



UNIVERSITEIT GENT

Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen

Academiejaar 2010-2011

EARLY LIFE PROGRAMMING
EN ENERGIE HOMEOSTASE
BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN

Masterproef voorgelegd tot het behalen van de graad van

Master in de Gezondheidsvoorlichting en -bevordering

Door Meulenijzer Evelien

Promotor: Huybrechts Inge

Co-promotor: De Henauw Stefaan

Begeleider: Vyncke Krishna

Abstract

Achtergrond: Hedendaags is er nog veel onduidelijkheid over een mogelijke invloed van early life programming op energie homeostase bij kinderen en adolescenten.

Doelstellingen: Vanuit het oogpunt van een preventieve aanpak van obesitas worden de determinanten die inwerken op het ontwikkelen van obesitas in kaart gebracht. Meer specifiek wordt het effect van early life programming op energie homeostase bij kinderen en adolescenten bestudeerd.

Methode: Er werd nagegaan of een relatie bestaat tussen zwangerschapsduur, geboortegewicht, geboortelengte, borstvoeding en borstvoedingsduur enerzijds en menarche, energie homeostase en lichaamssamenstelling bij kinderen en adolescenten anderzijds. Dit bij een representatief staal van 3528 Europese adolescenten tussen 12,50 en 17,42 jaar die deelnamen aan de HELENA studie.

Resultaten: Zwangerschapsduur, geboortegewicht en geboortelengte zijn geen significante predictoren van ondergewicht, overgewicht of obesitas. Zwangerschapsduur correleert niet met BMI, vetpercentage, energie-inname, fysieke activiteit, leptine en insuline. Geboortelengte en geboortegewicht correleren eveneens niet met deze variabelen, behalve voor BMI waar een zeer zwakke positieve correlatie teruggevonden werd. Exclusieve borstvoedingsduur correleert niet met BMI, vetpercentage, energie-inname, fysieke activiteit, leptine en insuline. De start van menses is een significante predictor van een lage BMI en overgewicht, maar niet van obesitas. De start van menses correleert niet met energie-inname, fysieke activiteit, insuline, zwangerschapsduur, geboortelengte en exclusieve borstvoedingsduur. De start van menses correleert zwak positief met geboortegewicht en correleert negatief met BMI, vetpercentage en leptine.

Conclusie: Deze onderzoeksbevindingen komen slechts gedeeltelijk overeen met de huidige literatuur, sommige van deze bevindingen suggereren wel dat programmering plaats vindt.

“Aantal woorden masterproef: 25000 (exclusief dankwoord, bijlagen en bibliografie)”

Inhoudstabel

| | |
|---|-----------|
| Abstract..... | |
| Inhoudstabel | |
| Lijst met afkortingen | |
| Woord vooraf..... | |
| Inleiding..... | 1 |
| LITERATUURSTUDIE..... | 4 |
| 1 METHODE..... | 4 |
| 2 OBESITAS BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN | 5 |
| 2.1 Oorzaken van obesitas | 6 |
| 2.2 Obesitas, vetweefsel en pathogenese | 8 |
| 2.3 Gevolgen en behandeling van obesitas | 9 |
| 3 HORMONALE REGELING VAN DE ENERGIE HOMEOSTASE..... | 10 |
| 3.1 Leptine | 11 |
| 3.2 Insuline | 14 |
| 3.3 Adiponectine | 16 |
| 3.4 Ghreline | 18 |
| 3.5 Resistine..... | 19 |
| 3.6 Peptide YY | 20 |
| 3.7 Glucagon-like peptide 1 | 20 |
| 3.8 Oxyntomoduline | 21 |
| 3.9 Cholecystokinine..... | 21 |
| 3.10 Pancreatisch polypeptide | 21 |
| 3.11 Obestatine..... | 22 |
| 4 DE LINK TUSSEN DE PERIFERE CIRCULATIE EN HET BREIN | 22 |
| 4.1 Metabool circuit in de hypothalamus | 22 |
| 5 EARLY LIFE PROGRAMMING EN ENERGIE HOMEOSTASE BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN..... | 25 |
| 5.1 Factoren bij de zwangere vrouw (intra-uteriene factoren) | 25 |
| 5.1.1 Maternele leeftijd..... | 25 |
| 5.1.2 Voeding, (zwangerschaps)diabetes, BMI en maternele gewichtstoename..... | 25 |

| | | |
|-------|---|----|
| 5.1.3 | Programmering van vetweefsel | 26 |
| 5.1.4 | Glucocorticoïden als bemiddelaars van programmeringseffecten..... | 27 |
| 5.2 | Perinatale factoren | 28 |
| 5.2.1 | Geboortegewicht, foetale groei en energie homeostase | 28 |
| 5.2.2 | Hormonen in plasma en navelstrengbloed..... | 33 |
| 5.3 | Factoren bij de zuigeling | 44 |
| 5.3.1 | Borstvoeding, borstvoedingsduur en energie homeostase..... | 44 |
| 5.3.2 | Hormonen in moedermelk | 46 |
| 5.3.3 | Introductie van vaste voeding..... | 52 |
| 5.4 | Factoren bij peuters en kleuters | 52 |
| 5.4.1 | Adiposity Rebound en obesitas | 52 |
| 5.4.2 | Vetiname, eiwitiname, hormonale status en groei..... | 55 |
| 5.5 | Factoren bij kinderen en adolescenten | 56 |
| 5.5.1 | Insulineresistentie, hyperinsulinemie en energie-inname..... | 56 |
| 5.5.2 | Obesitas en puberteit | 57 |
| | ONDERZOEK | 59 |
| 6 | PROBLEEM- EN DOELSTELLING | 59 |
| 7 | ONDERZOEKSMETHODE | 59 |
| 7.1 | Steekproef | 59 |
| 7.2 | Onderzoeksvariabelen | 60 |
| 7.2.1 | Frequenties | 61 |
| 7.2.2 | Distributies | 61 |
| 7.2.3 | Distributies opgesplitst voor geslacht..... | 62 |
| 7.3 | Materiaal en meetinstrumenten | 64 |
| 7.4 | Statistische analyses | 66 |
| 8 | RESULTATEN | 70 |
| 8.1 | Beschrijving van de populatie | 70 |
| 8.2 | Epidemiologische analyses | 74 |
| 8.2.1 | Leptine | 74 |
| 8.2.2 | Insuline | 75 |
| 8.2.3 | Zwangerschapsduur | 77 |
| 8.2.4 | Foetale groei | 79 |

| | | |
|-------|---|----|
| 8.2.5 | Borstvoeding en borstvoedingsduur | 83 |
| 8.2.6 | Menarche | 86 |
| 9 | DISCUSSIE | 90 |
| 9.1 | Voornaamste resultaten en vergelijking met de literatuur | 90 |
| 9.1.1 | Insuline en leptine..... | 90 |
| 9.1.2 | Zwangerschapsduur, geboortegewicht en geboortelengte..... | 91 |
| 9.1.3 | Borstvoeding en borstvoedingsduur | 92 |
| 9.1.4 | Menarche | 92 |
| 9.2 | Beperkingen en sterktes | 93 |
| | CONCLUSIE | 94 |
| | Literatuurlijst | |
| | Bijlagen..... | |

Lijst met afkortingen

11 β -HSD1: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1
11 β -HSD2: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2
 α -MSH: α -melanocyt-stimulerend hormoon
ACTH: adrenocorticotroop hormoon
AGA: appropriate-for-gestational age
AgRP: agouti-related peptide
AR: adiposity rebound
ARC: arcuate nucleus
BIA: bioelektrische impedantie analyse
BMI: Body Mass Index
ca.: circa
CART: cocaïne en amfetamine gereuleerde transcriptie
CCK: cholecystokinine
C.I.: confidence interval of betrouwbaarheidsinterval
cm: centimeter
DXA: dual energy X-ray absorptiometry
EFCOSUM: European Food Consumption Survey Method
EGF: epidermale groeifactor
EN%: energieprocent
FAS: Family Affluence Scale
FFQ: Food Frequency Questionnaire
g: gram
Gem.: gemiddelde
GH: groeihormoon
GLP-1: glucagon-like peptide 1
HCG: hormone chorionic gonadotropin
HBSC: Health Behaviour in School-aged Children
HDL cholesterol: High Density Lipoproteine cholesterol
HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance
HPA-as: hypothalamo-hypofysiaire-adrenale as

HPL: hormone placental lactogen
IGF-1: insulin-like growth factor-1
IGFBPs: IGF-binding proteins
IOTF: International Obesity Task Force
IPAQ: International Physical Activity Questionnaire
IUGR: intrauterine growth restriction of intra-uteriene groeirestrictie
kcal: kilocalorieën
kg: kilogram
LGA: large-for-gestational age
m²: vierkante meter
MC4R: melanocortine-4 receptoren
MCH: melanine concentrerend hormoon
mRNA: messenger ribo nucleic acid
NEAT: non-exercise activity thermogenesis
NPY: neuropeptide Y
n.v.: niet vermeld
OR: odds ratio
Oxm: oxyntomoduline
p: significantiewaarde
PC1: prohormone convertase 1
POMC: proopiomelanocortine
PP: pancreatisch polypeptide
PQ: parental questionnaire
PVN: paraventriculaire nucleus
PYY 3-36: peptide YY
r: Pearson correlatiecoëfficiënt
r_{partieel}: partiële correlatiecoëfficiënt
r_s: Spearman's rho
SD: standaarddeviatie
SES: socio-economische status
SGA: small-for-gestational age
TAGs: triacylglycerolen

t.e.m.: tot en met

WHO: World Health Organization

Woord vooraf

De obesitas problematiek is een problematiek die mij als diëtiste en gezondheidsvoorlichtster heel erg aanbelangt. In mijn masterproef beperkte ik mij tot early life programming en energie homeostase bij kinderen en adolescenten.

Deze masterproef is het resultaat van een jaar lang intensief werk. Tijdens het schrijven van de masterproef kreeg ik steun en hulp van een aantal mensen.

Vooreerst gaat mijn oprechte dank uit naar mijn promotor, Mevr. Huybrechts Inge (assistent professor), en mijn begeleidster, Mevr. Vyncke Krishna (pediater), voor hun begeleiding, steun en advies gedurende het hele jaar.

Mijn dank gaat tevens uit naar mijn copromotor, Prof. De Henauw Stefaan (hoofdonderzoeker van de IDEFICS en HELENA studie), voor het ter beschikking stellen van de HELENA database.

Daarnaast dank ik Mej. Michels Nathalie, doctoraatstudente, die mij de kans gaf om enkele dagen stage te lopen in het kader van het IDEFICS project.

Uiteraard wil ik ook de universiteit bedanken, omdat ik de kans kreeg deze masterproef te realiseren met een goede begeleiding en ondersteuning.

Tenslotte dank ik mijn ouders, mijn grootmoeder en mijn tante voor hun onaflatende steun en omdat ze steeds in mij hebben geloofd.

Inleiding

Deze masterproef handelt over de invloed van early life programming op energie homeostase bij kinderen en adolescenten.

Early life programming omvat factoren die betrekking hebben op de eerste levensfasen van een kind zoals de leeftijd, voedingsgewoonten en levensstijl van de moeder tijdens de zwangerschap, alsook de zwangerschapsduur, het al dan niet krijgen van borstvoeding en de borstvoedingsduur.

Energie homeostase is het onderhouden van een relatief stabiel lichaamsgewicht doorheen de tijd ondanks wijzigingen in dagelijkse voedingsinname en energieverbruik. Het omvat verschillende metabole reactiewegen die zich afspelen in het centrale en perifere circuit, geïntegreerd met extrinsieke factoren (zoals de aanwezigheid van voedsel, gewoonten of sociale invloeden). De maaltijdbeëindiging kan geregeld worden door extrinsieke en intrinsieke factoren (signalen gegenereerd door het lichaam als reactie op voedselinname) (Cotrell & Ozanne, 2008; Gale, Castracane & Mantzoros, 2004).

Obesitas is een complexe multifactoriële ziekte en ontstaat door gedrags-, omgevings- en genetische factoren welke het individuele antwoord tegenover voeding en fysieke activiteit kunnen beïnvloeden. Obesitas is het gevolg van een positieve energiebalans. Deze energiebalans omvat het evenwicht tussen enerzijds energie-inname door voedingsmiddelen en anderzijds energieverbruik. Dit verbruik omvat zowel het rustmetabolisme als lichamelijke activiteit en de energie nodig voor de spijsvertering. De fijn afgestemde lange termijn controle van energie-inname en energieverbruik ontwikkelen beiden plastisch. Eveneens zijn deze gevoelig aan omgevingsgeïnduceerde veranderingen, die kunnen blijven bestaan bij het individu doorheen het volwassen leven, met een grotere vatbaarheid voor vetweefseldepositie als gevolg. De oorzaak van obesitas moet dus voor een deel gezocht worden in de veranderde levensstijl. Historische gegevens tonen aan dat de samenstelling van de huidige voeding aanzienlijk gewijzigd is en de algemene energie-inname significant gedaald is. Hieruit kan

geconcludeerd worden dat fysieke activiteit en dus energieverbruik in grotere mate gereduceerd zijn. Voedings- en genotsmiddelen zijn gemakkelijk voorhanden en het gebruik van auto, lift, computer en TV bevorderen een inactieve levensstijl (Crocker & Yanovski, 2009; Druce & Bloom, 2006; Farooqi & O’Rahilly, 2000; Gardner & Rhodes, 2009; Rolland-Cachera, Deheeger, Maillot & Bellisle, 2006).

Recent onderzoek suggereert dat gezondheid op lange termijn zou kunnen beïnvloed worden door foetale en vroeg postnatale factoren. De relatie tussen laag geboortegewicht, inhaalgroei gedurende de eerste levensjaren en later voorkomen van obesitas, insulineresistentie, cardiovasculaire ziekten en type 2 diabetes werd ruimschoots gedocumenteerd. Experimentele modellen en observationele studies suggereren dat voeding tijdens de vroege levensjaren een belangrijke factor is bij de ontwikkeling van obesitas op latere leeftijd en ondersteunen het concept ‘metabole programmering’ (Savino, Liguori, Fissore & Oggero, 2009a).

Heden is er al veel geweten over obesitas, toch blijven echter nog tal van vragen onbeantwoord en blijken de huidige strategieën om de obesitas epidemie in te dijken weinig effectief. Gezien het tracking fenomeen van obesitas is het belangrijk om preventief te werken en zo vroeg mogelijk een gezonde leefstijl aan te leren. Vandaar het belang van het achterhalen van de voornaamste knelpunten/barrières en kansen/opportunities bij kinderen en jongeren om een gezonde energiebalans te handhaven.

In deze masterproef werd nagegaan wat het effect is van early life programming op energie homeostase bij kinderen en adolescenten. Deze probleemstelling werd onderverdeeld in specifieke deelaspecten zoals de relatie tussen zwangerschapsduur en energie homeostase bij kinderen en adolescenten; de relatie tussen geboortegewicht, geboortelengte en energie homeostase (en lichaamssamenstelling) bij kinderen en adolescenten en de relatie tussen borstvoeding en borstvoedingsduur en energie homeostase bij kinderen en adolescenten.

Eerst werd een literatuurstudie aangevat om de voornaamste determinanten van obesitas en de knelpunten en opportuniteiten om een gezonde energiebalans te handhaven in kaart te brengen. Daarna werd kwantitatief onderzoek uitgevoerd via een aantal databanken die over informatie beschikken zoals leefstijl en biologische merkers bij kinderen (de IDEFICS studie) en adolescenten (de HELENA studie) om verbanden tussen factoren tijdens het vroege leven (intra-uterien en perinataal) met leefstijl en obesitas op latere leeftijd meer in detail te onderzoeken bij deze jonge leeftijdsgroep. Voor het uitvoeren van de statistische analyses werd het programma PASW Statistics 18 gebruikt. Tot slot werden enkele dagen veldwerk uitgevoerd in het kader van het IDEFICS project waarbij metingen werden afgenomen bij de kinderen die reeds deelgenomen hebben aan de basismeting en de 1ste follow-up meting binnen IDEFICS. Deze veldwerkervaring was belangrijk om de resultaten en de data in het kader van dit eindwerk voldoende kritisch te kunnen interpreteren.

In de literatuurstudie komen de gebruikte methode, obesitas bij kinderen en adolescenten, de hormonale regeling van de energie homeostase, de link tussen de perifere circulatie en het brein en early life programming en energie homeostase bij kinderen en adolescenten aan bod. In het praktisch deel, het onderzoek, worden probleem- en doelstelling, onderzoeksmethode, resultaten en discussie besproken. Tot slot zorgt een conclusie voor afronding.

LITERATUURSTUDIE

In wat volgt wordt eerst aangegeven hoe literatuur geselecteerd werd (punt 1), daarna komen volgende onderwerpen aan bod: obesitas bij kinderen en adolescenten (punt 2), de hormonale regeling van de energie homeostase (punt 3), de link tussen de perifere circulatie en het brein (punt 4) en early life programming en energie homeostase bij kinderen en adolescenten (punt 5).

1 METHODE

Bij het aanvangen van de literatuurstudie werden onderstaande inclusie- en exclusiecriteria opgesteld. Verder volgt een omschrijving van de doelgroep, gebruikte trefwoorden en geraadpleegde databanken.

Inclusiecriteria:

- taal van de publicatie: Engels of Nederlands;
- domein: voeding en gezondheid bij kinderen en adolescenten (voedings- en dieetkunde, pediatrie);
- publicatieperiode: laatste 10 à 11 jaar;
- soort literatuur: wetenschappelijke vakliteratuur (artikels, tijdschriften, boeken);
- artikels zullen op basis van de samenvatting worden geselecteerd.

Exclusiecriteria:

- studies uitgevoerd bij dieren;
- niet wetenschappelijke literatuur.

Doelgroep:

- zuigelingen;
- peuters (1 tot ≤ 3 jaar) en kleuters (>3 tot <6 jaar);
- schoolgaande kinderen van ≥ 6 tot ≤ 12 jaar;
- adolescenten >12 tot ≤ 18 jaar.

Geraadpleegde databanken:

- Aleph;
- Elin;
- Web Of Knowledge;
- Pubmed.

In bijlage 1 kunnen de voornaamste trefwoorden teruggevonden worden, die gebruikt werden bij het zoeken naar literatuur. Met deze trefwoorden werden verschillende combinaties gemaakt. Na het selecteren van de literatuur werden in de literatuurlijsten van de artikels nog bijkomende artikels gezocht.

2 OBESITAS BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN

De Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization of WHO) classificeert obesitas als een epidemie en de resulterende kosten voor de gezondheidszorg brengen een financiële last met zich mee (Druce & Bloom, 2006).

Twee belangrijke benaderingen werden ontwikkeld om een hoog lichaamsgewicht bij kinderen te identificeren op basis van Body Mass Index (BMI). Bij een eerste benadering wordt de definitie van overgewicht en obesitas bij kinderen gebaseerd op leeftijd en geslacht en is deze specifiek voor respectievelijk de 85^{ste} en 95^{ste} centielen van de BMI curve. De Vlaamse groeicurven (bruikbaar bij twee tot twintig jarigen) zijn terug te vinden in bijlage 2. Verder worden lengte-voor-gewicht groeicurven gebruikt om de groei van kinderen jonger dan twee jaar te monitoren, omdat BMI curven niet bestaan voor zuigelingen. Een tweede benadering, aanbevolen door 'the International Obesity Task Force' (IOTF), legt de link tussen BMI 'cut-off points' tijdens de kindertijd met volwassen overgewicht (BMI=25 kg/m²) en obesitas (BMI=30 kg/m²). Het gebruik van deze 'cutt-off points' wordt aanbevolen bij internationale vergelijkingen van de prevalentie van overgewicht en obesitas (Cole, Bellizzi, Flegal & Dietz, 2000; Druce & Bloom, 2006; Olstad & McCarger, 2009).

Over de hele wereld lijden ongeveer 22 miljoen kinderen jonger dan vijf jaar aan obesitas. Globaal genomen heeft 18% van de jongeren (van twee t.e.m. 17 jaar) een te hoge BMI. Het percentage overgewicht bij jongens (20%) ligt iets hoger dan bij meisjes (17%), maar dit verschil is niet significant. De resultaten tonen aan dat dit percentage het laagst is bij jong adolescenten (15-17 jaar) (12%), maar het verschil met de andere leeftijdsgroepen is niet significant. In België kampt vijf percent van de jongeren (van twee t.e.m. 17 jaar) met zwaarlijvigheid. Er is geen significant verschil teruggevonden tussen jongens en meisjes. Zwaarlijvigheid komt in België voornamelijk voor bij kinderen van vijf tot negen jaar, waarbij de prevalentie van overgewicht 22% is. Bij jong adolescenten is dit lager, namelijk 12% (Drieskens, 2008; Druce & Bloom, 2006).

De stijgende prevalentie van obesitas bij kinderen is alarmerend. Obesitas-gerelateerde ziekten, zoals slaapapneusyndroom, niet-alcoholische vervette lever (resulterend in cirrhosis) en diabetes type 2, die in het verleden zelden geconstateerd werden bij kinderen, worden meer en meer gediagnosticeerd bij pediatrie patiënten. Obesitas bij kinderen heeft een enorme impact op de latere fysische en psychische gezondheid, onafhankelijk van het volwassen lichaamsgewicht (Crocker & Yanovski, 2009).

2.1 Oorzaken van obesitas

Algemeen wordt aanvaard dat obesitas het gevolg is van een positieve energiebalans. De energiebalans omvat het evenwicht tussen energie-inname door voedingsmiddelen en energieverbruik in rust, tijdens lichamelijke activiteit en spijsvertering (Rolland-Cachera et al., 2006).

Obesitas heeft enerzijds een genetische oorzaak, dit blijkt uit gegevens dat 60 tot 80% van de waargenomen variatie in menselijk lichaamsgewicht kan worden verklaard door erfelijke factoren. Anderzijds wordt obesitas hoofdzakelijk veroorzaakt door gedrags- en omgevingsfactoren. De genetische aanleg van de mens is minimaal veranderd gedurende de laatste 40 jaar, toch is de prevalentie van abnormaal hoge BMI's bij kinderen gestegen. Deze observatie kan alleen worden verklaard door veranderingen in

externe factoren die de energiebalans van kinderen wijzigen. De stijgende prevalenties van obesitas en overgewicht kunnen verklaard worden door veranderingen in onze omgeving gedurende de laatste 30 jaar, in het bijzonder door de ongelimiteerde voorraad handige/snelle, zeer smakelijke (lees: rijk aan vet, suiker en/of zout) energiedense voedingsmiddelen gekoppeld aan een levensstijl met een lage fysieke activiteit. Resultaten van een longitudinale studie tonen een verhoogde vetontwikkeling bij kinderen met een sedentaire levensstijl na een vroege ‘adiposity rebound’ (zie punt 5.4.1) (Crocker & Yanovski, 2009; Deheeger et al., 1997 in Rolland-Cachera et al., 2006; Farooqi & O’Rahilly, 2000; Rolland-Cachera et al., 2006).

Een aantal pleiotropische¹ aandoeningen (zoals Cohen’s, Alström’s en Bardet-Biedll syndroom) die leiden tot obesitas werden reeds in kaart gebracht, de precieze moleculaire defecten bij de mens zijn nog niet gekend. Wel werden reeds vijf genetische syndromen gekarakteriseerd die leiden tot obesitas op vroege leeftijd (‘early onset obesity’). Deze omgevingsgeïnduceerde syndromen omvatten mutaties van leptinereceptoren, prohormone convertase 1 (PC1), proopiomelanocortine (POMC), melanocortine-4 receptoren (MC4R) en leptinedeficiëntie (deze worden punt 3 en 4 verder besproken). De meest voorkomende vorm van monogene obesitas omvat het melanocortinesysteem en in het bijzonder mutaties in de MC4R. In een recente studie bleek dat de totale prevalentie van mutaties in MC4R in een zwaarlijvige populatie 2,6% bedraagt. Ook kunnen defecten in leptineproductie of -receptoren leiden tot ernstige obesitas. Voorgenoemde genetische defecten leiden meestal tot ernstige zwaarlijvigheid en omvatten veranderingen zoals de voedingsstatus ervaren in het vroege leven (die aangetoond werd te resulteren in een verminderde regulatie van de energiebalans). Geobserveerde verstoringen in de hypothalamus worden geassocieerd met deze veranderingen. Deze kleine, doch cumulatieve veranderingen in de reactiewegen, gecombineerd met (of geïnduceerd door) stimuli uit de omgeving, worden nu algemeen beschouwd bij te dragen tot de wereldwijde snelle stijging van de prevalentie van obesitas (Cotrell & Ozanne, 2008; Farooqi & O’Rahilly, 2000).

¹ Pleiotropie is de (abnormale) eigenschap dat een gen meer dan één erfelijk kenmerk herbergt, synoniem: polyfenie (Jochems & Joosten, 2003).

2.2 **Obesitas, vetweefsel en pathogenese**

Vetweefsel is betrokken bij de regulatie van glucose en lipidenmetabolisme, energiebalans, inflammatie en immuunrespons. Vetweefsel bevat functioneel verschillende cellulaire subtypes. Wit vetweefsel is gewijd aan energieopslag en bruin vetweefsel verbruikt energie via thermogenese. De opslag van triglyceriden en vetzuren in wit vetweefsel gebeurt via glucoseopname en lipogenese. Door een verhoogde vetmassa of verhoogde circulatie van vrije vetzuren kunnen defecten bij energiepartitionering in adipocyten ontstaan, dit resulteert in dyslipidemie, obesitas, insulineresistentie en diabetes type 2. Obesitas is een insulineresistente staat, zowel obesitas als insulineresistentie zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes type 2. Verder is het patroon van vetdistributie een belangrijke predictor van insulinesensitiviteit. Individuen met vetopstapeling in het bovenlichaam (android) zijn meer insulineresistent, hyperinsulinemisch en dyslipidemisch dan personen met een vetopstapeling in het onderlichaam (gynecoid). Abdominale obesitas speelt een hoofdrol bij het ontwikkelen van insulineresistentie, omwille van de hoge lipolytische ratio van visceraal vetweefsel en de secretie van adipocytokines. Een verhoogde hoeveelheid intra-abdominaal (visceraal) vet is geassocieerd met een hoog risico op metabole ziekten, overtollig subcutaan vet in de dijen en heupen brengt een laag tot geen risico met zich mee. Tot slot kan intra-uteriene adipogenese een rol spelen bij de foetale oorsprong van de pathogenese van metabool syndroom, diabetes type 2 en cardiovasculaire ziekten. Naast dit verhoogd risico zijn personen met een laag geboortegewicht vatbaar voor een centrale redistributie van vetweefsel (Cypess & Kahn, 2010; Maiorana, Del Bianco & Cianfarani, 2007).

Studies bij mensen hebben aangetoond dat tijdens de ontwikkeling van obesitas zowel de grootte als het aantal vetcellen is toegenomen (Cotrell & Ozanne, 2008).

