

University of Groningen

Overgewicht na behandeling voor acute lymfatische leukemie bij kinderen

Wassenaar, M.; Brouwer, C. A.J.; Vonk, J. M.; Kamps, W. A.; Postma, A.

Published in:
Tijdschrift voor Kindergeneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2007

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Wassenaar, M., Brouwer, C. A. J., Vonk, J. M., Kamps, W. A., & Postma, A. (2007). Overgewicht na behandeling voor acute lymfatische leukemie bij kinderen. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*, 75(4), 149-153.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Overgewicht na behandeling voor acute lymfatische leukemie bij kinderen

M. Wassenaar · C.A.J. Brouwer · J.M. Vonk · W.
A. Kamps · A. Postma

Abstract Summary Objective: To determine the prevalence of overweight in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) survivors and to assess the relation between overweight and age at diagnosis, gender or treatment with cranial irradiation (CI) and/or corticosteroids.

Patients and methods: Body mass index (BMI) was assessed in patients in continuous complete remission of ALL who were diagnosed between 1972 and 1993 and who were treated according to the DCLSG protocols ALL 2, 3A, 5-8 or the local ALL high-risk (GronHR) protocol. Patients were divided into three treatment groups, based on treatment with or without CI and duration of corticosteroids; group 1: CI and intermittent corticosteroids for two years ($n=77$); group 2: intermittent corticosteroids for two years ($n=24$); group 3: two courses of corticosteroids for four weeks each ($n=47$). Prevalences of overweight were compared between groups, related to gender and age at diagnosis and were compared to the growth diagrams from the Fourth Dutch Nationwide Survey 1997.

Results: Until five years post-diagnosis more overweight was demonstrated in group 2 survivors; afterwards we found no differences between groups. The prevalence of overweight in boys surviving more than five years after diagnosis was 17.1% at age 10 and

16.7% at age 15 (Fourth Dutch Nationwide Survey respectively 7.8%; chi square $p=0.01$ and 7.7%; $p=0.07$), in girls 24.4% at age 10 and 28.0% at age 15 (Fourth Dutch Nationwide Survey respectively 11.8%; $p=0.03$ and 9.4%; $p<0.01$). Overweight correlated with age at diagnosis younger than four years but not with gender.

Conclusion: Childhood ALL survivors are at high risk for overweight, irrespective of CI and duration of corticosteroid treatment.

Samenvatting Doel: Retrospectief onderzoek naar de prevalentie van overgewicht na behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) op de kinderleeftijd en de relatie tussen overgewicht en leeftijd bij diagnose, geslacht, schedelbestraling (XRT) en/of corticosteroiden.

Methoden: Body mass index (BMI)-waarden van patiënten met ALL in eerste remissie, gediagnosticeerd tussen 1972 en 1993 en behandeld volgens de SNWLK-protocollen ALL 2, 3A, 5-8 of het lokale ALL high-risk (GronHR)-protocol werden verzameld vanaf diagnose. De patiënten werden verdeeld in de volgende groepen: groep 1: XRT en intermitterend corticosteroiden gedurende twee jaar ($n=77$); groep 2: intermitterend corticosteroiden gedurende twee jaar ($n=24$); groep 3 tweemaal gedurende vier weken corticosteroiden ($n=47$). De prevalenties van overgewicht werden vergeleken tussen de groepen onderling, werden gerelateerd aan leeftijd bij diagnose en geslacht, en werden vergeleken met die uit de Vierde Landelijke Groeistudie 1997.

