

# Eight European Congress on Obesity

## De Nieuwe Biologie van obesitas

PA Haemers

Medi-Sfeer, juli 1997, nummer 64 - pg. 33-35

Trinity College in het centrum van Dublin was de plaats van het 8<sup>ste</sup> ECO. Meer dan 1100 researchers, klinici en paramedici van alle continenten namen eraan deel. Deze symposia verliepen volgens het concept "track": moleculaire wetenschap, nutritie en integratieve biologie, klinische wetenschap. Gedurende drie dagen waren er na de lunch postersessies met in totaal 484 posters. Het mag gezegd worden, de Belgische bijdrage aan zowel de symposia en vooral de posters, was respectabel en vooral relevant. Als clinicus waren we vooral geïnteresseerd in de epidemiologische en klinische bijdragen.

### **Epidemiologie**

Obesitas is nu een zeer frequente aandoening, vooral maar niet alleen in de westerse wereld; in die mate dat de WHO de ziekte geklassificeerd heeft als 'a global obesity epidemic'. In de meeste delen van de wereld verdubbelt de prevalentie elke vijf jaar. Projecties suggereren dat deze epidemie enorme gezondheidskosten zal genereren; niet zozeer de kosten geassocieerd met de behandeling van obesitas, maar vooral van de geassocieerde co-morbide aandoeningen zoals gestoord koolhydratenmetabolisme, hyperlipidemie en cardiovasculaire ziekten. Wil men overheden overtuigen voor preventieprogramma's of terugbetalingen voor medicijnen, dan dient men goede epidemiologische en gezondheidseconomische studies voor te leggen.

### **Prof. Jaap Seidell (Bilthoven) presenteerde:**

De gemiddelde prevalentie van obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) in Europese centra die deelnamen aan de WHO-MONICA-studie (1983-1986) bedroeg 15% bij mannen en 22% bij vrouwen. Prevalentiecijfers voor mannen variëren van 7% in Göteborg tot 22% in Litouwen, terwijl bij vrouwen de range 9% tot 45% bedroeg. In het algemeen is de prevalentie van obesitas vooral hoog in Centraal en Oost-Europa. Hoewel er ook wel een stijging is van obesitas in Nederland, is deze stijging veel minder dan in de USA, Engeland, Duitsland of België. In Nederland werd een daling in energie-inname en vetconsumptie geobserveerd tussen 1987 en 1993, terwijl rookgewoonten stabiel bleven. Dit zou kunnen betekenen dat een verminderd energieverbruik de voornaamste factor is verantwoordelijk voor de stijgende prevalentie van obesitas in dit land.

Noteer ook dat de enorme toename van obesitas in de USA zich vooral eind de jaren tachtig voordeed. De veel mindere stijging van prevalentiecijfers van obesitas in Nederland zou te wijten zijn aan het feit dat de Nederlanders vooralsnog meer bewegen (fietsen) dan Amerikanen, Engelsen en Belgen.

### **De economische consequenties van obesitas**

Obesitas en geassocieerde aandoeningen hebben een enorme impact op de kosten van zowel het individu als voor de gemeenschap. Directe kosten worden geraamd op 2-8 % van alle gezondheidsuitgaven in diverse landen (vergelijk met kanker, cardiovasculaire aandoeningen 2-4%). Directe kosten omvatten vooral de kosten betreffende consultaties, opnames en medicatie.

Gemeenschapskosten en indirecte kosten zijn veel minder goed gekend en verdienen dringend studie. Deze omvatten vooral kosten door werkverzuim, invaliditeit (zie Rissane in BMJ 1990; 301:835-7; vooral neuromusculaire problemen) en vroegtijdige dood. Persoonlijke kosten zijn nog minder bekend en betreffen inkomensverliezen door job-discriminatie, stigmatisatie, hogere verzekeringspremies, enz.

Bij werkende mannen in België (40-54 jaar) nam de prevalentie van obesitas tussen 1977 en 1992 toe van 8% (BMI > 30kg/M<sup>2</sup>) in 1977-78 tot 13,5% in 1992-1993. Noteer dat het percentage van BMI > 25kg/m<sup>2</sup> reeds zeer hoog was in 1977 (54,4%) en toenam tot 68,2% (!) in 1992-1993.