Een belangrijke rol van vetweefselfunctie is het vrijgeven van opgeslagen triglyceriden (triacylglycerolen of TAGs). Deze rol is namelijk van belang omdat de omvang van de vetreserves afhankelijk is van het evenwicht tussen lipidensynthese (lipogenese) en lipidenafbraak (lipolyse). De regulering van lipogenese en lipolyse wordt bereikt door

wisselwerking van een aantal metabole en hormonale factoren, waarvan de concentraties worden bepaald door de nutritionele status. Tijdens periodes van voedingsovervloed zal de lipogenese overheersen en zal de overtollige energie opslaan in vetweefsel. Omgekeerd zal de afgifte van vrije vetzuren in de bloedcirculatie een bron van energie bieden in tijden van gebrek aan voeding (Cotrell & Ozanne, 2008).

Gedurende de zwangerschap stijgt zowel het lichaamsgewicht als de vetmassa bij de moeder en de foetus. Bij pasgeborenen is wit en bruin vetweefsel onmiddellijk in staat om te reageren op stimuli. Vetzuren en glycerol worden vrijgesteld in de circulatie en vorming van triglyceriden is onderdrukt. Vele veranderingen in lipidenmetabolisme bij en na de geboorte kunnen toegeschreven worden aan de plotselinge toename in lipidenaanbreng. Het vetweefsel van de pasgeborene reageert niet alleen gretig op hormonale stimuli, maar synthetiseert en secreteert hormonale factoren die leiden tot 'feedback loops' tussen vetweefsel en endocriene klieren (Schubring et al., 1999).

2.3 Gevolgen en behandeling van obesitas

Obesitas behandelen is noodzakelijk, want lange termijn prospectieve studies vonden een associatie tussen obesitas en volgende pathologieën: coronaire arteriële ziekten, beroerte, hypertensie, colonkanker, postmenopauzale borstkanker, type 2 diabetes, galblaasziekte en osteoarthritis. Alhoewel klinische evidentie vaak afwezig is bij kinderen, duiken risicofactoren vroeg op bij het beloop van obesitas en leiden ze tot de ontwikkeling van premature gezondheidsproblemen zoals pulmonaire, orthopedische, gastro-enterologische, neurologische, cardiovasculaire en endocriene aandoeningen. Kinderen met overgewicht hebben meer kans op het vertonen van risicofactoren voor chronische ziekten zoals hyperlipidemie, lage High Density Lipoproteïne (HDL) cholesterol, hypertensie en hyperinsulinemie. Deze risicofactoren kunnen meegedragen worden van de kindertijd tot in het latere leven als volwassene. Naast de nadelige effecten op de fysieke gezondheid van kinderen, zijn een nadelige sociale en psychologische gezondheid de meest directe gevolgen van obesitas in de kindertijd (Olstad & McCarger, 2009).

De behandeling van overgewicht en obesitas noodzaakt een grote verandering in mentaliteit en levensstijl. Deze veranderingen zijn intensief en moeten levenslang aangehouden worden. De behandeling is efficiënter op vroege leeftijd en voornamelijk effectief op korte termijn (gewichtsverlies), maar faalt meestal op lange termijn (behouden van gewichtsverlies). Het is daarom van belang om te kiezen voor een preventieve aanpak en om zo vroeg mogelijk een gezonde levensstijl aan te leren.

3 HORMONALE REGELING VAN DE ENERGIE HOMEOSTASE

Bij de programmering van obesitas zijn er twee hoofddoelen. Ten eerste de ontwikkelende vetcellen en de synthese en secretie van adipokines (zoals leptine). En ten tweede het neuro-endocriene netwerk dat de eetlust en energiebalans reguleert in het volwassen leven (McMillen, Edwards, Duffield & Mehlhauser, 2006).

Terwijl leptine een belangrijke humorale regulator van 'energy-sensing' blijkt te zijn, wordt de algemene energieregulering bepaald door variaties in energieverbruik geïnduceerd door fysieke activiteit. Energieverbruik drijft de energie-inname eerder dan vice versa. Weinig studies hebben een directe programmering van energieverbruik aangetoond. Ernstige ondervoeding bij de moeder werd geassocieerd met zowel toegenomen voedselinname als verlaagde habituele gedragsgerelateerde activiteit bij het kind. Dit suggereert dat er een potentiële programmering bestaat van afgenomen energieverbruik door verminderde fysieke activiteit. Neonatale leptine behandeling keert succesvol deze nadelige effecten om. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT), energieverbruik geassocieerd met fysieke activiteit aan lage intensiteit, maar niet opmerkelijke fysieke activiteit, zou mogelijks individueel bepaald worden in het vroege leven en kan potentieel tot 15 kilogram extra vetmassa per jaar betekenen tussen individuen met lage of hoge NEAT. Daarom is een drempelwaarde aan energieverbruik via fysieke activiteit nodig om een succesvolle balans van somatische energieoverdracht te bekomen. In studies bij individuen met overgewicht is een lage-matige fysieke activiteit niet voldoende om gewicht te verliezen, maar brengt wel een drastische

verbetering van insulineresistentie en vermoedelijk lange termijn morbiditeit teweeg (Gardner & Rhodes, 2009; Vickers et al., 2003 in Gardner & Rhodes, 2009).

In wat volgt wordt een omschrijving gegeven van de hormonen die betrokken zijn in de regeling van de energie homeostase. In het praktisch gedeelte van deze masterproef zullen de hormonen leptine en insuline bestudeerd worden. Alle andere hormonen worden in dit literatuuroverzicht vermeld om een zo volledig mogelijk beeld te geven van de complexiteit van de energie homeostase. Bij de hormonen komt telkens een vaste structuur aan bod: de omschrijving en fysiologische functies; het effect op hongergevoel en energieverbruik en eventuele pathologieën. En overzicht kan teruggevonden worden in bijlage 3, 4 en 5.

3.1 **Leptine**

Omschrijving en fysiologische functies

Leptine is het voornaamste product van het obesitas gen en wordt geproduceerd door wit vetweefsel. Lage concentraties van vrijstelling werden ontdekt in de hypothalamus, hypofyse, placenta, skeletspieren, gastrisch epitheel en borstklier epitheel, beenderen en foetale weefsels. Leptine stimuleert angiogenese en hematopoëse, reguleert de omvang van beendervorming en gedraagt zich als een voedingssignaal tegenover de reproductieve as tijdens de periode van seksuele rijping. Een kritische stap voor leptineactiviteit is het integreren van perifere effecten, omdat afname van leptinetransport of abnormaliteiten van receptoren of post-receptor signalering resulteert in een staat van leptineresistentie gekarakteriseerd door hyperleptinemie en obesitas (Gale et al., 2004; Hauguel-de Mouzon, Lepercq, Catalano, 2006).

Leptine kan een rol spelen in vele diverse fysiologische processen, maar is voornamelijk betrokken bij energie homeostase en het verzadigingsgevoel. Leptineconcentraties zijn in de circulatie toegenomen in proportie tot vetmassa bij kinderen en volwassenen, het circulerend leptine brengt informatie over naar de hypothalamus met betrekking tot de hoeveelheid energie die is opgeslagen in vetweefsel en is van invloed op het regulering

van eetlust en energieverbruik (Gale et al., 2004). Ook speelt leptine een rol tijdens de zwangerschap, meer hierover is terug te vinden in bijlage 6.

Serum leptineconcentraties zijn positief gecorreleerd met lichaamsgewicht, BMI en percentage vetmassa. Veranderingen in serum leptineconcentraties zijn eveneens gecorreleerd met veranderingen in gewicht en adipositas (Uysal et al., 2002).

Effect op hongergevoel en energieverbruik

De centrale acties van leptine, waaronder onderdrukken van eetlust, toename van energieverbruik en neuro-endocriene functies, worden bemiddeld door het binden aan receptoren in de hypothalamus. Om deze centra in de hypothalamus te bereiken en biologisch actief te worden moet circulerend leptine getransporteerd worden doorheen de bloed-hersen-barrière. Dit proces wordt gefaciliteerd door oplosbare receptoren (Hauguel-de Mouzon et al., 2006; Savino et al., 2009a).

Leptine werkt in op neuronen in de arcuate nucleus, stimuleert anorexigene neuronen en inhibeert orexigene neuronen. Vermoedelijk is de hoofdfunctie van leptine het signaleren van uithongering in geval van lage concentraties. Omgekeerd signaleren hoge concentraties de opslag van vetmassa naar het centrale zenuwstelsel in geval van een rijkelijke voedingstoestand (Druce & Bloom, 2006).

Leptinegevoelige neuronen in de hypothalamus beïnvloeden voedingsgedrag door gecoördineerde regulatie van orexigene (neuropeptide Y, melanineconcentrerend hormoon en orexines) en anorexigene peptiden (proopiomelanocortine hormoon en melanocyt stimulerend hormoon) en een variëteit aan neurotransmitters (cholecystokinine en corticotropine releasing hormoon) (Hauguel-de Mouzon et al., 2006).

Pathologie

Zeldzame genetische mutaties resulteren in leptinedeficiëntie of deficiëntie van leptinereceptoren. De hieruit resulterende ziektebeelden ondersteunen het feit dat leptine een belangrijke rol speelt bij het verzadigingsgevoel van de mens. Leptinedeficiënte kinderen vertonen vraatzuchtig eetgedrag en ontwikkelen extreme obesiteit. Bij obese personen faalt endogene leptine om zijn normale effect uit te oefenen, zelfs bij hoge concentraties. Toediening van exogene leptine aan leptinedeficiënte kinderen resulteert in een opmerkelijke vermindering van energie-inname en een fors verlies van vetmassa met behoud van vetvrije massa. Hoewel studies demonstreerden dat leptine een heel effectief farmaceutisch preparaat kan zijn in de behandeling van leptinedeficiënte obesitas, faalt de toediening van exogene leptine significant in de meeste gevallen van obesitas (gekaracteriseerd door toegenomen vetweefsel-leptineconcentraties en grote concentraties circulerend leptine). Dit reflecteert een staat van leptineresistentie. Deze leptineresistentie kan te wijten zijn aan afgenomen transport van leptine naar de hersenen en afgenomen expressie van leptinereceptoren in de arcuate nucleus. Een andere verklaring hiervoor is dat door behandeling leptinedeficiënte personen anti-leptine antilichamen ontwikkelen (dit werd tot nu toe overwonnen door het toedienen van een grotere dosis). De pathogenese van leptineresistentie wordt momenteel verder onderzocht (Druce & Bloom, 2006; Gale et al., 2004; Savino et al., 2009a).

Er wordt gesuggereerd dat verhoogde circulerende leptineconcentraties resulteren in het afkoppelen van de actie van leptine op zijn receptoren in de hypothalamus. Hierdoor worden signaaltransductiereactiewegen, die nodig zijn voor het onderdrukken van de eetlust, verstoord. De aanwezigheid van functionele leptinereceptoren op pancreatische β -cellen en de observatie dat leptine insulinesecretie direct verhindert, leidde tot het concept van de 'adipoinsulaire as' waarbij insuline adipogenese en de leptinesynthese stimuleert. Leptine verhindert dan productie van insuline in de pancreas. Er wordt gesuggereerd dat pancreatische leptineresistentie een onderliggend mechanisme van hyperinsulinisme zou kunnen zijn, wat frequent geassocieerd wordt met obesitas en kan bijdragen tot de latere ontwikkeling van diabetes bij obese individuen (McMillen et al., 2006).

De meeste obese individuen die een vermageringsprogramma volgen, ervaren op lange termijn een toename in gewicht. Er wordt verondersteld dat een overeenkomstige daling in het serum leptineniveau, te wijten aan het verlies van vetweefsel, kan bijdragen aan het onvermogen om gewicht te verliezen en het behouden van gewichtsverlies. In deze context is onlangs gebleken dat afnemende leptineconcentraties, als reactie op relatief voedseltekort, verantwoordelijk zijn voor de honger geïnduceerde onderdrukking van de hypothalamo-hypofysiaire-adrenale as (HPA-as, zie bijlage 7 voor een schematische weergave) en alsmede het slecht functioneren van een aantal andere neuro-endocriene assen. Zo lijkt het erop dat leptine kan optreden als kritische link tussen vetweefsel en de energie-homeostase-regulerende centra in de hypothalamus, alsook het reproductieve systeem, dat aangeeft of adequate energie-reserves aanwezig zijn voor een normale voortplantingsfunctie (Gale et al., 2004).

3.2 **Insuline**

Omschrijving en fysiologische functies

Insuline en leptine delen vele eigenschappen. Insuline wordt afgescheiden door β -cellen in de eilandjes van Langerhans van de pancreas als antwoord op een ingenomen maaltijd. De circulerende insulineconcentratie is evenredig met het vetweefsel, net zoals leptine. Naast de primaire functie in het perifere glucosemetabolisme, zou insuline in het centraal zenuwstelsel de energie homeostase regelen. Perifeer circulerende insuline doorkruist de bloed-hersen-barrière via een satureerbaar receptor-gemedieerd transportmechanisme (Druce & Bloom, 2006; Gale et al., 2004; Han et al., 2008).

Effect op hongergevoel en energieverbruik

Door interactie met specifieke neuronen, reduceren zowel leptine als insuline voedselinname en lichaamsgewicht op een dosisafhankelijke manier wanneer ze rechtstreeks in het centrale zenuwstelsel worden vrijgesteld (Gale et al., 2004).

Pathologie

Er zijn bewijzen dat de anorexigene effecten van insuline verminderd zijn bij obese personen. Gesuggereerd wordt dat insulineresistentie niet enkel perifeer, maar ook centraal voorkomt bij obesitas. In vergelijking met volwassenen met een normaal gewicht, vertonen obese personen geen correlatie tussen postprandiale insulinerespons en subsequeante energie-inname. Dit suggereert dat insuline-gemedieerde eetlustregulatie disfunctioneel zou kunnen zijn bij obese volwassenen. Daarnaast kan chronische hyperinsulinemie, geassocieerd met obesitas en insulineresistentie, centrale insulineresistentie versterken door neerwaartse regulatie van insulinetransportreceptoren in de bloed-hersen-barrière. Literatuur ondersteunt de hypothese dat zowel insulineresistentie als chronische hyperinsulinemie regulatie van energie-inname kunnen benadelen. Eveneens is aangetoond dat langdurige hyperinsulinemie leptinesecretie kan stimuleren. Tot slot wordt de overgrote meerderheid van obese personen geassocieerd met zowel hyperinsulinemie als hyperleptinemie, welke indicatoren zijn van respectievelijk insuline- en leptineresistentie. Verder is de associatie tussen overmatige adipositas en insulineresistentie aangetoond bij zowel kinderen als volwassenen. Overmatige adipositas is duidelijk een belangrijke antecedentfactor bij de ontwikkeling van insulineresistentie. Hoewel gesuggereerd wordt dat ontregelde glucosehomeostase een factor op zichzelf zou zijn die toedraagt tot subsequeante gewichtstoename. Bepaalde longitudinale data bij volwassenen suggereren dat grotere insulineresistentie, hogere insulineconcentraties bij vasten en post-challenge insulineconcentraties geassocieerd zijn met grotere gewichtstoename en viscerale adipositas. Gelijkaardige studies bij kinderen bevonden dat diegenen met de grootste insulineresistentie en hoogste insulineconcentraties de grootste toename in gewicht en vetweefsel doorheen de tijd vertoonden. Noch de rol, noch de mechanismen waardoor insulineresistentie en hyperinsulinemie subsequeante gewichtstoename kunnen beïnvloeden worden begrepen (Gale et al., 2004; Han et al., 2008).

Intra-uteriene groeipatronen werden geassocieerd met verstoringen in het glucosemetabolisme in het latere leven. De ‘fetal programming’ hypothese suggereert dat nadelig intra-uterien milieu structurele, hormonale en metabole aanpassingen bij de

foetus veroorzaakt die blijven aanhouden in het latere leven. Verscheidene studies toonden aan dat baby's die te klein geboren zijn voor de zwangerschapsduur ('small-for-gestational age' of SGA) insulineresistentie en andere co-morbiditeiten kunnen ontwikkelen in hun latere leven. Baby's die te groot geboren zijn voor de zwangerschapsduur ('large-for-gestational age' of LGA) hebben een toegenomen risico op het ontwikkelen van obesitas, insulineresistentie, metabool syndroom, diabetes en vroege cardiovasculaire ziekten. Maternele zwangerschapsdiabetes kan de oorzaak zijn van LGA-geboorte bij sommige zuigelingen, evenals overdadige gewichtstoename gedurende de zwangerschap. Hoewel er bij een grote proportie van de zuigelingen geen identificeerbare oorzaak voor LGA-geboorte te vinden is. Er wordt gesuggereerd dat ongeïdentificeerde hyperglycemie gedurende de zwangerschap bij deze zuigelingen zou kunnen resulteren in hyperinsulinemie in utero, wat op zijn beurt gewijzigde metabole programmering kan veroorzaken in het latere leven. Verder wordt gesuggereerd dat ghrelineregulatie door glucose al gebeurt bij de geboorte en dat extreme variaties in het maternele glucosemetabolisme, zoals slecht gecontroleerde diabetes, een invloed zou hebben op het foetaal ghrelinemetabolisme. Plasma ghrelineconcentraties zijn onderdrukt bij insuline-dependente diabetische moeders, suggererend dat de regulatie van het metabool hormonaal systeem waarschijnlijk operationeel is in foetaal en vroeg postnataal leven (Darendeliler, Poyrazoglu, Bas, Sancakli, & Gokcay, 2009).

Daarnaast werd recent gerapporteerd dat niet alleen grootte-voor-zwangerschapsduur, maar ook de lengte van de zwangerschap gerelateerd is aan metabole stoornissen. Premature baby's vertonen een lagere insulinesensitiviteit dan à term geboren, ongeacht gewicht-voor-zwangerschapsduur (Tappy, 2006).

3.3 **Adiponectine**

Omschrijving en fysiologische functies

Adiponectine is een eiwit dat voornamelijk geproduceerd wordt in vetweefsel. Het heeft een invloed op verscheidene fysiologische processen die de ontwikkeling zouden

kunnen beïnvloeden. Adiponectine circuleert in zeer hoge concentraties in serum, de concentraties zijn invers gerelateerd aan de graad van adipositas en positief geassocieerd met insulinegevoeligheid. Hoge concentraties circulerend adiponectine hebben positieve gezondheidseffecten door verbetering van insulinegevoeligheid en toename in vetzuurmetabolisme. Adiponectine functioneert als een insulinesensor, gereduceerde bloedconcentratiespiegels worden gezien bij obesitas en type 2 diabetes. Adiponectine is negatief gecorreleerd met lichaamsgewicht (door beïnvloeding van eetlust), vetmassa en insulineconcentraties bij de mens (Druce & Bloom, 2006; Gale et al., 2004; Savino & Liguori, 2008; Savino et al., 2009a).

Effect op hongergevoel en energieverbruik

Het effect van adiponectine op hongergevoel en energieverbruik staat niet omschreven in de literatuur. Doordat adiponectine negatief gecorreleerd is met lichaamsgewicht, door een beïnvloeding van de eetlust, zou hieruit afgeleid kunnen worden dat er bij verminderde adiponectineconcentraties mogelijks een groter hongergevoel zou optreden en omgekeerd dat er bij verhoogde adiponectineconcentraties een verminderd hongergevoel zou optreden.

Pathologie

Verminderde adiponectineconcentraties zijn een kenmerk van de metabole transitie tussen insulinegevoelige en insulineresistente staten. De insulineresistentie bij obesitas, diabetes type 2 en zwangerschapsdiabetes zijn geassocieerd met lagere concentraties aan totaal plasma adiponectine. Gelijkaardig zijn verminderde adiponectineconcentraties geobserveerd in het laatste deel van de zwangerschap, wat een reflectie is van maternale insulineresistentie, die het grootst is gedurende het derde trimester. Chronisch nierfalen, diabetes type 1 en Anorexia Nervosa zijn geassocieerd met toegenomen plasmaconcentraties. Bij gewichtsverlies is er een toename in endogene adiponectineproductie (Basu et al., 2009; Savino, Liguori, Fissore & Lupica, 2010).

3.4 Ghreline

Omschrijving en fysiologische functies

Ghreline wordt voornamelijk aangemaakt in gespecialiseerde enterochromaffiene cellen gelokaliseerd in het slijmvlies van de fundus van de maag. Hoewel ghreline sterke groeihormoonvrijstellende eigenschappen heeft (want het is een endogeen ligand van de groeihormoonsecreterende receptor), heeft het ook andere krachtige effecten onafhankelijk van groeihormoon. Bij de mens piekt de ghrelineconcentratie voor elke maaltijd en valt daarna meteen naar een lagere concentratie bij voedselinname. Ghreline is nauw geassocieerd met glucosemetabolisme en lichaamsmassa. Ghrelineconcentraties zijn negatief geassocieerd met insulinesecretie. Ghreline induceert hyperglycemie en verlaagd plasma insulineconcentraties. Hoewel hyperglycemie en insuline (bij de afwezigheid van hypoglycemie) plasma ghrelineconcentraties verlagen. Serum ghrelineconcentraties stijgen bij vasten en hypoglycemie en nemen af bij hervoeden en orale of intraveneuze glucosetoediening. Er is een inverse relatie gevonden tussen plasma ghreline- en insulineconcentraties en insulineresistentie bij volwassenen en kinderen. Tot slot blijkt dat ghreline wellicht een rol speelt in de voortplantingsfunctie, die vergelijkbaar is met de rol van leptine in de controle van de reproductieve functie (Bellone et al., 2006; Darendeliler et al., 2009; Farquhar et al., 2003; Gale et al., 2004; Savino et al., 2005; Savino et al., 2010).

Effect op hongergevoel en energieverbruik

Ghreline heeft metabole effecten tegengesteld aan die van leptine. Het stimuleert voedselinname, verbetert het gebruik van koolhydraten, vermindert benutting van vet, verhoogt de motiliteit van de maag, vermindert maagzuursecretie en vermindert locomotorische activiteit. Ghreline oefent ook een adipogene activiteit uit en is betrokken bij de lange termijn regulatie van lichaamsgewicht (Gale et al., 2004; Savino et al., 2009a).

Pathologie

Circulerende ghrelineconcentraties zijn verminderd in acute situaties met een positieve energiebalans en bij chronische obesitas, maar zijn verhoogd bij vasten, cachexie en bij Anorexia Nervosa. Deze observaties brengen het idee naar voor dat ghreline waarschijnlijk een chronische voedingsstatus reflecteert. Deze gegevens ondersteunen verder de hypothese dat ghreline niet alleen het tegenovergestelde effect heeft van leptine, maar tevens antipodaal geregeld is tegenover leptine. Of verhoogde ghrelineconcentraties bij Anorexia Nervosa een pathofysiologische toestand weergeven van ghrelineresistentie, analoog aan de toestand van leptineresistentie bij obesitas, vereist verder onderzoek (Gale et al., 2004; Kitamura et al., 2003; Önal et al., 2004).

Ghreline zou een rol kunnen spelen bij de etiologie van obesitas. Ghrelineconcentraties zijn lager bij obese personen in vergelijking met slanke personen. Er wordt gesuggereerd dat insulineresistentie en hyperinsulinemie (vaak gerapporteerd bij obese individuen) hiervoor mogelijks een gedeeltelijke verklaring zou bieden. Gewichtsverlies resulteert in een stijging van ghrelineconcentraties, wat zou kunnen bijdragen tot moeilijkheden bij het behouden van gewichtsverlies. Voedsel faalt in het onderdrukken van de ghrelineconcentraties bij obese personen, wat leidt tot onvoldoende postprandiale verzadiging en aldus overeten. Individuen met het Prader-Willi syndroom hebben fors gestegen ghrelineconcentraties en deze zouden de oorzaak kunnen zijn van hun hyperfagie (Druce & Bloom, 2006; Farquhar et al., 2003).

3.5 Resistine

Resistine, ook een vetweefsel-specifieke secreterende factor (adipose-tissue-specific secretory factor) en FIZZ3 genoemd, is een uniek signaal polypeptide uitgescheiden door vetcellen. Resistine is een cytokine. Net zoals adiponectine heeft het een invloed op eetlust (of deze invloed stimulerend of inhiberend is is niet omschreven), vetdistributie en insulinegevoeligheid. Resistine is niet geassocieerd met insulineresistentie of obesitas bij mensen en de bepaling van resistine als merker van

insulineresistentie bij kinderen wordt niet aanbevolen. Circulerende resistineconcentraties zijn hoger bij obese dan bij magere individuen (Druce & Bloom, 2006; Gale et al., 2004; Savino et al., 2009a; Savino et al., 2010).

3.6 Peptide YY

Peptide YY (PYY 3-36 in zijn actieve vorm) wordt geproduceerd door de L-cellen van het gastro-intestinaal stelsel. De productie gebeurt voornamelijk in het distale deel van de darm, na de maaltijd in proportie tot het aantal opgenomen kilocalorieën. Peptide YY is een hormoon dat instaat voor de regeling van eetlust. Net zoals leptine, doorkruist peptide YY de bloed-hersen-barrière en werkt het in op de arcuate nucleus van de hypothalamus, het stimuleert neuronen die een verzadigingsgevoel creëren en verhindert neuronen die eetgedrag stimuleren. In tegenstelling tot leptine zou er geen bewijs zijn van resistentie bij obese personen. Endogene concentraties van peptide YY zijn laag bevonden bij obese personen, suggererend dat peptide YY deficiëntie een bijdrage zou leveren tot de pathogenese van obesitas (Druce & Bloom, 2006; Gale et al., 2004).

3.7 Glucagon-like peptide 1

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) wordt geproduceerd bij de verwerking van het preproglucagon peptide in het gastro-intestinaal stelsel en de hersenen. GLP-1 wordt in de circulatie vrijgegeven na voedselinname, in proportie tot de hoeveelheid ingenomen voedsel en werkt in op de pancreas zodat insuline vrijgesteld wordt. De secretie kan geregeld worden door een sensor die de lumenale concentratie van lipiden en koolhydraten (meerbepaald de lumenale glucoseconcentratie) meet. GLP-1 leidt tot een beperking van voedselinname bij gezonde individuen, diabetici en niet-diabete obese mannen. GLP-1 secretie is verminderd bij obese personen en gewichtsverlies zorgt voor het normaliseren van de gesecreteerde concentratie. Deze verminderde secretie zou kunnen bijdragen tot de pathogenese van obesitas (Druce & Bloom, 2006).

3.8 **Oxyntomoduline**

Net zoals GLP-1 wordt oxyntomoduline (oxm) geproduceerd bij het verwerken van preproglucagon in het gastro-intestinaal stelsel en de hersenen. Het wordt vrijgesteld na voedselinname in proportie tot nutriëntinname. Bij de mens resulteert een intraveneuze toediening van oxyntomoduline in een significant verminderde voedselinname. Chronische toediening gedurende een maand leidt tot een significante daling van het lichaamsgewicht (2,3 kilogram). Deze bevindingen tonen een potentieel therapeutisch effect aan, toch is de plaats van oxyntomoduline in fysiologische gewichtsregeling niet duidelijk (Druce & Bloom, 2006).

