106. Kist-van Holthe JE, Bulk-Bunschoten A.M.W., Renders C.M., l'Hoir M.P., Kuipers T., HiraSing R.A. Richtlijn 'Overgewicht' voor de jeugdgezondheidszorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156(A4718).

107. Ogedegbe G, Spruill TM, Sarpong DF et al. Correlates of isolated nocturnal hypertension and target organ damage in a population-based cohort of African Americans: the Jackson Heart Study. *Am J Hypertens* 2013;26(8):1011-1016.
108. Park MK, Menard SW, Schoolfield J. Oscillometric blood pressure standards for children. *Pediatr Cardiol* 2005;26(5):601-607.
109. Mattu GS, Heran BS, Wright JM. Comparison of the automated non-invasive oscillometric blood pressure monitor (BpTRU) with the auscultatory mercury sphygmomanometer in a paediatric population. *Blood Press Monit* 2004;9(1):39-45.
110. Midgley PC, Wardhaugh B, Macfarlane C, Magowan R, Kelnar CJ. Blood pressure in children aged 4-8 years: comparison of Omron HEM 711 and sphygmomanometer blood pressure measurements. *Arch Dis Child* 2009;94(12):955-958.
111. Krmar RT, Holtback U, Bergh A, Svensson E, Wuhl E. Oscillometric casual blood pressure normative standards for Swedish children using ABPM to exclude casual hypertension. *Am J Hypertens* 2015;28(4):459-468.
112. Ben-Dov IZ, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Lack of association between body-mass index and white-coat hypertension among referred patients. *Blood Press Monit* 2007;12(2):95-99.
113. Ben-Dov IZ, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Increased prevalence of masked blood pressure elevations in treated diabetic subjects. *Arch Intern Med* 2007;167(19):2139-2142.
114. Feldstein CA, Akopian M, Olivieri AO, Kramer AP, Nasi M, Garrido D. A comparison of body mass index and waist-to-hip ratio as indicators of hypertension risk in an urban Argentine population: a hospital-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15(4):310-315.
115. Kotsis V, Stabouli S, Toumanidis S et al. Target organ damage in "white coat hypertension" and "masked hypertension". *Am J Hypertens* 2008;21(4):393-399.
116. Kagan A, Faibel H, Ben-Arie G, Granevitze Z, Rapoport J. Gender differences in ambulatory blood pressure monitoring profile in obese, overweight and normal subjects. *J Hum Hypertens* 2007;21(2):128-134.
117. Diamantopoulos EJ, Andreadis E, Tsourous G et al. Insulin resistance and blood pressure circadian variation in an obese hypertensive population. *Clin Exp Hypertens* 2006;28(7):625-630.
118. Vinyoles E, Felip A, Pujol E et al. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. *J Hypertens* 2008;26(3):438-445.
119. Gualdiero P, Niebauer J, Addison C, Clark SJ, Coats AJ. Clinical features, anthropometric characteristics, and racial influences on the 'white-coat effect' in a single-centre cohort of 1553 consecutive subjects undergoing routine ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2000;5(2):53-57.
120. Aihara A, Imai Y, Sekino M et al. Discrepancy between screening blood pressure and ambulatory blood pressure: a community-based study in Ohasama. *Hypertens Res* 1998;21(2):127-136.
121. den Hond E., Celis H, Vandenhoven G, O'Brien E, Staessen JA. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. *Blood Press Monit* 2003;8(1):37-40.
122. Staessen J, O'Brien E, Atkins N et al. The increase in blood pressure with age and body mass index is overestimated by conventional sphygmomanometry. *Am J Epidemiol* 1992;136(4):450-459.
123. Lurbe E, Invitti C, Torro I et al. The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth. *J Hypertens* 2006;24(8):1557-1564.

124. Lurbe E, Alvarez V, Liao Y et al. Obesity modifies the relationship between ambulatory blood pressure and natriuresis in children. *Blood Press Monit* 2000;5(5-6):275-280.
125. Lurbe E, Torro I, Aguilar F et al. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension* 2008;51(3):635-641.
126. Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002;20(10):1995-2007.
127. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr* 2005;147(5):651-656.
128. Tekin N, Ersoy B, Coskun S, Tekin G, Polat M. Ambulatory blood pressure parameters in office normotensive obese and non-obese children: relationship with insulin resistance and atherosclerotic markers. *Med Princ Pract* 2014;23(2):154-159.
129. Babinska K, Kovacs L, Janko V, Dallos T, Feber J. Association between obesity and the severity of ambulatory hypertension in children and adolescents. *J Am Soc Hypertens* 2012;6(5):356-363.
130. Westerstahl M, Marcus C. Association between nocturnal blood pressure dipping and insulin metabolism in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(3):472-477.
131. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(8):950-956.
132. Kuo YL, Kang KT, Chiu SN, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Blood Pressure after Surgery among Obese and Nonobese Children with Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(5):931-940.
133. Arens R, Muzumdar H. Childhood obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* (1985) 2010;108(2):436-444.
134. Agarwal R, Light RP. The effect of measuring ambulatory blood pressure on nighttime sleep and daytime activity--implications for dipping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):281-285.
135. Flynn J. The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. *Pediatr Nephrol* 2013;28(7):1059-1066.
136. Kapur G, Baracco R. Evaluation of hypertension in children. *Curr Hypertens Rep* 2013;15(5):433-443.
137. Nihoyannopoulos P, Karas S, Sapsford RN, Hallidie-Smith K, Foale R. Accuracy of two-dimensional echocardiography in the diagnosis of aortic arch obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1987;10(5):1072-1077.
138. Seeman T, Pohl M, Palyzova D, John U. Microalbuminuria in children with primary and white-coat hypertension. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3):461-467.
139. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21(6):1011-1053.
140. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27(9):1719-1742.
141. Groothoff JW. Hypertensie. In: van der Heijden AJ, van Wijk JAE, editors. *Werkboek Kindernefrologie*. 2de ed. Amsterdam: VU University Press; 2010:185-195.

142. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995;91(9):2400-2406.
143. Dobson CP, Eide M, Nylund CM. Hypertension Prevalence, Cardiac Complications, and Antihypertensive Medication Use in Children. *J Pediatr* 2015.
144. Schieken RM, Schwartz PF, Goble MM. Tracking of left ventricular mass in children: race and sex comparisons: the MCV Twin Study. *Medical College of Virginia. Circulation* 1998;97(19):1901-1906.
145. Li X, Li S, Ulusoy E, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 2004;110(22):3488-3492.
146. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(6):709-714.
147. Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics* 2004;113(2):328-333.
148. Brady TM, Appel LJ, Holmes KW, Fivush B, Miller ER, III. Association Between Adiposity and Left Ventricular Mass in Children With Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015.
149. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351(22):2310-2317.
150. Daniels SR, Lipman MJ, Burke MJ, Loggie JM. The prevalence of retinal vascular abnormalities in children and adolescents with essential hypertension. *Am J Ophthalmol* 1991;111(2):205-208.
151. Rahneva RD, Belova DP, Nedkova RA, Petrova VS, Mihailova EM. Ten-year follow-up study of children with primary hypertension from Sofia, Bulgaria. *J Clin Hypertens* 1987;3(4):713-718.
152. Murgan I, Beyer S, Kotliar KE et al. Arterial and retinal vascular changes in hypertensive and prehypertensive adolescents. *Am J Hypertens* 2013;26(3):400-408.
153. Foster BJ, Ali H, Mamber S, Polomeno RC, Mackie AS. Prevalence and severity of hypertensive retinopathy in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48(9):926-930.
154. Gopinath B, Baur LA, Wang JJ et al. Blood pressure is associated with retinal vessel signs in preadolescent children. *J Hypertens* 2010;28(7):1406-1412.
155. Mitchell P, Cheung N, de HK et al. Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension* 2007;49(5):1156-1162.
156. Zheng Y, Huang W, Zhang J, He M. Phenotypic and genetic correlation of blood pressure and body mass index with retinal vascular caliber in children and adolescents: the Guangzhou twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(1):423-428.
157. Kurniawan ED, Cheung N, Cheung CY, Tay WT, Saw SM, Wong TY. Elevated blood pressure is associated with rarefaction of the retinal vasculature in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):470-474.
158. Cheung N, Islam FM, Jacobs DR, Jr. et al. Arterial compliance and retinal vascular caliber in cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 2007;62(6):618-624.
159. Gopinath B, Baur LA, Teber E, Liew G, Wong TY, Mitchell P. Effect of obesity on retinal vascular structure in pre-adolescent children. *Int J Pediatr Obes* 2011;6(2-2):e353-e359.
160. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31(10):1925-1938.

161. Dietz P, Hoffmann S, Lachtermann E, Simon P. Influence of exclusive resistance training on body composition and cardiovascular risk factors in overweight or obese children: a systematic review. *Obes Facts* 2012;5(4):546-560.
162. Guerra PH, Nobre MR, Silveira JA, Taddei JA. The effect of school-based physical activity interventions on body mass index: a meta-analysis of randomized trials. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(9):1263-1273.
163. Sbruzzi G, Eibel B, Barbiero SM et al. Educational interventions in childhood obesity: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Prev Med* 2013;56(5):254-264.
164. Ho M, Garnett SP, Baur LA et al. Impact of dietary and exercise interventions on weight change and metabolic outcomes in obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAMA Pediatr* 2013;167(8):759-768.
165. Blohm D, Ploch T, Apelt S. [Efficacy of exercise therapy to reduce cardiometabolic risk factors in overweight and obese children and adolescents: a systematic review]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137(50):2631-2636.
166. Garcia-Hermoso A, Saavedra JM, Escalante Y. Effects of exercise on resting blood pressure in obese children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2013;14(11):919-928.
167. Johnston CA, Tyler C, McFarlin BK et al. Weight loss in overweight Mexican American children: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;120(6):e1450-e1457.
168. Watts K, Beye P, Siafarikas A et al. Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr* 2004;144(5):620-625.
169. Kang HS, Gutin B, Barbeau P et al. Physical training improves insulin resistance syndrome markers in obese adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(12):1920-1927.
170. Kelishadi R, Hashemipour M, Mohammadifard N, Alikhassy H, Adeli K. Short- and long-term relationships of serum ghrelin with changes in body composition and the metabolic syndrome in prepubescent obese children following two different weight loss programmes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(5):721-729.
171. Couch SC, Saelens BE, Levin L, Dart K, Falciglia G, Daniels SR. The efficacy of a clinic-based behavioral nutrition intervention emphasizing a DASH-type diet for adolescents with elevated blood pressure. *J Pediatr* 2008;152(4):494-501.
172. Saneei P, Hashemipour M, Kelishadi R, Rajaei S, Esmailzadeh A. Effects of recommendations to follow the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet v. usual dietary advice on childhood metabolic syndrome: a randomised cross-over clinical trial. *Br J Nutr* 2013;110(12):2250-2259.
173. Meyers KE, Lieberman K, Solar-Yohay S, Han G, Shi V. The efficacy and safety of valsartan in obese and non-obese pediatric hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(10):758-766.
174. Gow ML, Ho M, Burrows TL et al. Impact of dietary macronutrient distribution on BMI and cardiometabolic outcomes in overweight and obese children and adolescents: a systematic review. *Nutr Rev* 2014;72(7):453-470.
175. Rocchini AP, Key J, Bondie D et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989;321(9):580-585.
176. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension* 2012;60(5):1148-1156.
177. Simonetti GD, Rizzi M, Donadini R, Bianchetti MG. Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and proteinuria in childhood. *J Hypertens* 2007;25(12):2370-2376.

178. Chaturvedi S, Lipszyc DH, Licht C, Craig JC, Parekh R. Pharmacological interventions for hypertension in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD008117.
179. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15(1):14-33.
180. Woroniecki RP, Flynn JT. How are hypertensive children evaluated and managed? A survey of North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 2005;20(6):791-797.
181. Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H et al. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001872.
182. Kolotourou M, Radley D, Gammon C, Smith L, Chadwick P, Sacher PM. Long-Term Outcomes following the MEND 7-13 Child Weight Management Program. *Child Obes* 2015;11(3):325-330.
183. LEFF lifestyle, energy and fun & friends. 2015. 17-8-2015. <http://www.start-leff.nl/nl/over-leff/>
184. Sacher PM, Kolotourou M, Chadwick PM et al. Randomized controlled trial of the MEND program: a family-based community intervention for childhood obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18 Suppl 1:S62-S68.
185. van Dommelen P, Schonbeck Y, Van Buuren S, Hirasong RA. Trends in a life threatening condition: morbid obesity in dutch, Turkish and moroccan children in The Netherlands. *PLoS One* 2014;9(4):e94299.
186. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *New England Journal of Medicine* 2007;357(23):2329-2337.
187. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med* 2007;357(23):2371-2379.
188. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WPI, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650-1656.
189. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(2):277-284.
190. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290(17):2277-2283.
191. Kannel WB. Hypertension and other risk factors in coronary heart disease. *Am Heart J* 1987;114(4 Pt 2):918-925.
192. CBO Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen. 2008.
193. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(23):2749-2769.
194. Renders CM, Bulk-Bunschoten AMW, van Mil EGAH. De CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen. *KIND* 2010;78(3):100-106.
195. Fredriks AM, Van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr* 2005;164(4):216-222

## Bijlagen

### 1. A. Referentiewaarden voor overgewicht, obesitas en morbide obesitas

leeftijd (jaar)	Jongens			Meisjes		
	overgewicht (kg/m <sup>2</sup> )	obesitas (kg/m <sup>2</sup> )	morbide obesitas (kg/m <sup>2</sup> )	overgewicht (kg/m <sup>2</sup> )	obesitas (kg/m <sup>2</sup> )	morbide obesitas (kg/m <sup>2</sup> )
2	18,4	20,0	21,2	18,1	19,8	21,1
3	17,9	19,5	20,8	17,6	19,4	20,7
4	17,6	19,2	20,6	17,4	19,2	20,6
5	17,4	19,3	20,8	17,2	19,2	20,8
6	17,5	19,8	21,7	17,3	19,6	21,6
7	17,9	20,6	23,1	17,7	20,4	22,9
8	18,4	21,6	24,6	18,3	21,4	24,5
9	19,1	22,7	26,4	19,0	22,7	26,4
10	19,8	24,0	28,4	19,8	24,0	28,4
11	20,5	25,1	30,0	20,7	25,3	30,1
12	21,2	26,0	31,2	21,6	26,5	31,7
13	21,9	26,9	32,2	22,5	27,6	32,9
14	22,6	27,6	33,0	23,3	28,4	33,8
15	23,3	28,3	33,6	23,9	29,0	34,3
16	23,9	28,9	34,0	24,3	29,4	34,5
17	24,5	29,4	34,4	24,7	29,7	34,8
18	25,0	30,0	35	25,0	30,0	35

Uit: Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2012;7:284-94.