Resultaten: Tot vijf jaar na diagnose was er meer overgewicht in groep 2; vanaf dat tijdstip waren er geen verschillen tussen de drie groepen. Vijf jaar na diagnose was de prevalentie van overgewicht bij jongens van 10 en 15 jaar 17,1% (Groeistudie 1997: 7,8%; chikwadrant $p=0,01$) en 16,7% (7,7%; $p=0,07$) en bij meisjes van 10 en 15 jaar 24,4% (Groeistudie 1997: 11,8%; $p=0,03$) en

M. Wassenaar, en, (✉)

Mw. drs. M. Wassenaar, coassistent, mw. drs. C.A.J. Brouwer, arts-onderzoeker, prof. dr. W.A. Kamps, kinderarts/kinderoncoloog, mw. dr. A. Postma, kinderarts/kinderoncoloog, Beatrix Kinderkliniek, afdeling Kinderoncologie; mw. dr. J.M. Vonk, afdeling Epidemiologie, Rijksuniversiteit Groningen, Faculteit Medische Wetenschappen, Universitair Medisch Centrum Groningen. *Correspondentieadres:* Dr. A. Postma, Beatrix Kinderkliniek, afdeling Kinderoncologie, UMCG, Postbus 30001, 9700 RB Groningen, tel: 050-503614213, fax: 050-3611671, e-mail: a.postma@bkk.umcg.nl.

28,0% (9,4%; $p < 0,01$). Overgewicht was gecorreleerd met leeftijd bij diagnose jonger dan 4 jaar, niet met geslacht.

Conclusie: Na behandeling voor ALL op de kinderleeftijd is de prevalentie van overgewicht verhoogd ongeacht eerdere schedelbestraling en/of corticosteroiden.

Inleiding

Reeds vanaf 1986 werd gesignaleerd dat overlevenden van acute lymfatische leukemie (ALL) frequent lijden aan overgewicht.¹⁻⁵ Dikke kinderen hebben een grote kans om dikke volwassenen te worden.⁶⁻⁸ Bij dikke volwassenen speelt overgewicht een belangrijke rol in het ontstaan van late-onset diabetes mellitus, hypertensie, dislipidemie en cardiale problematiek.^{6,9,10} Als ALL-behandeling op de kinderleeftijd resulteert in (een verhoogde incidentie van) overgewicht, zal op iatrogene wijze de kans op het ontstaan van aan overgewicht gerelateerde complicaties worden verhoogd.

Overgewicht bij overlevenden van ALL wordt toegeschreven aan eerdere schedelbestraling (XRT) in het kader van centraal zenuwstelsel (CZS-)profylaxe.^{5,11} Dit zou vooral voorkomen bij meisjes. Maar overgewicht na ALL-behandeling wordt ook beschreven na een behandeling met alleen chemotherapie.^{3,12,13} De bijdrage van chemotherapie, corticosteroiden, bestralingsdosis en geslacht aan de ontwikkeling van overgewicht is gezien de tegenstrijdige publicaties vooralsnog onduidelijk.

In deze studie onderzoeken wij de invloed van deze patiënt- en behandelingsgerelateerde factoren op de prevalentie van overgewicht bij overlevenden van ALL op de kinderleeftijd.

Patiënten en methoden

Patiënten

Patiënten werden in dit retrospectieve onderzoek geïncludeerd indien zij voldeden aan de volgende criteria:

1. leeftijd bij diagnose ALL 1-16 jaar;
2. diagnose tussen 1972 en 1993;
3. behandeld in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) conform de protocollen ALL 2, 3A, 5-8 van de Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen (SNWLK) of het Groninger ALL high-risk (GronHR)-protocol (hieronder nader uitgelegd);
4. eerste complete remissie;
5. follow-up minimaal vijf jaar na afsluiting van de behandeling.

Patiënten met het syndroom van Down en/of prednis-ongebruik voorafgaand aan de leukemiebehandeling werden uitgesloten.

Behandeling: De antileukemische behandeling werd uitgevoerd volgens de protocollen van de SNWLK, tegenwoordig Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION), of volgens het in het UMCG ontwikkelde GronHR. Al deze protocollen zijn opgebouwd volgens hetzelfde principe. De behandeling begint met een inductiebehandeling met cytostatica en corticosteroiden. Als deze heeft geleid tot hematologische remissie volgt een CZS-profylaxe, bestaande uit schedel-XRT (tot 1984) of methotrexaatinfusies (vanaf 1984) gecombineerd met intrathecale toediening van cytostatica. Ten slotte volgt een langdurige onderhoudsbehandeling, al of niet onderbroken door consolidaties c.q. re-inducties.