3.9 **Cholecystokinine**

Cholecystokinine (CCK) wordt postprandiaal snel vrijgesteld in het gastro-intestinaal stelsel. Een therapeutisch potentieel is gelimiteerd door de korte halfwaardetijd. Het stimuleert galblaascontractie, secretie door de pancreas, darmmotiliteit en inhibeert voedselinname via de hersenstam (Druce & Bloom, 2006).

3.10 **Pancreatisch polypeptide**

Pancreatisch polypeptide (PP) wordt geproduceerd door de eilandjes van de pancreas en het distale gedeelte van de darmen. Het wordt postprandiaal vrijgegeven in proportie tot het aantal ingenomen kilocalorieën. Toediening vermindert voedselinname bij individuen met een normaal lichaamsgewicht en bij obese personen met het syndroom van Prader-Willi. Verder onderzoek is vereist of het een potentiële therapie is voor andere obese personen. Bij obese personen zijn de concentraties aan pancreatisch polypeptide verlaagd (Druce & Bloom, 2006).

3.11 **Obestatine**

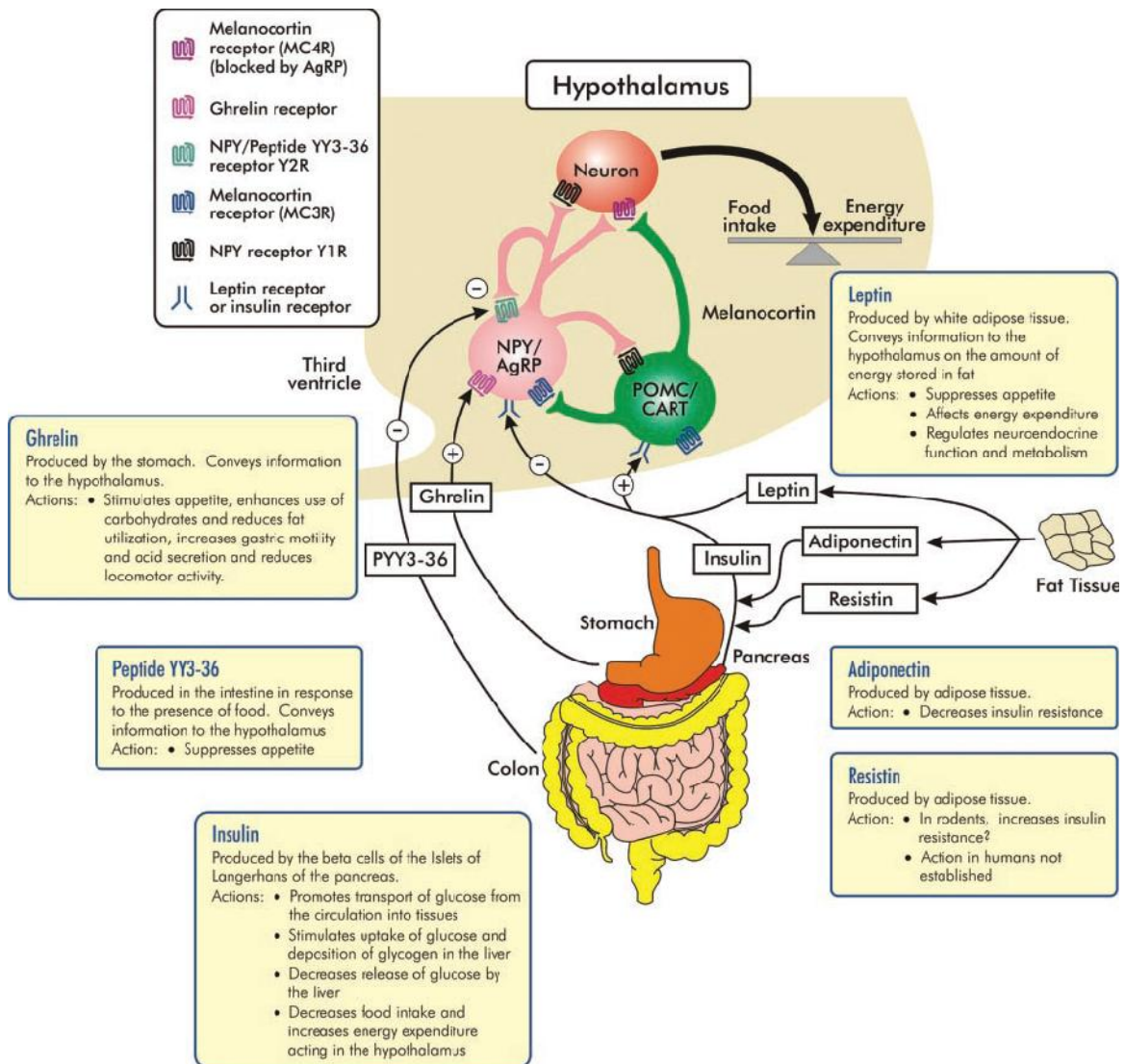
Obestatine is een peptide afgeleid van de ghrelineprecursor preproghreline en wordt geproduceerd door cellen in de maag, dunne darm en speekselklieren. De effecten van dit hormoon zijn niet goed gekend. Obestatine is betrokken bij de inhibitie van dorst en angst, verbetert het geheugen, reguleert slaap, induceert celproliferatie en doet exocriene pancreassecretie toenemen. Dit hormoon werd initieel bevonden voedselinname, lichaamsgewicht en maaglediging te reduceren en intestinale motiliteit te onderdrukken. Daardoor oefent het tegenovergestelde effecten van ghreline uit. Deze bevindingen werden echter in twijfel gesteld door andere studies. Verhoogde plasma obestatineconcentraties zijn geobserveerd bij Anorexia Nervosa, waarbij obestatine een merker bleek te zijn van acute en chronische veranderingen in voedingsstatus (Savino et al., 2009a; Savino, Fissore, Liguori & Oggero, 2009b).

4 DE LINK TUSSEN DE PERIFERE CIRCULATIE EN HET BREIN

4.1 **Metabool circuit in de hypothalamus**

De arcuate nucleus van de hypothalamus

De eetlust wordt gereguleerd door een samenspel van hormonale en neuronale mechanismen. In de arcuate nucleus (ARC) van de hypothalamus bevinden zich twee tegengestelde neuronale circuits, een eetluststimulerend circuit en een eetlustremmend circuit (zie figuur 1). De twee circuits zenden vooral signalen uit naar de paraventriculaire nucleus (PVN), maar ook naar andere kernen van de hypothalamus die rechtstreeks het eetgedrag beïnvloeden. Beide circuits worden beïnvloed door perifere hormonale signalen, zoals leptine, insuline, ghreline en peptide YY, die door de bloed-hersen-barrière kunnen dringen (Gale et al., 2004).



Figuur 1: De link tussen de perifere circulatie en het brein: endocriene en neuronale interactie in de regulering van energie homeostase en eetlust (Gale et al. 2004)

Het eetluststimulerend circuit produceert twee neurotransmitters, neuropeptide Y (NPY) en agouti-related peptide (AgRP), die beiden de eetlust bevorderen. NPY is een direct signaal naar de PVN om eetgedrag te bevorderen, terwijl AgRP indirect de melanocortine type 4 receptor (MC4R) blokkeert (een eetlustremmende receptor gelokaliseerd ter hoogte van de paraventriculaire nucleus) (Gale et al., 2004).

Het eetlustremmende circuit omvat cocaïne en amfetamine gereguleerde transcriptie (CART) en proopiomelanocortine (POMC). POMC produceert het α -melanocyt-stimulerend hormoon (α -MSH). Het α -MSH verhindert de eetlust via voornamelijk

melanocortine type 4 receptoren en in mindere mate via melanocortine type 3 receptoren. Leptine en insuline zijn triggers van het eetlustremmende circuit, door middel van op-regulatie van α -MSH en inhiberen van eetluststimulerende neuronen door het onderdrukken van NPY en AgRP mRNA expressie in de hypothalamus. Terwijl ghreline grotendeels het tegenovergestelde effect heeft (Gale et al., 2004).

Andere nuclei van de hypothalamus

Verscheidene andere nuclei van de hypothalamus spelen naast de arcuate nucleus ook een rol bij de controle van de eetlust en het lichaamsgewicht. Verschillende neuropeptiden, onder andere het melanine concentrerend hormoon (MCH) en orexines, zijn betrokken (Druce & Bloom, 2006).

De hersenstam is ook belangrijk bij de controle over voedselinname (zie bijlage 8). Voedsel kan zich gedragen als een stimulus tot voedselinname, zelfs in afwezigheid van een energiedeficiëntie. Dit circuit, vanuit de periferie naar de hersenstam toe, brengt interacties tussen verschillende systemen met zich mee, zoals opioïden, het dopaminerg systeem, endocannabinoïden en serotonine (Druce & Bloom, 2006).

De hersenstam ontvangt afferente (inkomende) signalen van zenuwen van het gastro-intestinaal stelsel. Het bevat glucosesensorcellen en neuronen met leptine- en insulinerceptor. Verbindingen tussen de hersenstamkernen en de hypothalamus zijn vereist voor volledige regulatie van eetlust. Recent werd aangetoond dat er interacties zijn tussen leptine en gastro-intestinale uitzettingssignalen. Deze interacties zorgen voor versterking van neurale signalen, afgeleid door de darm, door de levering van leptine aan het achterste gedeelte van de hersenen (Cottrell & Ozanne, 2008).

5 EARLY LIFE PROGRAMMING EN ENERGIE HOMEOSTASE BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN

5.1 Factoren bij de zwangere vrouw (intra-uteriene factoren)

5.1.1 Maternele leeftijd

Over een mogelijke relatie tussen leeftijd van de moeder en energie homeostase is momenteel geen data terug te vinden.

5.1.2 Voeding, (zwangerschaps)diabetes, BMI en maternele gewichtstoename

Een relatie tussen voeding tijdens de zwangerschap en postnatale fysiopathologie is moeilijk aan te tonen bij mensen. Er werd geobserveerd dat proteïne- en koolhydraatname bij zwangere vrouwen een invloed zou kunnen hebben op geboortegewicht, placentaal gewicht en bloeddruk op volwassen leeftijd (Savino et al., 2010).

Maternele hyperglycemie leidt tot een overtollige hoeveelheid foetale insuline, wat een groeihormoon is voor de foetus. Nakomelingen van moeders met zwangerschapsdiabetes hebben een hoger geboortegewicht (macrosome baby's). Dit in tegenstelling tot diabetes voor de zwangerschap wat ernstige placentale disfunctie en groeiretardatie kan veroorzaken. Zwangerschapsdiabetes reflecteert een metabool gewijzigde foetale omgeving die geassocieerd wordt met een hoog geboortegewicht, wat dan weer geassocieerd wordt met obesitas op latere leeftijd. Maternele BMI is een risicofactor voor het ontwikkelen van zwangerschapsdiabetes, maar de relatie met obesitas bij nakomelingen kan ontstaan via verschillende reactiewegen. Ten eerste kan maternele obesitas de oorzaak zijn van zwangerschapsdiabetes, wat op zijn beurt leidt tot obesitas bij nakomelingen. Aangezien er een verstrend effect is van maternele BMI is dit niet de enige verklaring. Ten tweede kunnen nakomelingen van obese moeders gelijkaardige nadelige voedings- en bewegingspatronen overnemen en kunnen moeders en hun kinderen dezelfde genen delen die leiden tot obesitas. Tot op zekere hoogte is

zwangerschapsdiabetes dan enkel een risicomarker voor obesitas bij nakomelingen (Gillman, Rifas-Shiman, Berkey, Field & Colditz, 2003).

Verder werd aangetoond dat de BMI van de moeder voor de zwangerschap geassocieerd is met gewichtstoename van de zuigeling van de geboorte tot het eerste levensjaar (Wilson et al., 1998 in Savino et al., 2009b).

Maternele gewichtstoename tijdens de zwangerschap is een surrogaatmeting van foetale groei en waarschijnlijk een causale factor van excessieve foetale groei. Bij verhoogde gewichtstoename gedurende de zwangerschap is er een verhoogd risico op een LGA-zuigeling. Er werd een associatie gevonden tussen zwangerschapsgewichtstoename en obesitas en bloeddruk bij nakomelingen op de leeftijd van 21. In een andere studie werd de associatie tussen zwangerschapsgewichtstoename en obesitas op de leeftijd van zeven jaar niet volledig verklaard door een hoger geboortegewicht. Gelijkaardige resultaten werden bevonden voor BMI en subcutane adipositas bij drie-jarigen na aanpassing voor belangrijke versturende mediators (Mamun et al. 2009 in Stettlera & Lotova, 2010; Wrotniak et al. 2008 in Stettlera & Lotova, 2010).

5.1.3 Programmering van vetweefsel

De capaciteit van vetweefselopslag breidt uit tijdens verschillende tijdstippen van de ontwikkeling van de foetus, dit is afhankelijk van de gezondheid van de moeder en de beschikbaarheid van voedingsstoffen. Adipocyten vertegenwoordigen waarschijnlijk een programmeringsdoelwit, doordat deze het effect bemiddelen van gewijzigde voeding in het vroege leven op latere metabole uitkomsten. Dit omwille van voorgaande redenen en de centrale rol in de lange termijn regulatie van de energiebalans (Cotrell & Ozanne, 2008).

Insuline, glucocorticoïden, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) en groeihormoon zijn enkele van de belangrijkste factoren die de differentiatie en rijping van adipocyten bevorderen. Verhoogde concentraties van deze factoren gedurende periodes van snelle

vetweefselgroei zouden daarom verwacht worden adipocyt proliferatie en differentiatie te verhogen en potentiële programmering tot blijvende verhoging in vetweefselmassa te geven (Cotrell & Ozanne, 2008).

In termen van ‘timing’ van de ontwikkeling van vetweefsel, lijken modellen van studies bij dieren (zoals schapen en varkens waar significante afzetting van vetweefsel plaats vindt voor de geboorte) relevant te zijn voor de menselijke situatie. Een verhoogde toevoer van voedingsstoffen tijdens perioden van maximale vetweefselgroei, zoals in gevallen van zwangerschapsdiabetes, leidt tot verbeterde adipogenese en grotere omvang van vetdepots in nakomelingen. Nutriëntenbeperking bij de zwangere vrouw tijdens de vroege perioden van de zwangerschap, samenvallend met de periode van de meest snelle placentagroei, verhoogt adipositas na de geboorte terwijl verminderde voeding tijdens het laatste deel van de zwangerschap vetweefsel accumulatie vermindert. De ‘Nederlandse Hongerwinter’ epidemiologische studie toonde aan dat individuen die blootgesteld werden aan hongersnood tijdens het eerste trimester van de zwangerschap een groter risico op obesitas vertonen, terwijl diegenen die een gemis aan voeding hadden in het laatste trimester en de vroege kindertijd een verminderd risico hadden (Cotrell & Ozanne, 2008).

5.1.4 Glucocorticoïden als bemiddelaars van programmeringseffecten

Glucocorticoïden zijn steroïdhormonen die diverse rollen spelen, zoals onder andere de regulatie van stressreacties, glucosehomeostase en immunofunctie. Deze hormonen oefenen eveneens meerdere effecten uit tijdens de ontwikkeling van de foetus en bevorderen voornamelijk weefselrijping en weefselfunctie (Cotrell & Ozanne, 2008).

Wijzigingen in de centrale en perifere gevoeligheid voor glucocorticoïden zijn beschreven bij personen met obesitas. Verhoogde secretie van het adrenocorticotroop hormoon (ACTH), als gevolg van ofwel centrale hyperactiviteit van de HPA-as of een verminderd negatief feedback antwoord, beïnvloedt de weefselconcentraties van glucocorticoïdreceptoren. Er werd aangetoond dat veranderingen in het perifeer

glucocorticoïd metabolisme bijdragen tot hypertensie, hyperglycemie en verminderde insulinegevoeligheid. Ter hoogte van het weefsel is de blootstelling aan glucocorticoïden gedeeltelijk bepaald door circulerende concentraties, maar ook door lokaal glucocorticoïd metabolisme en intracellulaire receptoren. Activering van circulerende glucocorticoïden bij de cel wordt aangedreven door 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1), welke inerte glucocorticoïden omzet in actieve verbindingen. De omgekeerde reactie, gedreven door de 11 β -HSD2 isovorm, zet snel de fysiologische actieve glucocorticoïden om in de inerte vorm. Bij obese personen zijn vetweefselconcentraties van 11 β -HSD1 verhoogd, welke verder de effecten van een reeds overactieve HPA-as en glucocorticoïdsysteem versterken. Visceraal vetweefsel bevat hogere concentraties van glucocorticoïdreceptoren in vergelijking met subcutane depots en zijn aldus meer gevoelig voor circulerende glucocorticoïden en minder insulineresponsief (Cotrell & Ozanne, 2008).

Tijdens de ontwikkeling in utero handelt placentale expressie van 11 β -HSD2 om de ontwikkelende foetus te beschermen tegen overmatige glucocorticoïden vrijstelling door het voorzien van een barrière voor maternelle glucocorticoïd concentraties. Studies hebben aangetoond dat er een relatie bestaat tussen maternelle 11 β -HSD2 concentraties en geboortegewicht, waarbij lagere placentale 11 β -HSD2 concentraties geassocieerd zijn met een verminderd foetaal geboortegewicht (Cotrell & Ozanne, 2008).

5.2 Perinatale factoren

5.2.1 Geboortegewicht, foetale groei en energie homeostase

De ‘foetal origins’ en ‘thrifty phenotype’ hypothese werd aanvankelijk gegenereerd door Hales en Barker in 1992. Deze hypothese stelt dat een foetus metabole aanpassingen maakt als antwoord op een suboptimale vroege omgeving (veroorzaakt door factoren zoals onvoldoende voeding bij de moeder of disfunctie van de placenta), om de kans op postnataal overleven te maximaliseren bij aanhoudende ontbering. Deze aanpassingen zullen voordelig blijven bij aanhoudende slechte voedingscondities. Maar

indien in de postnatale omgeving overvloedig voeding aangeboden wordt, dan zullen deze individuen een verhoogd risico ontwikkelen op obesitas en type 2 diabetes als resultaat van deze eerdere programmering. Na deze vroege waarnemingen tijdens de ‘Nederlandse Hongerwinter’ ondersteunden tal van studies deze hypothese en is de associatie tussen suboptimale foetale groei en aanleg tot volwassen ziekten wereldwijd aanvaard. Zo is een verminderde foetale groei sinds vele jaren geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van metabool syndroom, wat gekenmerkt wordt door verminderde glucosetolerantie, hypertensie, obesitas en dyslipidemie (Cotrell & Ozanne, 2008; Jeffery et al., 2006).

Een relatieve energiedeficiëntie kan dus een ‘thrifty metabolisme’ en mechanismen van een adaptieve thermogenese programmeren. Adaptatie aan een lage vetinname in het vroege leven kan nadelige/tegengestelde effecten teweegbrengen, wanneer in het latere leven deze kinderen een voeding overvloedig aan vet consumeren. Het geven van voeding met een laag vetgehalte aan kinderen kan een resultaat zijn van preventiestrategieën om obesitas en cardiovasculaire ziekten in te dijken in geïndustrialiseerde landen, ondanks de algemene regel dat vetinname niet zou mogen verminderd worden in het vroege leven, en van slechte levensomstandigheden in de ontwikkelingslanden (Rolland-Cachera et al., 2006).

Verder toonden Barker et al. ook een relatie aan tussen een laag gewicht tijdens het eerste levensjaar, mager zijn op twee-jarige leeftijd gevolgd door snelle gewichtstoename, ‘catch up growth’ (inhaalgroei) in de kindertijd en verhoogd risico op nadelige ‘outcomes’ door veranderde lichaamssamenstelling in het latere leven. De observaties toonden dat individuen met een laag geboortegewicht die nadien later gewicht toenamen en centielen doorkruisten het grootste risico vertonen. Singhal en Lucas suggereerden dat een vroege groeisput (door overvoeden in de eerste twee levensweken), de nadelige effecten van een nutriëntenverrijkt dieet verklaarde. Dit is de ‘growth acceleration hypothesis’ (Beltrand et al., 2009; Jeffery et al., 2006; Savino & Liguori, 2008).

Er wordt erkend dat er interacties zijn tussen vroege ontwikkeling en latere blootstelling aan voeding. Een geremde groei tijdens het foetale leven gevolgd door een snelle groei en een hoger lichaamsgewicht zal leiden tot obesitas in de kindertijd en het latere leven. Naast veranderingen in vetweefsel hebben baby's met een laag geboortegewicht ook aanleg tot het opslaan van overtollig centraal vetweefsel (welke een bijkomende voorspeller is voor latere metabole stoornissen). Ook bereiken deze baby's een lagere vetvrije massa wat bijdraagt tot een verlaagd energieverbruik in rust. Dit zou naar verwachting de capaciteit verminderen van lichaamsbeweging en bijgevolg verder aanleiding geven tot verhoogde gewichtstoename (Cotrell & Ozanne, 2008). Bijlage 9 geeft een overzicht van de mogelijke hypothesen voor de programmering van magere lichaamsmassa en bijlage 10 geeft een overzicht van potentiële reactiewegen die de relatie tussen een laag geboortegewicht, viscerale adipositas en insulineresistentie verklaren.

In een studie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk werd bevonden dat foetale groei (gemeten aan de hand van geboortegewicht) de vetvrije massa programmeert in het latere leven. Een toename in geboortegewicht van één standaarddeviatie werd significant geassocieerd met een stijging in vetvrije massa van 0,9 tot 1,4 kilogram (twee tot drie percent) bij adolescenten, maar werd niet geassocieerd met een stijging in vetmassa. Deze associatie was onafhankelijk van leeftijd, geslacht, lengte, puberale fase, socio-economische status (SES) en fysieke activiteit. Gelijkaardige observaties werden teruggevonden bij jongere kinderen. Deze observaties kunnen een verklaring bieden voor de associatie tussen geboortegewicht en BMI op latere leeftijd en hebben implicaties voor het vroegtijdig ontstaan van zowel obesitas als cardiovasculaire ziekten. De associatie tussen geboortegewicht en vetvrije massa was onafhankelijk van de lengte, wat suggereert dat een hoog geboortegewicht de lichaamssamenstelling programmeert in plaats van simpelweg het voorbestemmen tot een grotere lichaamsomvang. De associatie tussen geboortegewicht en een kleinere proportie vetvrije massa bij adolescenten, en dus ook een lagere metabole activiteit, kan samen met een energiedense voeding voorbeschikken tot een groter risico op adipositas in het latere leven. Deze hypothese zou observaties van een groter lichaamsvetpercentage bij

volwassenen die geboren zijn met een laag geboortegewicht gedeeltelijk kunnen verklaren (Singhal, Wells, Cole, Fewtrell & Lucas, 2003).

Andere data toont aan dat LGA-zuigelingen een hogere prevalentie van overgewicht in de adolescentie en een hoger risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekten en diabetes in het latere leven vertonen. LGA-zuigelingen vertonen eveneens een risico op neonatale hypoglycemie. Er is een sterke correlatie tussen lipolyse en geboortegewicht. LGA-zuigelingen vertonen bij de geboorte al een verhoogde lipolyse en neigen tot een verminderde insulinegevoeligheid in vergelijking met baby's met een normale grootte-voor-zwangerschapsduur ('appropriate-for-gestational age' of AGA). Verminderde vetweefsel insulinegevoeligheid zou hier een onderliggend mechanisme kunnen zijn. Insuline is een inhibitor van lipolyse bij volwassenen, maar de rol hiervan bij pasgeborenen wordt in twijfel gesteld. SGA-zuigelingen vertonen bij de geboorte een toegenomen insulinegevoeligheid, hoewel ze al in de kindertijd insulineresistentie kunnen ontwikkelen (Ahlsson, Diderholm, Ewald & Gustafsson, 2007).

De vroege postnatale voeding speelt een significante rol bij de ontwikkeling van een verminderde glucosehomeostase bij SGA-individueen. Kinderen die een snelle inhaalgroei vertonen gedurende het eerste postnatale levensjaar vertonen verdere afname van β -celfunctie, welke geassocieerd is met afgenomen glucosetolerantie, in vergelijking met kinderen met een lagere groeiratio. Een vroege inhaalgroei is gerelateerd aan het foetaal groeipatroon op zichzelf, ongeacht geboortegewicht en is geassocieerd met een hogere insulinesensitiviteit en lagere leptineconcentraties na de geboorte. Inhaalgroei bevordert het herstel van lichaamsomvang en vetdepots zonder nadelige consequenties op lichaamssamenstelling en metabool profiel (insulinegevoeligheid) op eenjarige leeftijd. Hogere leptineconcentraties op eenjarige leeftijd kunnen een positieve energiebalans reflecteren bij kinderen die eerder geconfronteerd werden met foetale groeirestrictie. Verstoringen in perinatale voeding die leptinesensitiviteit wijzigen kunnen levenslange consequenties hebben voor controle van het lichaamsgewicht, vetmassa en insulinesensitiviteit (Beltrand et al., 2009; Tappy, 2006).

Naast het verband tussen een foetale geremde groei en een verhoogde vatbaarheid voor ziekten, beginnen onderzoekers zich nu te richten op de verbanden tussen overvoeding bij de moeder en de nadelige gezondheidseffecten bij het kind in het latere leven. In een cohort studie in het kader van het 'Child Health Surveillance Programme' werd geboortegewicht significant en positief geassocieerd met obesitas op de leeftijd van 39 tot 42 maanden. Een hoog geboortegewicht bij zuigelingen is geassocieerd met een verhoogd risico op het later ontwikkelen van obesitas, wat zowel te wijten zou kunnen zijn aan genetische factoren als programmering door de intra-uteriene omgeving. Bijlage 11 toont potentiële reactiewegen die de relatie tussen een hoog geboortegewicht en obesitas op volwassen leeftijd verklaren. De postnatale voeding bepaalt sterk de groei van de zuigeling. Gewichtstoename tijdens de eerste levensweek is positief geassocieerd met obesitas op latere leeftijd en het is nu duidelijk dat een eerdere leeftijd van adiposity rebound (zie punt 5.4.1) geassocieerd is met een verhoogd risico op het later ontwikkelen van obesitas. Een aantal studies tonen ook aan dat een hoge postnatale gewichtstoename het risico verhoogt op het later ontwikkelen van obesitas. Hogere gewichtstoename van de geboorte tot de leeftijd van twee jaar werd geassocieerd met een hogere prevalentie van overgewicht tijdens de periode dat kinderen net naar school gaan. De onderzoekers besloten dat een hoge gewichtstoename tijdens de eerste 24 levensmaanden de beste globale voorspeller is van overgewicht tijdens de periode dat kinderen net naar school gaan, in vergelijking met andere antropometrische markers en tijdsintervallen (Armstrong & Reilly, 2002; Cotrell & Ozanne, 2008; Koletzko et al., 2009).