Lage scholingsgraad, minder fysieke activiteit, verhoogde vetinname, en vooral verhoogde vet/suiker ratio blijken krachtige determinanten te zijn voor obesitas in de geselecteerde populaties (BIRNH-studie 1979-1984)

Davis Barker (Southampton) heeft zijn wetenschappelijk leven gewijd aan het onderzoek van de relatie tussen foetale ontwikkeling en het later ontstaan van obesitas en cardiovasculaire ziekten. Een gecompromitteerde placentale functie welke resulteert in een pasgeborene met een laag geboortegewicht met normale lengte is significant geassocieerd met een toename van risico's voor hypertensie, coronaire hartziekten en obesitas. Hormonale controle en beschikbaarheid van nutriënten bij de foetus beïnvloeden de genexpressie waardoor er ontwikkelingsadaptaties zeer vroegtijdig ontstaan met als gevolg een zeer vroegtijdig bepalen van het aantal en type van vetten en het soort van hormonale feedback.

## **Behandeling**

Gelukkig is de aanpak van obesitas nu in een nieuwe fase beland. Het is nu duidelijk aan getoond dat duidelijke verbetering van gezondheidsparameters kunnen bekomen worden met een matige gewichtsreductie van 5-10% bij de meeste obesen. De ontwikkeling van nieuwe, goed getolereerde effectieve anti-obesitas farmaca zal binnenkort toelaten om meer rationele, systematische en succesvolle behandelingschema's toe te passen.

Prof. WPT James (International Obesity Task Force) stelde een interessant schema voor "Weight Management Strategies" (tabel 1). Hierbij gaat men uit van de evaluatie van de impact van de obesitas en van de risicofactoren. De mate van succes wordt niet bepaald door het gewichtsverlies tot een ideaal lichaamsgewicht, maar meer door een matig gewichtsverlies met vooral nadruk op een lange termijn handhaven van gewichtsverlies.

De meeste tot hiertoe beschikbare farmaca geven vermagering door een "appetite suppression effect", door effecten op neurotransmitter vrijgave in het centrale zenuwstelsel (dexfenfluramine, sibutramine). Een nieuwe farmacologische aanpak is de ontwikkeling van een medicijn dat lokaal in de darm werkt door inhibitie van het lipase, het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak en absorptie van vet.

Enkele lange termijn studies van 1 en 2 jaar met Orlistat (Xenical®) werden voorgesteld (Prof Stephan Rössner Karolinska, Stockholm). Orlistat bleek gewichtsreductie te bevorderen en bleek effectief het verloren gewicht te behouden, gewichtstoename te vermijden en met het additionele voordeel een verbetering te realiseren van comorbide aandoeningen zoals gestoord koolhydratenmetabolisme en hyperlipidemie.

Zoals reeds vermeld wordt nu aangenomen dat zelfs een matige gewichtsreductie belangrijke risicodaling geeft bij obesen. De voordelen van 5-10% gewichtsverlies zijn: verbetering in glucosetolerantie bij NIDDM-patiënten, minder progressie naar NIDDM bij IGT-patiënten, bloeddruk daling in sommige patiënten en een minder atherogeen bloedlipidenprofiel. Ook in deze studie werden verbeteringen in dyslipidemie geobserveerd. Totale en LDL-cholesterolspiegels en de LDL/HDL-cholesterolratio daalde significant tijdens de behandeling met orlistat, vergeleken met placebo ( $p < 0,05$ ).

## **Sibutramine**

Sibutramine (BTS 54524) werd eerst beschreven als een nieuw anti-depressivum. In klinische studies bleven de anti-depressieve effecten onbewezen doch viel een duidelijk en consistent gewichtsverlies op bij deze depressieve patiënten. De aandacht werd toen snel verlegd naar het obesitas onderzoek. In 1991 beschrijft Weintraub en medewerkers de eerste resultaten van sibutramine als vermageringsmiddel.

In dierstudies veroorzaakt sibutramine een negatieve vetbalans en gewichtsreductie door een tweeledig aktiemechanisme. Sibutramine verhoogt verzadiging via een gecombineerd adrenergisch en serotonergisch effect, met daardoor verminderde voedselinname. Bovendien stimuleert sibutramine thermogenese door activatie van het sympatisch zenuwstelsel. Recente humane studies toonden aan dat sibutramine ook werkt via toename van verzadiging en stimulatie van thermogenese.

De meest interessante bijdrage in verband met sibutramine kwam van Prof. Dr. L Van Gaal uit Antwerpen. Visceraal vet is een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire ziekten. Specifieke viscerale vetreducties werden beschreven bij gewichtsverlies door hypocalorisch dieet en fysieke inspanning. Actieve training kan zelfs visceraal vet reduceren bij personen met slechts een beperkt overgewicht. De voorgestelde studie rapporteerde de effecten van sibutramine op visceraal vet en lichaamssamenstelling bij obesen.