### B. Referentiewaarden overgewicht en obesitas voor kinderen van Hindostaanse afkomst

Jongens 1-18 jaar: <https://www.tno.nl/media/4746/hjcx3.pdf>

Meisjes 1-18 jaar: <https://www.tno.nl/media/4748/hmex3.pdf>

## 2. Knelpuntenanalyse

### **Betere aanpak nodig voor diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij obese kinderen**

Aleid J.G. Wirix, Jelle Verheul, Erica L.T. van den Akker, Ton Dapper, Jaap W. Groothoff, Edgar G.A.H. van Mil, Arno A.W. Roest, Marja M.J. van der Vorst, Joana E. Kist-van Holthe

Afdeling Sociale Geneeskunde en het EMGO Instituut voor onderzoek naar gezondheid en zorg, VU medisch centrum, Amsterdam

Drs. A.J.G. Wirix, junior onderzoeker

J. Verheul, master student gezondheidswetenschappen

Dr. J.E. Kist-van Holthe, kinderarts, senior onderzoeker

Afdeling kinderendocrinologie, Erasmus MC- Sophia, Rotterdam

Dr. E.L.T. van den Akker, kinderendocrinoloog

Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

Drs. T. Dapper, huisarts

Afdeling Kindernefrologie, Emma kinderziekenhuis AMC

Dr. J.W. Groothoff, kindernefroloog

Afdeling Kindergeneeskunde, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

Dr. E.G.A.H. van Mil, kinderendocrinoloog



Afdeling Kindercardiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. A.A.W. Roest, kindercardioloog

Afdeling Kindergeneeskunde, St. Antonius ziekenhuis Nieuwegein/Utrecht

Dr. M.M.J. van der Vorst, kinderarts-klinisch farmacoloog

Corresponderende auteur: Aleid Wirix

Adres: van der Boechorststraat 7, 1081BT Amsterdam

Emailadres [a.wirix@vumc.nl](mailto:a.wirix@vumc.nl)

**Trefwoorden:** cardiovasculair risicomanagement, obesitas, kinderen.

## **Samenvatting**

*Inleiding* Obesitas bij kinderen is een belangrijke risicofactor voor hart - en vaatziekten. Er is echter geen consensus over hoe en welke kinderen op cardiovasculaire risicofactoren onderzocht moeten worden. Een nieuwe richtlijn “Basisdiagnostiek cardiovasculair risicomanagement en behandeling van hypertensie bij kinderen met obesitas” voor kinderartsen in ketenzorg met jeugdartsen en huisartsen, moet duidelijkheid creëren.

*Doel* Inzicht krijgen in hoe vaak huisartsen en kinderartsen bij kinderen met obesitas diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren verrichten en eventuele knelpunten en kansen voor verbetering te onderzoeken.

*Methoden* In maart-juli 2014 is een online enquête onder huisartsen (n=362), kinderartsen (n=101) en kinder nefrologen (n=60) gehouden naar het verrichten van diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas. Daarbij werd gevraagd waar knelpunten worden ervaren en naar suggesties voor verbetering.

*Resultaten* In vergelijking met kinderartsen verrichten huisartsen beduidend minder vaak diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas (kinderartsen “altijd” 29/53(55%); “soms” 21/53(40%) versus huisartsen “altijd” 4/43(9%); “soms” 16/43(37%)). Een belangrijk knelpunt zowel voor huisartsen als kinderartsen is dat obesitas bij kinderen een gevoelig onderwerp is met slechte therapietrouw en teleurstellende behandelresultaten. Een ander veel genoemd knelpunt is dat huisartsen en algemeen kinderartsen weinig of geen ervaring hebben met het diagnosticeren en behandelen van hypertensie bij kinderen met obesitas.

*Conclusie* Obesitas bij kinderen blijft een moeilijk bespreekbaar probleem. Het is belangrijk om afstemming van zorg te krijgen. Een richtlijn voor kinderartsen in samenwerking met jeugdartsen en huisartsen zal kunnen zorgen voor meer uniformiteit, goede ketenzorg en een duidelijke taakverdeling tussen alle betrokken disciplines.

## **Inleiding**

Obesitas bij kinderen is wereldwijd een groot probleem en ook in Nederland is de prevalentie sterk toegenomen.<sup>4,5</sup> Sinds 1980 is er een vijfvoudige stijging opgetreden waardoor nu 2% van alle kinderen in Nederland obees is.<sup>4</sup> Hoewel de prevalentie volgens de meest recente cijfers mogelijk stabiliseert, neemt obesitas in de laag sociaal economische groepen nog steeds toe.<sup>185</sup> Obesitas is behalve een aanzienlijk sociaal en maatschappelijk probleem ook een belangrijke risicofactor voor hart - en vaatziekten.<sup>186</sup> Er is een hoge urgentie om het probleem aan te pakken. Van de kinderen die voor obesitas een speciale polikliniek bezoeken heeft 30-92% één of meer cardiovasculaire risicofactoren zoals hypertensie, verhoogd glucose, verhoogd insuline of dyslipidemie.<sup>23,27</sup> De sterke spreiding is afhankelijk van de onderzochte populatie kinderen en de gebruikte normaalwaarden. Door vroege detectie en behandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas kunnen mogelijk latere hart -en vaatziekten worden voorkomen.<sup>187</sup>

Sinds het ontstaan van de obesitas epidemie vormen kinderen met overgewicht en obesitas de grootste risicogroep voor hypertensie. De prevalentie van hypertensie onder (niet geselecteerde) schoolkinderen met normaal gewicht is 3-5%, met overgewicht 4-14% en met obesitas 11-23%.<sup>19-22</sup> Onder (geselecteerde) obese kinderen die hiervoor een polikliniek bezoeken heeft zelfs bijna de helft (48%) hypertensie.<sup>23</sup> Hypertensie leidt tot atherosclerose, hart- en vaatziekten en nierinsufficiëntie.<sup>188-</sup>  
<sup>190</sup> Een derde tot bijna de helft van alle cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij volwassenen is te wijten aan hypertensie.<sup>191 1911911891881881871861851515</sup> Sinds kort wordt daarom in de

Jeugdgezondheidszorg bij alle kinderen met overgewicht vanaf 5 jaar de bloeddruk gemeten.<sup>106</sup>

Hierdoor zullen meer kinderen naar de huisarts/kinderarts verwezen worden op verdenking van hypertensie.

Uniformiteit in diagnostiek en behandeling is van belang om betrouwbaar comorbiditeit van obesitas vast te stellen en effectiviteit van behandelprogramma's te kunnen onderzoeken. De Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) Standaard Obesitas (2010) adviseert om bij obese kinderen vanaf 10 jaar nuchter plasma glucose te meten. Onderzoek naar andere cardiovasculaire risicofactoren zoals het meten van de bloeddruk en lipidenprofiel wordt niet aanbevolen.<sup>62</sup> Uit onderzoek in 2009 onder Nederlandse kinderartsen blijkt er een grote variatie te bestaan in de diagnostiek en behandeling van obesitas.<sup>29</sup> In 2008 is de Centraal BegeleidsOrgaan (CBO) richtlijn diagnostiek en behandeling van

volwassenen en kinderen met obesitas verschenen met in 2011 een addendum voor kinderen.<sup>17, 18, 192</sup> Hierin wordt geadviseerd bij alle obese kinderen vanaf 10 jaar bloeddruk, nuchter glucose en het lipidenprofiel te meten.<sup>18, 192</sup> Hierop aansluitend heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde met de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten hoge prioriteit gegeven aan het ontwikkelen van een richtlijn “Basisdiagnostiek cardiovasculair risicomangement en behandeling van hypertensie bij kinderen met obesitas” voor kinderartsen in ketenzorg met jeugdartsen en huisartsen. Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is een knelpuntenanalyse verricht om inzicht te krijgen in de huidige diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij obese kinderen, waar knelpunten worden ervaren en kansen voor verbetering van diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren. In dit artikel worden de uitkomsten van de knelpuntenanalyse beschreven.

## **Methoden**

Om de knelpunten en suggesties voor verbetering van diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas te inventariseren is in maart-juli 2014 een link naar een web-based enquête (Survey Monkey®, Palo Alto, Californië) naar 260 opleiders huisartsgeneeskunde in Noord- Holland, Flevoland en Twente en 62 huisartsen - selectie uit persoonlijk adressenbestand -, en 101 kinderartsen - contactpersonen van de commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde - en 60 kinder nefrologen en kinderartsen met aandachtsgebied kinder nefrologie verstuurd. Het eerste deel van de enquête bestond uit inventariserende vragen over het verrichten van diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, verhoogde glucose en insuline, dyslipidemie, verhoogd alanine aminotransferase (ALAT) en aspartaat aminotransferase (ASAT)) bij kinderen met obesitas.<sup>193</sup> Vervolgens werd gevraagd naar knelpunten bij het cardiovasculair risicomangement bij kinderen met obesitas. Tot slot werd gevraagd naar suggesties voor verbetering en naar onderwerpen waar aan in de richtlijn aandacht zou moeten worden besteed.

## **Resultaten**

De vragenlijst is online ingevuld door 43/ 322 (13%) huisartsen, 53 /101 (53%) kinderartsen en 9 / 60 (15%) kinder nefrologen en kinderartsen met aandachtsgebied kinder nefrologie (hierna te noemen

‘kindernefrologen’). Van de kinderartsen werkt 6/53 (11%) en van de ‘kindernefrologen’ 8/9 (89%) in een academisch ziekenhuis. 16/53 (30%) van de kinderartsen en 0/9 (0%) van de ‘kindernefrologen’ ziet dikke kinderen op een speciale obesitas polikliniek. Figuur 1 toont het percentage huisartsen, kinderartsen en ‘kindernefrologen’ dat (altijd, soms of nooit) diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren verricht (algemeen en specifiek voor bloeddruk, (nuchter) glucose, insuline, lipidenprofiel en ALAT / ASAT). In vergelijking met kinderartsen verrichten huisartsen beduidend minder vaak diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas (kinderartsen “altijd” 29/53 (55%); “soms” 21/53 (40%) versus huisartsen “altijd” 4/43 (9%); “soms” 16/43 (37%). Ervaren knelpunten en suggesties voor verbetering van de diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren en behandeling van hypertensie bij kinderen met obesitas kwamen overeen voor huisartsen en kinderartsen. De belangrijkste knelpunten en suggesties voor verbetering staan in tabel 1.