Er werd een robuuste directe relatie tussen geboortegewicht en BMI gemeten negen tot veertien jaar later. Elke incrementele stijging in geboortegewicht van één kilogram werd geassocieerd met een stijging van de prevalentie van overgewicht met ongeveer 30%, zelfs na controle voor maternel BMI en andere relevante covariaten. Daarnaast werd bevonden dat zwangerschapsdiabetes geassocieerd was met een odds ratio (OR) van 1,4 voor adolescent overgewicht. Aangepast voor geboortegewicht en maternel BMI wordt een OR van 1,2 bekomen. Het volledige aangepaste model suggereert dat de associatie tussen zwangerschapsdiabetes en obesitas op latere leeftijd gedeeltelijk kan verklaard worden door de invloed op geboortegewicht. Eveneens vertonen individuen met een

laag geboortegewicht hogere leptineconcentraties als volwassenen in vergelijking met individuen met dezelfde volwassen BMI die een hoger geboortegewicht hadden (Gillman et al., 2003; McMillen et al., 2006).

Verder zijn nakomelingen van moeders met een hoge BMI of zwangerschapsdiabetes zwaarder bij de geboorte en vertonen deze een verhoogde vetmassa en risico op obesitas en diabetes in het latere leven. De overeenkomst, in termen van risico's voor de nakomelingen, tussen in utero blootgesteld zijn aan zowel onvoldoende als overvloedige voeding heeft geleid tot het uitbreiden van de 'thrifty phenotype' hypothese. Zowel ondergewicht als overgewicht bij de pasgeborene leidt tot een verhoogd risico op obesitas. Het onderliggende mechanisme is nog onbekend, maar modellen bij dieren beginnen een blik te werpen op de mogelijke mechanismen (Cotrell & Ozanne, 2008).

5.2.2 Hormonen in plasma en navelstrengbloed

5.2.2.1 *Leptine, foetale groei en adipositas*

Leptine wordt, naast productie door het obesitas gen, ook geproduceerd door de placenta en is eveneens terug te vinden in navelstrengbloed van pasgeborenen. Neonatale leptineconcentraties zijn onafhankelijk van maternale leptineconcentraties wat suggereert dat placentale leptine een rol zou kunnen spelen bij foetale groei en ontwikkeling (Uysal et al., 2002).

Leptineconcentraties in navelstrengbloed zijn invers gerelateerd aan verhoudingen van intra-uteriene groei, dit suggereert dat leptine een mogelijke rol speelt bij het bevorderen van foetale groei, SGA-zuigelingen vertonen lagere leptineconcentraties bij de geboorte dan AGA-zuigelingen en LGA-zuigelingen vertonen hogere leptineconcentraties dan andere baby's (Savino et al., 2009a). In een andere studie wordt de initiële veronderstelling, dat leptine functioneert als een groeifactor voor de foetus die gebaseerd was op de associatie tussen neonatale anthropometrie en leptineconcentraties in het navelstrengbloed, weerlegt. Data toont aan dat placentale en

foetale afgeleide leptine onafhankelijk van elkaar functioneren. De verschillen tussen placentale en foetale leptine suggereren dat placentale leptine geen directe determinant is van foetale groei. Dus blijken verhoogde leptineconcentraties in de navelstreng bij LGA-zuigelingen en lage leptineconcentraties bij SGA-zuigelingen eerder 'een gevolg te zijn van' dan 'een stimulus tot' foetale groei. De onafhankelijkheid van leptine in het foetaal compartiment wordt verder aangetoond door een afwezige correlatie tussen leptineconcentraties bij de moeder en de pasgeborene. Verder is het zo dat pasgeborenen met een congenitale leptinedeficiëntie een normaal geboortegewicht hebben. Dit suggereert dat het gebrek aan zowel placentale als foetale leptine synthese succesvol kan overwonnen worden in utero (Hauguel-de Mouzon et al., 2006).

Placentale leptine mRNA expressie en proteïneconcentraties zijn bij SGA-zuigelingen significant toegenomen in vergelijking met AGA-zuigelingen (Struwe, Berzl, Schild & Dötsch, 2008). Leptineconcentraties reflecteren voornamelijk de hoeveelheid opgeslagen vet en zijn dus indicatief voor de energiebalans. Zo representeren bijvoorbeeld SGA-zuigelingen een negatieve metabole balans van in utero uitgehongerde baby's. Maternale leptineconcentraties tijdens de bevalling correleren niet met maternale gewichtstoename (BMI) en neonataal geboortegewicht. Verder correleren navelstrengbloed leptineconcentraties met neonataal en placentaal gewicht bij AGA-zuigelingen (zowel jongens als meisjes), maar niet bij SGA-zuigelingen (Grisaru-Granovsky, Eitan, Algur, Schimmel, & Diamant, 2003).

Observationele studies toonden aan dat de ontregeling van leptine ten gevolge van pathologieën tijdens de zwangerschap geassocieerd is met wijzigingen van foetale groei. Een overproductie van leptine door de placenta bij zwangere vrouwen met diabetes mellitus of hypertensie is geassocieerd met hyperleptinemie bij de moeder. Bij zwangerschappen gecompliceerd door maternale diabetes is de foetus in een staat van hyperglycemie, hyperinsulinemie en hyperleptinemie (Hauguel-de Mouzon et al., 2006; McMillen et al., 2006)

Leptineconcentraties correleren positief met adiponectineconcentraties bij moeders van AGA-zuigelingen, maar niet bij moeders van zuigelingen met intra-uteriene

groeirestrictie (IUGR). Navelstrengconcentraties van leptine en adiponectine (gemeten op dag één en dag vier) verschilden niet tussen de AGA en IUGR groep. Navelstrengconcentraties zijn significant hoger dan leptineconcentraties (op dag één) bij de IUGR groep, maar niet bij de AGA-groep. De toegenomen navelstreng leptineconcentraties kunnen direct en/of indirect gerelateerd zijn aan de ontwikkeling van insulineresistentie bij deze zuigelingen. Deze pathologische situatie is gerelateerd aan een specifiek profiel van toegenomen leptineconcentraties en afgenomen adiponectineconcentraties bij IUGR-moeders, wat wijst op een genetische predispositie voor het ontwikkelen van insulineresistentie. Omdat een verhoogd vetpercentage goed correleert met insulineresistentie en pre-eclampsie, wordt voorgesteld dat zwangere IUGR-moeders aandacht besteden aan hun gewicht vanwege de nadelige effecten voor zichzelf en hun nakomelingen (Kyriakakou et al., 2008).

Verder is er geen correlatie tussen maternele leptineconcentraties en foetaal gewicht of vetmassa bij de voltooiing van de zwangerschap, dit wijst erop dat leptine niet op significante wijze doorheen de placenta dringt. Dit in tegenstelling tot leptineconcentraties van de navelstreng, welke een sterk positieve correlatie vertonen met vetmassa of ponderale index van de pasgeborene en niet correleren met geboortegewicht. De significante correlatie tussen de foetale circulatie van leptine en foetale vetmassa kan niet gezien worden als bewijs dat leptine foetale groei reguleert. Het geeft duidelijk aan dat foetale leptineconcentraties een goede index zijn van vetmassa. Met andere woorden: leptine is een merker van adipositas van de foetus, net zoals het een merker is van obesitas na de geboorte en doorheen de kindertijd. Dit wordt ondersteund door de observatie dat foetaal vetweefsel in staat is om leptine te synthetiseren en dat de leptine inhoud van foetaal vetweefsel proportioneel is aan de ponderale index. In utero groei vereist een continue nutriëntenaanbreng die soms aan de regulatie ontsnapt, zodat de foetus zou kunnen blootgesteld worden aan zowel te veel als te weinig nutriënten. Hoewel sommige hypothalamische functies al rijp zijn in utero is het niet gekend of de hypothalamische doelen van leptine reageren op metabole signalen voor de regulatie van eetlust bij de foetus (Hauguel-de Mouzon et al., 2006). Voorgaande bevindingen zijn tegenstrijdig met volgende andere bevindingen: leptineconcentraties gemeten in navelstrengbloed van pasgeborenen zijn gerelateerd aan

foetaal gewicht, BMI en vetmassa. In een recenter onderzoek werd gerapporteerd dat bij à term en preterm geboren zuigelingen een positieve associatie aangetoond werd tussen leptineconcentraties in de navelstreng en geboortegewicht, lengte en BMI (Savino & Liguori, 2008; Savino et al., 2010). Ander onderzoek toont aan dat leptineconcentraties correleren met absoluut en relatief geboortegewicht, geboortelengte, insulineconcentratie in navelstrengbloed, placentaal gewicht en leptineconcentraties in vruchtwater (Koistinen et al., 1997). Nog andere bevindingen tonen dat lagere navelstrengbloed leptineconcentraties direct geassocieerd zijn met een kleiner geboortegewicht-voor-zwangerschapduur, hogere gewichtstoename in de eerste zes levensmaanden en invers geassocieerd zijn met BMI op drie-jarige leeftijd (Mantzoros et al., 2009).

Tevens werd een significante correlatie bevonden tussen leptineconcentraties en huidplooidikte. Gewicht en huidplooidikte zorgen voor ongeveer 70% van de variatie in leptineconcentraties 99 tot 128 uur na de geboorte en voor 35 tot 70% op andere tijdstippen. Insuline, groeihormoon, glucose en bilirubine hadden geen grote invloed op leptineconcentraties op beide tijdstippen (Schubring et al., 1999).

Serum leptineconcentraties verschillen significant tussen borstgevoede en flesgevoede zuigelingen. Bij borstgevoede zuigelingen (exclusief gedurende ten minste vier maanden) correleren serum leptineconcentraties positief met maternele BMI, maar niet met BMI van de zuigeling. Bij flesgevoede zuigelingen werd geen correlatie bevonden tussen zowel serum leptineconcentraties en maternele BMI, als serum leptineconcentraties en BMI van de zuigeling. Een hogere maternele BMI zou leptineconcentraties in moedermelk kunnen verhogen en maternele adipositas zou kunnen betrokken zijn bij de energiebalans van de zuigeling (Savino, Liguori, Oggero, Silvestro, & Miniero, 2006).

Leptine in navelstrengbloed lijkt een voorspeller te zijn van gewichtstoename in het latere leven. Lagere leptineconcentraties in navelstrengbloed zijn geassocieerd met een lager geboortegewicht of -lengte, ongeacht meer uitgesproken gewichtstoename in de eerste zes levensmaanden en een hogere BMI op de leeftijd van drie jaar (Savino et al.,

2009a). Een andere studie stelt dat gezonde zuigelingen met hogere leptineconcentraties bij de geboorte een tragere gewichtstoename vertonen van de geboorte tot vier maanden. Leptine is gecorreleerd met geboortegewicht. Er is geen significante relatie tussen gewichtstoename en leptineconcentraties in navelstrengbloed na controle voor geboortegewicht en geslacht. Leptineconcentraties zijn positief gecorreleerd met trage gewichtstoename, maar na controle voor geboortegewicht is er geen significante associatie meer (James, Drewett & Cheetham, 2004).

5.2.2.2 *Insuline*

Plasma insulineconcentraties correleren positief met plasma leptineconcentraties bij LGA-zuigelingen (zowel in een staat van vasten als bij verzadiging), hetzelfde patroon werd gevonden bij AGA-zuigelingen (Cinaz et al., 2000).

Verder werd geen significant verschil gevonden in glucoseconcentraties bij LGA- en AGA-geboren kinderen. LGA-borelingen vertoonden significant hogere insulineconcentraties en bordeline significante homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) concentraties, dan AGA-geboren kinderen. Er werden geen verschillen bevonden voor insuline, HOMA-IR en ghrelineconcentraties tussen de geslachten. Verder werd er een inverse relatie tussen plasma ghreline- en insulineconcentraties aangetoond. LGA-borelingen (zonder onderliggende maternele pathologie) vertonen hogere insuline- en lagere adiponectineconcentraties dan AGA-borelingen, ondanks een gelijkaardige BMI voor de puberteit. Zowel geboortegewicht als postnatale groeipatronen van LGA-borelingen bleken een effect te hebben op insulineresistentie en lage adiponectineconcentraties (Darendeliler et al., 2009).

5.2.2.3 Adiponectine en geboortegewicht

In een recente studie werd een hogere adiponectineconcentratie in navelstrengbloed geobserveerd dan in moedermelk en in maternel serum. Bovendien is adiponectine in navelstrengbloed gerelateerd aan geboortegewicht (Savino & Liguori, 2008).

Bij meisjesfoetussen werden totale adiponectineconcentraties hoger bevonden dan bij jongensfoetussen. Adiponectine correleert positief met neonatale vetmassa, met lichaamsvetpercentage bij meisjesfoetussen en met magere massa bij jongensfoetussen. Insuline en testosteronwerking medieëren de hormonale regulatie van adiponectinesecretie en circulerende concentraties. Testosteron draagt potentieel bij tot geslachtsverschillen in adiponectine, waarbij lagere concentraties voorkomen bij jongens gedurende de progressie van de puberteit. Verder werden er geen significante correlaties gevonden tussen navelstreng adiponectineconcentraties en insulineconcentraties tijdens het vasten of foetale insulinesensitiviteit (geschat door HOMA-IR). Daarnaast werd geen verschil bevonden tussen plasma adiponectineconcentraties bij nakomelingen van moeders met zwangerschapsdiabetes en normale glucosetolerantie zowel bij jongens als meisjes samen als apart (Basu et al., 2009).

Placentale adiponectine mRNA expressie verschilt bij SGA-zuigelingen niet significant met AGA-zuigelingen en correleert niet met geboortegewicht. Adiponectine correleert wel significant met leptine en ghreline, wat een interactie tussen deze hormonen in de placenta suggereert (Struwe et al., 2008).

Navelstrengbloed adiponectineconcentraties zijn direct geassocieerd met geboortegewicht-voor-zwangerschapsduur, invers geassocieerd met gewichtstoename in de eerste zes levensmaanden en voorspellen een toename in centrale adipositas op driejarige leeftijd (Mantzoros et al., 2009; Savino et al., 2009a).

Circulerende adiponectineconcentraties correleren negatief met de graad van adipositas bij kinderen tussen de leeftijd van vijf en tien jaar. In tegenstelling zijn serum en plasma

concentraties gedurende de eerste levensdagen van voldragen baby's positief gecorreleerd met geboortegewicht en -lengte, neonatale adipositas en circulerende leptineconcentraties. Bijgevolg zijn bij preterm geboren baby's de serum adiponectineconcentraties lager dan bij voldragen baby's, is er een positieve correlatie met lichaamsgewicht en nemen concentraties toe met postnatale leeftijd. Dit suggereert dat een metabole adaptatie aan prematuur extra-uterien leven zou plaatsvinden (Savino et al., 2009a; Siahianidou, Mandyla, Papassotiriou, Papassotiriou, & Chrousos, 2007a).

5.2.2.4 Ghreline, gewicht en lengte

Tijdens de foetale ontwikkeling suggereert het ghreline metabolisme een bijdrage tot het programmeren van mechanismen die betrokken zijn bij de energiebalans. Na de geboorte is er een significante stijging in ghrelineconcentratie, deze piekt gedurende de eerste twee levensjaren en daalt tot op het eind van de puberteit om te komen tot volwassen concentraties. Deze bevindingen roepen vele vragen op betreffende de rol van ghreline bij de groei en ontwikkeling van kinderen (Druce & Bloom, 2006; Soriano-Guillén et al., 2004, in Savino et al., 2010).

Er werd een significante negatieve correlatie geobserveerd tussen ghrelineconcentraties en gewichtstoename bij zuigelingen. Er was geen significant verschil in serum ghrelineconcentraties en gewicht bij borstgevoede en flesgevoede zuigelingen. Bij borstgevoede zuigelingen was er een negatieve correlatie tussen ghrelineconcentratie en gewichtstoename, bij flesgevoede zuigelingen was de correlatie niet significant. Verder waren er ook verschillen naargelang leeftijd. Er was enkel in de eerste vier levensmaanden een significant verschil in plasma ghrelineconcentraties tussen borstgevoede en flesgevoede zuigelingen, borstgevoede zuigelingen hadden lagere ghrelineconcentraties dan flesgevoede. Door de zuigelingen te verdelen volgens leeftijd en type voeding werden de correlaties tussen ghrelineconcentratie en gewichtsverlies niet significant. Verder werd een positieve correlatie tussen ghrelineconcentratie en leeftijd, gewicht, lengte en hoofdomtrek geobserveerd, anderzijds werd de correlatie

tussen ghrelineconcentratie en geboortegewicht en BMI niet significant bevonden (Savino et al., 2005).

Ghrelineconcentraties in navelstrengbloed werden hoger bevonden dan maternelle ghrelineconcentraties gemeten bij de bevalling. Op de vierde levensdag waren ghrelineconcentraties bij vasten hoger dan deze in navelstrengbloed. Totale ghrelineconcentraties in navelstrengbloed werden niet geassocieerd met gewicht, zelfs na normalisering van de data voor grootte-voor-zwangerschapsduur. Tegengesteld werden (op de vierde levensdag) ghrelineconcentraties bij pasgeborenen negatief gecorreleerd met geboortegewicht en met huidig gewicht. Het werd bewezen dat ghrelineconcentraties onafhankelijk zijn van zowel geslacht als type van bevalling, hetzij bij de geboorte, hetzij op de vierde levensdag. Ghrelineconcentraties varieerden niet tussen borst- en flesgevoede zuigelingen. Navelstreng ghrelineconcentraties correleren positief met ghrelineconcentraties op de vierde levensdag, terwijl deze daarentegen niet correleren met maternelle ghrelineconcentraties. De secretie van ghreline verhoogt vanaf de geboorte tot de vierde levensdag, wanneer deze weerspanning is aan het verhinderend effect van voedselinname, maar is negatief gecorreleert met lichaamsgewicht. Dit patroon van ghrelinesecretie zou een 'anabolische drive' bij pasgeborenen kunnen representeren (Bellone et al., 2006).

Bij pasgeborenen zijn plasma ghrelineconcentraties significant hoger dan in de navelstreng. Ghreline concentraties zijn invers gecorreleerd met geboortegewicht, geboortelengte, placentaal gewicht, geboortegewicht/geboortelengte ratio, Kaup index, IGF-1 concentratie en IGF-binding protein-3 concentratie. Er werd geen significante correlatie geobserveerd tussen ghreline en groeihormoonconcentraties. Onderzoekers suggereren dat IGF-1 een dominante factor is die correleert met ghrelineconcentraties. De inverse correlatie tussen verscheidene groeigerelateerde antropometrische parameters en IGF-1 concentratie van de foetus suggereert dat ghrelineconcentraties mogelijks voornamelijk gereguleerd worden op een groeigerelateerde manier in utero, alsof de rol ervan een foetale groeiversnelling inhoud (Kitamura et al., 2003).

Geboortegewicht, lengte en BMI van SGA-zuigelingen zijn significant lager dan bij AGA-zuigelingen. Ghrelineconcentraties (in de navelstreng) zijn invers gecorreleerd met het geboortegewicht en BMI. Eveneens is er een zwakke inverse correlatie tussen ghreline- en glucoseconcentraties. Geboortegewicht, z-scores, maternele hypertensie en glucoseconcentraties zijn significante determinanten van ghrelineconcentraties. Er is een 'bordeline' significante relatie tussen ghreline- en insulineconcentraties. Er werd een inverse relatie tussen ghreline en grootte-voor-zwangerschapsduur bij SGA-zuigelingen bevonden (Farquhar et al., 2003). Dit is tegenstrijdig met ander onderzoek dat aantoont dat ghreline niet correleert met grootte-voor-zwangerschapsduur. Bij pasgeboren werden ghrelineconcentraties bij SGA-zuigelingen 40% groter bevonden dan bij AGA-zuigelingen, het verschil daalde met toenemende grootte-voor-zwangerschapsduur. In deze studie werd geen significant verschil gevonden tussen ghrelineconcentraties van AGA- en LGA-zuigelingen. Ghrelineconcentraties van AGA-zuigelingen zijn gelijkaardig bij beide geslachten, maar ghrelineconcentraties van SGA-zuigelingen zijn hoger bij meisjes dan bij jongens (Önal et al., 2004). Ghreline kan een fysiologische rol spelen bij foetale adaptatie aan intra-uteriene ondervoeding. Bij SGA-zuigelingen kunnen afgenomen ghrelinesuppressie en hogere postprandiale ghrelineconcentraties resulteren in ononderbroken 'orexigene drive' en bijdragen tot postprandiale inhaalgroei (Savino et al., 2010).

Placentale ghreline mRNA expressie bij SGA-zuigelingen verschilt niet significant met AGA-zuigelingen en correleert niet met geboortegewicht. Het is te betwijfelen of dit hormoon een hoofdrol speelt bij foetale programmering (Struwe et al., 2008).

Lagere ghrelineconcentraties zijn gerelateerd aan een tragere groei bij SGA-zuigelingen en zuigelingen met hogere navelstreng leptineconcentraties nemen trager in gewicht toe vanaf de geboorte tot het tweede levensjaar. SGA-zuigelingen die een tragere gewichtstoename gedurende het eerste levensjaar vertonen hadden lagere ghrelineconcentraties na een intraveneuze glucoseload. Leptine en ghrelineconcentraties correleren niet significant met elkaar. Een hoger geboortegewicht werd geassocieerd met tragere gewichtstoename. Er is geen significante relatie tussen gewichtstoename en ghrelineconcentraties in navelstrengbloed na controle voor geboortegewicht en geslacht.

Ghrelineconcentraties zijn negatief gecorreleerd met trage gewichtstoename, na controle voor leptineconcentraties en geboortegewicht is er nog steeds een significante associatie terug te vinden. Lagere ghrelineconcentraties zijn dus geassocieerd met tragere gewichtstoename vanaf de geboorte tot drie maand. Een verklaring zou kunnen zijn dat ghrelineconcentraties geassocieerd zijn met een afgenomen eetlust, resulterend in een lagere voedingsinname. Verder werd geen relatie geïdentificeerd tussen gewichtstoename en ghrelineconcentraties in de navelstreng bij gezonde zuigelingen. Ghreline zorgt voor een groeihormoon vrijstelling. Het is mogelijk dat een trage gewichtstoename gerelateerd is aan wijzigingen in groeihormoonproductie. Groeihormoon is een belangrijke determinant van groei bij zuigelingen, maar studies bij pasgeborenen en oudere kinderen wijzen niet naar een direct effect van ghreline op postnatale groeihormoonstatus en groei (James et al., 2004).

Ghrelineconcentraties werden lager bevonden bij LGA-borelingen dan bij AGA-borelingen, zelfs na controle voor leeftijd, geslacht en BMI. LGA-geboren niet-obese kinderen (voor de puberteit) vertonen lagere ghrelineconcentraties in vergelijking met leeftijd en BMI in vergelijking met AGA-kinderen. Geboortegewicht lijkt de enige significante parameter te zijn die verlaagde ghrelineconcentraties beïnvloed. Deze bevinding impliceert dat intra-uterien milieu dat resulteert in een grote baby ook een effect heeft op ghrelineconcentraties in de kindertijd. Of de verminderde ghrelineconcentraties te wijten zijn aan een instrinsieke verandering in ghrelinesecretie vanaf de intra-uteriene periode is niet duidelijk en vereist verder onderzoek (Darendeliler et al., 2009).

Serum ghrelineconcentraties werden significant hoger bevonden bij preterm dan bij à term geboren zuigelingen. Bij beiden correleren ghrelineconcentraties negatief met zwangerschapsduur, geboortegewicht, lichaamsgewicht, lichaamslengte, BMI en hoofdomtrek. Er werd geen significante correlatie bevonden tussen ghrelineconcentraties en energie-inname en gewichtstoename. Bij preterm geboren correleren deze variabelen niet met ghrelineconcentraties. Bij à term geboren correleren ghrelineconcentraties negatief met lichaamslengte en hoofdomtrek (Siahaidou et al., 2005).

5.2.2.5 *Andere hormonen*

In de perinatale periode lijkt het dat resistine niet direct betrokken is bij de regulatie van insulinegevoeligheid of adipogenese. De rol van resistine bij foetale en zuigelingengroei moet nog worden vastgesteld. In deze context is bekend dat navelstrengserum concentraties van resistine positief correleren met maternelle serum resistineconcentraties en negatief correleren met neonataal geboortegewicht. Resistine correleert positief met zwangerschapsduur en geboortegewicht. Deze bevindingen suggereren dat resistine een rol zou kunnen spelen bij controle over foetale groei en zoals andere hormonen in moedermelk betrokken zou kunnen zijn bij de regeling van eetlust en de metabole ontwikkeling van zuigelingen. Hoog circulerende resistineconcentraties bij à term geboren en zouden hypoglycemie voorkomen bij de geboorte door het versnellen van glucoseproductie, deze kunnen ook excessieve proliferatie en accumulatie van vetweefsel bij de zuigeling limiteren. Verder verschilt placentale resistine mRNA expressie bij SGA-zuigelingen niet significant met AGA-zuigelingen en correleert resistine niet met geboortegewicht. Het is te betwijfelen of dit hormoon een hoofdrol speelt bij foetale programmering (Savino et al., 2009a; Savino et al., 2010; Struwe et al., 2008).

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) maakt deel uit van een grote familie van gerelateerde insulin-like hormonen en het handelt als de voornaamste bemiddelaar van groeihormoon effecten. IGF-1 speelt een rol bij de regulatie van embryonale en postnatale groei tot in de late kindertijd. IGF-1 concentraties nemen af bij aanhoudend vasten en een slechte voedingsstatus, maar worden niet beïnvloed door recente voedselinname. IGF-1 concentraties in navelstrengbloed correleren met geboortegewicht. Het is aangetoond dat kinderen met IUGR een lagere concentratie vertonen dan AGA-kinderen. LGA-kinderen vertonen hogere IGF-1 concentraties dan AGA-zuigelingen. Verder is er een daling in concentraties gedurende de eerste levensdagen, wat een inverse correlatie tussen IGF-1 concentraties en postnatale leeftijd aangeeft (Ahlsson et al., 2007, Savino et al., 2009a).

Peptide YY serumconcentraties zijn hoger bevonden bij preterm geboren dan bij à term geboren zuigelingen. Peptide YY concentraties correleren negatief met BMI (merker van adipositas en lichaamsgewicht) van zuigelingen en positief met serum ghrelineconcentraties, maar niet met zwangerschapsduur, geslacht, geboortegewicht, lichaamslengte, hoofdomtrek, energie-inname, gewichtstoename en concentraties van leptine en adiponecine. Enkel bij preterm geboren en correleert de peptide YY concentratie met insulineconcentratie. Deze bevindingen zijn tegenstrijdig met resultaten uit 2005 waarbij peptide YY serumconcentraties negatief correleren met zwangerschapsduur en geboortegewicht, lichaamslengte en hoofdomtrek (Siahanidou, Mandyla, Militsi, Papassotiriou & Chrousos, 2007b; Siahanidou et al., 2005).