In de protocollen ALL 2, 3A, 5 en GronHR (1972-1984) werden corticosteroiden gegeven in de vorm van prednison: gedurende de inductiebehandeling van zes weken continu en daarna intermitterend gedurende de gehele onderhoudsbehandeling van ongeveer twee jaar. In protocol ALL 6 (1984-1988) werd volgens hetzelfde schema dexamethason gegeven. De protocollen ALL 7 en 8 (1988-1996) bevatten kortdurend prednison en dexamethason, elk gedurende vier weken in het begin van de behandeling. Op grond van de duur van de behandeling met corticosteroiden (langdurig intermitterend of kortdurend) en de CZS-profylaxe (wel of geen XRT) werden de patiënten ingedeeld in drie groepen. Groep 1 omvatte patiënten met schedel-XRT en langdurig intermitterend prednison (ALL 2, 3A, GronHR). Groep 2 omvatte patiënten met langdurig intermitterend dexamethason (ALL 6). Groep 3 omvatte patiënten met kortdurend prednison en dexamethason (ALL 7 en 8).

Methoden

Met behulp van statusonderzoek werden data verzameld betreffende geslacht, leeftijd bij diagnose, diagnosedatum, lengte, gewicht en behandelprotocol. De body mass index (BMI; gewicht in kg gedeeld door het kwadraat van de lengte in m) werd berekend op de volgende tijdstippen: bij diagnose (T0), twee jaar later bij het afsluiten van de behandeling (T2) en vervolgens jaarlijks (T3, T4, T5, enz.). Omdat het voor volwassenen gangbare BMI-criterium voor overgewicht ($BMI = 25 \text{ kg/m}^2$) niet geldt voor kinderen, werd gebruikgemaakt van de door Cole gepubliceerde leeftijds- en geslachtsafhankelijke BMI-criteria.¹⁴ Gezien de relatief geringe aantallen werd geen onderscheid gemaakt tussen overgewicht en obesitas ($BMI = 30 \text{ kg/m}^2$).

Statistische analyse: De groepen 1, 2 en 3 zijn op verschillende tijdstippen (T0 tot T12) onderling

Tabel I Karakteristieken van ALL-patiënten per groep

Karakteristieken	Groep 1 ¹	Groep 2 ²	Groep 3 ³	
N	77	24	47	
M/V	38/39	11/13	26/21	n.s.
leeftijd diagnose*	6,4 ± 3,5	5,8 ± 3,5	6,2 ± 4,4	n.s.
gemiddelde ± SD mediaan (range)	5,4 (1,5-16,3)	5,1 (1,85-13,4)	4,3 (1,21-15,0)	
follow-upduur*	15,6 ± 5,5	13,8 ± 3,3	10,6 ± 2,0	
gemiddelde ± SD mediaan (range)	15,6 (4,7-27,3)	14,4 (6,1-18,4)	10,7 (5,2-14,6)	

¹ schedelbestraling en gedurende twee jaar intermitterend prednison (1972-1984); ² gedurende twee jaar intermitterend dexamethason (1984-1988); ³ kortdurend prednison (vier weken) en dexamethason (vier weken) (1988-1996); * in jaren.

M: mannen; V: vrouwen; SD: standaarddeviatie; n.s.: niet significant.

vergeleken met behulp van de chikwadraattest of de fisher-exacttest. Het verband tussen overgewicht, behandelgroep, geslacht en leeftijd bij diagnose is met behulp van multiële logistische regressieanalyse onderzocht. De prevalentie van overgewicht op de leeftijden 10, 13 en 15 jaar is met behulp van de chikwadraattest vergeleken met de gegevens van de Vierde Landelijke Groeistudie 1997.¹⁵

Resultaten

Aan de inclusiecriteria voldeden 148 patiënten, waarvan 75 (50,7%) jongens. Het aantal patiënten in de groepen 1, 2 en 3 was respectievelijk 77, 24 en 47. In de totale groep was de leeftijd bij diagnose gemiddeld 6,2 ± 3,8 jaar, mediaan 5,1 (1,2-16,3) jaar. Leeftijd bij diagnose en man-vrouwverhouding waren tussen de groepen onderling niet verschillend (tabel I).