### **Dexfenfluramine (dF)**

In meerdere 3 tot 12 maanden studies heeft dF bewezen effectief en veilig te zijn, meestal in associatie met lage energie of zeer lage energie diëten. Interessante gegevens werden gepresenteerd waarbij dF toch een meer selectieve reductie geeft van visceraal vet geassocieerd met substantiele verbeteringen in het metabool profiel.

### **Inspanning**

Inspanningstolerantie is zeer beperkt bij obesen (BMI=37,9 kg/m<sup>2</sup>). Zij hebben reeds 50% van hun piek VO<sub>2</sub> (60% max HR) nodig om te wandelen van 4,8 km/uur op vlak terrein! Fysieke activiteit was geassocieerd met lager totale en centrale vetmassa bij vrouwen van middelbare leeftijd. Inspanning had meer impact bij individu's met een genetische predispositie voor centrale obesitas.

### **VLCD**

Bij stoppen met roken is er gemiddeld 3 kg gewichtstoename, bij 10% zelfs meer dan 12 kg. Een intensief gewichtsreductieprogramma bestaande uit VLCD-diëet / nicotiekauwgom slaagde erin patiënten zelfs te doen vermageren (-2,1kg) ten opzichte van de controlegroep die nicorette kreeg en diëtaanbevelingen (+1,6kg).

### **Fundamentele research**

- De recente bevindingen omtrent de centrale controlemechanismen van voedingsgedrag en energiebalans waren belangrijke topics op het congres omdat een goed begrip van deze processen mijlpalen zijn voor toekomstige farmacologische interventie bij obesitas.

Gareth Williams (Liverpool) besprak de "state of the art". Neuropeptide Y (NPY) is een sleutel CNS-peptide voorkomend in de nucleus arcuatus neuronen (ARC) welke projecteren naar de paraventriculaire nucleus en de dorsomediale nucleus van de hypothalamus. Hierdoor ontstaat er voeding en is er inhibitie van de sympatische outflow naar de thermogene weefsels. Dit voedingsrespons op NPY wordt waarschijnlijk specifiek gemedieerd door "Y5"-receptoren en vezels.

NPY stimuleert ook insulinesecretie, mogelijks vagaal gemedieerd. De ARC-NPY-neuronen worden gestimuleerd in condities van energiedeficiet (laag leptine en insuline) en door glucocorticoïden. Inhibitie treedt op door CRF, bombesin, CCK, GLP-1, a-MSH, leptine, serotonine, insuline. Insuline en leptine spelen mogelijk een sleutelrol in de feedback loops welke het vetweefsel en de hypothalamus betreffen.

Centraal effectieve en selectieve NPY (Y5) receptorantagonisten zouden interessante anti-obesitas medicijnen kunnen worden.

- Sinds de eerste beschrijving van het ob-gen coderend voor leptine in 1995 is de belangstelling voor en de wetenschappelijke productie rond dit topic meer dan exponentieel toegenomen.

Op het congres handelden meer dan een vijfde van de presentaties over leptine. Naast de welgekende effecten op energieverbruik en voedselinname, lijkt leptine ook betrokken te zijn bij de reproductie (door effecten op LH- en FSH-secretie) als bij hematopoïese. Leptine wordt niet alleen geproduceerd door wit vetweefsel, maar ook door bruin vetweefsel en door de placenta.

Voedselinname, koorts, insuline, cytokines en glucocorticosteroiden doen allen de productie van leptine stijgen via hun effect op NPY (Y5) neuronen, terwijl vasten en koude het leptinegehalte doen dalen. Mogelijks werkt leptine niet alleen op de hypothalamus, maar ook direct op de hypofyse, alhoewel dit mechanisme nog niet duidelijk is.

De interrelatie tussen leptine, viscerale obesitas en het metabool syndroom zijn nog niet geheel doorgelicht. Een zorgvuldige Deense studie omvatte 121 gezonde obese post-menopauzale vrouwen en toonde aan dat leptine was geassocieerd met algemene obesitas eerder dan met de geassocieerde metabole parameters (A 323).

Een andere studie waarbij repressie-analyse werd gebruikt, toonde dat leptineconcentraties sterk gecorreleerd waren met insulineresistentie, maar verrassend onafhankelijk van viscerale vetmassa. Leptine werd hoofdzakelijk bepaald door totale vetmassa eerder dan viscerale vetmassa (A 350).