5.3 Factoren bij de zuigeling

5.3.1 Borstvoeding, borstvoedingsduur en energie homeostase

Borstvoeding is aanvaard als de beste keuze om gezonde nakomelingen van gezonde moeders te voeden. Het heeft tal van positieve korte termijn effecten op de algemene ontwikkeling van het kind, voornamelijk emotioneel. Eveneens brengt borstvoeding voordelen op lange termijn met zich mee, zoals een verminderde incidentie van respiratoire infecties, een lager risico op astma en een verminderd risico op type 1 diabetes. Verder zijn er aanwijzingen dat borstvoeding een positieve invloed heeft op de cognitieve ontwikkeling (Plagemann & Harder, 2005).

Een mogelijke lange termijn impact op het risico op overgewicht, was één van de eerste zaken die onderzocht werden in het veld van duurzame effecten van borstvoeding. In 1929 werd aangetoond dat borstgevoede kinderen slanker waren dan kinderen die ‘artificieel’ gevoed werden. In een studie uitgevoerd in het zuiden van Duitsland werd bevonden dat de prevalentie van obesitas 4,5% bedraagt bij kinderen die nooit borstvoeding gekregen hebben ten opzichte van 2,8% bij borstgevoede kinderen. Voor overgewicht is dit een prevalentie van 12,6% in vergelijking met 9,2%. Er werd een duidelijk dosis-antwoord effect vastgesteld voor de duur van borstvoeding op het

preventieve effect: de prevalentie van obesitas bedroeg 3,8% voor twee maanden exclusief borstvoeding; 2,3% voor drie tot vijf maanden; 1,7% voor zes tot twaalf maanden en 0,8% voor meer dan twaalf maanden. Vergelijkbare relaties werden gevonden met de prevalentie van overgewicht. Verder werd vermeld dat het risico op obesitas bij schoolkinderen met 35% gereduceerd werd indien kinderen gedurende drie tot vijf maanden borstvoeding kregen. Kinderen die ten minste zes maand of meer borstvoeding kregen hebben een verminderd risico op overgewicht of obesitas van respectievelijk meer dan 30% en meer dan 40%. De beschermende werking van borstvoeding is niet te wijten aan verschillen in sociale klasse of levensstijl, maar waarschijnlijk aan de samenstelling van moedermelk of het verloop van borstvoeding. Een cohort studie uitgevoerd in het kader van het 'Child Health Surveillance Programme' en een meta-analyse (die aantoonde dat borstvoeding geassocieerd is met een verlaagd risico van 20 tot 25% op overgewicht/obesitas in het latere leven van kinderen) bevestigen dit (Armstrong & Reilly, 2002; Koletzko et al., 2009; Plagemann & Harder, 2005; von Kries et al., 1999).

Vele studies hebben aangetoond dat de populatie van borstgevoede zuigelingen een lichtjes ander groeipatroon vertonen dan flesgevoede kinderen. Borstgevoede kinderen vertonen een tragere groei. Een toename in lengte tussen de geboorte en de leeftijd van twee jaar was $36,8 \pm 2,8$ cm bij borstgevoede kinderen en $38,1 \pm 2,9$ cm bij flesgevoede kinderen. Flesgevoede kinderen bereiken een hoger lichaamsgewicht en gewicht-voor-lengte tijdens de leeftijd van één jaar. Een systematische review besloot dat het cumulatief verschil in lichaamsgewicht tot 400 gram minder bedraagt tijdens de leeftijd van 12 maanden bij zuigelingen die negen maanden borstvoeding kregen. Tijdens de leeftijd van één jaar bedraagt dit 600 tot 650 gram minder bij kinderen die 12 maanden borstvoeding kregen. Er zijn nu steeds meer aanwijzingen dat een snelle groei (gewicht en/of lengte) bij zuigelingen en in de vroege kindertijd kunnen voorbeschikken tot risico's op latere leeftijd. Het is geassocieerd met een grote gewichtstoename, een centraal lichaamsvet patroon en ook met risico op diabetes, hart- en vaatziekten ziekten en kanker (Dewey et al. 1998 in Koletzko et al., 2009; Koletzko et al., 2009; Rolland-Cachera et al., 2006).

In de ‘Kaulsdorf Cohort Studie’ wordt gesuggereerd dat vroege neonatale inname van borstvoeding van moeders met diabetes (type 1 of zwangerschapsdiabetes) dosisafhankelijk het risico op later overgewicht zou doen toenemen. Terwijl aanvullende inname van afgekolfde moedermelk van een niet-diabetische moeder het risico zou verlagen bij deze zuigelingen van moeders met diabetes. De onderzoekers concludeerden dat de vroeg neonatale periode (eerste levensweek) staat voor de ‘kritische periode’ wanneer de blootstelling aan moedermelk van moeders met diabetes een negatieve invloed kan hebben op het lange termijn risico op overgewicht. Daarom zou de samenstelling van colostrum en overgangsmelk van vrouwen met diabetes tijdens de zwangerschap een cruciale rol kunnen spelen in deze context. Colostrum van diabetische moeders kan een verhoogde glucoseconcentratie vertonen. Verder zijn insulineconcentraties in moedermelk vele malen hoger dan normaal en kan insuline de intestinale bloed-mucosa barrière doorkruisen gedurende het neonatale leven. Daarom is het aannemelijk dat verhoogde glucose- en insulineconcentraties in moedermelk kunnen leiden tot verhoogde glucose- en insulinespiegels in het bloed van het kind. Kinderen die in utero blootgesteld zijn aan verhoogde concentraties van glucose en insuline zijn ‘ingesteld’ op verhoogd risico op overgewicht en insulineresistentie in hun latere leven. Door de stijgende prevalentie van overgewicht en diabetes bij zwangere vrouwen is meer onderzoek vereist om na te gaan of borstvoeding ook negatieve consequenties zou hebben voor het risico op overgewicht in nakomelingen van moeders met glucose-intolerantie gedurende zwangerschap en lactatie (Plagemann & Harder, 2005).

Meer informatie over vroege postnatale voeding en mogelijke onderliggende mechanismen die leiden tot programmering van obesitas is terug te vinden in bijlage 12.

5.3.2 Hormonen in moedermelk

Vele substanties in moedermelk kunnen belangrijk zijn voor de ontwikkeling van de neonatale dunne darm of kunnen een rol spelen bij immunomechanismen. Klagsburn was de eerste die aantoonde dat moedermelk biologisch actieve groeifactoren bevat die de groei stimuleren in celculturen. Insuline was een van de eerste groeihormonen die

gedetecteerd werd in moedermelk en het is aangetoond dat orale toediening van insuline intestinale rijping bevordert. Verder werd de aanwezigheid van van IGF-1 in moedermelk aangetoond, de hoogste concentraties werden teruggevonden in colostrum. Eveneens werd epidermale groeifactor (EGF) gevonden in moedermelk, deze werd aangetoond de ontwikkeling van de neonatale gastro-intestinale tractus te bevorderen. Ook is leptine aanwezig in moedermelk. Recent werd de aanwezigheid van andere hormonen zoals ghreline en adiponectine in moedermelk vastgesteld. Al deze hormonen zijn betrokken bij controle over eetlust en regulatie van het lichaamsgewicht. Hun aanwezigheid in moedermelk zou een mogelijke link kunnen vertegenwoordigen tussen voeding in het vroege leven en regulering van de energiebalans (Savino & Liguori, 2008; Uysal et al., 2002). Bijlage 13 toont de mogelijke link tussen borstvoeding en centrale energiebalansregulatie bij zuigelingen.

5.3.2.1 *Leptine in moedermelk*

Twee mechanismen zouden verantwoordelijk kunnen zijn voor de aanwezigheid van leptine in moedermelk, namelijk de secretie door borstklieren of de overdracht vanuit het bloed. Leptineconcentraties in moedermelk werden hoger bevonden dan deze in overgangsmelk. Leptine is eveneens aanwezig in preterme moedermelk, in gelijkaardige concentraties als deze bevonden bij moedermelk van à term geboren zuigelingen. Ook is aangetoond dat leptineconcentraties in het bloed toenemen naar het derde trimester van de zwangerschap toe en dan rond de bevalling afnemen tot concentraties zoals voor de zwangerschap. Leptinereceptoren werden geïdentificeerd in gastrische epitheelcellen en in de absorberende cellen van de dunne darm, dit suggereert dat leptine kan overgaan van moedermelk naar het bloed van de zuigeling. Leptine bevordert de vorming van neurale circuits, die voedselinname en adipositas in het latere leven regelen, door in te werken op de hersenen gedurende een beperkte kritische neonatale periode. De neonatale leptine piekaanvoer ('leptin surge') is van fysiologisch belang voor de latere controle van het lichaamsgewicht. Leptine vertegenwoordigt een aannemelijke hormonale bemiddelaar van de omgevings-nutriëntensensor ('environmental nutrient-

sensing apparatus') wat metabole programmering regisseert (Savino & Liguori, 2008; Uysal et al., 2002).

Er werd gerapporteerd dat leptineconcentraties in moedermelk correleren met maternele plasma leptineconcentraties, alhoewel leptineconcentraties in moedermelk lager zijn dan maternele plasma leptineconcentraties. De observatie van een positieve correlatie tussen leptineconcentraties in moedermelk en BMI van de moeder als maat van adipositas, suggereerd dat borstgevoede zuigelingen gevoed door moeders met significante adipositas blootgesteld worden aan hoge hoeveelheden leptine in moedermelk. Ook werden bij borstgevoede zuigelingen hogere serum leptineconcentraties gevonden in de eerste vier levensmaanden dan bij flesgevoede zuigelingen, onafhankelijk van de antropometrische metingen van de zuigelingen. Zo ontstond de vraag of leptine in moedermelk een link voorziet tussen maternele lichaamssamenstelling en neonatale groei en ontwikkeling. In tegenstelling tot voorgaande bevindingen werd in ander onderzoek geen significante correlatie gevonden tussen leptineconcentraties in moedermelk en de BMI van de zuigelingen. Tevens werd geen significant verschil gevonden tussen leptineconcentraties in moedermelk van obese en niet-obese moeders. Deze bevindingen suggereren dat leptine uit moedermelk geen significant effect heeft op ontwikkeling van adipositas bij de zuigeling. Andere onderzoeksresultaten geven aan dat leptineconcentraties in serum niet significant hoger zijn bij borstgevoede dan bij flesgevoede zuigelingen. Het lijkt volgens deze bevindingen onwaarschijnlijk dat leptine in moedermelk geabsorbeerd wordt in fysiologisch relevante hoeveelheden die kunnen bijdragen tot verschillen in lichaamssamenstelling bij zuigelingen (Lönnerdal et al. (2000) in Uysal et al., 2002; Savino & Liguori, 2008; Uysal et al, 2002).

Verder werd een positieve correlatie gevonden tussen leptineconcentraties in moedermelk en serum leptineconcentraties van de zuigeling. De hogere serum leptineconcentraties bij borstgevoede zuigelingen zouden het gevolg kunnen zijn van een endogene productie van vetweefsel of een verhoogde aanbreng van leptine uit moedermelk. Tevens werd in deze studie een positieve correlatie geobserveerd tussen serum leptineconcentraties van de borstgevoede zuigeling en maternele BMI, maar niet bij flesgevoede zuigelingen, suggererende dat adipositas bij de moeder een factor is die

mogelijks de leptineconcentraties in moedermelk kan beïnvloeden. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met en ondersteunen de hypothese dat leptine aanwezig in moedermelk betrokken kan zijn bij het instellen van de endocriene respons op voeding (Savino & Liguori, 2008).

Leptineconcentraties bij SGA-, LGA- en AGA-zuigelingen verschillen. Eveneens werden verschillende relaties tussen leptineconcentraties en concentraties in moedermelk en gewichtstoename in de postnatale periode aangetoond. Dit suggereert dat de productie van leptine in borstweefsel fysiologisch zou gereguleerd zijn naargelang de behoefte en toestand van de zuigeling. Zowel circulerende leptineconcentraties als de inhoud van moedermelk zijn gerelateerd aan adipositas bij de moeder. Bij de geboorte zijn de concentraties in het navelstrengbloed een afspiegeling van de neonatale vetmassa. SGA-zuigelingen met lage leptineconcentraties in de navelstreng vertonen een verhoogd percentage van vroegtijdige gewichtstoename (Cotrell & Ozanne, 2008; Dundar et al. in Savino & Liguori, 2008; Savino & Liguori, 2008).

Aanwezigheid van leptine in moedermelk van niet-obese moeders na één maand lactatie correleert negatief met BMI van de zuigeling op 18 en 24 maanden (Savino et al., 2009a).

5.3.2.2 *Insuline in moedermelk*

Er is geen data beschikbaar over de relatie tussen insuline in moedermelk en metabole ontwikkeling van de zuigeling.

5.3.2.3 *Adiponectine in moedermelk*

Adiponectineconcentraties nemen af in functie van de duur van lactatie. Niet enkel adiponectine geproduceerd door vetweefsel, maar ook adiponectine uit moedermelk zou

de groei en ontwikkeling van zuigelingen kunnen beïnvloeden. Verder werd bevonden dat hogere concentraties van adiponectine in moedermelk geassocieerd zijn met overgewicht op de leeftijd van twee jaar bij zuigelingen die voor ten minste zes maanden borstvoeding kregen. Verder onderzoek is nodig om te bepalen of blootstelling aan adipokines in de kindertijd het latere gewicht bepalen (Savino et al., 2009a).

5.3.2.4 Ghreline in moedermelk

Ghreline is aanwezig in colostrum, overgangsmelk en rijpe melk, maar in lagere concentraties dan deze die typisch gevonden worden in plasma. Dit suggereert dat ghreline waarschijnlijk afkomstig is van plasma. Dit is in tegenstelling tot andere bevindingen die aantonen dat ghrelineconcentraties in moedermelk hoger zijn dan plasmaconcentraties, suggererende dat ghreline in moedermelk waarschijnlijk gesynthetiseerd en gesecreteerd wordt door borstweefsel. Andere bevindingen tonen aan dat ghrelineconcentraties stijgen gedurende lactatie en significant gerelateerd zijn aan serum ghrelineconcentraties bij borstgevoede zuigelingen (Aydin et al., 2006 in Savino & Liguori, 2008; Kierson et al., 2006 in Savino & Liguori, 2008; Savino et al., 2009a).

In recente studies werden verschillende serum ghrelineconcentraties gevonden bij exclusief borstgevoede of flesgevoede zuigelingen, met hogere concentraties bij de flesgevoede zuigelingen. Eveneens is een negatieve correlatie gevonden tussen circulerende ghrelineconcentraties en gewichtstoename, dit werd enkel teruggevonden bij zuigelingen die minstens vier maand borstvoeding kregen, maar niet bij flesgevoede zuigelingen. Dit suggereert dat bij gezonde zuigelingen, met een fysiologische energiebalans, ghreline een rol zou kunnen spelen in de regeling van lichaamsgewicht. Een positieve correlatie werd gevonden tussen serum ghrelineconcentraties, leeftijd van de zuigeling, gewicht, hoofdomtrek en lengte, suggererende dat dit hormoon een invloed zou kunnen uitoefenen op groei in de eerste levensmaanden. Recent kwam enkel bij flesgevoede zuigelingen een positieve correlatie tussen serum ghrelineconcentraties en periode van vasten naar voor. Het is gekend dat voedingsgedrag verschillend is bij borstgevoede en flesgevoede zuigelingen,

flesgevoede zuigelingen drinken minder frequent en in hogere volumes dan borstgevoede zuigelingen. Waarschijnlijk wordt dit verschillend voedingsgedrag beïnvloed door hogere serum ghrelineconcentraties, welke een toename in eetlust bepalen en welke zouden kunnen leiden tot een rijkere maaltijd en een langere periode van vasten bij flesgevoede zuigelingen. Het is echter niet duidelijk of postnatale veranderingen in ghrelineconcentraties voorafgaan aan veranderingen in eetlust of erop volgen (Savino & Liguori, 2008; Savino et al., 2009a).

5.3.2.5 *Andere hormonen in moedermelk*

Net als bij adiponectine zou de concentratie van resistine in de moedermelk afnemen in functie van de lactatie. Resistineconcentraties in zowel moedermelk als serum van lacterende moeders correleren positief met de hormoonstatus (estradiol, progesteron, prolactine, thyroxine, triiodothyronine, cortisol en leptineconcentraties) en met concentraties van de inflammatoire parameter 'C-reactive protein'. Tot slot werd bevonden dat resistineconcentraties hoger zijn in het serum van borstgevoede zuigelingen dan in moedermelk of maternel serum, wat wijst op een zekere endogene productie door de zuigeling (Savino et al., 2009a).

IGF-1 concentraties correleren met lichaamsomvang. Onderzoek toonde de aanwezigheid van IGF-1 in moedermelk aan, de concentraties zijn zeven maal hoger in colostrum dan in rijpe melk en nemen af gedurende de eerste dagen van lactatie. IGF-binding proteins (IGFBPs) werden geïdentificeerd in moedermelk van à term geboren en preterme zuigelingen. Zuigelingen gevoed met flesvoeding gedurende de eerste levensmaanden vertoonen hogere IGF-1 concentraties dan borstgevoede zuigelingen. Recent werd een positieve correlatie gevonden tussen IGF-1 concentraties en z-score voor gewicht, BMI, triceps, huidplooidikte en leeftijd bij gezonde zuigelingen in de eerste vijf levensmaanden, met behoud van een mogelijke programmering van IGF-1-as gedurende de kindertijd (Savino et al., 2009a).

Obestatine werd recent geïdentificeerd in moedermelk. Obestatineconcentraties in colostrum en rijpe melk werden twee maal hoger bevonden dan overeenstemmende bloedconcentraties. Het is niet duidelijk of obestatine afkomstig is uit het bloed of van het borstweefsel, maar het kan via borstklieren toegevoerd worden naar melk. De relatie tussen obestatine en metabole ontwikkeling van de zuigeling vereist verder onderzoek (Savino et al., 2009a).

5.3.3 Introductie van vaste voeding

Het tijdstip van voedselinstructie wordt geassocieerd met gewichtstoename van de zuigeling van de geboorte tot het eerste levensjaar. Zuigelingen die al vast voedsel eten voor vier maanden, komen sneller gewicht bij gedurende hun kindertijd en vertonen een verhoogd risico op overgewicht op drie-jarige leeftijd (Stettlera & Lotova, 2010; Wilson et al., 1998 in Savino et al., 2009b).

5.4 Factoren bij peuters en kleuters

5.4.1 Adiposity Rebound en obesitas

Gewicht in de vroege kindertijd is een slechte voorspeller van adipositas bij volwassenen en de meeste obese volwassenen waren niet obees als kind. Er is dus onderzoek vereist naar andere antropometrische parameters. ‘Adiposity rebound’ (AR) komt overeen met een tweede stijging in de BMI curve die optreedt bij alle kinderen tussen de leeftijd van vijf en zeven jaar. Gemiddeld is er een snelle stijging in BMI gedurende het eerste levensjaar. Later daalt de BMI, bereikt deze een minimum rond zes-jarige leeftijd en stijgt deze aanhoudend tot aan het eind van de groei. Het punt van minimale BMI-waarde is de start van de AR. Het is geen directe maat zoals BMI, omdat het een onderzoek van verschillende punten gedurende de groei omvat en omdat het identificeert wanneer adipositasniveaus duidelijk veranderen van richting. Deze methode voorziet informatie die kan helpen om individuele veranderingen en ontwikkeling van gezondheidsrisico's te begrijpen (Rolland-Cachera et al., 2006).

Een vroege AR is geassocieerd met een verhoogd risico op overgewicht. Verschillende studies hebben deze associatie tussen de leeftijd waarop AR zich voordoet en adipositas op volwassen leeftijd onderzocht. Bij een steekproef uit een Franse populatie van 'the International Growth Study' werd de leeftijd waarop AR zich voordeed significant geassocieerd met BMI op latere leeftijd: hoe vroeger de AR zich voordoet, hoe hoger de BMI of subscapulaire huidplooi op de leeftijd van 21 jaar. Ook werd bevonden dat een afname van één jaar van de leeftijd waarop de AR zich voordoet, geassocieerd is met een verhoging van 0,84 kg/m² (0,82 bij jongens en 0,85 bij meisjes) van de voorspelde BMI op de leeftijd van 21 jaar. In een studie uitgevoerd in de Verenigde Staten werd elke afname van één jaar van de leeftijd waarop de AR zich voordoet zelfs geassocieerd met een stijging van 2,5 kg/m² van de voorspelde BMI op de leeftijd van 19 tot 23 jaar. Kinderen die een vroege AR ondergingen kwamen meer vet bij aan een sneller tempo dan kinderen waarbij AR zich op latere leeftijd voordeed. 'Adiposity rebound' is invers geassocieerd met beenderleeftijd en reflecteert een versnelde groei. De associatie tussen AR en beenderleeftijd omvat dat een vroege AR geassocieerd is met vervroegde skeletale maturiteit. Deze associatie is in overeenstemming met de associatie tussen snelle groei en latere BMI en met de versnelde groei van alle lichaamsweefsels bij obese kinderen. Versnelde groei komt vaak voor bij zuigelingen met een laag geboortegewicht. Bij de eerder vermelde Franse steekproef is geen associatie gevonden tussen leeftijd waarop AR zich voordeed en geboortegewicht. Een vroege AR reflecteert dan een snelle postnatale groei in plaats van inhaalgroei volgend op een laag geboortegewicht. In een studie uitgevoerd in Nieuw Zeeland ontstond AR eerder bij kinderen die groot/lang waren op de leeftijd van drie jaar en werd een vroege AR geassocieerd met vroege menarche, suggererende dat het tijdstip van de 'rebound' een indicator is van fysieke maturiteit (Rolland-Cachera et al., 2006).

De associatie tussen nutriënteninname op de leeftijd van twee jaar en vetontwikkeling werd onderzocht in de longitudinale studie. Zowel een hoge eiwitaanbreng (EN%) en hoge energie-inname werden geassocieerd met een verhoogde BMI op de leeftijd van acht jaar, maar telkens met verschillende BMI patronen. De BMI van kinderen die een hoog energetische voeding op de leeftijd van twee jaar consumeerden was hoog op alle

leeftijden en vertoonde een AR op de gemiddelde leeftijd. Kinderen die een eiwitrijke voeding consumeerden hadden in het algemeen een lagere BMI op vroege leeftijd, doch vertoonden deze een hoge BMI nadat een vroege AR zich voordeed. Het BMI patroon van kinderen met een hoog energetische voeding is gelijkaardig aan het patroon van kinderen met een hoge BMI op de leeftijd van zes jaar. Het BMI patroon van kinderen die een hoog eiwitrijke voeding consumeerden is gelijkaardig aan het patroon van kinderen met een vroege AR. Er werd geen associatie teruggevonden tussen het energiepercentage van andere nutriënten (vet en koolhydraten) en leeftijd waarop AR zich voordeed of vetniveau op de leeftijd van acht jaar. Andere studies vonden een associatie tussen een hoge eiwitname bij zuigelingen en latere hoge vetontwikkeling. Een studie uitgevoerd bij Deense kinderen vond een associatie met maten van lichaamsomvang (gewicht en lengte), maar niet met lichaamsvet (Rolland-Cachera et al., 2006)

De vroege AR bij de meeste obese personen en het opvallend verschil in de gemiddelde leeftijd van AR tussen obese personen (drie jaar) en niet-obese personen (zes jaar) suggereert dat factoren in het vroege leven een rol gespeeld hebben. Het typische patroon dat geassocieerd wordt met een vroege AR is een lage BMI gevolgd door een verhoogde BMI na de 'rebound'. Dit patroon werd waargenomen bij kinderen van recente generaties in vergelijking met deze van vorige generaties. Dit is te wijten aan de trend van een steilere toename van lengte in vergelijking met gewicht in het eerste levensjaar. Dit typische BMI patroon (laag, gevolgd door hoger lichaamsvet) is geassocieerd met metabole ziekten zoals diabetes en hart- en vaatziekten. Een lage lichaamsvetmassa voor de AR suggereert dat een energiedeficiëntie heeft plaatsgevonden in een vroeg groeistadium. Het kan toegeschreven worden aan voeding met een hoog eiwitgehalte en lage vetaanbreng in tijden van een hoge energiebehoefte bij de zuigeling. Een hoog eiwitgehalte leidt tot een versnelde lengtegroei en een lage vetaanbreng resulteert in een verminderde energiedensiteit en verminderde energie-inname. Het hoge vetgehalte en het lage eiwitgehalte in moedermelk kan bijdragen tot gunstige effecten op groeiprocessen. Het vroege pre- en postnatale leven is een kritische periode waarin omgevingsfactoren adaptieve mechanismen kunnen programmeren die zullen blijven aanhouden. Ondervoeding in het foetale leven of gedurende de eerste

levensjaren kan een ‘thrifty metabolisme’ programmeren dat nadelige gevolgen zal uitoefenen op latere leeftijd, zeker als het groeiende kind is blootgesteld aan overvoeding. Deze observaties benadrukken de belangrijkheid van een adequate nutritionele status in de kindertijd en de noodzakelijkheid om nutriënteninname aan te passen aan de nutritionele behoefte in de verschillende groeistadia. Omdat de AR welbepaalde BMI patronen weerspiegelt is het een handig middel voor pediaters om de ontwikkeling van adipositas bij het kind op te volgen en voor onderzoekers om verschillende groeipatronen die leiden tot overgewicht na te gaan. Het draagt bij tot het begrijpen van de programmering van chronische ziekten en stelt een nieuwe aanpak voor omtrent preventie van obesitas (Rolland-Cachera et al., 2006).

5.4.2 Vetinname, eiwitinname, hormonale status en groei

In een studie die het effect bestudeerde van totale energie-inname, energiebron en vetinname op groei-indexen van kinderen jonger dan zes jaar in Latijns Amerika, werd gesuggereerd dat (ondanks beperkingen van de gebruikte data) voeding die minder dan 22 EN% vet aanbrengt en die laag is in de aanbreng van dierlijk vet (< 45% van de totale vetaanbreng) de foetale groei en kindergroei beperkt. Dit bleek uit significante correlaties van de prevalenties van laag geboortegewicht, ondergewicht en dwerggroei (Uauy et al. , 2000).

Er wordt voorgesteld dat een toegenomen lichaamsomvang en lichaamsmassa (zowel magere als vetmassa), die karakteristiek zijn van obesitas bij kinderen, het gevolg zijn van hoge eiwitinname die veranderingen teweeg brengt in de hormonale status. Hoge plasmaconcentraties van insuline-achtige groeifactor-1 (IGF-1) en gereduceerde groeihormoonsecreties (spontaan of als antwoord op een breed aantal prikkels) zijn karakteristiek bij kinderen met primaire of exogene obesitas (obesitas die niet veroorzaakt wordt door een endocriene stoornis). Een toename van IGF-1 kan leiden tot hyperplasie in alle weefsel, inclusief vetweefsel, en een afname in GH concentraties kan lipolyse verminderen met het ontwikkelen en behouden van een grote vetopslag als gevolg (Rolland-Cachera et al., 2006).