In de totale groep was de prevalentie van overgewicht op T0 5,2%, op T2 18,3%, op T3 21,0% en op T7 16,1%. Hoewel op T0 het percentage overgewicht in groep 2 groter leek dan in de groepen 1 en 3, was dit verschil niet significant (tabel II). Op T2 had groep 2 significant meer overgewicht dan groep 1 ($p=0,02$) en groep 3 ($p=0,02$); op T4 had groep 2 meer overgewicht dan groep 3 ($p=0,02$). Vanaf T5 waren er geen significante verschillen meer tussen de groepen; daarom werden voor de vervolganalyse de groepen samengevoegd vanaf T5. Na T5 is de prevalentie van overgewicht voor jongens en meisjes afzonderlijk berekend voor de leeftijden 10, 13 en 15 jaar en vergeleken met de getallen van de Vierde Landelijke Groeistudie 1997 (fig. 1).¹⁵ De prevalentie van overgewicht bij jongens van 10 jaar was 17,1% (Groeistudie 7,8%; $p=0,01$), bij jongens van 13 jaar 13,9% (Groeistudie 7,1%; $p=0,14$) en bij jongens van 15 jaar 16,7% (Groeistudie 7,7%; $p=0,07$). Voor meisjes van 10, 13 en 15 jaar waren de prevalenties respectievelijk 24,4% (Groeistudie 11,8%; $p=0,03$), 19% (Groeistudie

9,1%; $p=0,05$) en 28% (Groeistudie 9,4%; $p<0,01$). De aantallen patiënten die op de tijdstippen T5 en later jonger dan 10 jaar waren of ouder dan 15 jaar, waren te klein voor een betrouwbare analyse. We vonden geen relatie tussen overgewicht en geslacht. Patiënten die bij diagnose jonger dan 4 jaar waren, hadden op T2 vaker overgewicht dan zij die bij diagnose ouder dan 4 jaar waren (oddsratio 3,5; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,1-11,2), maar niet meer op T7 (oddsratio 1,7; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,6-5,0). Dit gold zowel voor jongens als voor meisjes.

Discussie

In dit onderzoek vonden wij dat de prevalentie van overgewicht na behandeling voor ALL hoger was dan bij leeftijdgenoten uit de Vierde Landelijke Groeistudie 1997,¹⁵ vooral bij meisjes. Op de leeftijd van 15 jaar had 28% van de meisjes en 16,7% van de jongens overgewicht. In de Vierde Landelijke Groeistudie 1997 waren deze getallen respectievelijk 9,4% en 7,7%. De geboortejaren van de patiënten in ons onderzoek varieerden tussen 1963 en 1991, terwijl de deelnemers aan de Vierde Landelijke Groeistudie 1997 iets later geboren waren (1977-1997).¹⁶ Aangezien de prevalentie van overgewicht met de jaren is toegenomen,¹⁶ betekent dit waarschijnlijk dat de gevonden verschillen een

Tabel II Prevalentie van overgewicht in ALL-patiënten bij diagnose (T0) tot zeven jaar na diagnose (T7), in totaal en per groep

T	0	2	3	4	5	6	7
totaal	5,2	18,3	21,0	18,4	14,7	15,1	16,1
groep 1 ¹	2,9	15,2	20,3	20,8	15,3	16,7	15,0
groep 2 ²	14,3	37,5*	30,4	30,4**	20,8	21,7	21,7
groep 3 ³	4,4	12,2	17,4	8,7	10,6	9,1	14,6

¹ schedelbestraling en gedurende twee jaar intermitterend prednison; ² gedurende twee jaar intermitterend dexamethason; ³ kortdurend prednison (vier weken) en dexamethason (vier weken); * $p=0,02$ vs. groep 1 en vs. groep 3; ** $p=0,03$ vs. groep 3.