## **Discussie**

Er is een opvallend groot verschil in diagnostische benadering van cardiovasculaire risicofactoren bij obese kinderen tussen huisartsen, kinderartsen en ‘kindernefrologen’. Het risico van een eilandjescultuur ligt op de loer. Het is belangrijk om afstemming van de zorg te krijgen. Allen hebben moeite om het probleem obesitas bespreekbaar te maken. Huisartsen verrichten vrijwel nooit aanvullend onderzoek naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten, in tegenstelling tot algemeen kinderartsen, die zelfs breder analyseren dan ‘kindernefrologen’. De bloeddruk wordt slechts door een minderheid van de huisartsen gemeten, terwijl vrijwel alle kinderartsen en ‘kindernefrologen’ bij obese kinderen de bloeddruk meten. Deze laatste uitkomsten komen overeen met die van een enquête uit 2009 onder 88 kinderartsen (18). Duidelijk is dat de huidige aanpak van huisartsen bij obese kinderen niet in overeenstemming is met de CBO richtlijn maar wel met de NHG standaard.<sup>29</sup> In het in 2011 verschenen addendum bij de CBO richtlijn obesitas wordt geadviseerd bij alle obese kinderen vanaf 10 jaar bloeddruk, nuchter glucose en lipidenprofiel te meten.<sup>18, 192</sup> Bij kinderen 6-10 jaar wordt dit alleen aanbevolen bij familiale belasting voor obesitas, diabetes type 2, dyslipidemie, hart- en vaatziekten en metabool syndroom.<sup>18</sup> Daarentegen zijn kinderartsen zich steeds meer gaan handelen volgens deze richtlijn. Uit het huidige onderzoek blijkt dat kinderartsen sinds het verschijnen van het

Addendum bij de CBO richtlijn obesitas vaker (nuchter) glucose en lipiden bij obese kinderen meten vergeleken met het onderzoek in 2009 (respectievelijk 91% versus 78% en 64% versus 69%).<sup>18, 29</sup> Ook de leverfunctie wordt in 2014 vaker (64%) bepaald bij kinderen met obesitas vergeleken met 2009 (50%).<sup>29</sup> Het is echter niet duidelijk of er een oorzakelijk verband met het verschijnen van het Addendum bij de CBO richtlijn Obesitas is, mogelijk zijn kinderartsen over het algemeen zich meer bewust geworden van het cardiovasculair risico van kinderen met obesitas door bij- en nascholing en aandacht in de media.<sup>194</sup>

Er zijn verschillende knelpunten bij de diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas aan het licht gekomen. Het voornaamste knelpunt zowel onder huisartsen als kinderartsen is dat obesitas bij kinderen een gevoelig onderwerp is met slechte therapietrouw en teleurstellende behandel resultaten. Een ander belangrijk knelpunt is dat huisartsen en algemeen kinderartsen weinig of geen ervaring hebben met het diagnosticeren en behandelen van hypertensie bij kinderen met obesitas. Bovendien zijn er logistieke (behandelingsmogelijkheid in de buurt?) en financiële problemen (betaalt de ziektekostenverzekeraar?) bij de behandeling van obesitas. Er is duidelijk behoefte aan goede afspraken, wie wat gaat doen bij de diagnostiek en behandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas.

Een sterk punt van het onderzoek is dat verschillende disciplines (huisartsen, kinderartsen en ‘kindernefrologen’) dezelfde vragenlijst hebben ingevuld. Dit maakt het vergelijken van de verschillende gezichtspunten met betrekking tot knelpunten in de diagnostiek van cardiovasculaire risicofactoren mogelijk. Een ander sterk punt is het open karakter van een groot deel van de vragen, zo worden de respondenten niet beïnvloedt in hun antwoorden. Een zwak punt is zowel een bias door selectie van personen aan wie gevraagd om de enquête in te vullen (bv opleiders huisartsgeneeskunde en een laag respons percentage (met name onder huisartsen en ‘kindernefrologen’)). De algemeen kinderartsen die de enquête invulden zijn allen contactpersonen van de commissie kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en niet specifiek betrokken bij de zorg voor kinderen met obesitas. Bovendien zal zoals bij elke enquête meest wenselijke antwoorden worden gegeven waardoor uitkomsten geflatteerd kunnen zijn.

## **Conclusie**

In vergelijking met kinderartsen verrichten huisartsen beduidend minder vaak diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas. Een belangrijke reden hiervoor is dat het moeilijk is om het probleem obesitas bespreekbaar te maken. Vergeleken met 2009 lijkt er in 2014 onder kinderartsen een toegenomen bewustwording van het cardiovasculaire risico bij obese kinderen te zijn en verrichten zij vaker diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren.

De knelpuntenanalyse laat zien dat het belangrijk is afstemming van de zorg te krijgen, het risico van een eilandjescultuur ligt op de loer. Een richtlijn “Basisdiagnostiek van cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas” voor kinderartsen in ketenzorg met jeugdartsen en huisartsen zal kunnen zorgen voor meer uniformiteit, goede ketenzorg en een duidelijke taakverdeling tussen alle betrokken disciplines.

## **Dankwoord**

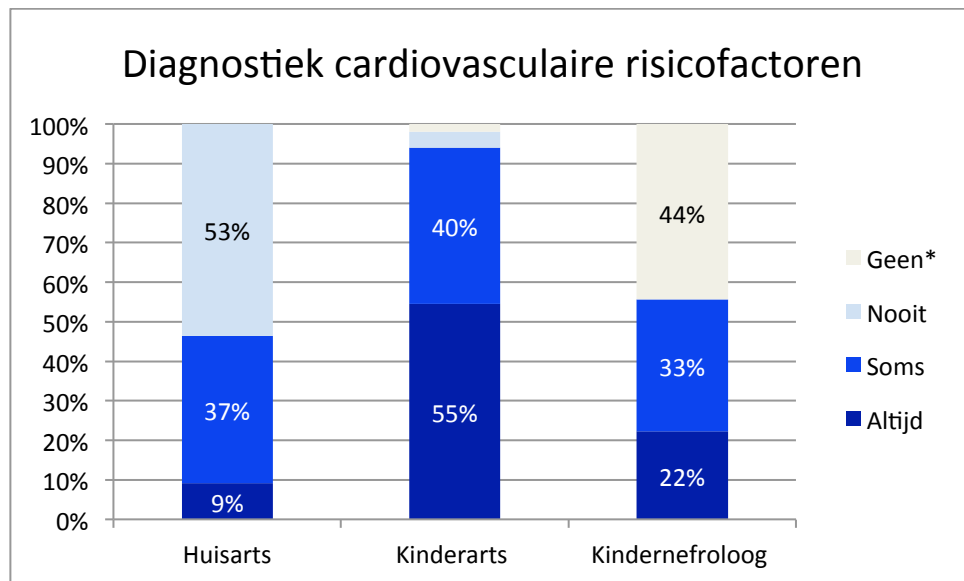
Met veel dank aan alle huisartsen, kinderartsen en kindernefrologen voor hun medewerking aan het onderzoek. De knelpuntenanalyse en de richtlijn “Basisdiagnostiek van cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas” zijn een initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en worden gefinancierd door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten.

**Figuur 1.** Percentage huisartsen, kinderartsen en ‘kindernefrologen’ dat diagnostiek naar cardiovasculaire risicofactoren bij kinderen met obesitas verricht.

**a.** Diagnostiek algemeen (huisartsen n=43, kinderartsen n=53, ‘kindernefrologen’ n=9).

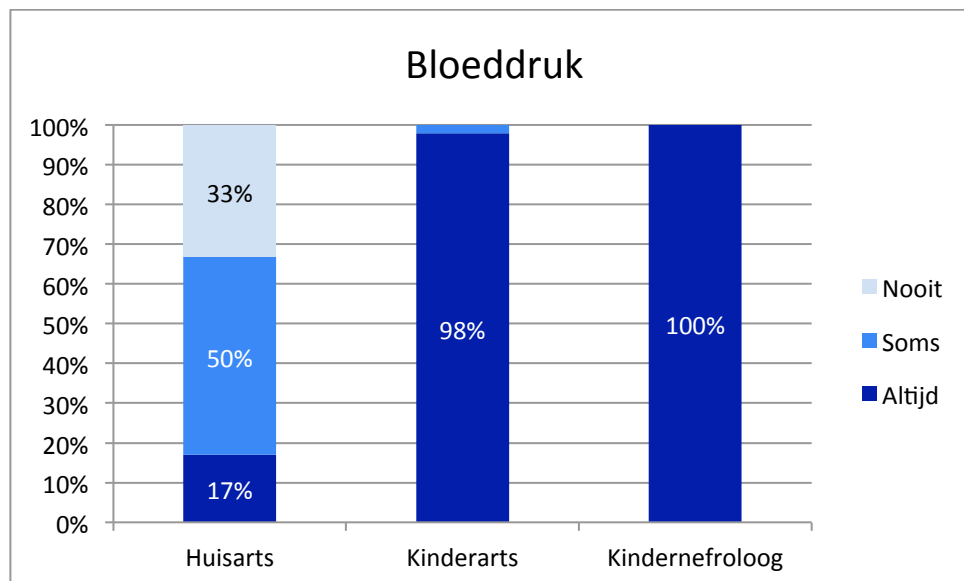
**b t/m e.** Specifieke cardiovasculaire risicofactoren (huisartsen n=19, kinderartsen n=49, ‘kindernefrologen’ n= 6).

1 a.



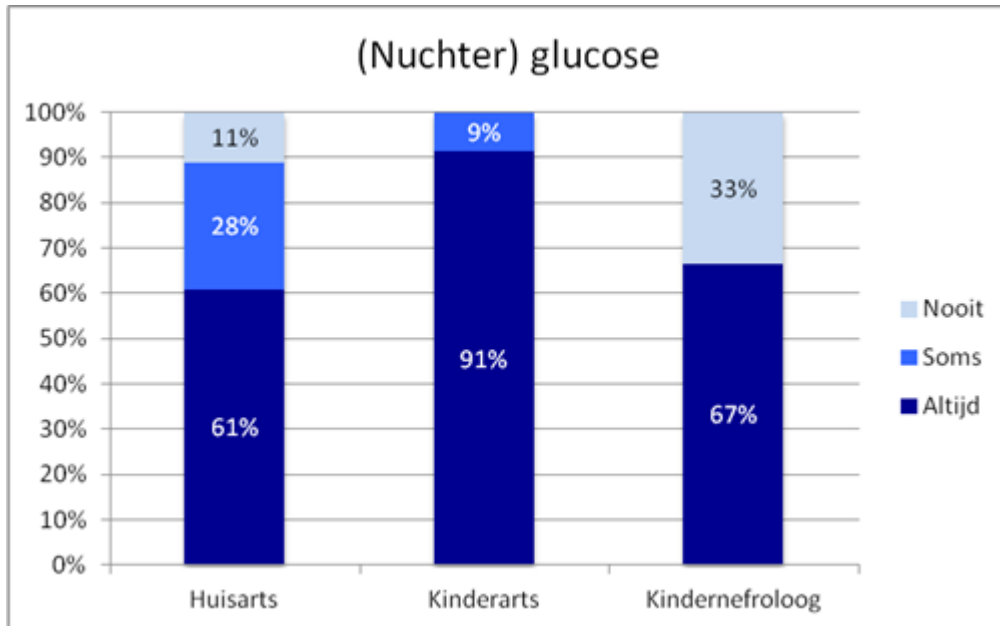
\* Geen: ik zie geen kinderen met obesitas

1 b.

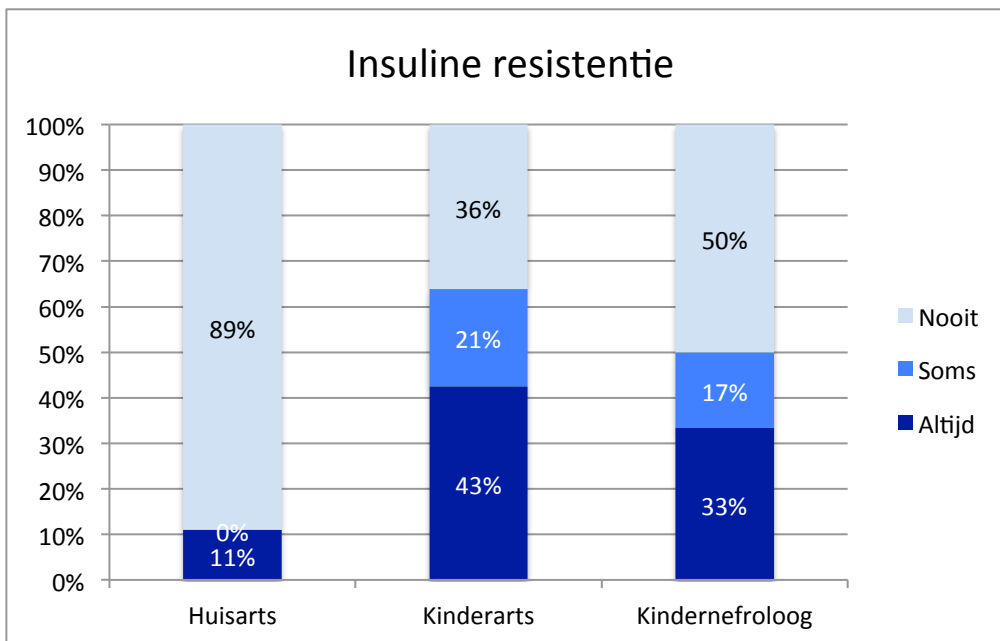




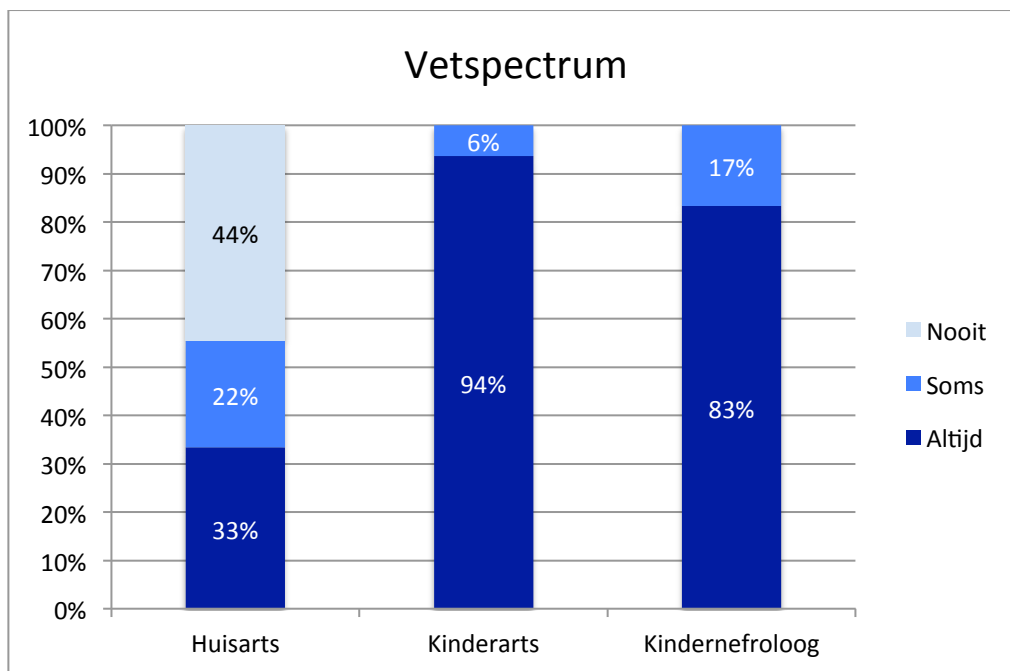
1 c.