In een studie uitgevoerd bij 2,5 jarige Deense kinderen werd een positieve associatie bevonden tussen dierlijke eiwitten (uit melk, maar niet uit vlees) en serum IGF-1 concentraties en lengte. In een andere studie werd besloten dat dierlijke levensmiddelen belangrijk zijn ter ondersteuning van de normale groei van kinderen. Deze zorgen voor een goede eiwitkwaliteit, essentiële vetzuren en micronutriënten die belangrijk zijn voor een normale groei en ontwikkeling. Hieruit kan besloten worden dat het belangrijk is om voldoende, doch niet overmatige, dierlijke eiwitten in te nemen (Rolland-Cachera et al., 2006; Uauy, Mize & Castillo-Duran, 2000).

5.5 Factoren bij kinderen en adolescenten

5.5.1 Insulineresistentie, hyperinsulinemie en energie-inname

Insulineresistentie en hyperinsulinemie zijn geassocieerd met een grotere energie-inname (tijdens een middagmaal buffetmaaltijd) na een nacht vasten bij kinderen met overgewicht. Iedere daling van insulinesensitiviteit met tien percent voorspelde een energie-inname van 27 kilocalorieën meer. Iedere verhoging van eerste fase insuline met tien percent voorspelde een energie-inname van 19 kilocalorieën meer. Deze associaties suggereren mechanismen waardoor insulineresistentie zou kunnen bijdragen tot excessieve gewichtstoename bij kinderen. Mogelijke verklaringen zijn dat de geobserveerde verstoringen in insulinedynamiek een verhoogde energie-inname zou kunnen veroorzaken of een consequentie kan zijn van excessieve consumptie. De alternatieve hypothese stelt dat insulineresistentie en hyperinsulinemie een gevolg zijn van verhoogde energie-inname en gewichtstoename. Verhoogde energie-inname kan obesitas en insulineresistentie induceren en zo de pancreas aanzetten tot een grotere insulinesecreterende capaciteit om euglycemie te behouden. Grotere insulinesecretie kan dan op zijn beurt insuline-gemedieerde afzetting van geconsumeerde energie promoten onder de vorm van vetweefsel, welke leidt tot het ontwikkelen van een grotere graad van spierinsulineresistentie. Verdere hyperinsulinemie zou dan deze vicieuze cirkel van vetopstapeling en stoornissen in insulinedynamiek bestendigen (Han et al., 2008).

In de 'EarlyBird Diabetes Study' werd bevonden dat maternale glucoseconcentraties na vasten in het derde trimester positief geassocieerd zijn met geboortegewicht, maar niet geassocieerd zijn met gewicht of insulineresistentie bij kinderen van acht jaar. Verder is geboortegewicht niet gerelateerd aan insulineresistentie op de leeftijd van acht jaar. Er werd geen relatie gevonden tussen gewichtsverandering in de eerste levensweken en gewicht, vetpercentage of insulineresistentie op de leeftijd van acht jaar. Een langere borstvoedingsduur werd enkel voor jongens zwak invers gecorreleerd met percentage lichaamsvet. Huidig gewicht werd gecorreleerd met insulineresistentie op de leeftijd van acht jaar. Voor deze kinderen zijn noch intra-uteriene omgeving, noch vroege postnatale groei voorspellers van insulineresistentie. Insulineresistentie werd het best voorspeld door huidig gewicht. Er werd geen bewijs gevonden dat predictieve adaptieve responsen bij de foetus of het kind een invloed hebben op gewicht of insulineresistentie later in de kindertijd (Jeffery et al., 2006).

5.5.2 Obesitas en puberteit

Obesitas bij meisjes is geassocieerd met een vroege start van puberteit en vroege menarche. Puberteit doet zich vroeger voor bij meisjes dan in het verleden, dit is waarschijnlijk direct of indirect gerelateerd aan de stijging in lichaamsgewicht van de populatie. Het effect van obesitas op de puberale ontwikkeling van jongens is meer variabel en obesitas kan leiden tot zowel vroege als late puberteit. Puberale gynecomastia is een veelvoorkomend probleem bij obese jongens (Slyper, 1998).

Daarnaast kan vroege adolescentie gezien worden als een risicofactor voor gewichtstoename, dit is te wijten aan van nature voorkomende metabole veranderingen samen met toenemende gedragsrisicofactoren. Een van de eerste potentiële gezondheidseffecten van abnormale gewichtstoename gedurende deze periode is vroege puberteit, meestal gemanifesteerd als thelarche. De obesitasepidemie is duidelijk betrokken bij de nationale trend naar vroegere thelarche, alhoewel data minder sterk zijn in relatie tot menarche. Leptine activatie van de HPA-as gecombineerd met insulineresistentie en verhoogde adipositas kan resulteren in hogere oestrogenconcentraties, die gelinkt zijn aan borstontwikkeling. De interactie tussen

oestrogeen, insuline en leptine gedurende de puberteit wordt weergegeven in bijlage 14. Jonge adolescenten ervaren ook een sterke daling in hun fysieke activiteitsniveau, verslechterde voedingsgewoonten en andere belangrijke psychosociale risicofactoren die kunnen bijdragen tot obesitas en oestrogeenafhankelijke ziekten (zoals polycysteus-ovariumsyndroom en borstkanker) in het latere leven (Jasik & Lustig, 2008).

ONDERZOEK

In wat volgt worden de probleem- en doelstelling (punt 6), onderzoeksmethode (punt 7) en resultaten (punt 8) omschreven. Tot slot worden de bevindingen bediscussieerd (punt 9).

6 PROBLEEM- EN DOELSTELLING

Vanuit het oogpunt van een preventieve aanpak van obesitas is het belangrijk om de determinanten die inwerken op het ontwikkelen van obesitas in kaart te brengen. Dit kan aanschouwd worden als doelstelling *van* het onderzoek. De doelstelling *in* het onderzoek omvat het nagaan van het effect van early life programming op energie homeostase bij kinderen en adolescenten.

De algemene probleemstelling van het onderzoek:

Wat is het effect van early life programming op energie homeostase bij kinderen en adolescenten?

Deze kan onderverdeeld worden in specifieke deelaspecten:

- *Welke relatie bestaat er tussen de zwangerschapsduur en energie homeostase bij kinderen en adolescenten?*
- *Welke relatie bestaat er tussen geboortegewicht en –lengte en energie homeostase (en lichaamssamenstelling) bij kinderen en adolescenten?*
- *Welke relatie bestaat er tussen borstvoeding en borstvoedingsduur en energie homeostase bij kinderen en adolescenten?*

7 ONDERZOEKSMETHODE

7.1 Steekproef

Om praktische redenen werd gekozen enkel te werken met de HELENA database. HELENA is de afkorting van HEalthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence.

De HELENA studie is een multicentrische studie die uit verschillende luiken bestaat en een cross-sectionele studie, een crossover onderzoek en pilootgemeenschapsinterventie omvat. De doelstelling van deze studie is data verzamelen betreffende voedings- en nutriënteninname, nutriëntenkennis, attitudes met betrekking tot eten, voedingskeuzes en -voorkeuren, prevalentie van obesitas, lichaamssamenstelling, plasmalipiden (dyslipidemie), metabool profiel (insulineresistentie), vitaminen- en mineralenstatus, immunologische merkers gerelateerd aan nutritionele status (zoals subklinische ondervoeding), fysieke activiteit, activiteitspatronen en variaties van de nucleotide sequentie in geselecteerde genen. Dit om een representatief staal van de Europese adolescenten te bekomen. Een random cluster steekproef van 3000 adolescenten (van een selectie van klassen van alle scholen) werd gestratificeerd voor geografische locatie, leeftijd en SES. De steekproefgrootte werd berekend met een betrouwbaarheidsinterval van 95% en ongeveer 0,3 foutmarge in het ergste geval voor de parameter BMI. De finale database omvat 3528 adolescenten, waarvan 1683 jongens en 1845 meisjes tussen 12,50 en 17,42 jaar. De tien deelnemende landen betreffen: België, Duitsland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Italië, Oostenrijk, Spanje, Verenigd Koninkrijk en Zweden (HELENA, 2010; Moreno et al., 2008)

7.2 **Onderzoeksvariabelen**

Vooraleer te starten met de analyses worden eerst de frequenties van de variabelen gecontroleerd op extreme waarden, dit gebeurt aan de hand van minimum- en maximumwaarden per variabele. Vervolgens wordt de normaliteit van de kwantitatieve variabelen nagegaan aan de hand van een histogram en de waarden van scheefheid, kurtosis, rekenkundig gemiddelde, mediaan en modus. Bijlagen 15 en 16 geven een overzicht van deze waarden en histogrammen.

7.2.1 Frequenties

De leeftijd van de participerende adolescenten varieert tussen 12,50 en 17,42 jaar. Z-waarden voor BMI variëren tussen -5,55 en 3,94. Hier kan een minimumwaarde van -5,55 gezien worden als een extreem lage waarde, toch werd deze waarde behouden omdat er geen literatuur voorhanden is betreffende absolute minimum en maximumwaarden. Het lichaamsvetpercentage bedraagt minimum 4,95% en maximum 64,55%. De energie-inname varieert tussen 1414,84 en 5619,98 kcal/dag. De som van matige en intensieve activiteit varieert van 0 tot 2520,00 minuten/week. Dit laatste betekent 6 uur/dag, wat vrij veel is. Aangezien het hier zelfgerapporteerde waarden betreft, dient rekening gehouden te worden met mogelijke over- of onderschattingen van de werkelijke activiteiten voor bepaalde cases. Fitheid gemeten via VO₂max estimated by Ruiz's equation varieert tussen 27,57 en 65,65 ml/kg/min en fitheid gemeten via VO₂max estimated by Leger et al. varieert tussen 23,28 en 75,92 ml/kg/min. Leptineconcentraties variëren tussen 0,18 en 196,97 ng/ml. Een leptineconcentratie van 169,7 ng/ml lijkt extreem hoog, wegens gebrek aan literatuur betreffende absolute minimum- of maximumwaarden wordt deze waarde toch mee opgenomen in de analyses. De minimum insulineconcentratie bedraagt 1,99 µIU/ml en de maximumconcentratie bedraagt 90,60 µIU/ml. Insulineconcentraties waarbij extreme waarden vervangen werden door het gemiddelde variëren tussen 1,99 en 51,30 µIU/ml. Geboortegewicht varieerde tussen 0,83 en 5,64 kg. Geboortelengte bedroeg minimaal 27 en maximaal 60 cm. De leeftijd waarop de eerste menstruatie zich voordeed (start menses) varieert tussen 7 en 16 jaar. Zeven jaar werd bij het lopen van de analyses behouden, het gaat hier om een Spaans meisje van 15,5 jaar die op het moment van onderzoek Tanner stadium 5 heeft, dit is zeldzaam maar mogelijk.

7.2.2 Distributies

Leeftijd en fitheid gemeten via VO₂max estimated by Leger et al. zijn normaal verdeelde variabelen, want de histogrammen vertonen een klokvormige en symmetrische curve, scheefheid en kurtosis bedragen minder dan één en gemiddelde,

mediaan en modus zijn ongeveer gelijk aan elkaar. Bij z-waarden voor BMI en lichaamsvetpercentage bedragen scheefheid en kurtosis minder dan één, maar gemiddelde, mediaan en modus zijn niet gelijk aan elkaar. Afgaande op de histogrammen worden beide variabelen beschouwd als normaal verdeeld. Energie-inname vertoont een scheefheid en kurtosis groter dan één; gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Ook het histogram toont aan dat deze variabele niet normaal verdeeld is. De som van matige en intensieve fysieke activiteit vertoont een scheefheid kleiner dan één; een kurtosis groter dan één; gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Het histogram toont aan dat deze variabele niet normaal verdeeld is. Fitheid via VO₂max estimated by Ruiz's equation vertoont een scheefheid kleiner dan één, een kurtosis groter dan één en gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Afgaande op het histogram wordt de variabele als niet normaal verdeeld beschouwd. Leptine vertoont een scheefheid en kurtosis groter dan één en gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Ook toont het histogram aan dat deze variabele niet normaal verdeeld is. Insuline en insulineconcentraties met extreme waarden vervangen door het gemiddelde vertonen eveneens waarden groter dan één voor scheefheid en kurtosis, maar de waarden van gemiddelde, mediaan en modus liggen dicht bij elkaar. Afgaande op het histogram worden deze als niet normaal verdeeld beschouwd. Geboortegewicht vertoont een scheefheid kleiner dan één en een kurtosis groter dan één, maar gemiddelde, mediaan en modus zijn ongeveer gelijk. Terug afgaande op het histogram wordt de variabele als niet normaal verdeeld beschouwd. Geboortelengte vertoont een scheefheid en kurtosis groter dan één, maar gemiddelde, mediaan en modus zijn ongeveer gelijk. Afgaande op het histogram wordt de variabele als niet normaal verdeeld beschouwd. De leeftijd waarop de eerste mens zich voordeed is een normaal verdeelde variabele, want het histogram vertoont een klokvormige en symmetrische curve, scheefheid en kurtosis bedragen minder dan één en gemiddelde, mediaan en modus zijn ongeveer gelijk aan elkaar.

7.2.3 Distributies opgesplitst voor geslacht

Z-waarden voor BMI vertoont bij zowel jongens als meisjes een scheefheid en kurtosis minder dan één; gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Afgaande op de

histogrammen is deze variabele normaal verdeeld voor beide geslachten. Lichaamsvetpercentage vertoont bij jongens een scheefheid en kurtosis groter dan één, eveneens verschillen gemiddelde, mediaan en modus. Ook het histogram toont aan dat deze variabele niet normaal verdeeld is. Bij meisjes vertoont deze variabele een scheefheid en kurtosis minder dan één, maar gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Afgaande op het histogram is deze variabele normaal verdeeld. Energie-inname vertoont bij jongens een scheefheid en kurtosis minder dan één; gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Afgaande op het histogram is deze variabele normaal verdeeld. Bij meisjes vertoont deze variabele een scheefheid en kurtosis groter dan één; gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Afgaande op het histogram is deze variabele niet normaal verdeeld. De som van matige en intensieve fysieke activiteit vertoont bij jongens een scheefheid en kurtosis groter dan één; gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Afgaande op het histogram is deze variabele niet normaal verdeeld. Bij meisjes vertoont deze variabele een scheefheid groter dan één en kurtosis minder dan één, gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Afgaande op het histogram is deze variabele niet normaal verdeeld. Fitheid gemeten via VO₂max estimated by Leger et al. is normaal verdeeld bij zowel jongens als meisjes, want de histogrammen vertonen een klokvormige en symmetrische curve, scheefheid en kurtosis bedragen minder dan één en gemiddelde, mediaan en modus zijn ongeveer gelijk aan elkaar. Bij jongens vertoont fitheid via VO₂max estimated by Ruiz's equation een scheefheid en kurtosis kleiner dan één en gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Afgaande op het histogram wordt de variabele als niet normaal verdeeld beschouwd. Bij meisjes vertoont fitheid via VO₂max estimated by Ruiz's equation een scheefheid groter dan één, een kurtosis kleiner dan één en gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Afgaande op het histogram wordt de variabele als niet normaal verdeeld beschouwd. Leptine, insuline en insulineconcentraties met extreme waarden vervangen door het gemiddelde vertonen bij zowel jongens als meisjes een scheefheid en kurtosis groter dan één; gemiddelde, mediaan en modus verschillen. Ook de histogrammen tonen aan dat deze variabelen voor beide geslachten niet normaal verdeeld zijn. Geboortegewicht vertoont bij jongens en meisjes een scheefheid minder dan één en een kurtosis groter dan één; gemiddelde, mediaan en modus zijn ongeveer gelijk aan elkaar. Afgaande op het histogram is deze variabele voor beide geslachten niet normaal verdeeld. Geboortelengte vertoont bij

jongens en meisjes een scheefheid en kurtosis groter dan één; gemiddelde, mediaan en modus zijn ongeveer gelijk aan elkaar. Afgaande op het histogram is deze variabele voor beide geslachten niet normaal verdeeld.

7.3 Materiaal en meetinstrumenten

De HELENA studie werd goedgekeurd door de ethische comités van elke betrokken stad en werd uitgevoerd volgens ethische richtlijnen van de ‘Declaration of Helsinki 1961’ (revision of Edinburgh 200). Neergeschreven informed consent werd bekomen van de ouders en de adolescenten zelf. Participanten werden omschreven aan de hand van persoonlijke data en anamnese via vragenlijsten. SES werd geëvalueerd via vragenlijst en gedefinieerd door maternele en paternele educatiestatus. Via ‘Family Affluence Scale’ (FAS) werd de SES ingedeeld aan de hand van aantal wagens, eigen slaapkamer, aantal computers en internet in het gezin. De educatiestatus van de ouders werd onderverdeeld in lagere school, lager secundair, hoger secundair en hogeschool of universiteitsdiploma (Moreno et al., 2008; Wardle, Robb & Johnson, 2002).

Harmonisatie en standaardisatie van antropometrische metingen, gebruikt om lichaamssamenstelling na te gaan, werden strikt gecontroleerd. Participanten waren blootsvoets en hadden ondergoed aan. Gewicht werd gemeten met een elektronische weegschaal (type SECA 861; meetbereik: 0,05–130 kg; precisie: 0,05 kg) en lengte werd gemeten in een Frankfurt plane met een telescopisch hoogtemeetinstrument (Type SECA 225; meetbereik: 60–200 cm; precisie: 1 mm). BMI werd berekend door lichaamsgewicht (kg) te delen door lengte in het kwadraat (m^2). Z-waarden voor BMI werden berekend via LMS growth, met name de methode van Tim Cole (zie ook punt 2). Verscheidene methoden kunnen gebruikt worden om lichaamssamenstelling bij adolescenten te meten. De meest adequate voor epidemiologische studies met een groot aantal participanten zijn antropometrie en bioelektrische impedantie analyse (BIA). Ook werd dual energy X-ray absorptiometry (DXA, een zeer accurate techniek om abdominale adipositas na te gaan) en Bod-Pod technologie gebruikt bij een subgroep van adolescenten. Dit om een nieuwe vergelijking/formule voor de beoordeling van

lichaamsvetpercentage bij adolescenten te ontwikkelen. Huidplooidikte (biceps, triceps, subscapulaire, supra-iliacaal, dij en kuit) werd drievoudig gemeten aan de linkerkant van het lichaam met een Holtain Caliper (meetbereik: 0–40 mm; precisie: 0,2 mm). Lichaamsvetpercentage werd berekend via de formule van Slaughter en vetvrije massa werd afgeleid door vetmassa af te trekken van het totaal lichaamsgewicht. Bij het berekenen van lichaamsvetpercentage werd rekening gehouden met Tanner stadium. Identificatie van puberale status (seksuele maturatie stadia I-V) werd geëvalueerd door een arts aan de hand van het protocol van Tanner en Whitehouse protocol. Deze standaard stadia omschrijven borst- en schaamhaarontwikkeling bij meisjes en genitale en schaamhaarontwikkeling bij jongens. Het eerste stadium komt overeen met een prepubertale status en stadia V wijst op een complete maturatie. Biochemische bloedparameters die een risico vormen voor verdere voedingsgerelateerde stoornissen zoals lipidenprofiel, insuline en leptine werden getest via specifieke technieken (Artero, et al., 2010; Labayen, I. et al., 2009; Vicente-Rodriguez et al., 2007).

Voedingsinname werd bekomen via een gevalideerde 24-uur recall vragenlijst, dit volgens de aanbevelingen van de European Food Consumption Survey Method (EFCOSUM) (Vicente-Rodriguez et al., 2007). Via Multiple Source Method (MSM) werd gebruikelijke inname van voeding geschat. De sterkte van deze statistische methode is het vermogen om voedingsinnamegegevens te combineren met ondersteunende data van Food Frequency Questionnaires (FFQ) of voedselvoorkeur vragenlijsten en andere externe bronnen. Deze informatie wordt gebruikt om de proportie habituele en niet-habituele consumenten te onderscheiden. De voedingsinname wordt geschat via drie stappen. Ten eerste wordt de waarschijnlijkheid voor het eten van bepaalde voedingsmiddelen op een lukrake dag geschat voor elk individu. Ten tweede wordt de gebruikelijke voedselinname op een consumptiedag geschat. De resultaten van stap één en twee worden finaal vermenigvuldigd met elkaar om de gebruikelijke dagelijkse inname voor elk individu te schatten (Haubrock, Hartigg, Souverein & Boeing, 2010; MSM, 2010). Om data omtrent energie-inname te evalueren (op onderrapportage) werden Goldberg cut-off limietwaarden gebruikt. Resultaten onder deze limiet moeten herkend worden als incompatibel met lange termijn behoud van energiebalans en dus overleven (Goldberg et al., 1991).

Een ontwerpprotocol voor het beoordelen van fysieke activiteit werd ontwikkeld op basis van bestaande methoden zoals de Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) vragenlijst en de International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Fysieke activiteit werd ook objectief nagegaan via accelerometrie (Actigraph MTI). Zes testen uit de EUROFIT testbatterij werden gebruikt om fysieke fitheid na te gaan, deze werden gevalideerd en gestandaardiseerd door the European Council (Vicente-Rodriguez et al., 2007).

Een vragenlijst voor de ouders (parental questionnaire of PQ) werd ontwikkeld om informatie te verzamelen over geboortegewicht en geboortelengte van de adolescent, zwangerschapsduur en (exclusieve) borstvoedingsduur. Deze vragenlijst werd samen met een brief met informatie omtrent de studie en consent formulier verzonden naar de ouders en opgehaald op school op de eerste dag van de onderzoeken. Indien informatie ontbrak werden de lokale onderzoekers geadviseerd de vragenlijst nogmaals te verzenden om zo de informatie te bekomen. Ouders werden bevraagd over de niet-exclusieve en exclusieve duur van borstvoeding. Deze laatste werd gedefinieerd als een voedingspatroon exclusief gebaseerd op moedermelk zonder complementaire voeding noch vloeibaar, noch vast (Artero, et al., 2010).

7.4 Statistische analyses

Interpretatie en werkwijze

Bij het interpreteren van de resultaten zal een p-waarde van minder dan 0,05 als statistisch significant aanschouwt worden. Indien de significantie minder dan 0,001 bedraagt zal dit specifiek vermeld worden. Eveneens zal vermeld worden indien de p-waarde tussen 0,05 en 0,10 bedraagt, dat er een randsignificantie (trend tot significantie) is. Deze randsignificantie wordt bij het verder interpreteren als niet significant aanschouwt.

De epidemiologische analyses worden eerst opgesplitst voor geslacht, indien de resultaten niet verschillen per geslacht wordt de analyse nogmaals uitgevoerd zonder opsplitsing. Bij het uitvoeren van correlaties wordt altijd tweezijdig getoetst. Verder wordt ook nagegaan of relevante variabelen een versturende invloed hebben op correlatieve verbanden, dit via partiële correlatie voor normaal verdeelde variabelen en bij niet normaal verdeelde variabelen wordt eerst een logtransformatie uitgevoerd. Controle voor SES gebeurt telkens aan de hand van FAS en het educatieniveau van moeder en vader. Lichaamssamenstelling en fysieke fitheid zijn sterk verbonden met elkaar en wanneer mogelijk worden deze best samen geanalyseerd in relatie tot gezondheidsstatus (Artero, et al., 2010).

Bij logistische regressie worden enkele variabelen als dummy gecodeerd. Bij het uitvoeren van de analyses wordt telkens “first” als referentiecategorie gekozen, dit betekent dat de groep die als 0 gecodeerd werd de referentiecategorie is. Bij een $\text{Exp}(B)$ kleiner dan één wordt gekozen de analyse opnieuw uit te voeren met “last” als referentiecategorie, hierbij fungeert de groep die als 1 gecodeerd werd als referentiecategorie.

Dummy codering

BMI is ingedeeld in vier categorieën, daarom moeten drie dummy variabelen aangemaakt worden. Een optimale BMI wordt de referentiecategorie. Verder worden dummy variabelen voor een te lage BMI, overgewicht en obesitas aangemaakt (zie tabel 1).

Tabel 1: Dummy codering BMI

| | DummyLageBMI | DummyOG | DummyOB |
|---------------------------------------|--------------|---------|---------|
| Te lage BMI | 1 | 0 | 0 |
| Optimale BMI (referentiecategorie) | 0 | 0 | 0 |
| Overgewicht | 0 | 1 | 0 |
| Obesitas | 0 | 0 | 1 |

Zwangerschapsduur is in drie categorieën onderverdeeld, dus moeten er twee dummy variabelen aangemaakt worden. Een zwangerschapsduur van 35-40 weken wordt de referentiecategorie. Verder worden dummy variabelen voor een zwangerschapsduur van <35 weken en >40 weken aangemaakt (zie tabel 2).

Tabel 2: Dummy codering zwangerschapsduur

| | Dummy35 | Dummy40 |
|--------------------------------------|---------|---------|
| <35 weken | 1 | 0 |
| 35-40 weken (referentiecategorie) | 0 | 0 |
| >40 weken | 0 | 1 |

Het dummy coderen van geboortegewicht gebeurt op basis van de mediaan, deze bedraagt 3,35. Alles onder de mediaan wordt 0 (groep met laag geboortegewicht), alles boven de mediaan wordt 1 (groep met hoog geboortegewicht). De mediaan zelf wordt 1 (want het cumulatieve percentage van de mediaanwaarde bedraagt 51,2%).

Het dummy coderen van geboortelengte gebeurt op basis van de mediaan, deze bedraagt 50,50. Alles onder de mediaan wordt 0 (groep met kleine geboortelengte), alles boven de mediaan wordt 1 (groep met grote geboortelengte). De mediaan zelf wordt 1 (want het cumulatieve percentage van de mediaanwaarde bedraagt 50,7%).

Bij exclusieve borstvoeding werd 0 gekozen voor adolescenten die nooit borstvoeding kregen en 1 voor adolescenten die wel borstvoeding kregen.

Exclusieve borstvoedingsduur is in vier categorieën onderverdeeld, dus moeten er drie dummy variabelen aangemaakt worden. Nooit borstvoeding gekregen hebben wordt de referentiecategorie. Verder worden dummy variabelen voor een exclusieve borstvoedingsduur van <3 maanden, 3-5 maanden en ≥ 6 maanden aangemaakt (tabel 3).

Tabel 3: Dummy codering exclusieve borstvoedingsduur

| | Dummy3 | Dummy3a5 | Dummy6 |
|--------------------------------|--------|----------|--------|
| Nooit (referentiecategorie) | 0 | 0 | 0 |
| <3 maanden | 1 | 0 | 0 |
| 3-5 maanden | 0 | 1 | 0 |
| ≥6 maanden | 0 | 0 | 1 |

Het dummy coderen van menarche gebeurt op basis van de mediaan, deze bedraagt 13,00. Alles onder de mediaan wordt 0 (groep met vroege menarche), alles boven de mediaan wordt 1 (groep met late menarche). De mediaan zelf wordt 1 (want het cumulatieve percentage van de mediaanwaarde bedraagt 82,0%).

Het dummy coderen van Tanner stadium gebeurt op basis van de mediaan, deze bedraagt 4,00. Alles onder de mediaan wordt 0 (prepuberale groep), alles boven de mediaan wordt 1 (mature groep). De mediaan zelf wordt 1 (want het cumulatieve percentage van de mediaanwaarde bedraagt 70,7%).