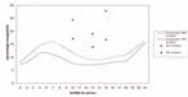


Fig. 1 Prevalentie van overgewicht in ALL-patiënten vijf jaar na diagnose vergeleken met de Vierde Landelijke Groeistudie 1997. De prevalentie overgewicht voor meisjes op de leeftijd van 10, 13 en 15 jaar en die voor jongens op de leeftijd van 10 jaar was significant hoger dan die voor leeftijdgenoten uit de Vierde Landelijke Groeistudie 1997.

onderschatting zijn van de werkelijk verhoogde prevalentie van overgewicht in ex-ALL-patiënten.

Bij het einde van de behandeling was in alle groepen een sterke toename van het percentage patiënten met overgewicht opgetreden, het meest in de groep patiënten die was behandeld met langdurig intermitterend dexamethason (groep 2). In deze groep was de prevalentie van overgewicht bij diagnose ook wat hoger, hoewel niet significant, dan in de beide andere groepen. Mogelijk is het overgewicht in groep 2 op T2 nog een uitvloeisel van het overgewicht bij diagnose. Drie jaar later was dit verschil verdwenen en was de prevalentie van overgewicht in de groepen 1, 2 en 3 onderling niet meer verschillend, en was overgewicht niet meer gerelateerd aan de behandelingsduur van corticosteroïden en ook niet aan schedelbestraling. Dexamethason lijkt dus op korte termijn meer overgewicht te veroorzaken, maar niet op lange termijn. Het is opvallend dat in onze studie overgewicht niet gerelateerd was aan eerdere schedelbestraling, zoals in andere studies werd gevonden.⁵¹¹ Onze bevindingen zijn daarentegen wel in overeenstemming met die van Birkebaek et al.¹² en Van Dongen-Melman et al.,¹³ die evenmin een relatie vonden tussen schedel-XRT en overgewicht of obesitas op latere leeftijd.

Overgewicht dat vanaf de kinderleeftijd bestaat, is gerelateerd aan hypertensie en linkerventrikelhypertrofie op volwassen leeftijd. Dit is onder andere aangetoond in de Bogalusa Heart Study.¹⁷ Als langdurig overgewicht voor 'gezonde' kinderen op termijn al cardiovasculaire afwijkingen geeft, zal dit eveneens en misschien zelfs in versterkte mate het geval zal zijn voor overlevenden van ALL. Immers, bij hen bestaan vaak additionele cardiovasculaire risicofactoren, samenhangend met de vroegere behandeling, bijvoorbeeld door antracyclinen.

Voor het ontstaan van overgewicht na ALL-behandeling zijn verschillende oorzaken gesuggereerd. In diverse studies lijkt er een verband te zijn tussen overgewicht c.q. obesitas en schedelbestraling. Daarom wordt een verband met hypofyse/hypothalamusbeschadiging en neuro-endocriene uitval verondersteld. Ook leptineresistentie zou het normale feedbacksysteem waarin leptine een signaal afgeeft zodra verzadiging optreedt, kunnen

doorkruisen.¹⁸ Of en waarom leptineresistentie optreedt is tot nu toe niet duidelijk. Brennan et al. vonden verhoogde leptinespiegels bij ALL-patiënten die schedelbestraling hadden ondergaan en een partiële of totale groeihormoondeficiëntie hadden.¹⁹ Anderen vonden juist verhoogde leptinespiegels bij een behandeling met corticosteroïden zonder schedelbestraling. Dit suggereert dat er door de behandeling niet alleen leptineresistentie kan ontstaan, maar ook een verstoorde balans tussen vetmassa en leptinespiegels.²⁰

Een geheel andere benadering van het ontstaan van overgewicht en obesitas bij ALL-patiënten is de suggestie dat een gedaald activiteitsniveau in combinatie met veel eten (corticosteroïden!) oorzaak is van de gewichtstoename tijdens de behandeling. De kans bestaat dat minder bewegen en veel eten gewoonten worden die ook nadien blijven bestaan.¹²²¹²²