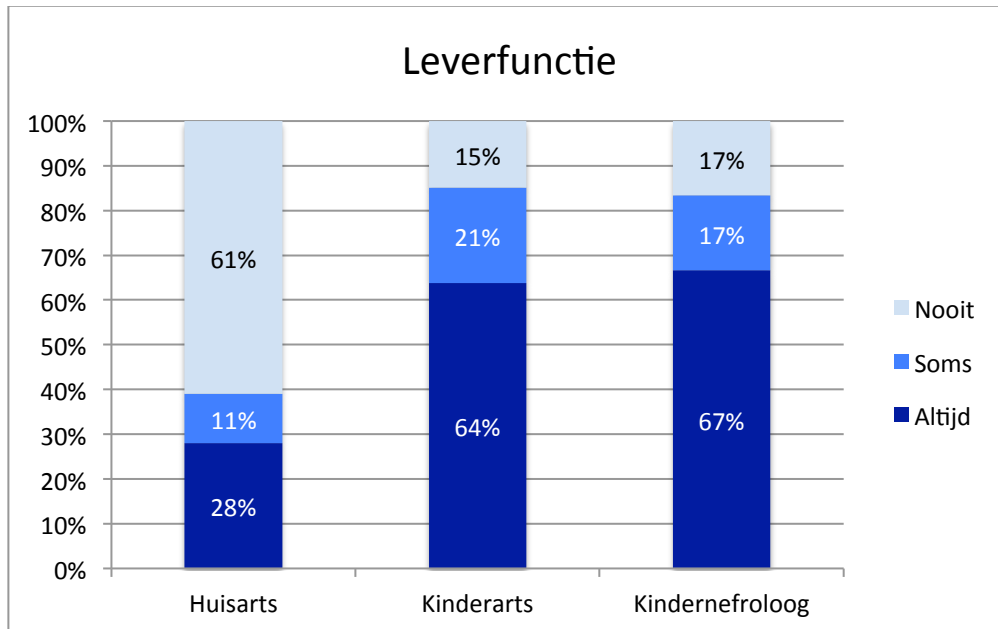
1 d.



1 e.



1 f.



**Tabel 1.** Knelpunten en suggesties voor verbetering van cardiovasculair risicomanagement bij kinderen met obesitas door huisartsen (n = 43) en algemeen kinderartsen (n = 53)

<b>Welke knelpunten ervaart u bij kinderen met obesitas wat betreft de diagnostiek van cardiovasculaire risicofactoren.</b>	
1	Geen ervaring/ onduidelijk beleid
2	Patiënt/ouders zijn moeilijk te motiveren
3	Het is teveel werk / te weinig tijd
<b>Welke knelpunten ervaart u als zorgverlener in de organisatie van de zorg voor kinderen met obesitas?</b>	
1	Gebrek aan (betaalbare) programma's / financiële problemen
2	Ouders zien ernst niet in. Ouders leggen schuld/verantwoordelijkheid bij anderen neer
3	Gevoelig onderwerp / onderwerp komt niet ter sprake
4	Teleurstellende resultaten / behandeling wordt als moeizaam ervaren
<b>Welke knelpunten ervaren ouders van kinderen (of kinderen zelf) met obesitas in de organisatie van zorg voor zover u bekend is?</b>	
1	Kost teveel moeite voor ouders en kind / ouders hebben bepaalde (onredelijke) verwachting
2	Gebrek aan steun voor ouders / ouders zijn niet goed op de hoogte
3	Maatschappelijk / sociaal economisch probleem
4	Ontbreken van geschikt programma (in de buurt)
<b>Welke knelpunten ervaart u bij kinderen met obesitas wat betreft de diagnostiek van hypertensie?</b>	
1	Onduidelijk beleid / gebrek aan richtlijn
2	Manier van meten / gebrek aan juiste materialen
<b>Welke knelpunten ervaart u bij kinderen met obesitas bij de behandeling van hypertensie?</b>	
1	Geen ervaring met behandelen hypertensie
2	Niet de taak van de huisarts
3	Onduidelijk beleid/richtlijn. Wanneer en met welke medicatie beginnen?
4	Er is geen <i>evidence</i> dat behandeling nut heeft
<b>Op welke vragen zou de "Richtlijn basisdiagnostiek cardiovasculair risicomanagement" antwoord moeten geven?</b>	
1	Algemeen: diagnostiek en behandeling
2	Hoe <i>evidence-based</i> / effectief een behandeling is
3	Ketenzorg / samenwerking en taakverdeling
<b>Voor welke verbeteringen in ketenzorg van jeugdartsen, huisartsen en kinderartsen denkt u dat de richtlijn goede initiatieven kan genereren?</b>	
1	Betere samenwerking / duidelijkere afspraken en taakverdeling
2	Vroegere preventie / signalering

### **3. Bloeddrukmeten**

- Het kind tenminste 5 minuten rustig laten zitten
- De bloeddruk wordt bij voorkeur aan de rechterarm gemeten
- De manchet moet minstens  $2/3$  van de bovenarm bedekken
- Auscultatoir tenminste 1 x meten en oscillometrisch 3 x meten

## 4. Referentiewaarden bloeddruk

*The Fourth report van de National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents.*<sup>1</sup> De referentie waarden zijn ontleend aan auscultatoire bloeddrukmetingen.

**Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile**

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90

### Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile (Continued)

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

BP, blood pressure

\* The 90th percentile is 1.28 SD, 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the standard deviations in Appendix Table B-1 allow one to compute BP Z-scores and percentiles for boys with height percentiles given in Table 3 (i.e., the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z-scores given by (5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28%; 95% = 1.645) and then computed according to the methodology in steps 2-4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1-4 as described in Appendix B.

### Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

### Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile (Continued)

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

BP, blood pressure

\* The 90th percentile is 1.28 SD, 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the standard deviations in Appendix Table B-1 allow one to compute BP Z-scores and percentiles for girls with height percentiles given in Table 4 (i.e., the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z-scores given by (5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28%; 95% = 1.645) and then computed according to the methodology in steps 2-4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1-4 as described in Appendix B.



## 5. Referentiewaarden middelomtrek, heupomtrek en taille-heup ratio

Referentie waarden voor middelomtrek (cm), heupomtrek (cm), en taille heup-ratio voor kinderen van Nederlandse afkomst van 0–21 jaar.<sup>195</sup>

Boys									
Age		WC			HC			WHR	
Years	-2 SD	0 SD	+2 SD	-2 SD	0 SD	+2 SD	-2 SD	0 SD	+2 SD
0.25	33.0	39.4	45.4	31.6	37.3	43.9	0.899	1.041	1.196
0.50	35.9	42.0	48.0	35.5	41.4	48.3	0.885	1.013	1.152
0.75	37.4	43.4	49.5	37.6	43.4	50.4	0.879	0.998	1.128
1.0	38.3	44.3	50.6	39.1	44.7	51.6	0.875	0.988	1.111
2.0	41.1	46.9	53.7	42.9	48.5	55.6	0.869	0.968	1.077
3.0	44.0	49.7	56.9	45.5	51.4	59.0	0.866	0.962	1.070
4.0	45.5	51.2	59.0	47.8	54.2	62.5	0.849	0.945	1.053
5.0	46.3	52.1	60.7	49.8	56.7	66.0	0.827	0.923	1.032
6.0	47.2	53.3	62.9	51.5	59.0	69.6	0.810	0.905	1.015
7.0	48.4	54.8	65.5	53.2	61.3	73.2	0.796	0.891	1.002
8.0	49.7	56.5	68.5	55.3	64.2	77.5	0.784	0.878	0.990
9.0	51.0	58.2	71.4	57.8	67.4	81.7	0.773	0.866	0.978
10.0	52.3	59.9	74.3	60.2	70.4	85.2	0.763	0.855	0.966
11.0	53.8	61.8	77.2	62.4	73.3	88.4	0.755	0.846	0.957
12.0	55.4	63.9	80.0	64.7	76.3	91.7	0.748	0.838	0.949
13.0	57.2	66.1	82.8	67.4	79.8	95.5	0.741	0.831	0.942
14.0	59.1	68.2	85.2	70.7	83.7	99.1	0.735	0.825	0.937

<b>Boys</b>									
<b>Age</b>		<b>WC</b>			<b>HC</b>			<b>WHR</b>	
15.0	60.9	70.3	87.4	74.2	87.1	102.0	0.730	0.821	0.933
16.0	62.6	72.3	89.4	76.9	89.6	104.0	0.729	0.820	0.934
17.0	64.1	74.0	91.1	78.6	91.3	105.4	0.729	0.821	0.936
18.0	65.4	75.6	92.6	79.8	92.3	106.3	0.731	0.824	0.941
19.0	66.6	77.0	94.0	80.6	93.1	107.0	0.733	0.827	0.946
20.0	67.7	78.3	95.4	81.2	93.6	107.5	0.735	0.831	0.951
21.0	68.8	79.6	96.6	81.6	94.1	107.9	0.738	0.834	0.956
<b>Girls</b>									
<b>Age</b>		<b>WC</b>			<b>HC</b>			<b>WHR</b>	
<b>Years</b>	<b>-2 SD</b>	<b>0 SD</b>	<b>+2 SD</b>	<b>-2 SD</b>	<b>0 SD</b>	<b>+2 SD</b>	<b>-2 SD</b>	<b>0 SD</b>	<b>+2 SD</b>
0.25	32.1	38.4	44.2	31.4	36.8	43.7	0.885	1.031	1.174
0.50	35.0	41.0	47.0	35.3	41.1	48.4	0.868	0.997	1.128
0.75	36.4	42.3	48.5	37.2	43.1	50.4	0.863	0.982	1.105
1.0	37.4	43.2	49.6	38.5	44.4	51.6	0.863	0.973	1.091
2.0	40.9	46.4	53.0	42.3	48.4	55.8	0.864	0.959	1.063
3.0	43.5	49.2	56.6	45.4	52.0	60.1	0.856	0.946	1.047
4.0	44.6	50.6	58.7	47.6	54.8	63.9	0.835	0.923	1.028
5.0	45.1	51.3	60.4	49.2	57.0	67.0	0.809	0.899	1.008
6.0	45.9	52.5	62.7	51.0	59.6	70.9	0.788	0.879	0.993
7.0	47.1	54.0	65.5	53.0	62.4	75.3	0.772	0.863	0.981

<b>Girls</b>									
<b>Age</b>		<b>WC</b>			<b>HC</b>			<b>WHR</b>	
8.0	48.3	55.7	68.5	55.1	65.5	80.0	0.757	0.849	0.970
9.0	49.6	57.3	71.4	57.6	69.0	85.0	0.743	0.834	0.958
10.0	50.9	59.0	74.2	59.9	72.1	89.4	0.730	0.820	0.946
11.0	52.3	60.6	76.9	62.2	75.2	93.2	0.716	0.806	0.934
12.0	53.8	62.4	79.3	65.1	79.0	97.2	0.703	0.792	0.922
13.0	55.3	64.1	81.4	68.5	83.2	101.2	0.691	0.779	0.911
14.0	56.6	65.6	83.2	71.4	86.6	104.3	0.681	0.768	0.903
15.0	57.8	66.8	84.6	73.5	89.0	106.4	0.673	0.760	0.898
16.0	58.8	67.9	85.7	74.9	90.6	107.9	0.667	0.755	0.897
17.0	59.6	68.8	86.7	76.1	91.9	109.1	0.664	0.752	0.898
18.0	60.3	69.5	87.5	77.1	93.0	110.3	0.662	0.750	0.900
19.0	60.9	70.2	88.3	77.8	93.8	111.0	0.661	0.750	0.904
20.0	61.4	70.8	88.9	77.9	93.9	111.2	0.661	0.750	0.908
21.0	61.9	71.3	89.5	78.5	94.5	111.7	0.660	0.750	0.912

Uit: Fredriks AM, Van BS, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr* 2005;164(4):216-222.