Aangezien educatieniveau ingedeeld is in vier categorieën, moeten drie dummy variabelen aangemaakt worden. Een hogeschool of universiteitsdiploma wordt de referentiecategorie. Verder worden dummy variabelen voor lagere school, lager secundair, hoger secundair onderwijs aangemaakt (zie tabel 4).

Tabel 4: Dummy codering educatieniveau

| | DummyLager | DummyLS | DummyHS |
|--|------------|---------|---------|
| Lagere school | 1 | 0 | 0 |
| Lager secundair | 0 | 1 | 0 |
| Hoger secundair | 0 | 0 | 1 |
| Hogeschool of universiteit (referentiecategorie) | 0 | 0 | 0 |

Het dummy coderen van FAS ingedeeld in drie categorieën (met name slaapkamer, auto en pc), gebeurt op basis van de mediaan, deze bedraagt 4. Alles onder de mediaan wordt 0 (groep met lage score), alles boven de mediaan wordt 1 (groep met hoge score). De mediaan zelf wordt 1 (want het cumulatieve percentage van de mediaanwaarde bedraagt 68,7%).

Het dummy coderen van FAS ingedeeld in vier categorieën (met name slaapkamer, auto, pc en internet), gebeurt op basis van de mediaan, deze bedraagt 5. Alles onder de mediaan wordt 0 (groep met lage score), alles boven de mediaan wordt 1 (groep met hoge score). De mediaan zelf wordt 1 (want het cumulatieve percentage van de mediaanwaarde bedraagt 70,1%).

Het dummy coderen van leeftijd gebeurt op basis van de mediaan, deze bedraagt 14,67. Alles onder de mediaan wordt 0 (groep met jonge leeftijd), alles boven de mediaan wordt 1 (groep met oudere leeftijd). De mediaan zelf wordt 1 (want het cumulatieve percentage van de mediaanwaarde bedraagt 50,5%).

Tot slot werd bij het dummy coderen van geslacht 0 gekozen voor jongens en 1 voor meisjes.

8 RESULTATEN

Een overzicht van de resultaten van volgende analyses is terug te vinden in bijlagen 17 (T-testen) en 18 (logistische regressie analyses).

8.1 Beschrijving van de populatie

Via independent samples T-test werd een verschil in z-waarden voor BMI gevonden tussen jongens en meisjes. Meisjes vertonen een gemiddelde z-waarde van 0,63 (SD: 1,17) en jongens vertonen een gemiddelde z-waarde van 0,38 (SD: 1,07). Eveneens

werd een verschil gevonden in lichaamsvetpercentage bij jongens en meisjes. Jongens vertonen een gemiddeld vetpercentage van 20,40% (SD: 10,72) en meisjes vertonen een gemiddeld vetpercentage van 26,19% (SD: 6,97). Verder werd aan de hand van een Kruskal Wallis test gevonden dat de energie-inname significant ($p < 0,001$; Chi-square=584,85) verschilt tussen jongens en meisjes. Via compare means werd gevonden dat de gemiddelde energie-inname bij jongens 2853,76 kcal/dag (SD: 629,87) bedraagt en bij meisjes 2208,10 kcal/dag (SD: 413,42). De mediaan bedraagt 2731,95 kcal/dag bij jongens en 2128,36 kcal/dag bij meisjes. Ook is er een significant ($p < 0,001$; Chi-square=71,16) verschil bij jongens en meisjes in de som van het aantal minuten matige en intensieve fysieke activiteit per week. Het gemiddeld aantal minuten matige en intensieve fysieke activiteit (berekent via compare means) bedraagt bij jongens 819,38 minuten/week (SD: 614,78) en bij meisjes 640,39 minuten/week (SD: 533,76). De mediaan bedraagt 675,00 minuten/week bij jongens en 490,00 minuten/week bij meisjes. Verder werd via een independent samples T-test een verschil gevonden in fitheid gemeten via VO₂max estimated by Leger et al. tussen jongens en meisjes. Jongens vertonen een gemiddelde VO₂max van 44,47 ml/kg/min (SD: 7,47) en meisjes vertonen een gemiddelde VO₂max van 37,47 ml/kg/min (SD: 5,61).

Aan de hand van een Kruskal Wallis test werd vastgesteld dat de leptineconcentraties per BMI categorie significant ($p < 0,001$; Chi-square=151,33) verschillen. Via compare means werd gevonden dat de gemiddelde leptineconcentratie 7,81 ng/ml (SD: 7,90) bedraagt bij een te lage BMI; 15,65 ng/ml (SD: 16,74) bij een optimale BMI; 30,73 ng/ml (SD: 28,46) bij overgewicht en 56,96 ng/ml (SD: 29,88) bij obesitas. De mediaan bedraagt 5,59 ng/ml bij een te lage BMI; 9,48 ng/ml bij een optimale BMI; 22,45 ng/ml bij overgewicht en 56,40 ng/ml bij obesitas. Eveneens werd gevonden dat de insulineconcentraties in de BMI categorieën significant ($p < 0,001$; Chi-square=124,56) verschillen. De gemiddelde insulineconcentratie bedraagt 7,25 μ U/ml (SD: 3,22) bij een te lage BMI; 9,41 μ U/ml (SD: 6,25) bij een optimale BMI; 12,19 μ U/ml (SD: 8,41) bij overgewicht en 19,58 μ U/ml (SD: 15,89) bij obesitas. De mediaan bedraagt 6,81 μ U/ml bij een te lage BMI; 8,14 μ U/ml bij een optimale BMI; 11,20 μ U/ml bij overgewicht en 14,80 μ U/ml bij obesitas. Bij insulineconcentraties waarbij extreme waarden vervangen werden door het gemiddelde zijn gelijkaardige verschillen terug te

vinden. Verder is er geen significant verschil in energie-inname ($p=0,59$; Chi-square=1,91) en aantal minuten matige en intensieve fysieke activiteit ($p=0,14$; Chi-square=4,44) naargelang BMI. Via een one-way ANOVA werd een significant ($p<0,001$) verschil in start van menses gevonden naargelang BMI. Via een post-hoc test (Tukey HSD) kan besloten worden dat enerzijds adolescenten met een te lage BMI (Gem. start menses: 13,09 jaar; SD: 1,12) significant verschillen met anderzijds adolescenten met een optimale BMI (Gem. start menses: 12,52 jaar; SD: 1,22), adolescenten met overgewicht (Gem. start menses: 11,98 jaar; SD: 1,18) en adolescenten met obesitas (Gem. start menses: 12,10 jaar; SD: 1,29). Eveneens is er een significant verschil tussen adolescenten met een optimale BMI en adolescenten met overgewicht en obesitas.

Via een one-way ANOVA wordt vastgesteld dat er geen significant ($p=0,21$) verschil is in z-waarden voor BMI voor exclusieve borstvoeding(sduur). Wel werd een significant ($p=0,004$) verschil in lichaamsvetpercentage gevonden naargelang exclusieve borstvoeding(sduur). Via een post-hoc test (Tukey HSD) kan besloten worden dat de adolescenten die nooit borstvoeding kregen (Gem. lichaamsvetpercentage: 24,58; SD: 9,88) significant verschillen met adolescenten die drie tot vijf maanden exclusief borstvoeding kregen (Gem. lichaamsvetpercentage: 23,09; SD: 9,15). Eveneens is er een significant verschil tussen individuen die nooit borstvoeding kregen (Gem. lichaamsvetpercentage: 24,58; SD: 9,88) en individuen die zes maand of langer exclusief borstvoeding kregen (Gem. lichaamsvetpercentage: 22,69; SD: 8,63). Via een Kruskal Wallis test werd geen significant verschil gevonden in zowel insulineconcentraties ($p=0,51$; Chi-square=2,33) als insulineconcentraties waarbij extreme waarden vervangen werden door het gemiddelde ($p=0,48$; Chi-square=2,48) naargelang exclusieve borstvoeding(sduur). Ook is er geen significant ($p=0,37$; Chi-square=3,14) verschil in leptineconcentraties naargelang exclusieve borstvoeding(sduur). Wel werd een significant ($p<0,001$; Chi-square=38,73) verschil in geboortegewicht naargelang exclusieve borstvoeding(sduur) gevonden. Het gemiddelde geboortegewicht bedraagt 3,20 kg (SD: 0,65) bij individuen die nooit borstvoeding kregen; 3,31 kg (SD: 0,54) bij een exclusieve borstvoedingsduur van minder dan drie maanden; 3,40 kg (SD: 0,52) bij een exclusieve borstvoedingsduur van drie tot vijf

maanden en 3,41 kg (SD: 0,51) bij een exclusieve borstvoedingsduur van zes maanden of langer. De mediaan bedraagt 3,25 kg bij individuen die nooit borstvoeding kregen; 3,31 kg bij een exclusieve borstvoedingsduur van minder dan drie maanden; 3,40 kg bij een exclusieve borstvoedingsduur van drie tot vijf maanden en 3,40 kg bij een exclusieve borstvoedingsduur van zes maanden of langer. Daarnaast werd een significant ($p < 0,001$; Chi-square=30,24) verschil in geboortelengte naargelang exclusieve borstvoeding(sduur) gevonden. De gemiddelde geboortelengte bedraagt 49,83 cm (SD: 3,38) bij individuen die nooit borstvoeding kregen; 50,45 cm (SD: 2,89) bij een exclusieve borstvoedingsduur van minder dan drie maanden; 50,83 cm (SD: 2,67) bij een exclusieve borstvoedingsduur van drie tot vijf maanden en 50,77 cm (SD: 3,53) bij een exclusieve borstvoedingsduur van zes maanden of langer. De mediaan bedraagt 50,00 cm bij individuen die nooit borstvoeding; 50,00 cm bij individuen die minder dan drie maanden exclusief borstvoeding kregen; 51,00 cm bij individuen die drie tot vijf maanden exclusief borstvoeding kregen en 51,00 cm bij individuen die zes maanden of langer exclusief borstvoeding kregen. Via independent samples T-test werd geen verschil in start van menses gevonden tussen adolescenten die als baby borstvoeding kregen en zij die flesvoeding kregen.

Voor niet-exclusieve borstvoedingsduur werden gelijkaardige resultaten gevonden, behalve voor z-waarden voor BMI. Via een Kruskal Wallis test werd vastgesteld dat de z-waarden voor BMI wel significant ($p = 0,01$; Chi-square=14,61) verschillen naargelang borstvoedingsduur. De gemiddelde z-waarde (berekent via compare means) bedraagt 0,51 (SD: 1,21) bij individuen die nooit borstvoeding kregen; 0,54 (SD: 1,12) bij een borstvoedingsduur van minder dan drie maanden; 0,54 (SD: 1,10) bij een borstvoedingsduur van drie tot vijf maanden en 0,35 (SD: 1,07) bij een borstvoedingsduur van zes maanden of langer. De mediaan bedraagt 0,47 bij individuen die nooit borstvoeding kregen; 0,54 bij een borstvoedingsduur van minder dan drie maanden; 0,50 bij een borstvoedingsduur van drie tot vijf maanden en 0,13 bij een borstvoedingsduur van zes maanden of langer.

Tot slot kan men besluiten via Kruskal Wallis dat er geen significant ($p = 0,54$; Chi-square=1,24) verschil is in z-waarden voor BMI naargelang zwangerschapsduur. Wel is

er een significant ($p < 0,001$; Chi-square=258,56) verschil in geboortegewicht naargelang zwangerschapsduur. Het gemiddelde geboortegewicht (berekent via compare means) bedraagt 2,49 kg (SD: 0,73) bij individuen die geboren zijn in minder dan 35 weken zwangerschapsduur; 3,29 kg (SD: 0,52) bij individuen die geboren zijn tussen 35 en 40 weken zwangerschapsduur en 3,52 kg (SD: 0,48) bij individuen die geboren op meer dan 40 weken zwangerschapsduur. De mediaan bedraagt 2,50 kg bij individuen die geboren zijn in minder dan 35 weken zwangerschapsduur; 3,30 kg bij individuen die geboren zijn tussen 35 en 40 weken zwangerschapsduur en 3,50 kg bij individuen die geboren op meer dan 40 weken zwangerschapsduur. Eveneens is er een significant ($p < 0,001$; Chi-square=169,94) verschil in geboortelengte naargelang zwangerschapsduur. De gemiddelde geboortelengte bedraagt 46,20 cm (SD: 5,90) bij individuen die geboren zijn in minder dan 35 weken zwangerschapsduur; 50,36 cm (SD: 2,76) bij individuen die geboren zijn tussen 35 en 40 weken zwangerschapsduur en 51,29 cm (SD: 2,32) bij individuen die geboren op meer dan 40 weken zwangerschapsduur. De mediaan bedraagt 47,00 cm bij individuen die geboren zijn in minder dan 35 weken zwangerschapsduur; 50,00 cm bij individuen die geboren zijn tussen 35 en 40 weken zwangerschapsduur en 51,00 cm bij individuen die geboren op meer dan 40 weken zwangerschapsduur.

8.2 Epidemiologische analyses

8.2.1 Leptine

Verband tussen leptine en BMI

Spearman's rho (r_s) bedraagt 0,37 en is significant ($p < 0,001$). Er kan dus besloten worden dat er een positieve correlatie is tussen leptineconcentratie en BMI (categorie). Hoe hoger de BMI, hoe hoger de leptineconcentratie en omgekeerd. Indien dezelfde analyse uitgevoerd wordt met z-waarden voor BMI, wordt een Spearman's rho van 0,42 bekomen, deze is significant ($p < 0,001$). Na controle voor leeftijd, geslacht en SES zijn deze correlaties nog steeds significant (partiële correlatiecoëfficiënt: $r_{\text{partieel}} = 0,50$ en $p < 0,001$; $r_{\text{partieel}} = 0,57$ en $p < 0,001$).

Verband tussen leptine en vetpercentage

Voor jongens wordt een significante ($p < 0,001$) r_s bekomen van 0,71. Bij meisjes wordt eveneens een significante ($p < 0,001$) r_s bekomen van 0,57. Er is dus een positieve correlatie tussen leptineconcentratie en vetpercentage bij meisjes en jongens, bij jongens is deze positieve correlatie het sterkst. Hoe hoger het vetpercentage, hoe hoger de leptineconcentratie en omgekeerd. Na controle voor leeftijd, SES en fysieke fitheid zijn deze correlaties nog steeds significant ($r_{\text{partieel}} = 0,62$ en $p < 0,001$; $r_{\text{partieel}} = 0,45$ en $p < 0,001$).

Verband tussen leptine en energie-inname

Hier wordt een significante ($p < 0,001$) Spearman's rho bekomen van -0,37. Dit wijst op een negatieve correlatie. Maar na controle voor leeftijd, geslacht en SES zijn deze correlaties niet meer significant ($r_{\text{partieel}} = 0,05$ en $p = 0,91$).

Verband tussen leptine en fysieke activiteit

Bij jongens bedraagt r_s -0,11, deze is significant ($p = 0,04$). Er is dus bij jongens een zwakke negatieve correlatie tussen leptine en fysieke activiteit. Hoe meer minuten fysieke activiteit per week, hoe lager de leptineconcentratie en omgekeerd. Na controle voor leeftijd en SES is deze correlatie nog steeds significant ($r_{\text{partieel}} = -0,15$ en $p = 0,01$). Bij meisjes is er echter geen verband tussen leptine en fysieke activiteit, r_s bedraagt -0,05 en is niet significant ($p = 0,28$).

8.2.2 Insuline

Aangezien de analyses met de variabele insulineconcentraties met extreme waarden vervangen door het gemiddelde gelijkaardig zijn aan de analyses met de variabele insuline, werd hier gekozen om de resultaten van laatstgenoemde te rapporteren.

Verband tussen insuline en BMI

Spearman's rho bedraagt 0,32 en is significant ($p < 0,001$). Dus kan besloten worden dat er een positieve correlatie is tussen insulineconcentratie en BMI (categorie). Hoe hoger de BMI, hoe hoger de insulineconcentratie en omgekeerd. Eveneens wordt dezelfde analyse uitgevoerd met z-waarden voor BMI, hierbij wordt een r_s van 0,34 bekomen, deze is significant ($p < 0,001$). Dus is er eveneens een positieve correlatie tussen insulineconcentraties en z-waarden voor BMI. Na controle voor leeftijd, geslacht en SES zijn deze correlaties nog steeds significant ($r_{\text{partieel}} = 0,34$ en $p < 0,001$; $r_{\text{partieel}} = 0,35$ en $p < 0,001$).

Verband tussen insuline en vetpercentage

Spearman's rho bedraagt 0,36 en is significant ($p < 0,001$). Dus is er een positieve correlatie tussen insuline en vetpercentage. Hoe hoger de insulineconcentratie, hoe hoger het vetpercentage en omgekeerd. Na controle voor leeftijd, geslacht, SES en fysieke fitheid is deze correlatie nog steeds significant ($r_{\text{partieel}} = 0,19$ en $p < 0,001$).

Verband tussen insuline en energie-inname

Hier wordt een significante ($p = 0,04$) Spearman's rho bekomen van -0,09. Dit wijst op een significante, maar zeer zwakke negatieve correlatie. Maar na controle voor leeftijd, geslacht en SES zijn deze correlaties niet meer significant ($r_{\text{partieel}} = 0,03$ en $p = 0,51$).

Verband tussen insuline en fysieke activiteit

Bij jongens bedraagt r_s 0,00, deze is niet significant ($p = 1,00$). Er is dus bij jongens geen verband tussen leptine en fysieke activiteit. Bij meisjes is er echter wel een zeer zwakke negatieve correlatie tussen leptine en fysieke activiteit, r_s bedraagt -0,09 en is significant ($p = 0,05$). Hoe meer fysieke activiteit, hoe lager de insulineconcentratie en omgekeerd. Na controle voor leeftijd en SES is deze correlatie nog steeds significant ($r_{\text{partieel}} = -0,13$ en $p = 0,01$).

8.2.3 Zwangerschapsduur

Zwangerschapsduur als predictor van BMI

In een eerste analyse (met dummyLageBMI) is zwangerschapsduur (waarbij de referentiecategorie vergeleken wordt met <35 weken) geen significante ($p=0,71$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,56-2,31). Eveneens is zwangerschapsduur waarbij vergeleken wordt tussen de referentiecategorie en >40 weken geen significante predictor ($p=0,92$; 95% C.I.=0,72-1,43).

In een tweede analyse (met dummyOG) is zwangerschapsduur (waarbij de referentiecategorie vergeleken wordt met <35 weken) geen significante ($p=0,22$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,85-2,08). Eveneens is zwangerschapsduur waarbij vergeleken wordt tussen de referentiecategorie en >40 weken geen significante predictor ($p=0,13$; 95% C.I.=0,72-1,43).

In een derde analyse (met dummyOB) is zwangerschapsduur (waarbij de referentiecategorie vergeleken wordt met <35 weken) geen significante ($p=0,15$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,13-1,36). Eveneens is zwangerschapsduur waarbij vergeleken wordt tussen de referentiecategorie en >40 weken geen significante predictor ($p=0,32$; 95% C.I.=0,84-1,70).

Verband tussen zwangerschapsduur en BMI

Bij z-waarden voor BMI bedraagt r_s -0,01, deze is niet significant ($p=0,88$). Er is dus geen verband tussen zwangerschapsduur en z-waarden voor BMI.

Verband tussen zwangerschapsduur en vetpercentage

Bij jongens bedraagt Spearman's rho 0,05, deze is niet significant ($p=0,10$). Er is dus geen verband tussen zwangerschapsduur en vetpercentage bij jongens. Dit is echter ook zo bij meisjes, waarbij Pearson correlatie 0,01 bedraagt en niet significant is ($p=0,86$).

Verband tussen zwangerschapsduur en energie-inname

Bij jongens wordt een niet significante ($p=0,43$) Pearson correlatie van 0,03 bekomen. Er is dus geen verband tussen zwangerschapsduur en energie-inname bij jongens. Bij meisjes is eveneens geen verband, Spearman's rho bedraagt -0,02 en is niet significant ($p=0,61$).

Verband tussen zwangerschapsduur en fysieke activiteit

Spearman's rho bedraagt -0,01, deze is niet significant ($p=0,95$). Er is dus geen verband tussen zwangerschapsduur en fysieke activiteit.

Verband tussen zwangerschapsduur en geboortegewicht

Spearman's rho bedraagt 0,25, deze is significant ($p<0,001$). Er is dus een positieve correlatie tussen zwangerschapsduur en geboortegewicht. Hoe langer de zwangerschapsduur, hoe hoger het geboortegewicht en omgekeerd. Na controle voor leeftijd, geslacht en SES is deze correlatie nog steeds significant ($r_{\text{partieel}}=0,23$ en $p<0,001$).

Verband tussen zwangerschapsduur en geboortelengte

Spearman's rho bedraagt 0,23, deze is significant ($p<0,001$). Er is dus een positieve correlatie tussen zwangerschapsduur en geboortelengte. Hoe langer de zwangerschapsduur, hoe groter de geboortelengte en omgekeerd. Na controle voor leeftijd, geslacht en SES is deze correlatie nog steeds significant ($r_{\text{partieel}}=0,24$ en $p<0,001$).

Verband tussen zwangerschapsduur en leptine

Er wordt een significante ($p=0,05$) r_s bekomen van -0,07. Er is dus een zeer zwakke negatieve correlatie tussen zwangerschapsduur en leptineconcentratie. Maar na controle

voor leeftijd, geslacht en SES is deze correlatie niet meer significant ($r_{\text{partieel}}=0,04$ en $p=0,23$). Er is dus geen correlatie tussen zwangerschapsduur en leptineconcentratie na controle voor leeftijd, geslacht en SES.

Verband tussen zwangerschapsduur en insuline

Bij jongens wordt een r_s van 0,11 bekomen, deze is significant ($p=0,04$). Dit wijst op een zwakke positieve correlatie bij jongens. Maar na controle voor leeftijd en SES is deze correlatie randsignificant ($r_{\text{partieel}}=0,09$ en $p=0,09$). Strikt gezien is er dus geen correlatie. Bij meisjes is er geen verband tussen zwangerschapsduur en leptineconcentraties, r_s bedraagt -0,05 en is niet significant ($p=0,91$).

8.2.4 Foetale groei

In volgende analyses worden geboortegewicht en geboortelengte gebruikt als maat van foetale groei.

8.2.4.1 Geboortegewicht

Geboortegewicht als predictor van BMI

In een eerste analyse (met dummyLageBMI) is geboortegewicht voor jongens een significante ($p=0,05$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,37-1,00). Omdat de odds ratio $\text{Exp}(B)$ 0,61 bedraagt wordt de analyse nogmaals toegepast met de laatste groep als referentiecategorie. Hierbij wordt een $\text{Exp}(B)$ bekomen van 1,65 ($p=0,05$; 95% C.I.=1,00-2,73). Dit betekent dat jongens met een laag geboortegewicht 1,65 maal minder kans hebben op een te lage BMI ten opzichte van jongens met een hoog geboortegewicht. De regressievergelijking voor jongens bedraagt: $\text{logit} = -3,141 + 0,502 \cdot \text{geboortegewicht}$. Voor meisjes is geboortegewicht echter geen significante ($p=0,94$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,66-1,46).

In een tweede analyse (met dummyOG) is geboortegewicht geen significante ($p=0,35$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,90-1,34).

In een derde analyse (met dummyOB) is geboortegewicht geen significante ($p=0,64$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,78-1,51).

Indien de eerste analyse nogmaals uitgevoerd wordt met SES en leeftijd als covariaten, wordt geboortegewicht voor jongens een randsignificante ($p=0,10$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,37-1,01). De covariaten zijn telkens niet significant.

Verband tussen geboortegewicht en BMI

Bij jongens bedraagt r_s 0,06, deze is significant ($p=0,04$). Er is dus een zeer zwakke positieve correlatie tussen geboortegewicht en BMI. Hoe hoger de BMI, hoe hoger het geboortegewicht en omgekeerd. Na controle voor leeftijd en SES is deze correlatie nog steeds significant ($r_{\text{partieel}}=0,06$ en $p=0,05$). Bij meisjes is er echter geen verband tussen geboortegewicht en BMI, r_s bedraagt 0,03 en is niet significant ($p=0,31$). Indien dezelfde analyse uitgevoerd wordt met z-waarden voor BMI, wordt bij jongens een r_s van 0,08 bekomen, deze is significant ($p=0,01$). Na controle voor leeftijd en SES is deze correlatie nog steeds significant ($r_{\text{partieel}}=0,08$ en $p=0,01$). Er is dus een zeer zwakke positieve correlatie tussen geboortegewicht en z-waarde voor BMI bij jongens. Bij meisjes is er echter geen verband tussen geboortegewicht en BMI, r_s bedraagt 0,04 en is niet significant ($p=0,12$).

Verband tussen geboortegewicht en vetpercentage

Bij jongens bedraagt r_s 0,06, deze is randsignificant ($p=0,06$). Strikt gezien is er dus geen significant verband tussen geboortegewicht en vetpercentage. Dit is eveneens zo bij meisjes, waarbij r_s 0,02 bedraagt en niet significant is ($p=0,68$).

Verband tussen geboortegewicht en energie-inname

Bij jongens wordt een r_s van 0,08 bekomen, deze is significant ($p=0,04$). Dit wijst dus op een zeer zwakke positieve correlatie bij jongens. Maar na controle voor leeftijd en SES is deze correlatie niet meer significant ($r_{\text{partieel}}=0,05$ en $p=0,23$). Bij meisjes is er geen verband tussen geboortegewicht en energie-inname, r_s bedraagt 0,02 en is niet significant ($p=0,64$).

Verband tussen geboortegewicht en fysieke activiteit

Spearman's rho bedraagt 0,01, deze is niet significant ($p=0,59$). Er is dus geen verband tussen geboortegewicht en fysieke activiteit.

Verband tussen geboortegewicht en leptine

Een significante ($p=0,01$) Spearman's rho van -0,10 wordt bekomen. Dit wijst dus op een zwakke negatieve correlatie tussen geboortegewicht en leptineconcentratie op adolescentenleeftijd. Maar na controle voor leeftijd, geslacht en SES is deze correlatie niet meer significant ($r_{\text{partieel}}=0,02$ en $p=0,21$).

Verband tussen geboortegewicht en insuline

Er wordt een niet significante ($p=0,36$) Spearman's rho bekomen van -0,03. Er is dus geen verband tussen geboortegewicht en insulineconcentratie.

8.2.4.2 *Geboortelengte*

Geboortelengte als predictor van BMI

In een eerste analyse (met dummyLageBMI) is geboortelengte geen significante ($p=0,11$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,57-1,06).

In een tweede analyse (met dummyOG) is geboortelengte een randsignificante ($p=0,06$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=1,00-1,49).

In een laatste analyse (met dummyOB) is geboortelengte geen significante ($p=0,10$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=1,00-1,90).