Onze studie heeft een aantal tekortkomingen. De BMI als maat voor overgewicht is wel praktisch, maar niet geheel onomstreden, omdat de BMI niet discrimineert tussen vetmassa en 'lean body mass'. Hierdoor kan iemand met veel spiermassa een hoge BMI hebben maar geen overgewicht. Ook zou het juister zijn geweest onze patiënten te vergelijken met een controlegroep van dezelfde leeftijd en geslachtsverdeling in plaats van met de Vierde Landelijke Groeistudie, ook al omdat zoals gezegd de geboortejaren van de deelnemers aan beide studies nogal uiteenlopen.

Concluderend blijkt uit onze studie dat kinderen na behandeling voor ALL vaker overgewicht vertonen dan leeftijdgenoten in de algemene populatie. Gezien de risico's die overgewicht op de kinderleeftijd op korte en lange termijn met zich mee kunnen brengen, moet ruime aandacht besteed worden aan preventie. Vanaf het begin van de behandeling zullen zowel behandelend artsen als ouders hierop alert moeten zijn. Ook op de zogenoemde LATER-poliklinieken, die recent in de kindercancerologische centra zijn geïnitieerd voor de follow-up op lange termijn van overlevenden van kinderkanker, zal het vermijden en bestrijden van overgewicht een belangrijk aandachtspunt moeten zijn.

Dankbetuiging

De auteurs danken prof.dr. R.A. Hirasings voor zijn waardevolle adviezen bij de bewerking van de gegevens.

Literatuur

- Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1986;8:294-9.

- Dalton VK, Rue M, Silverman LB, et al. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. *J Clin Oncol.* 2003;21:2953-60.
- Groot-Loonen JJ, Otten BJ, Hof MA van 't, et al. Influence of treatment modalities on body weight in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1996;27:92-7.
- Meacham LR, Gurney JG, Mertens AC, et al. Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancer: a report of the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2005;103: 1730-9.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2003;21:1359-65.
- Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics.* 1998;101:518-25.
- Maffei C, Moghetti P, Grezzani A, et al. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:71-6.
- Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 1997;337:869-73.
- Renders CM, Delemarre-van de Waal HA, Dekker JM, Hirasing RA. Insulineresistentie en diabetes mellitus type 2 bij kinderen met overgewicht. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003;147: 2060-3.
- Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension.* 2002;40:441-7.
- Sklar CA, Mertens AC, Walter A, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35:91-5.
- Birkebaek NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child.* 1998;79:161-4.
- Dongen-Melman JE van, Hokken-Koelega AC, Hahlen K, et al. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res.* 1995;38:86-90.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240-3.
- Hirasing RA, Fredriks AM, Buuren S van, et al. Toegenomen prevalentie van overgewicht en obesitas bij Nederlandse kinderen en signalering daarvan aan de hand van internationale normen en nieuwe referentiediagrammen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001;145:1303-8.
- Fredriks AM, Buuren S van, Wit JM, Verloove-Vanhorick SP. Body index measurements in 1996-7 compared with 1980. *Arch Dis Child.* 2000;82:107-12.
- Li X, Li S, Ulusoy E, et al. W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 2004;110: 3488-92.
- Heiman ML, Ahima RS, Craft LS, et al. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology.* 1997;138:3859-63.
- Brennan BM, Rahim A, Blum WF, et al. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol.* 1999;50:163-9.
- Davies JH, Evans BA, Jones E, et al. Osteopenia, excess adiposity and hyperleptinaemia during 2 years of treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia without cranial irradiation. *Clin Endocrinol.* 2004;60:358-65.
- Reilly JJ, Brougham M, Montgomery C, et al. Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3742-5.
- Warner JT, Bell W, Webb DK, Gregory JW. Daily energy expenditure and physical activity in survivors of childhood malignancy. *Pediatr Res.* 1998;43:607-13.