## 6. Zoekstrategie literatuur

### 6.1 Diabetes

	zoektermen	Aantal hits
P child with obesity	2 Child/ (1413509) 3 infant/ (659946) 4 Adolescent/ (1679899) 5 2 or 3 or 4 (2597856) 6 pediatric obesity.ti,ab. (942) 7 exp Overweight/ (156584) 8 exp Obesity/ (154045) 9 exp Pediatric Obesity/ (803) 10 (obes* adj2 child*).ti,ab. (12492) 11 (child adj2 overweight).ti,ab. (392) 12 7 or 8 (159614) 13 5 and 12 (40152) 14 6 or 9 or 10 or 11 or 13 (43566)	(43566)
I Blood glucose	exp Blood Glucose/ (134425) 17 exp Blood Glucose/du [Diagnostic Use] (5) 18 exp Glucose Tolerance Test/ (30557) 19 Hemoglobin A, Glycosylated/ (24174) 20 (blood glucose or plasma glucose or FPG or OGTT or HOMA* or HbA1c).ti,ab. (97372) 21 insulin resistance/ (42303) 22 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	(225401)
P DM type 2	25 Diabetes Mellitus, Type 2/ (91225) 26 Diabetes Mellitus.ti,ab. (131073) 27 (type 2 adj2 diabet*).ti,ab. (79501) 28 25 or 26 or 27 (209855)	(209855)
Filter prognostisch onderzoek	41 incidence/ (185780) 42 exp Mortality/ (293370) 43 Follow-Up Studies/ (520109) 44 prognos\$.tw. (390921) 45 predict\$.tw. (1013743) 46 course\$.tw. (481932) 47 or/41-46	(2473620)
algemene limits taal en type	31 comment.pt. (627469) 32 case reports.pt. (1736506) 33 editorial.pt. (375876) 34 letter.pt. (885331) 35 Humans/ (14083134) 36 31 or 32 or 33 or 34 (2965139) 37 35 not 36 (11404808) 38 limit 37 to (yr="1995 -Current" and (dutch or english)) (6229360)	(6229360)

## 6.2 Dyslipidimie

	zoektermen	Aantal hits
[P child]	2 Child/ (1406964) 3 infant/ (656971) 4 Adolescent/ (1671110) 5 2 or 3 or 4	(2585045)
I lipids	6 exp Dyslipidemias/ (66272) 7 dyslipidemias.ti,ab. (945) 8 exp Triglycerides/bl [Blood] (43005) 9 exp Cholesterol, HDL/ or exp Cholesterol, LDL/ (34166) 10 exp Lipids/bl [Blood] (189789) 11 Triglycerides.ti,ab. (47135) 12 (LDL and cholesterol).ti,ab. (39706) 13 (HDL and cholesterol).ti,ab. (41163) 14 6 or 8 or 9 or 10 (228076) 15 7 or 11 or 12 or 13 (89562) 16 14 or 15 [I lipids breed] (261405) 17 14 [I lipids smal]	(228076)
[atherosclerosis and cardiovascular disease]	18 exp Arteriosclerosis/ (137351) 19 atheroscleros*.ti,ab. (86486) 20 exp cardiovascular diseases/ (1945766) 21 cardiovascular disease*.ti,ab. (107315) 22 18 or 19 or 20 or 21	(2005547)
'PROG sens art Wil med20100609 EINDE'.ti. (0)	44 incidence/ (184699) 45 exp Mortality/ (292199) 46 Follow-Up Studies/ (516021) 47 prognos\$.tw. (389127) 48 predict\$.tw. (1007778) 49 course\$.tw. (480059) 50 or/44-49	(2460004)
Cohort studies	56 cohort studies/ or longitudinal studies/ or follow-up studies/ or prospective studies/ (1037458) 57 exp Hyperlipoproteinemia Type II/ (5467) 58 (cohort stud\$ or longitudinal or prospective).ti,ab.	(575379)
algemene limits taal en type	31 comment.pt. (627469) 32 case reports.pt. (1736506) 33 editorial.pt. (375876) 34 letter.pt. (885331) 35 Humans/ (14083134) 36 31 or 32 or 33 or 34 (2965139) 37 35 not 36 (11404808) 38 limit 37 to (yr="1995 -Current" and (dutch or english)) (6229360)	(6229360)

### 6.3 Non-alcoholic fatty liver disease

[P child with obesity]	2 Child/ (1407960) 3 infant/ (657365) 4 Adolescent/ (1672449) 5 2 or 3 or 4 (2586981) 6 pediatric obesity.ti,ab. (919) 7 exp Overweight/ (155621) 8 exp Obesity/ (153078) 9 exp Pediatric Obesity/ (765) 10 (obes* adj2 child*).ti,ab. (12422) 11 (child adj2 overweight).ti,ab. (388) 12 7 or 8 (158618) 13 5 and 12 (39963) 14 6 or 9 or 10 or 11 or 13	(43344)
Diagnostiek leveraandoening	Transaminases/ (11360) 17 exp gamma-Glutamyltransferase/ (10209) 18 (asat or alat).ti,ab. (1399) 19 aspartate aminotransferase.ti,ab. (13668) 20 alanine aminotransferase.ti,ab. (17854) 21 fatty liver index.ti,ab. (62) 22 fibroscan.ti,ab. (450) 23 exp Liver Function Tests/ (25724) 24 exp diagnostic imaging/ (1804467) 25 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 (1868766)	(1868766)
NAFLD	27 steatosis.ti,ab. (11607) 28 NAFLD.ti,ab. (4804) 29 NASH.ti,ab. (3638) 30 nonalcoholic fatty liver disease.ti,ab. (4005) 31 fatty liver/di or liver cirrhosis/di (8202) 32 exp Liver Diseases, Alcoholic/di (1361) 33 31 not 32 (7964) 34 fatty liver.ti,ab. (13548) 35 27 or 28 or 29 or 30 or 33 or 34	(29136)
DIAGNOSTIC STUDIES-filter	37 exp "Sensitivity and Specificity"/ (441296) 38 sensitivity.tw. (566737) 39 specificity.tw. (342803) 40 ((pre-test or pretest) adj probability).tw. (1400) 41 post-test probability.tw. (381) 42 predictive value\$.tw. (72736) 43 likelihood ratio\$.tw. (9817) 44 or/37-43	(1094147)
[algemene limits taal en type]	60 comment.pt. (621833) 61 case reports.pt. (1728124) 62 editorial.pt. (374016) 63 letter.pt. (877432) 64 Humans/ (14024006) 65 60 or 61 or 62 or 63 (2946990) 66 64 not 65 (11362555) 67 limit 66 to (yr="1995 -Current" and (dutch or english)) (6194485)	(6194485)

## 6.4 Obstructief slaap apneu syndroom

Obesity and obstructive sleep apnea	3718
Filter: humans, children 0-18, review	126
Abstracts	16
Full text	6

Search “obstructive sleep apnea syndrome” AND diagnosis

Filter: humans, children 0-18, clinical trial	51
Abstracts	8
Full tekst	1

Search “obstructive sleep apnea syndrome” AND screening

Filter: humans, children 0-18, clinical trial	26
Abstracts	2
Full tekst	1

2 additionele studies (van Eyck 2014, Rosen 2015) door natrekken referenties

## 6.5 Hypertensie

### 6.5.1 Diagnose hypertensie

P child obesity	2 Child/ (1387716) 3 infant/ (648532) 4 Adolescent/ (1643794) 5 2 or 3 or 4 (2546019) 6 pediatric obesity.mp. (1453) 7 exp Overweight/ (150478) 8 exp Obesity/ (148101) 9 exp Pediatric Obesity/ (612) 10 (obes* adj2 child*).ti,ab. (12073) 11 (child* adj2 obes*).ti,ab. (12073) 12 (child adj2 overweight).ti,ab. (366) 13 exp Body Mass Index/ (84610) 14 7 or 8 or 13 (202059) 15 5 and 14 (51501) 16 6 or 9 or 10 or 12 or 15 (54578) 17 16 [P child obesity sensitief]	(54578)
-----------------	--	---------

lifestyle intervention'.ti	21 exp Exercise/ (123188) 22 exp Diet/ or exp Diet, Reducing/ (199442) 23 exp Life Style/ (66187) 24 exercise.mp. (240557) 25 life style intervention.mp. (77) 26 diet.mp. (316006) 27 physical activity.mp. (60133) 28 exp Physical Fitness/ (22367) 29 Mind, Exercise, Nutrition*.ti,ab. (9) 30 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	(692549)
[hypertension]	32 exp Hypertension/ (213871) 33 hypertens*.ti,ab. (327040) 34 exp Blood Pressure/ (250823) 35 blood pressure.ti,ab. (227659) 36 32 or 33 or 34 or 35 (621914)	(621914)
Filter therapie-studies	51 randomized controlled trial.pt. (388386) 52 randomi?ed.mp. (608868) 53 51 or 52 (608868) 54 review tutorial.pt. (0) 55 search.tw. (179791) 56 selection criteri\$.tw. (22507) 57 or/54-56 (189448) 58 53 not 57	(581791)
algemene limits jaar taal type puyblicatie	60 comment.pt. (603063) 61 case report.pt. (0) 62 editorial.pt. (366171) 63 letter.pt. (857881) 64 review.pt. not (system* or comprehensive or method*).tw. (1387029) 65 Humans/ (13762669) 66 60 or 61 or 62 or 63 or 64 (2726865) 67 65 not 66 (11445838) 68 limit 67 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (4899802)	(4899802)

## 6.5.2 Microalbuminurie

### 1

Microalbuminuria and hypertension and filter humans and 0-18 y	315
and obesity	52
abstracts	17
full text	10

### 2

albumin and obesity	3760
filter humans and 0-18 y	655
and clinical trial	100



- Geen nieuwe relevante artikelen

### 3

protein and obesity 58243

protein and obesity and urine 1172

Filter humans and 0-18 jaar 233

Clinical trial 30

- Geen nieuwe relevante artikelen

#### 6.5.3 Linker ventrikel hypertrofie

Childhood obesity	15475
Hypertension	401960
Left ventricular hypertrophy	26240
Combined reaches	44

#### 6.5.4 Retina afwijkingen

Retina and hypertension	3371
And obesity	56
Filter human, children 0-18 y	8
Retina* and hypertension and obesity	
Filter human, children 0-18 y	25
Relevant	1
“Primary hypertension”	1645
Filter children 0-18 y	235
And retina/retinal/retina*	2
1. “essential hypertension” filter children 0-18 y	1831
And retina	9

Relevant 1

2. “essential hypertension” filter children 0-18 y, 1831  
 And retinal and filter English 13  
 Geen nieuwe relevante artikelen

Referenties check 1

### 6.5.5 Therapie hypertensie

[P child with obesity]	2 Child.mp. (1736948) 3 infant.mp. (1008910) 4 Adolescent.mp. (1686751) 5 2 or 3 or 4 (3076216) 6 pediatric obesity.ti,ab. (930) 7 Overweight.mp. (44887) 8 Obesity.mp. (212960) 9 Pediatric Obesity.mp. (1597) 10 (obes* adj2 child*).ti,ab. (12379) 11 (child adj2 overweight).ti,ab. (386) 12 7 or 8 (226312) 13 5 and 12 (53464) 14 6 or 9 or 10 or 11 or 13 (55207)	(55207)
[I life style intervention]	16 ' I lifestyle intervention'.ti. (0) 17 Exercise.mp. (244775) 18 exp Diet/ or exp Diet, Reducing/ (203594) 19 exp Life Style/ (67890) 20 exercise.ti,ab. (183881) 21 (life adj2 style adj2 intervention*).ti,ab. (144) 22 diet.ti,ab. (227769) 23 physical activity.ti,ab. (61913) 24 exp Physical Fitness/ (22813) 25 (Mind, Exercise, Nutrition* or MEND).ti,ab. (373) 26 behavior therapy/ (24576) 27 (behavior adj2 weight adj2 control).ti,ab. (70) 28 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 (684796) 29 28	(684796)
[I antihypertensiva]	30 exp Antihypertensive Agents/ (231318) 31 exp Hypertension/dt, pd, th [Drug Therapy, Pharmacology, Therapy] (73246) 32 exp Blood Pressure/th [Therapy] (1) 33 (Renin inhibitor* or Calcium channel blocker* or Beta blockers* or Angiotensin II receptor blocker* or Angiotensin-converting enzyme or ACE inhibitor*).ti,ab. (65034) 34 (antihypertensive adj (drug* or agent*)).ti,ab. (15656) 35 (candesartan or telmisartan or metoprolol or	(303847)

	bisoprolol or felodipine).ti,ab. (12532) 36 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 (303847)	
filter rct	39 randomized-controlled-trial.pt. (396977) 40 controlled-clinical-trial.pt. (90468) 41 randomized controlled trial/ (396977) 42 randomi?ed controlled trial?.tw. (90252) 43 random-allocation.af. (84750) 44 double-blind-method.af. (131854) 45 single-blind-method.af. (20405) 46 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (35808) 47 random\$.tw. (758589) 48 or/39-47	(1002961)
filter sysrev & meta	45 meta analysis.pt. (53536) 46 (meta-anal* or metaanal*).af. (93938) 47 (quantitative* adj10 (review\$ or overview*)).tw. (4983) 48 (systematic* adj10 (review\$ or overview*)).tw. (69882) 49 (methodologic* adj10 (review\$ or overview*)).tw. (6821) 50 medline.tw. and review.pt. (45065) 51 (pooled adj analy*).tw. (9111) 52 or/45-51	(170939)