- Er bestaan aanwijzingen dat specifiek visceraal vetweefsel verantwoordelijk is voor de gestegen incidentie van cardiovasculaire complicaties bij obesitas.

Peter Arner (Stockholm) gaf een prachtig overzicht van de mogelijke onderliggende pathogenese. De "portale" theorie, welke een verhoogde lipolytische activiteit vooropstelt en vandaar een toegenomen aanbod van vrije vetzuren vanuit visceraal vet naar de lever, lijkt belangrijk.

Hierdoor ontstaat er een verhoogde output van de lever, van insuline, triglyceride-rijke lipoproteïnen en glucose. Deze veranderingen leiden tot insulineresistentie en dyslipidemie, kenmerken van het metabool syndroom.

Een andere link tussen visceraal vet en complicaties zou kunnen bestaan uit de regionale variatie in endocriene functie van vetweefsel.

## Mededeling van de laboratoria Knoll

8th European Congress on Obesity, Dublin, juni 1997 - Verslag van het Symposium KNOLL

# Behandeling van obesitas: een uitdaging voor de XXI<sup>ste</sup> eeuw

*Medi-Sfeer, juli 1997, nummer 64 - pg. 36-37*

Sedert verscheidene jaren wordt obesitas erkend als een belangrijke risicofactor voor pathologieën met een hoge morbiditeit en mortaliteit: diabetes type II, cardiovasculaire (ischemie, hypertensie, acuut myocardinfarct), respiratoire (astma, slaapapnee), reumatologische (arthritis), metabole (hypercholesterolemie) en andere aandoeningen waarvan de incidentie toeneemt, zoals vasculaire accidenten, galstenen en prostaathypertrofie. Tijdens zijn inleidende uiteenzetting heeft Prof Cathelineau beschreven wat hij beschouwt als de epidemie van de XXI<sup>ste</sup> eeuw en als een uitdaging voor de medische gemeenschap (tabel 1).

Deze objectieve gegevens lokken verscheidene reacties uit:

- ♦ nationale en internationale organisaties zagen het licht (waaronder het International Obesity Task Force) om de geneesheren te sensibiliseren en om aanbevelingen te verspreiden omtrent de aanpak van de obese patiënt;
- ♦ preventiecampagnes werden opgestart en hadden een dubbel doel: <sup>(1)</sup> de bevolking betere voedingsgewoonten aanleren en hen doen begrijpen dat obesitas eerder een gezondheidsprobleem is dan wel een gewoon esthetisch probleem en <sup>(2)</sup> de overheid aansporen om obesitas op zijn juiste waarde in te schatten en overeenstemmende middelen ter beschikking te stellen voor een aangepaste therapeutische strategie;

- ♦ de farmaceutische laboratoria hebben het vorsingswerk versneld voor het vinden van originele moleculen, zodat nieuwe therapeutische strategieën het licht kunnen zien.

### **Belang van de behandeling van obesitas**

- ♦ Verlaging van morbiditeit en mortaliteit

Het meest geciteerd zijn e cardiovasculaire aandoeningen en diabetes in termen van co-morbiditeit en van geassocieerde relatieve risico's (figuur 1).

- ♦ Reductie van de behandelingskosten

De directe kosten geassocieerd met obesitas schommelen tussen 1 en 8 % naargelang van het land, waarbij een BMI van minstens 29kg/m<sup>2</sup> (tabel 2) in aanmerking wordt genomen. Voor West-Duitsland komt dit neer op een budget van 850 miljoen DM, waaraan de indirecte kosten nog moeten worden toegevoegd. Het grootste aantal consultaties vindt plaats tussen de leeftijd van 30 en 49 jaar, met ongeveer 50% der patiënten met een BMI hoger dan 29kg/m<sup>2</sup>.

### **Therapeutische strategieën**

Een therapeutische strategie impliceert natuurlijk een voorafgaandelijke erkenning van de ernst van de aandoening door de leden van het medisch korps. De opvang dient multidisciplinair te verlopen, waarbij evenveel aandacht zal gaan naar de gewichtsafname als naar het behoud van de gewichtsreductie op lange termijn.

Het is van belang te onderlijnen dat de behandeling van obesitas eerst via een vermindering van de calorische inname gebeurt. Het gebruik van medicamenten tegen obesitas is gerechtvaardigd bij risicopatiënten die geen baat gevonden hebben bij het gebruik van de traditionele hygiënische en diëtmaatregelen (reductie van het initieel gewicht met 10% binnen de drie maanden na het begin van de behandeling).

Resultaten van klinische studies wijzen op het feit dat 30% van de patiënten die anorexigene stoffen voorgeschreven krijgen 5 à 10% van hun initieel gewicht verliezen binnen de 12 maanden, zelfs indien "vroegtijdig" resultaten reeds geboekt werden na 12 weken.

Op dit ogenblik blijft men zich vragen stellen over de efficiëntie en over de veiligheid van deze medicamenten na deze initiële periode van 12 maanden. Dit is de reden waarom vele professionele gezondheidswerkers aarzelen om ze te gebruiken.

Daarom ook is het nuttig om geïndividualiseerde opvangprogramma's voor obese patiënten te definiëren, met speciale aandacht voor:

- ♦ een duidelijke omschrijving van het te bereiken doel,
- ♦ een evaluatie van de risicofactoren voor iedere patiënt afzonderlijk,
- ♦ een psycho-pedagogische aanpak naast een geïndividualiseerd dieet.

### **Farmacotherapie van obesitas**

Bij de farmacologische behandeling van obesitas zijn er vier mogelijke targetpunten: de 5-HT<sub>2c</sub>-serotoninereceptoren, de β<sub>3</sub>-adrenerge receptoren, leptine en - sedert korte tijd - de Y5-receptor van het neuropeptide Y. Sommige van deze receptoren, o.a. de β<sub>3</sub>-adrenerge receptoren, worden intens onderzocht vanwege hun belang bij het instandhouden van de controlemechanismen van het lichaamsgewicht (tabel 3).

Wanneer deze receptoren geactiveerd worden door het sympathisch zenuwstelsel volgt een verhoging van het gehalte aan cyclisch AMP in de adipocyten en een activatie van het proteïne kinase A.

Dit heeft twee gevolgen:

- ♦ enerzijds et stimu eren van een lipase, dat de triglyceriden hydrolyseert tot vetzuren,
- ♦ nderzijds de expressie van een UCP-proteïne (uncoupling protein) dat de mitochondriale ademhaling loskoppelt van de ATP-productie; de energie die niet in ATP-vorm is, wordt nadien als warmte verspilt.

## **Sibutramine: een nieuwe generatie medicamenten tegen obesitas**

Klinische studies wezen uit dat sibutramine, dat eerst als antidepressivum werd voorgeschreven, ook een belangrijke gewichtsvermindering veroorzaakte bij gedeprimeerde patiënten. In 1991 publiceerden Weintraub et al de eerste rapporten over het gebruik van sibutramine bij de behandeling van obesitas.

Het beginpunt van de farmacologische werking situeert zich ter hoogte van de specifieke neurotransmitters serotonine en noradrenaline. Studies bij dieren wijzen op het feit dat sibutramine de consumptie van voedingsstoffen vermindert en dat dit effect reversibel is indien het dier vooraf behandeld wordt met serotonine- en noradrenaline-antagonisten. In feite wordt het hongergevoel gestild en is er een toename van de thermogenese. Dit effect vindt plaats ter hoogte van het bruine vetweefsel via activatie van het sympathische zenuwstelsel.

Het werkingsmechanisme van sibutramine is duidelijk verschillend met dat van andere middelen tegen obesitas, met name de moleculen die actief zijn via serotonine (d-fenfluramine, dexfenfluramine, fluoxetine) of via het koppel noradrenaline/dopamine. In het algemeen kan men stellen dat hun therapeutische efficiëntie beperkt wordt door autoregulerende controlemechanismen die niet bestaan in het geval van sibutramine.

### **Effect op de energiebalans**

Obesitas spruit voort uit een onevenwicht in de energiebalans, m.a.w. tussen de aanvoer en het verbruik van energie. Bij obese patiënten is het energieverbruik verhoogd, waardoor het overgewicht slechts uitgelegd kan worden door een overmatige calorietoever. Het dieet zal dus hypocalorisch moeten zijn. De gewichtstoename en het falen van het dieet zouden te wijten zijn aan een zwakke activiteit van het sympathische zenuwstelsel, met verlies van controle van de eetlust.

Het stimuleren van deze activiteit zou zich uiten in een normalisatie van de energiebalans. De toename van het verzadigingsgevoel en uit de thermogenese zouden aan de basis liggen van de therapeutische efficiëntie die werd vastgesteld tijdens klinische studies.