### 6.5.6 Keuze leefstijl programma

[P child with obesity]	2 Child/ (1413509) 3 infant/ (659946) 4 Adolescent/ (1679899) 5 2 or 3 or 4 (2597856) 6 pediatric obesity.ti,ab. (942) 7 exp Overweight/ (156584) 8 exp Obesity/ (154045) 9 exp Pediatric Obesity/ (803) 10 (obes* adj2 child*).ti,ab. (12492) 11 (child adj2 overweight).ti,ab. (392) 12 7 or 8 (159614) 13 5 and 12 (40152) 14 6 or 9 or 10 or 11 or 13 (43566)	(43566)
I: MEND	16 (Mind, Exercise, Nutrition* or MEND).ti,ab. (375) 17 LEFF.ti,ab. (92) 18 Lifestyle, Energy, Fun\$.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier] (0) 19 (Lifestyle adj Energy adj Fun adj Friend*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word,	

	keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier] (0)	
Filter RCT	21 randomized-controlled-trial.pt. (400000) 22 controlled-clinical-trial.pt. (90666) 23 randomized controlled trial/ (400000) 24 randomised controlled trial.tw. (91449) 25 random-allocation.af. (85184) 26 double-blind-method.af. (132613) 27 single-blind-method.af. (20638) 28 (random adj (selection? or sample?)).tw. (35978) 29 random*.tw. (764889) 30 or/21-29 (1010515)	
	32 15 and (16 or 17) (12)	
	33 30 and 32 (4)	

## 7. Evidentie tabellen

**Table 7.1 Screening op Diabetes Mellitus type 2**

	Reference	Eligibility criteria & size	Reference test	Index test	Sensitivity (95%C)	Specificity (95%C)
1.	Maffei 2010	Obese children + adolescents; 4-17 yrs;  N=563; 248 girls; 315 boys  Prevalence  IGT 6.9%	<b>IGT (OGTT)</b>  = plasma glucose between 140 and 199 mg/dL at t=120 min	Fasting plasma glucose (>4.8 mmol/l)  Fasting serum insulin (>11 – 16 microU/ml ; subgroup specific)  HOMA IR (>2.85-3.44;subgroup specific)	0.77 (0.64 to 0.90)  0.71 (0.57 to 0.85)  0.71 (0.57 to 0.85)	0.58 (0.57 to 0.59)  0.59 (0.54 to 0.64)  0.66 (0.62 to 0.70)
2.	Nowicka 2011, prospective cohort, 2 yrs FU	Obese (>95 <sup>th</sup> percentile), no medications altering glucose metabolism, no known DM2  N=1156  Prevalence DM2 2.7%	<b>DM2 (OGTT):</b>  fasting glucose >125 mg/dL or 2h glucose ≥200mg/dL)	HbA1c >5.8%	0.677 [0.501 to 0.814]	0.78 [0.754 to 0.803]
3.	Shah 2009	468 Obese children; Referred to obesity centre  Not taking medication; no renal disease  N=468 total cohort  Prevalence DM2 1.9%	<b>DM2 (OGTT: 2hBG ≥ 200 mg/dL)</b>	HbA1c (5.7%)  Fasting BG (140 mg/dl)  HOMA-I (7.9)	0.889 [0.565 to 0.98]  0.889 [0.565 to 0.98]  0.667 [0.354 to 0.879]	0.85 [0.814 to 0.879]  0.93 [0.903 to 0.95]  0.699 [0.656 to 0.73]

	Reference	Eligibility criteria & size	Reference test	Index test	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)
4.	Toledo-Corral 2012, cross sectional (only baseline data)	206 overweight children, Latino, age 8-17 yrs old, BMI>95 <sup>th</sup> percentile  Prevalence IGT 18.9%	IGT  (no definition; based on OGTT?)	HbA1c  (≥6.0)	0.256 [0.146 to 0.411]	0.898 [0.843 to 0.93]
5.	Von Berghes 2011, cross sectional	259 overweigh and obese children and adolescents;  Of these, 150 at risk for DM2 (oa positive fam history and signs metabolic syndrome)  Prevalence IGT =35/150=23%	Impaired glucose regulation; IGR, OGTT	Fasting Proinsulin  >10pmol/l  ≥45pmol/l	0.83 [0.70 – 0.95]  0.23	0.45 [0.36 – 0.54]  0.96
6.	Velasquez 2008, cross sectional	209 adolescents, mean BMI 37.6 kg/m2, sd 7.6, mean age 14.6 yrs, sd 1.92 yrs  Prevalence IGM 26.8%	Impaired glucose metabolism; OGTT (no definition)	Fasting blood glucose  Insulinogenic index (9.0)  QUICKI (0.30)  CISI (2.0)	0.607 [0.476 to 0.724]  0.75 [0.623 to 0.845]  0.714 [0.585 to 0.816]  0.893 [0.785 to 0.95]	1.0  0.072 [0.041 to 0.12]  0.556 [0.476 to 0.63]  0.438.362 to 0.517]

## 7.2 Dyslipidemie

	Reference	Study population	Follow up	subgroups	outcome	Effect (95%CI)	Remarks	Risk of bias
1	Davis 2001, USA	Muscatine study (cohort aged 8-18 yrs, 1971-1981; n=14066 participants)  Re-evaluation 1996-1999:	Ca 25 yrs	Risk factors at last childhood examination (average	Mean of maximum carotid IMT at 12 locations  IMT dichotomized	(univariate correlation coefficients for risk factors at childhood (8-18 yrs))  OR* +95%CI (per 1sd increase in risk factor) <b>Cholesterol;</b> Men 1.53 (1.19 to 1.960	Cohort: inclusion 8-18 years old children, or all 8 years at inclusion and measurements childhood	moderate

Reference	Study population	Follow up	subgroups	outcome	Effect (95%CI)	Remarks	Risk of bias	
	selection participants: at least 1 childhood survey, one young adult survey and CAC study (coronary artery calcification);  n=725		15.5 years)	into values above or below the upper quartile	Women 1.43 (1.12 to 1.83)  In models using measures from age 8-11 yrs: OR +95%CI <b>Total cholesterol:</b> Men 1.47 (1.02 to 2.13) Women 1.71 (1.16 to 2.50)  For childhood: LDL, HDL not available; triglycerides: no significant relation in univariate analysis	until age of 18 years?  Unclear if Measurement outcomes blinded for risk factors		
2	Ferreira 2012, NL	Amsterdam growth and health longitudinal study (1977, 600 children secondary schools: mean age 13.1±0.8 yrs)	24 yrs	Mean total to HDL cholesterol ratio (triglycerides only for age>21 yrs)	Carotid stiffness (distensibility coefficient, compliance coefficient, Young's elastic modulus  3 groups carotid stiffness (T1, T2, T3) at t=36 years of age	Mean <b>total to HDL cholesterol ratio</b> at T=13 years (per subgroup based on carotid stiffness) T1: 3.1±0.7 T2: 3.2±0.7 T3: 3.1±0.7	Few information on selection for cohort.	moderate
3	Franks 2010, USA	Residents indian community USA  4857 children 5 to 19 yrs without diabetes  BMI ranges 12.4-55.3  Total cholesterol baseline range 1.6-11.2 mmol/l iter	Until patients death, 55 <sup>th</sup> birthday, or end of 2003	4 groups regarding total cholesterol, TC Q1, Q2, Q3, Q4 (no info cut points)  (no other cholesterol related measures)	Premature death (before 55 yrs of age)  Overall 559/ 4857 (11.5%) died before 55 yrs of age  166 endogenous cause  22/ 166=13.3% death due to cardiovascular disease  For <b>TC</b> >5.18 mmol/l: incidence-rate ratios were 1.33 (95%CI 0.95 to 1.88) for all-cause premature death	Few information on selection for cohort  uitkomst uit sterfte-registratie  Definitions unclear: Baseline t=? (first examination at which all variables were measured). no inception cohort (different ages)  Unclear whether patients were treated for abnormal values. Incidence rate only corrected for age & sex	moderate	
4	Frontini 2008	Bogalusa heart study  N=437 subject	16-19 yrs	High lipoproteins (>75 <sup>th</sup> percentile)	Carotid IMT, images common, bulb and  OR (multivar.) for high IMT  <b>Non-HDL</b> OR=2.60 (1.41 to 4.78)	Few information on selection for cohort	moderate	

Referenc	Study population	Follow up	subgroups	outcome	Effect (95%CI)	Remarks	Risk of bias	
	measured as children and adults  Baseline 5-17 yrs old		)	internal carotid artery recorded bilaterally; max IMT of 3 right and 3 left walls  High IMT = >90 <sup>th</sup> percentile (age, race, gender specific)	- <b>LDL</b> OR=2.95 (1.66 to 5.25) - <b>TC/HDL</b> OR=1.78 (1.0 to 3.51) - <b>Apo B</b> OR=1.44 (1.0 to 2.8) - <b>Apo B/Apo A</b> OR=1.69 (1.0 to 3.3)	Unclear if Measurement outcomes blinded for risk factors		
5	Juonala 2008 (A)  Arterioscler Thromb Vasc Biol	Young Finns Study (1980, 3596 participants)  T=2001; N= 2,283 subjects included	21 years	Dyslipidemia profiles:  Type IIa (z score >90 <sup>th</sup> percentile for LDL)  Type IIb (z score >90 <sup>th</sup> percentile LDL and TG)  Type IV (z score >90 <sup>th</sup> percentile for TG)  hypoHDL (z score HDL <10 <sup>th</sup> percentile)	carotid IMT (mm), standardized protocol, min 5 measurements  brachial FMD (%)	<i>IMT (mm)</i> Normal: 0.578±0.089 Type IIa: 0.592±0.102 Type IIb: 0.621±0.148 Type IV: 0.585±0.101 HypoHDL: 0.578±0.091 IMT BIJ Type IIb sign groter dan normal  normal lipids vs Type IIb: Adjusted IMT 0.579±0.002 vs 0.607±0.022 mm, p=0.03  <i>Brachial FMD(%)</i> : Normal: 8.01 ±4.45 Type IIa: 8.39 ±4.32 Type IIb: 8.02 ±3.53 Type IV: 8.02 ±4.55 HypoHDL: 7.38 ±4.34	Outcome assessment (IMT) blinded; geen info tav vergelijkbaarheid responders en non-responders bij follow up	low
6	Juonala 2008 (B) Finland  J Am Coll Cardiol	Young Finns study (1980, 3596 participants)  T=2001; N= 1,341 subjects included (=subgroup Apo A/B measured)  Baseline, mean age 10.9 ±5.0 BMI 17.9±3.1	21 years	High apoB  Low apoA-I  brachial FMD (%)	carotid IMT (mm) (10 mm prox. to bifurcation)  brachial FMD (%)	Regression coefficients (95%CI) (multivariate):  child 12-18 <b>IMT</b> (µm for 1 sd change), <b>Apo A</b> : -11 (-19 to -3) <b>Apo B</b> : 17 (8 to 26) <b>TG</b> : 1 (-9 to 11)  child 3-18 <b>FMD</b> (percent for 1 sd change), <b>Apo A</b> : 0.47 (0.17 to 0.77) <b>Apo B</b> : -0.38 (-0.68 to -0.08) <b>TG</b> : 0.31 (-0.01 to 0.63)  c-value for multivariable model predicting carotid IMT >90 <sup>th</sup> percentile incorporating also non-lipid risk factors was	geen info tav vergelijkbaarheid responders en non-responders bij follow up	low



Reference	Study population	Follow up	subgroups	outcome	Effect (95%CI)	Remarks	Risk of bias	
					higher for apoB/apoA-I ratio compared with the LDL/HDL ratio (0.623 vs. 0.569, p = 0.03)			
7	Li 2003	Bogalusa heart study; cross sectional studies since 1973  1995/1996: carotid IMT measured  Inclusion: IMT measurement + ≥3 examinations since childhood N=486  mean BMI childhood 18.1-18.5 (SD 3.5-3.9)	Median 22.2 yrs, range 10-23.3)	Childhood (4-17 yrs): HDL-C LDL-C Triglycerides In Z-scores  Groups for OR: upper quartile versus lower 3 quartiles, based on z scores for age, race and sex	IMT Mean of maximum carotid IMT readings of 3 right and 3 left far walls In z-scores  upper quartile versus lower 3 quartiles	Multivariate model; OR (increased IMT at adulthood)  <b>HDL-C:</b> 0.94 (0.75 to 1.20) <b>LDL-C:</b> 1.42 (1.14 to 1.78) <b>TG:</b> 0.79 (0.61 to 1.03)  LDL top quartile: IMT mean 0.761 mm (95%CI 0.743 to 0.780) Lower 3 quartiles: IMT = 0.724 mm (0.715 to 0.734)  LDL top quartile: mean 119.7 mg/dL	IMT measurement blinded to risk factor data  Cut points for quartiles risk factors not presented	moderate
8	Li 2007	Bogalusa heart study; cross sectional studies since 1973  2000/2001: carotid IMT measured  Inclusion: 2000/2001 carotid examined +at least 2 times risk factors measured in childhood N=868  Baseline: 4-17 yrs old; mean BMI 18.0 kg/m2±3.5  2000/2001: 25-44 yrs old; mean BMI 27-30 kg/m2	26.4 yrs (range 14.5 to 31.6)	HDL, LDL, TG (triglyceride), average of two earliest measures in childhood, standardized to age, gender, race z-values	Carotid IMT (mm) Mean of maximum carotid IMT readings of 3 right and 3 left far walls	Regression coefficient (p value) (multivariate analysis; BMI, blood pressure, lipids) for carotid IMT (mm) <i>White male</i> <b>HDL</b> 0.119 (p 0.060) <b>LDL</b> 0.140 (p 0.043) <b>TG</b> 0.267 (p <0.001)  <i>white female</i> <b>HDL</b> -0.087 (p 0.16) <b>LDL</b> 0.123 (p 0.041) <b>TG</b> -0.090 (p 0.179)  <i>Black male</i> <b>HDL</b> -0.06 (p 0.960) <b>LDL</b> 0.004 (p 0.975) <b>TG</b> -0.010 (p 0.934)  <i>Black female</i> <b>HDL</b> -0.018 (0.828) <b>LDL</b> 0.186 (0.024) <b>TG</b> -0.163 (0.055)		moderate
9	Magnussen 2009	Data from 3 cohorts: Young Finns study + Bogalusa heart study + childhood determinants of adult health  N=1711 (% overweight / obese unknown)		Adolescents LDL / HDL, NCEP vs NHANES cut-points	carotid IMT (>90 <sup>th</sup> percentile)	IMT: n=200  Prevalence LDL dyslipid 32.3% (NCEP) or 19.6% (NHANES)  Prevalence HDL dyslipid 2.5% (NCEP) or 6.1% (NHANES)  RRs for adolescents dyslipids Overweight/obese: high risk <b>HDL</b> RR≈5 (CI ≈ 1,5 to 20) (only graphical presentation)	Comparison of cholesterol classifications of dyslipidemia in adolescents  Separate reporting for overweight / obese children	moderate