### **Effect op het intra-abdominale vet** (Prof. Dr. L. Van Gaal)

Het intra-abdominale vet is een alleenstaande risicofactor bij cardiovasculaire aandoeningen. Dit vet kan, bij patiënten die een matig overgewicht vertonen, afnemen als gevolg van een hypocalorisch dieet gekoppeld aan fysieke inspanningen. Bij echt obese patiënten is het echter nodig een hypocalorisch dieet te associëren met een medicamenteuze behandeling.

Bij een multicentrische studie werden 55 patiënten met een BMI tussen 30 en 45kg/m<sup>2</sup> behandeld met 10mg sibutramine gedurende 6 maanden, samen met een hypocalorisch dieet. Na 6 maanden hadden alle patiënten minstens 5% van hun initieel gewicht verloren. Metingen van het intra-abdominale vet via CTscan wezen op een significante vermindering, geassocieerd met een verlaging van de gehalten aan glucose, triglyceriden, insuline en C-peptide.

Deze gegevens wezen op de efficiëntie van de molecule, die zich uitte door een verbetering op het niveau van de cardiovasculaire risicofactoren. Dit was ook het bewijs van het additief effect van een medicamenteuze behandeling en van hygiënische en dieetmaatregelen.

### **Besluit**

Obesitas vertoont alle karakteristieken van een ernstige chronische pathologie, waarvan de medische, sociale en economische gevolgen onderschat worden. Om de epidemie de kop in te drukken, is een sensibilisatie op meerdere vlakken vereist, zowel naar het medische korps als naar de bevolking en de overheid toe.

De therapeutische benadering is vooreerst via voeding nadien voeding en medicamenteus, wetende dat deze laatste hoogstwaarschijnlijk het meest voordelige is voor de obese patiënt.

### Tabel 1: Obesitas uitgedrukt in cijfers

- ♦ 20% van de wereldbevolking vertoont overgewicht (BMI  $\geq$  29 kg/m<sup>2</sup>)
- ♦ 15.000.000 gevallen van obesitas vastgesteld in de USA
- ♦ 40% van de vrouwen boven de 50 jaar zijn obees
- ♦ prevalentie<sup>1</sup>
  - ✓ USA 15%
  - ✓ UK 9%
  - ✓ Frankrijk 7%
  - ✓ Middellandse Zee 16 tot 30%
  - ✓ Oost-Europa  $\pm$  40%

### Tabel 2: Directe kosten van obesitas

Aandeel van obesitas in de totale kosten van de volksgezondheid

Landen	Studies	Type van obesitas	% der kosten
West Duitsland	BMG 1990	BMI > 30kg/m <sup>2</sup>	3,1 - 4,2
USA	Colditz 1996	BMI > 29kg/m <sup>2</sup>	6,8
Nederland	Seidell 1995 (Review)	BMI > 30kg/m <sup>2</sup>	1 - 5
Frankrijk	Levy 1995	BMI > 30kg/m <sup>2</sup>	2 - 5
Zweden	Sjostrdm 1995	BMI > 30kg/m <sup>2</sup>	7 - 8

### Tabel 3: Molecules in voorbereiding

- ♦ niet-calorische substitutieproducten
- ♦ inhibitoren van de lipasen
- ♦ agonisten van de CCK-A-receptoren
- ♦ inhibitoren van het peptidase
- ♦ antagonist van de NY-5-receptor
- ♦ amylineblokkers
- ♦ agonisten van de  $\beta_3$ -adrenerge receptoren
- ♦ inhibitoren van de recaptatie van serotonine en van noradrenaline

Figuur 1: Relatieve risico's voor co-morbiditeit bij obesen (BMI 30 kg/m<sup>2</sup>) en niet-obesen (BMI 25kg/m<sup>2</sup>), gecontroleerd volgens de leeftijd

### Referenties

1. Kuczmarski et al. Increasing prevalence of overweight among US adults. JAMA 1994; 272:205-11.
2. Kluthe R et al. Obesity in Europe. Ann Intern Med 1995; 103:1037-42.
3. Lissner L et al. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. Eur J Clin Nutr 1995; 49:79-90.
4. Goldstein DJ et al. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obes Metab Disord 1992; 16:397-415.

<sup>1</sup> op basis van 5.580 patiënten, BMI  $\geq$  29,4 kg/m<sup>2</sup> (M) en 27,4 kg/m<sup>2</sup> (V) (Laurier et al, ; Int. Journal Obes 1992.)