Reference	Study population	Follow up	subgroups	outcome	Effect (95%CI)	Remarks	Risk of bias	
					All people: high risk <b>LDL</b> RR≈2 (CI≈1,5 to 25)			
10	Morrison 2012 USA	Princeton Follow up study (1999-2003) = follow up NHLBI lipid research clinics 1973-1978 Students grade 1-12 Excl diabetes  Mean age baseline 12.3 yrs Mean age FU 38.5 yrs  Baseline: mean BMI 20.0 (±4.3); TG 77 mg/dl (±37), HDLC 55 mg/dl (±12). LDLC 107 mg/dl (±30);  909 subjects	22-30 years	LDLC High (≥110 mg/dl) n=335 (40%) LDLC Normal n=494 (60%)  TG High (≥110 mg/dl) n=124 (14%) TG Normal n=757 (86%)  HDCL Low (≤50 (girls) or ≤40 mmol/l (boys)) n=213 (26%) HDCL Normal n=612 (74%)	Cardiovascular disease (MI, bypass graft, angioplasty, stroke, bypass surgery)	At FU 19/881 (2.2%) sustained CVD events  Risk CVD (26 yrs later): High <b>TG</b> vs normal OR 5.85 (2.33 to 14.7) Low <b>HDCL</b> vs normal OR 1.03 (95CI 0.37 – 2.88) High <b>LDLC</b> vs normal OR 0.52 (95%CI 0.19-1.46)  Risk T2DM + IFG High <b>TG</b> OR 1.92 (1.20 – 3.09) Low <b>HDLC</b> OR 1.63 (1.08 – 2.46) Glucose (>100) OR 3.72 (95%CI 1.71 – 8.07)  Risk hypertension (adults) BMI OR 2.40 (1.69-3.44) Blood pressure (>90 <sup>th</sup> perc) OR 3.22 (1.92 – 5.38) Family HBP OR 2.26 (1.53 – 3.35)	Cutoff values defined  Weinig info tav methoden (inclusie voor baseline studien voor follow up studie)  Onduidelijk of uitkomstenmeting blind van info tav subgroep	moderate
11	Raitakari 2003	Young Finns Study  Same cohort as Juonala 2008; t1 1980, FU 2001  N=2229 participants	21 yrs	TC/LDL/HDL/TG at 12-18 yrs	Carotid IMT (mm)	Multivariate model (risk factors at 12-18 yrs):  <b>LDL-C</b> : Regression coefficient 0.010, se 0.003 (mm for 1 sd change) (p value .001) (other risk variables were: male sex, age, BMI, systolic blood pressure, smoking)  (total cholesterol, HDL, TG not included in final multivariate model)		low

\*)OR=odds ratio; 95%CI=95% confidence interval; se=standard error

### 7.3 Non-alcoholic fatty liver disease

reference & design	Eligibility criteria & size	Baseline	Reference test	Indextest(s)	Sens.	Spec.	Authors conclusions	Result validity
Pozzato 2008, Pediatric unit	Obese child (no definition); white parents; 6 -14 yrs Excl condition besides obesity	Hepatic fat fraction (FF >9%) in n=14	Chemical-shift MRI (1-T system NT-	Abdominal US (3.5 mHz convex array; Grade 0 (normal) to	0.929 [0.685 to 0.987]	0.696 [0.552 to 0.809]	US may be valuable in identifying high hepatic fat accumulation,	US: 3 radiolo indepe unawar MRI /

reference & design	Eligibility criteria & size	Baseline	Reference test	Indextest(s)	Sens.	Spec.	Authors conclusions	Result validity
institution for obesity, Italy	predispose to liver disease, medications affecting liver metabolism N=60	(23.3%)	Intera) Hepatic FF; cut off value 9%	grade 3 Grade 1-3: liver echogenicity			but its ability to identify lower fat accumulation in the liver is scanty compared with MRI.	status Consec series c patient
Oliveira 2009, State and private school Brazil	Students mean age 11.2 yrs ( $\pm 3.1$ yrs); Excl: history excessive alcohol intake; US findings cirrhosis or other chronic liver diseases; drugs affecting liver functions N=200	BMI z-score 2.1 $\pm$ 0.3 (SD)	Suspected FLD (US + CT if suspicion on US)	Laboratory findings -			Gender, age, and TG associated with presence of suspected FLD	US + C referen
Sartorio 2007, Auxology division, auxology institute, Italy	Age 6-20 yrs; BMI >90th percentile (age, gender); absence drug treatment; abstinence from alcohol; absence serological markers hepatitis B & C N=268	% NAFLD = 44%	Liver US NFALD = any degree of fatty liver)	ALT > 30 U/l	0.639 [0.549 to 0.719]	0.812 [0.742 to 0.867]	Z-BMI, ALT, uric acid, glucose during OGTT and insulin during OGTT are independent predictors of NAFLD in Italian obese children	Consec series c patient: info of indeper interpre of tests US as referen
				ALT > 40 U/l	0.412 [0.327 to 0.502]	0.893 [0.833 to 0.933]		
Rehm 2014, pediatric clinical & local middle school, USA	Female 11-22 yrs; who responded to invitation distributed at pediatric clinic and local school; excl history chronic disease affecting hepatic / renal function; treatment with medications (contraceptives; lipidlowering; glucose-altering agents; vitamin E > 1000IU/day; pregnancy; excess alcohol N=136 (75 overweight)	BMI mean 25.1, sd 7.2 Prevalence steatosis 16%	MRI, 3T scanner MR-PDFF (fat fraction) Steatosis: MR-PDFF > 5.5 %	Risk assessment decision tree (fasting insulin > 36; TC > 141; ethnicity hispanic; WC > 102)	0.64 (0.43-0.80)	0.99 (0.95 - 0.998)	Risk assessment model can increase sens/spec and guide use of biopsy or imaging for early detection	Unclea whethe interpre indeper from o results Possibl selectic sample 55% of subject overwe
				NAFLD P-score 1 (waist-to-height; ALT; HOMA);	0.73 (0.52 - 0.87)	0.90 (0.84 - 0.95)		
				NAFLD P-score 2 (above + adiponectin);	0.75 [0.542 to 0.884]	0.614 [0.522 to 0.698]		
				NAFLD P-score 3 (ALT; HOMA; sex; leptin);	1	0.83 [0.75 to 0.888]		

reference & design	Eligibility criteria & size	Baseline	Reference test	Indextest(s)	Sens.	Spec.	Authors conclusions	Result validity
Tazawa 1997, Department pediatrics, Japan	Obese children 6-11 yrs; obese: body weight excess >20% of standard body weight  Excl: diseases causing hepatic dysfunction (serial antigens or antibodies tests); genetic obese syndrome (clinical evaluation) N=310	Prevalence FF ?	US (in patients with abnormal ALT): the presence of fatty-fibrotic pattern	ALT (>30 IU/l)	0.92 (geen informative tav onzekerheid)	0.62 (geen informative tav onzekerheid)	The present study confirmed the usefulness of serum ALT for screening fatty liver.	Referer only in portion subject subject normal (27 of:)  Unclea whethe interpre indeper from A
Radetti 2006, outpatient obesity clinic, Italy	Obese children; mean 10.9 yrs ( $\pm$ 2.7 yrs); Excluded other syndromic, organic or hormonal causes; not taking any medication or alcohol  N=44	BMI SD scores 6.2;  Prevalence FF=32%	MR; Hepatic fat fraction (FF)  FF<9% normal; 9-18% mild steatosis; >18% severe steatosis	AST (>40 UI/l) ALT (>40 UI/l) TG (>150 mg/dl?) QUICKI (insulin sensivity) (<0.339)	0.071 [0.013 to 0.315] 0.571 [0.326 to 0.786] 0.429 [0.214 to 0.674] 0.857 [0.601 to 0.96]	1 1 0.9 [0.744 to 0.965] 0.2 [0.095 to 0.373]	Obese children frequently have NAFLD which cannot be predicted by clinical and/or anthropometric al findings	Unclea whethe interpre indeper from o results;  Unclea whethe consec series c patient
Koot 2013,	Children and adolescents referred to obesity center; severely obesity; 8-18 yrs; excl liver disease, steatogenic medication, oral anti-diabetic drugs, alcohol >7 U/week  N=119	Prevalence steatosis 47%	MR: liver steatosis: >1.8% absolute mass concentration of liver fat with <sup>1</sup> H MRS	fatty liver index NAFLD liver fat score hepatic steatosis index ped NAFLD score ALT –HOMA – leptin US	0.70 (0.56-0.80) 0.77 (0.64-0.86) 0.67 (0.53-0.78) 0.75 (0.62-0.85) 0.77 (0.64-0.87) 0.85 (0.75-0.95)	0.60 (0.47-0.71) 0.71 (0.58-0.81) 0.62 (0.50-0.73) 0.68 (0.55-0.79) 0.81 (0.69-0.89) 0.55 (0.42-0.68)	existing prediction scores and the tested novel biomarkers have insufficient diagnostic accuracy for diagnosing or excluding NAFLD	US & I indeper from e other a clinical

#### 7.4 Microalbuminurie

Author	Study design	Study population	Age (y)	Number	Results Prevalence MA	Comments
Nguyen 2008 <sup>96</sup>	Retrospective cross-sectional	Population based  NHANES	12-19	2515	non-obese 8.7%  obese 0.3%	Obese less MA vs non-obese

Hirschler 2010 <sup>95</sup>	Prospective cross sectional	School/population based	9.35±2.0	Total 1564 OB 220, OW 300	MA higher in NW vs OW/OB!	Obese less MA vs non-obese
Rutkowski 2013 <sup>97</sup>	Prospective cross sectional	School based	14-15	889 8% overweight 8% obese	Negative Correlation coeff BMI and WtH with MA	Obese less MA vs non-overweight/obese
Radhakishun 2013 <sup>100</sup>	Prospective Cross sectional	Obesity outpatient clinic	3-19	408	Obese 2.7%	No control group N=1 ↑RR
Lurbe 2013 <sup>99</sup>	Prospective cross sectional	Obesity outpatient clinic	9-18	123	Obese 2.4% 0.8% high normal RR 0.8% ↑RR	No control group N=12 9% ↑RR
Csernus 2005 <sup>104</sup>	Prospective cross sectional	Obesity outpatient clinic	13.5 (10.7-14.9)	OB 86 NW 79 OB ↑RR 10	OB 11.7 mg/g NW 9.0 mg/g OB ↑RR NS	P 0.003 No % MA OB↑RR small number
Sanad 2011 <sup>101</sup>	Prospective cross sectional	Obesity outpatient clinic	7±2.4	OB 150 OB ↑RR 24	14.7% ↑RR in OB +MA p 0.05	OB +MA SBP 116±5 OB -MA 110±6 p <0.05
Burgert 2005 <sup>98</sup>	Prospective cross sectional	Obesity outpatient clinic	-MA 13,3 (13-13.7) +MA 13.9 (12.9-15.0)	-MA 249 +MA 28	10.1%	Severely obese RR NS OB-MA vs OB+MA
Invitti 2006 <sup>103</sup>	Prospective cross sectional	Obesity outpatient clinic	13(6-16)	OB 206	+ MS : 37% -MS : 20%	Geen controle groep 23% OB had MS
Savino 2011 <sup>102</sup>	Prospective cross sectional	Obesity outpatient clinic	OB 11.7±2.9 Control 12.7±3.5	OB 107 Control 50	4.7%	23.4% of obese children SBP>P95:

MA microalbuminurie; MS metabool syndroom

## 7.5 Therapie hypertensie bij kinderen met obesitas

reference & design	Eligibility criteria & size	Baseline	Study duration	Interventions	Results	Author conclusions
Garcia Hermoso 2013  Systematic review & meta-analysis	Studies: RCT, populations: child <14 yrs old; obesity;  9 studies; 410 children	Children with obesity; different criteria for obesity were used;  Pretest range mean DBP per study 51.8-81.3 mmHg.	8-24 weeks	physical exercise, aerobics;  Duration > 8 weeks  Exclusion if exercise was part of multi-component intervention  control = no intervention	Effect size (cohen's d)  DBP* ES=-0.28 (95%CI -0.55; 0.00)  SBP ES= -0.4 (95%CI -0.66; -0.24) (NB heterogeneity)	Exercise program a moderate beneficial effect on systolic and diastolic blood pressure

reference & design	Eligibility criteria & size	Baseline	Study duration	Interventions	Results	Author conclusions
		range mean SBP per study 101.0-138.7 mmHg.				
Gow 2014  Systematic review and meta-analysis	Children with overweight or obesity, ≤18 years; interventions: home-based, in obesity clinic or special camp  14 studies included in review, of these 7 reported on the effect on blood pressure	Age 7-18 yrs  Baseline SBP  99.9-162 mmHg  DBP: 59.3 – 82 mmHg	Duration intervention 29 days to 6 months;  study duration incl follow up ranged from 29 days to 2 years	Diet;  1. <b>low carbohydrates</b> (LC) diet (<20 g/day or 10-20% energy intake) vs <b>low fat</b> (LF) (<33% energy intake or < 40g/day) & high carbohydrates (50-60% energy intake) diet. (3 studies)  2. <b>high protein</b> (20-30%) vs <b>standard protein</b> (15-20%) (4 studies)	No pooled data SBP / DBP;  1. 2 studies: no differences between diet groups; other study: t=6 mo SBP & DBP sign. higher in LF (104, 64.8 mmHg resp) compared with LC (98.2, 59.2 mmHg); no differences at t=12 months  2. high protein:  “All reported decreased SBP / DBP compared with baseline with no differences between diet groups.	improvement in weight status can be achieved in obese children and adolescents irrespective of the macronutrient distribution of a reduced energy
Ho 2012  Systematic review of RCTs en meta-analysis	RCTs; treatment of children with overweight or obesity, ≤ 18 yrs; follow up ≥2 months; intervention focusing on family or parents also included  38 studies in review; of these 7 reporting on blood pressure, 554 participants	No info on baseline blood pressures  Ages 8-16 (differs per study)	4 studies duur ≤ 6 maanden  3 studies duur ≥ 1 jaar	Lifestyle intervention with dietary component; mostly combining van dietary advice, physical activity, behavioral change, sedentary behavior  Control: 4x no intervention; 3x standard care or written information	duration ≤ 6 months  DBP WMD -1.69 mmHg [-3.15;-0.24]  SBP WMD -3.19 mmHg [-6.54;0.16]  duration ≥ 1 year  DBP WMD -1.76 mmHg[-3.63;0.12]  SBP WMD -3.72	Lifestyle intervention effective in treating childhood obesity improvement cardiovascular outcomes at least up to 1 year.

reference & design	Eligibility criteria & size	Baseline	Study duration	Interventions	Results	Author conclusions
					mmHg[-4.74;-2.69]	
Meyers et al 2011;  Post hoc analyse van RCT	6-16 years old children, $\geq 20$ kg, mean SBP $\geq 95$ th percentile (age, sex, height)  Exclusion: creatin clearance $< 40$ mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> , hyperkalemia, arrhythmia, previous organ transplantation, bilateral renal stenosis.  Original study: 245 patients  Subgroup obese: 63 valsartan; 69 placebo	Mean age 11,4 yr (sd 2.7)  41,5% female  54% black  Mean BMI 33.9 (sd 8,7)  Mean SBP 133.2 mmHg  Mean DBP 75.2 mmHg  (whole study population)	2 weeks followed by optional open label extension (52 weeks)	Valsartan (low, medium or high dose) versus placebo  low-, medium-, or high-dose valsartan, depending on body weight. Patients who weighed $< 35$ kg received valsartan 10 mg, 40 mg, or 80 mg once daily.  Those who weighed 35 kg received 20 mg, 80 mg, or 160 mg once daily.	Change SBP (95%CI)  MWD 0.6 (-2.8 to 4.0)  Change DBP (95%CI)  MWD -0.1 (-3.1 to 2.9)	Once-d treatment valsarta results statistic  signific clinical relevan reducti  SBP an in both and noi childre  and adolesc with hyperte
Johnston, 2007  RCT	173 children were recruited from a charter school in Houston, which serves a student population that is 95% Mexican American.  71 overweight students  self-identified as Mexican American.  at risk for overweight or overweight (BMI $> 85$ th or $> 95$ th percentile for age and gender, respectively	ages 10 to 14 (Mean 12.54, [SD] 0.55)  baseline mean SBP 108.7 (II) versus 113.63 (SH) mmHg  baseline DBP 63.01 (II) versus 65.27 (SH) mmHg  mean BMI 25.6 (SH) vs	6 months	intensive intervention (II, n=46) versus self help (SH, n=25).  SH: instructions to follow a 12-week parent-guided manual that included instructions for weight loss and maintenance  II: instructor-led intervention for 12 weeks of daily sessions (Mo - Fri) and 12 weeks	ITT, mean (sd) at t= 6 mo  Change SBP II: 4.24 (9.18) SH: 0.87 (8.77)  Change DBP II: 1.67 (9.57) SH: 2.60 (8.42)	results promis suggest  that a s based treatme suffice  intensit effectiv means promot initial  weight overwe

reference & design	Eligibility criteria & size	Baseline	Study duration	Interventions	Results	Author conclusions
		27.7 (II)		<p>of bi-weekly sessions.</p> <p>nutrition instruction (1 day / week) and physical activity training (4 days / week)</p> <p>lasting 35-40 min. emphasis on make healthy choices. parents were invited to attend monthly meetings.</p> <p>weeks 1-6, the physical activity: focus on develop a basic level of physical fitness (training in zone 60-85% of heart rate reserve); weeks 7-12, focus on sport skill development</p>		
Kang 2002, RCT	<p>13- to 16-yr-old youths (N=80) with obesity,</p> <p>a triceps skin-fold greater than the 85th percentile for gender, ethnicity, and age</p>	<p>Baseline data only per gender and race;</p> <p>SBP mean values 108-120 mmHg</p> <p>DBP 54 – 60mmHg</p> <p>% body fat 40.7 – 45.8%</p>	8 months	<p>1. lifestyle education (LSE)-alone (n=18)</p> <p>2. LSE + moderate-intensity physical training (MIPT) (n=21)</p> <p>3. LSE + high-intensity PT (HIPT) (=20)</p> <p>PT was offered 5 d/wk for 8 months, energy constant at ~1045 kJ/session;</p> <p>HR of 137 bpm (range, 120–162) for MIPT and 167 bpm (range, 146–202) for HIPT.</p> <p>1-h LSE class: every 2 wk for 8 months.</p> <p>LSE covered principles of learning and behavior modification, information about nutrition and PA</p>	<p>Corrected means (SEM): (n=59 children)</p> <p>Δ SBP</p> <p>LSE: 1.59 (3.06)</p> <p>MIPT: -2.05 (2.88)</p> <p>HIPT: -6.15 (2.89)</p> <p>P=0.196</p> <p>Δ DBP</p> <p>LSE: 1.00 (1.84)</p> <p>MIPT: -3.75 (1.75)</p> <p>HIPT: -5.92 (1.79)</p> <p>P=0.031</p>	<p>obese y who en regular exercis likely t</p> <p>derive benefic and me effects, especia the</p> <p>exercis relative intensit</p>
Saneei 2013, cross over	11-18 yrs old girls with metabolic syndrome (≥ 3 criteria, adiposity, low	BMI mean 27.3 kg/m2 (range 20.1 –	6 weeks	DASH diet (slightly adapted to needs of	BMI (change 6wk) -DASH -0.28: sem 0.08	DASH reducec prevale



reference & design	Eligibility criteria & size	Baseline	Study duration	Interventions	Results	Author conclusions
trial	HDL, high blood pressure, impaired glucose, hypertriglycerolaemia  N=60	37.2)  SBP mean 120.6 mmHg (range 100 – 140)  DBP mean 73.3 mmHg (range 49-110)		adolescents):  53-58% carbohydrates  15-18% proteins  26-30% total fats  High mount whole grains, fruits, vegetables, low fat dairy products, low amounts saturated fats, cholesterol, sweets.  Usual dietary advice (UDA), 6 weeks (oral and written information about healthy food choices)	- UDA: -0.14 sem 0.08  SBP  -DASH: -0.25 mmHg sem 1.12  -UDA: +2.51 mmHg sem 1.19  DBP  -DASH: -1.08 mmHg sem 0.85  -UDA: +3.11 mmHg sem 1.08	high blood pressure metabolic syndrome (compared to UDA)
Couch 2008 RCT	11-18 yrs old children with pre-hypertension (3x SBP/DBP between 90 <sup>th</sup> and 95 <sup>th</sup> percentile) or stage 1 hypertension (SBP/DBP >95 <sup>th</sup> and <99 <sup>th</sup> percentile); excluded taking BP altering medication  N=57	BMI baseline 29.1 (DASH), 29.4 (UC)  SBP 131.3 (DASH), 126.1 (UC) mmHg  DBP 79.4 (DASH), 81.8 (UC) mmHg	6 months	3 months intervention; DASH vs usual care  DASH: 1 hour counseling + DASH manual; phone callings + mailings to participants + parents  Usual care (UC): 1 hour counseling + booklet eat right to lower blood pressure	Post treatment (3 months)  SBP (mmHg)  -DASH: 120.9  -UC: 123.1  P<0.05  DBP (mmHg)  -DASH: 72.7  -UC: 75.9  Not significant  Follow up (6 months)  SBP  -DASH: 120.1  -UC: 120  P<0.1  DBP	DASH effective RCT in improving SBP

reference & design	Eligibility criteria & size	Baseline	Study duration	Interventions	Results	Author conclusions
					-DASH: 75.2 -UC:76.4	
Kelishadi 2008, RCT	7-9 years old obese children; BMI $\geq$ 95 <sup>th</sup> percentile; referred to obesity clinic  N=100	Syst blood pressure, mean 118.4 mmHg  Diastole blood pressure mean 75.2 mmHg  BMI mean 21.1 kg/m <sup>2</sup>	12 months	1 physical training for 6 months; aerobic 5 days/week; 20 min fitness+20 min games and running  2 balanced diet, 6 monthly session on nutrition; optimized mixed diet (30% fat, 15% proteins; 55% carbohydrates)	Mean change (mmHg):  6 months, SBP Diet -1.7 (sd 0.5) Exercise -1.5 (sd 0.4)  6 months DBP Diet -0.8 (sd 0.1) Exercise -0.6 (sd 0.2)  12 month SBP Diet +0.8 (sd 0.1) Exercise +0.6 (sd 0.2)  12 month DBP Diet +0.4 (sd 0.08) Exercise +0.5 (sd 0.05)	Ghrelin increases response to overweight reduction; negative energy balance (both exercise and increased energy intake)
Rocchini, 1989 observational study	10-16 years old obese adolescents; weight for height > 75 <sup>th</sup> percentile  N=60,  Non obese N =18	Mean blood pressure obese 92, non obese 80 mmHg	4 weeks	2 weeks high salt (>250 mmol/day) followed 2 weeks low salt (<30 mmol/day)	Obese -12 (sd 1) Non obese + 1 (sd 2)	Blood pressure in obese sensitive

\*) SBP=systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure;  $\Delta$  = change

## 7.6 Keuze leefstijl programma MEND / LEFF

reference & design	Eligibility criteria & size	Baseline	Study duration	Interventions	Results	Authors conclusion	Results validity	Remarks
Sacher et al 2010	referrals from local health professionals ; obese (BMI $\geq$ 98th percentile; no apparent clinical problems, comorbidities, physical disabilities, or learning difficulties, which would interfere with their ability to take part in the program; aged 8 - 12 years; at least one parent/carer able to attend program sessions  intervention: n=60 control: n=56	Intervention: 63% female; mean age 10.3 (sd 1.3); BMI (z-score) 2.77 (sd 0.51); SBP 120.7 (sd 13.4) mmHg; DBP 65.8 (sd 7.8)  control: 45% female; mean age 10.2 (sd 1.3); BMI (z-score) 2.76 (sd 0.63); SBP 120.7 (sd 11.7) mmHg; DBP 66.7 (sd 7.7)	6 months	9-week MEND Program followed by a 12-week free-family swim pass  sessions: an introduction meeting, 8 sessions focusing on behavior change, 8 sessions providing nutrition education, 16 physical activity sessions and a closing session.  participants randomly allocated to start the program immediately (intervention group) or receive the intervention 6 months later (control group).	blood pressure at 6 months  SBP Intervention 111.1 (sd 10.2) Control 112.5 (sd 9.0) Adjusted difference -1.0 \(-6.4 to 4.4)  DBP Intervention 60.7 (sd 7.9) Control 64.5 (sd 7.8) Adjusted difference -3.9(-8.1 to 0.4)	participation in the MEND Program was effective in reducing adiposity in children	High % lost to follow up;  No blinded outcome assessment (blood pressure)	32% failed to attend 6-month follow up  Blood pressure at 6 months: available in 36 intervention group (60%) and 45 control group (80%)  Mean attendance program: 86%; 32% of families use swim pass