Verband tussen geboortelengte en BMI

Spearman's rho bedraagt 0,07 en is significant ($p<0,001$). Er kan dus besloten worden dat er een zeer zwak positieve correlatie is tussen geboortelengte en BMI (categorie). Hoe groter de geboortelengte, hoe hoger de BMI en omgekeerd. Na controle voor leeftijd, geslacht en SES is deze correlatie nog steeds significant ($r_{\text{partieel}}=0,05$ en $p=0,02$). Indien dezelfde analyse uitgevoerd wordt met z-waarden voor BMI, wordt bij jongens een r_s van 0,08 bekomen, deze is significant ($p=0,01$). Na controle voor leeftijd en SES is deze correlatie randsignificant ($r_{\text{partieel}}=0,06$ en $p=0,05$). Er is dus geen correlatie bij jongens. Bij meisjes is er eveneens geen significant verband tussen geboortelengte en BMI, r_s bedraagt 0,05 en is randsignificant ($p=0,07$).

Verband tussen geboortelengte en vetpercentage

Bij jongens bedraagt r_s 0,09, deze is significant ($p=0,01$). Dit wijst op een zeer zwakke positieve correlatie tussen geboortelengte en vetpercentage bij jongens. Maar na controle voor leeftijd, SES en fysieke fitheid wordt deze correlatie randsignificant ($r_{\text{partieel}}=0,06$ en $p=0,05$). Strikt genomen is er dus geen correlatie na controle voor covariaten. Er is eveneens geen verband bij meisjes, waarbij r_s 0,02 bedraagt en niet significant is ($p=0,36$).

Verband tussen geboortelengte en energie-inname

Bij jongens wordt een r_s van 0,08 bekomen, deze is significant ($p=0,04$). Dit wijst op een zeer zwakke positieve correlatie tussen geboortelengte en energie-inname bij jongens. Maar na controle voor leeftijd en SES is deze correlatie niet meer significant

($r_{\text{partieel}}=0,05$ en $p=0,25$). Bij meisjes is er geen verband tussen geboortelengte en energie-inname, r_s bedraagt 0,05 en is niet significant ($p=0,14$).

Verband tussen geboortelengte en fysieke activiteit

Spearman's rho bedraagt 0,01, deze is niet significant ($p=0,71$). Er is dus geen verband tussen geboortelengte en fysieke activiteit.

Verband tussen geboortelengte en insuline

Er wordt een niet significante ($p=0,38$) r_s bekomen van 0,03. Er is dus geen verband tussen geboortelengte en insulineconcentratie.

Verband tussen geboortelengte en leptine

Er wordt een randsignificante ($p=0,08$) r_s bekomen van -0,06. Er is dus geen verband tussen geboortelengte en leptineconcentratie.

8.2.5 Borstvoeding en borstvoedingsduur

Aangezien bijna geen verschil is in de beschrijvende analyses met niet-exclusieve en exclusieve borstvoeding(sduur) wordt hier gekozen om de analyses telkens uit te voeren met exclusieve borstvoeding(sduur).

Borstvoeding (exclusief) als predictor van BMI

In een eerste analyse (met dummyLageBMI) is het exclusief krijgen van borstvoeding geen significante ($p=0,39$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,59-1,23).

In een tweede analyse (met dummyOG) is het exclusief krijgen van borstvoeding geen significante ($p=0,87$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,77-1,24).

In een derde analyse (met dummyOB) is het exclusief krijgen van borstvoeding een randsignificante ($p=0,049$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,47-1,00). Omdat de $\text{Exp}(B)$ 0,69 bedraagt wordt de analyse nogmaals toegepast met de laatste groep als referentiecategorie. Hierbij wordt een $\text{Exp}(B)$ bekomen van 1,46 ($p=0,049$; 95% C.I.=1,00-2,11). Dit betekent dat er bij exclusieve borstvoeding 1,46 maal minder kans (of odds) is op obesitas ten opzichte van flesvoeding. De regressievergelijking bedraagt: $\text{logit} = -2,993 + 0,375 \cdot \text{borstvoeding}(\text{exclusief})$.

Indien de derde analyse nogmaals uitgevoerd wordt met SES, leeftijd, geslacht, geboortegewicht, geboortelengte en zwangerschapsduur als covariaten, blijft exclusieve borstvoeding een significante ($p=0,04$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,45-0,99). Geslacht, leeftijd, materenele en paternele educatie zijn significante covariaten.

Borstvoedingsduur (exclusief) als predictor van BMI

In een eerste analyse (met dummyLageBMI) is exclusieve borstvoedingsduur (waarbij de referentiecategorie vergeleken wordt met <3 maanden) geen significante ($p=0,21$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,50-1,16). Hetzelfde geldt voor exclusieve borstvoedingsduur van 3-5 maanden ($p=0,47$; 95% C.I.=0,56-1,31) en ≥ 6 maanden ($p=0,62$; 95% C.I.=0,67-1,94).

In een tweede analyse (met dummyOG) is exclusieve borstvoedingsduur (waarbij de referentiecategorie vergeleken wordt met <3 maanden) geen significante ($p=0,89$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,78-1,34). Hetzelfde geldt voor exclusieve borstvoedingsduur van 3-5 maanden ($p=0,79$; 95% C.I.=0,79-1,37) en ≥ 6 maanden ($p=0,10$; 95% C.I.=0,48-1,06).

In een derde analyse (met dummyOB) is exclusieve borstvoedingsduur (waarbij de referentiecategorie vergeleken wordt met <3 maanden) geen significante ($p=0,12$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,46-1,09). Hetzelfde geldt voor

exclusieve borstvoedingsduur van 3-5 maanden ($p=0,13$; 95% C.I.=0,45-1,10) en ≥ 6 maanden ($p=0,10$; 95% C.I.=0,30-1,11).

Verband tussen exclusieve borstvoedingsduur en BMI

Bij deze analyse bedraagt r_s -0,04, deze is randsignificant ($p=0,07$). Strikt gezien is er geen correlatie tussen exclusieve borstvoedingsduur en z-waarden voor BMI.

Omdat z-waarden voor BMI wel verschillen naargelang niet-exclusieve borstvoedingsduur wordt deze analyse nogmaals uitgevoerd met deze variabele. Bij jongens bedraagt r_s -0,08, deze is significant ($p=0,01$). Dit wijst op een zeer zwakke negatieve correlatie tussen niet-exclusieve borstvoedingsduur en z-waarden voor BMI. Maar na controle voor leeftijd, geslacht, SES, zwangerschapsduur, geboortegewicht en geboortelengte is deze correlatie niet meer significant ($r_{\text{partieel}}=-0,01$ en $p=0,66$). Bij meisjes is eveneens geen significante ($p=0,17$) correlatie, r_s bedraagt -0,04.

Verband tussen exclusieve borstvoedingsduur en vetpercentage

Bij jongens bedraagt Spearman's rho -0,08, deze is significant ($p=0,01$). Dit wijst op een zeer zwakke negatieve correlatie bij jongens. Maar na controle voor leeftijd, SES, fysieke fitheid, zwangerschapsduur, geboortegewicht en geboortelengte is deze correlatie niet meer significant ($r_{\text{partieel}}=-0,03$ en $p=0,45$). Er is dus geen correlatie tussen exclusieve borstvoedingsduur en vetpercentage bij jongens. Dit is eveneens zo bij meisjes, waarbij Pearson correlatie -0,02 bedraagt en niet significant is ($p=0,48$).

Verband tussen exclusieve borstvoedingsduur en energie-inname

Bij jongens wordt een niet significante ($p=0,34$) Pearson correlatie van -0,04 bekomen. Er is dus geen verband tussen exclusieve borstvoedingsduur en energie-inname bij jongens. Bij meisjes is eveneens geen verband, Spearman's rho bedraagt 0,05 en is niet significant ($p=0,15$).

Verband tussen exclusieve borstvoedingsduur en fysieke activiteit

Spearman's rho bedraagt 0,01, deze is niet significant ($p=0,95$). Er is dus geen verband tussen exclusieve borstvoedingsduur en fysieke activiteit.

Verband tussen exclusieve borstvoedingsduur en leptine

Bij jongens wordt een r_s van -0,11 bekomen, deze is significant ($p=0,05$). Dit wijst op een zwakke negatieve correlatie bij jongens. Maar na controle voor leeftijd, SES, fysieke fitheid, zwangerschapsduur, geboortegewicht en geboortelengte is deze correlatie niet meer significant ($r_{\text{partieel}}=-0,01$ en $p=0,89$). Er is dus geen correlatie tussen exclusieve borstvoedingsduur en leptineconcentraties bij jongens. Bij meisjes is eveneens geen verband tussen exclusieve borstvoedingsduur en leptineconcentraties, r_s bedraagt -0,05 en is niet significant ($p=0,33$).

Verband tussen exclusieve borstvoedingsduur en insuline

Er wordt een niet significante ($p=0,17$) r_s bekomen van -0,05. Er is dus geen verband tussen exclusieve borstvoedingsduur en insulineconcentratie.

8.2.6 Menarche

Start van menses als predictor van BMI

In een eerste analyse (met dummyLageBMI) is start van menses een significante ($p<0,001$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=1,87-5,02). Hierbij wordt een Exp(B) bekomen van 3,06. Dit betekent dat er bij een late start van menses 3,06 maal meer kans is op een lage BMI ten opzichte van een vroege start van menses. De regressievergelijking bedraagt: $\text{logit} = -3,553 + 1,120 \cdot \text{start van menses}$.

In een tweede analyse (met dummyOG) is start van menses een significante ($p<0,001$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,31-0,53). Omdat de Exp(B) 0,40

bedraagt wordt de analyse nogmaals toegepast met de laatste groep als referentiecategorie. Hierbij wordt een $\text{Exp}(B)$ bekomen van 2,48 ($p < 0,001$; 95% C.I.=1,87-3,27). Dit betekent dat er bij een vroege start van menses 2,48 maal meer kans is op overgewicht ten opzichte van een late start van menses. De regressievergelijking bedraagt: $\text{logit} = -2,141 + 0,906 * \text{start van menses}$.

In een derde analyse (met dummyOB) is start van menses geen significante ($p = 0,43$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,49-1,36).

Indien de eerste analyse nogmaals uitgevoerd wordt met leeftijd, SES en Tanner stadium als covariaten, blijft start van menses een significante ($p < 0,001$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=1,66-4,59). Leeftijd, SES en Tanner stadium zijn geen significante covariaten.

Indien de tweede analyse nogmaals uitgevoerd wordt met leeftijd, SES en Tanner stadium als covariaten, blijft start van menses een significante ($p < 0,001$) predictor van BMI van de adolescent (95% C.I.=0,28-0,52). Leeftijd, materenele en paternele educatie zijn significante covariaten.

Verband tussen start van menses en BMI

De Pearson correlatiecoëfficiënt (r) bedraagt -0,19 en is significant ($p < 0,001$). Er kan dus besloten worden dat er een negatieve correlatie is tussen start van menses en BMI (categorie). Hoe later de leeftijd waarop de start van menses zich voordoet, hoe lager de BMI en omgekeerd. Na controle voor leeftijd, SES en Tanner stadium blijft deze correlatie significant $r_{\text{partieel}} = -0,17$ en $p < 0,001$. Indien dezelfde analyse uitgevoerd wordt met z-waarden voor BMI, wordt een significante ($p < 0,001$) r van -0,25 bekomen. Er is dus eveneens een negatieve correlatie met z-waarden voor BMI. Na controle voor leeftijd, SES en Tanner stadium blijft deze correlatie significant $r_{\text{partieel}} = -0,24$ en $p < 0,001$.

Verband tussen start van menses en vetpercentage

Er wordt een significante ($p < 0,01$) r bekomen van $-0,18$. Er is dus een negatieve correlatie tussen start van menses en vetpercentage. Hoe later de leeftijd waarop de start van menses zich voordoet, hoe lager het vetpercentage en omgekeerd. Na controle voor leeftijd, SES, Tanner stadium en fysieke fitheid is deze correlatie nog steeds significant $r_{\text{partieel}} = -0,07$ en $p = 0,02$.

Verband tussen start van menses en energie-inname

Er wordt geen significante ($p = 0,24$) r_s bekomen van $0,04$. Er is dus geen verband tussen start van menses en energie-inname.

Verband tussen start van menses en fysieke activiteit

Er wordt geen significante ($p = 0,79$) r_s bekomen van $-0,01$. Er is dus geen verband tussen start van menses en fysieke activiteit.

Verband tussen start van menses en leptine

Er wordt een significante ($p = 0,01$) r_s bekomen van $-0,13$. Er is dus een zwakke negatieve correlatie tussen start van menses en leptine. Hoe vroeger de leeftijd waarop de start van menses zich voordoet, hoe hoger de leptineconcentratie en omgekeerd. Na controle voor leeftijd, SES en Tanner stadium blijft deze correlatie significant $r_{\text{partieel}} = -0,12$ en $p = 0,02$.

Verband tussen start van menses en insuline

Er wordt geen significante ($p = 0,21$) r_s bekomen van $-0,06$. Er is dus geen verband tussen start van menses en insuline.

Verband tussen zwangerschapsduur en start van menses

Er wordt geen significante ($p=0,27$) r bekomen van 0,03. Er is dus geen verband tussen start van menses en zwangerschapsduur.

Verband tussen geboortegewicht en start van menses

Er wordt een significante ($p=0,02$) r_s bekomen van 0,06. Er is dus een zeer zwakke positieve correlatie tussen start van menses en geboortegewicht. Hoe hoger het geboortegewicht, hoe later de leeftijd waarop de start van menses zich voordoet en omgekeerd. Na controle voor SES en BMI is deze correlatie randsignificant $r_{\text{partieel}}=0,05$ en $p=0,08$. Indien enkel gecontroleerd wordt voor BMI blijft deze correlatie significant $r_{\text{partieel}}=0,08$ en $p=0,01$.

Verband tussen geboortelengte en start van menses

Er wordt geen significante ($p=0,32$) r_s bekomen van 0,03. Er is dus geen verband tussen start van menses en geboortelengte.

Verband tussen exclusieve borstvoedingsduur en start van menses

Er wordt geen significante ($p=0,51$) r bekomen van -0,02. Er is dus geen verband tussen start van menses en exclusieve borstvoedingsduur.

9.1 Voornaamste resultaten en vergelijking met de literatuur

9.1.1 Insuline en leptine

Overeenstemmend met de literatuur werd in dit onderzoek, na controle voor covariaten, een significante positieve correlatie teruggevonden tussen enerzijds leptine en insuline en anderzijds BMI (zowel categorisch als z-waarden) en vetpercentage. De positieve correlaties duiden onrechtreeks op hyperleptinemie en hyperinsulinemie welke bij obese personen vaak geconstateerd worden en indicatoren zijn van insuline- en leptineresistentie (Gale et al., 2004; Han et al., 2008).

Vervolgens werd bij het uitvoeren van de analyses na controle voor covariaten geen significante correlatie teruggevonden tussen enerzijds leptine en insuline en anderzijds energie-inname. Wel werd bij jongens na controle voor covariaten een significante negatieve correlatie teruggevonden tussen enerzijds leptine en anderzijds fysieke activiteit. Bij meisjes werd echter geen significante correlatie teruggevonden. Voor insuline werd het omgekeerde vastgesteld. Na controle voor covariaten werd bij jongens geen significante correlatie teruggevonden tussen enerzijds insuline en anderzijds fysieke activiteit. Bij meisjes werd echter wel een significante negatieve correlatie teruggevonden. Dit verband is een gevolg van een verbeterde insulinegevoeligheid van de spierweefsels door fysieke activiteit en leidt tot een verminderde insulineresistentie. Bovenstaande onderzoeksresultaten zijn gedeeltelijk tegenstrijdig met de literatuur over de rol van leptine en insuline in de energie homeostase, deze onderdrukken de eetlust en doen fysieke activiteit stijgen, dus zou verwacht kunnen worden dat er wel een verband zou bestaan tussen enerzijds leptine en insulineconcentratie en anderzijds energie-inname en fysieke activiteit (Hauguel-de Mouzon et al., 2006; Gale et al., 2004 ; Savino et al., 2009a).

9.1.2 Zwangerschapsduur, geboortegewicht en geboortelengte

Zwangerschapsduur, geboortegewicht en geboortelengte zijn in dit onderzoek geen significante predictoren van ondergewicht, overgewicht of obesitas. Deze bevindingen zijn tegenstrijdig met de ‘foetal origins’ en ‘thrifty phenotype’ hypothese (Cotrell & Ozanne, 2008; Jeffery et al., 2006).

Na controle voor covariaten werd een significante positieve correlatie teruggevonden tussen enerzijds zwangerschapsduur en anderzijds geboortegewicht en geboortelengte, wat een logische bevinding is.

Er werd geen significante correlatie teruggevonden tussen enerzijds zwangerschapsduur en anderzijds BMI (z-waarden), vetpercentage, energie-inname, fysieke activiteit en insuline. Er werd eveneens geen significante correlatie teruggevonden tussen enerzijds geboortelengte en anderzijds BMI (z-waarden), vetpercentage, energie-inname, fysieke activiteit en insuline. Verder werden voor geboortegewicht gelijkaardige resultaten gevonden, maar de uitzondering ligt hier bij BMI (zowel categorisch als z-waarden). Wel werd een significante zwakke positieve correlatie gevonden tussen geboortelengte en BMI (categorisch). Na controle voor covariaten werd bij jongens een significante zeer zwakke positieve correlatie teruggevonden tussen geboortegewicht en BMI (zowel categorisch als z-waarden). Bij meisjes werd echter geen significante correlatie teruggevonden. Deze onderzoeksbevindingen zijn gedeeltelijk in overeenstemming met de literatuur rond de ‘foetal origins’ en ‘thrifty phenotype’ hypothese (Cotrell & Ozanne, 2008; Jeffery et al., 2006).

Tevens werd in dit onderzoek geen significante correlatie teruggevonden tussen enerzijds zwangerschapsduur, geboortelengte en geboortegewicht en anderzijds leptine. Over het feit of leptineconcentraties invers gerelateerd zijn aan verhoudingen van intra-uteriene groei is veel discussie. In de literatuur wordt vaak gesproken over resultaten bij SGA-, AGA- en LGA-zuigelingen. In dit onderzoek werd gewerkt met geboortegewicht als continue variabele. Dit maakt het niet mogelijk om de bekomen bevindingen te

vergelijken met bevindingen specifiek over geboortegewicht ingedeeld in deze categorieën.

9.1.3 Borstvoeding en borstvoedingsduur

Borstvoeding (exclusief) is enkel een significante predictor van obesitas. Deze bevinding is gedeeltelijk overeenkomstig met de literatuur die stelt dat borstvoeding zowel een predictor is van overgewicht als van obesitas (Armstrong & Reilly, 2002; Koletzko et al., 2009; Plagemann & Harder, 2005; von Kries et al., 1999).

Exclusieve borstvoedingsduur is in de analyses geen predictor van ondergewicht, overgewicht of obesitas. Er werd geen significante correlatie teruggevonden tussen enerzijds exclusieve borstvoedingsduur en anderzijds BMI (z-waarden), vetpercentage, energie-inname, fysieke activiteit, leptine en insuline. Dit is tegenstrijdig met de literatuur die meermaals aantoonde dat borstgevoede kinderen slanker zijn dan flesgevoede kinderen. Zowel paternele als maternele lichaamsomvang worden in de literatuur beschouwd als belangrijke versturende variabelen in de associatie tussen borstvoeding en lichaamssamenstelling in het latere leven. Aangezien deze niet beschikbaar waren, konden deze niet in rekening gebracht worden in de analyse (Artero, et al., 2010).

9.1.4 Menarche

De start van menses is een significante predictor van lage BMI en overgewicht, maar niet van obesitas. Ook werd in dit onderzoek na controle voor covariaten geen correlatie gevonden tussen start van menses enerzijds en energie-inname, fysieke activiteit, insuline, zwangerschapsduur, geboortelengte en exclusieve borstvoedingsduur anderzijds. Wel werd een zwak positieve correlatie tussen start van menses en geboortegewicht gevonden na controle voor BMI. Eveneens werd een negatieve correlatie gevonden tussen start van menses enerzijds en BMI (categorisch en z-

waarden), vetpercentage en leptine anderzijds, dit na controle voor covariaten. Deze laatste bevinding is overeenkomstig met de literatuur over de associatie tussen obesitas met een vroege menarche (Slyper, 1998).

9.2 Beperkingen en sterktes

De HELENA cross-sectionele studie is niet volledig representatief voor alle Europese adolescenten gezien de steekproef zich beperkt tot tien geografische regio's. De keuze van de studipopulatie moet gezien worden als een compromis tussen wat wetenschappelijk gewenst is en wat praktisch haalbaar en gerechtvaardigd is in een grote internationale studie. De data management systemen, monitoractiviteiten om kwaliteit te garanderen, gestandaardiseerde handleidingen van operationele procedures, training en studie management zijn een grote sterkte van de HELENA studie. De strikte standaardisatie van veldwerk en bloedanalyses zorgen ervoor dat tot op zekere hoogte onmeetbare verstoringen (confounding bias), welke vaak belemmeren bij het vergelijken met resultaten uit geïsoleerde studies, voorkomen worden. Om accurate, gestandaardiseerde en consistente metingen doorheen de multi-center studie te bekomen werden een variëteit aan standaardprocedures gebruikt. Deze zijn onder andere de documentatie van meetprotocollen, voorbereiding van gedetailleerde handleidingen van operaties, bereiken van training en certificatieprocedures en monitoring van prestaties. De verscheidene kwaliteitscontroleprocedures zorgen voor valide en betrouwbare data. De uitstekende samenwerking tussen centra en de efficiëntie waarmee data en materiaal uitgewisseld en verwerkt werd leidde tot een algeheel resultaat dat enkel toekomstige gelijkaardige studies kan aanmoedigen. De sterkte van deze masterproef ligt dus bij de betrouwbare en valide data die gebruikt werd voor het onderzoek en de grootte van de steekproef (Moreno et al., 2008). Een beperking is echter dat niet alle verzamelde data reeds beschikbaar was. Zo werden onder andere geen statistische analyses uitgevoerd met ghreline, adiponectine, maternele en paternele BMI, leeftijd van de moeder, maternele voedingsinname en introductietijdstip van vaste voeding.

CONCLUSIE

In deze masterproef werd het effect nagegaan van early life programming op energie homeostase bij kinderen en adolescenten. Leptine en insuline correleren positief met BMI en vetpercentage, maar niet met energie-inname. Bij jongens is een negatieve correlatie teruggevonden tussen leptine en fysieke activiteit, bij meisjes niet. Voor insuline is er bij meisjes wel een negatieve correlatie met fysieke activiteit en bij jongens niet. Zwangerschapsduur, geboortegewicht en geboortelengte zijn geen significante predictoren van ondergewicht, overgewicht of obesitas. Zwangerschapsduur correleert niet met BMI, vetpercentage, energie-inname, fysieke activiteit, leptine en insuline. Geboortelengte en geboortegewicht correleren eveneens niet met deze variabelen, behalve voor BMI waar een zeer zwakke positieve correlatie teruggevonden werd. Borstvoeding (exclusief) is enkel een significante predictor van obesitas. Exclusief borstgevoede adolescenten vertonen 1,46 maal minder kans op obesitas ten opzichte van flesgevoede adolescenten. Er werd geen significante correlatie teruggevonden tussen enerzijds borstvoedingsduur (exclusief) en anderzijds BMI, vetpercentage, energie-inname, fysieke activiteit, leptine en insuline. De start van menses is een significante predictor van lage BMI en overgewicht, maar niet van obesitas. Via logistische regressie werd gevonden dat bij een late start van menses 3,06 maal meer kans is op een lage BMI ten opzichte van een vroege start van menses. Bij een vroege start van menses is 2,48 maal meer kans op overgewicht ten opzichte van een late start van menses. De start van menses correleert niet met energie-inname, fysieke activiteit, insuline, zwangerschapsduur, geboortelengte en exclusieve borstvoedingsduur. De start van menses correleert zwak positief met geboortegewicht en correleert negatief met BMI, vetpercentage en leptine. Deze bevindingen komen slechts gedeeltelijk overeen met de huidige literatuur, sommige van deze bevindingen suggereren wel dat programmering plaats vindt. Programmering via intra-uteriene omgeving en postnatale factoren en mechanismen waarbij early life programming de energie homeostase instellen vereisen verder onderzoek. Dit is van belang bij preventie van overgewicht en obesitas en voornamelijk bij kinderen en adolescenten.

Literatuurlijst

- Ahlsson, F. S. E., Diderholm, B., Ewald, U., & Gustafsson, J. (2007). Lipolysis and insulin sensitivity at birth in infants who are large for gestational age. *Pediatrics*, *120*(5), 958-965.
- Armstrong, J., & Reilly, J. R. (2002). Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *The Lancet*, *359*(9322), 2003-2004.
- Artero, E. G., et al. (2010). Longer breastfeeding is associated with increased lower body explosive strength during adolescence. *The Journal of Nutrition*, *140*, 1989-1995.
- Basu, S., Laffineuse, L., Presley, L., Minium, J., Catalano, P. M., & Hauguel-de Mouzon, S. (2009). In utero gender dimorphism of adiponectin reflects insulin sensitivity and adiposity of the fetus. *Obesity [Elektronische versie]*, *n.v.*, 1-7.
- Bellone, S., Baldelli, R., Radetti, G., Rapa, A., Vivenza, D., Petri, A., et al. (2006). Ghrelin secretion in preterm neonates progressively increases and is refractory to the inhibitory effect of food intake. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *91*(5), 1929-1933.
- Beltrand, J., Nicolescu, R., Kaguelidou, F., Verkauskiene, R., Sibony, O., Chevenne, D., et al. (2009). Catch-up growth following fetal growth restriction promotes rapid restoration of fat mass but without metabolic consequences at one year of age. *Plos One [Elektronische versie]*, *4*(4), 1-8.
- Brain Q, de poort neuroconsulting (2010). *Varia, figuur HPA-as - hormonaal*. Opgehaald op 8 februari, 2011, van <http://www.de-poort.be/cgi-bin/Pagina.pl?id=110>

- Cinaz, P., Sen, E., Bideci, A., Ezgü, F. S., Atalay, Y., & Koca, E. (2000). Plasma leptin levels of large for gestational age and small for gestational age infants. *Obstetrical & Gynecological Survey, 55*(2), 81-82.
- Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., & Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ, 320*, 1-6.
- Cottrell, E. C., & Ozanne, S. E. (2008). Early life programming of obesity and metabolic disease. *Physiology & Behaviour, 94*(1), 17-28.
- Crocker, M. K., & Yanovski, J. A. (2009). Pediatric obesity: etiology and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am, 38*(3), 525-548.
- Cypess, A. M., & Kahn, C. R. (2010). The role and importance of brown adipose tissue in energy homeostasis. *Current Opinion in Pediatrics, 22*, 478-484.
- Darendeliler, F., Poyrazoglu, S., Bas, F., Sancakli, O., & Gokcay, G. (2009). Ghrelin levels are decreased in non-obese prepubertal children born large for gestational age. *European Journal of Endocrinology, 160*, 951-956.
- Drieskens, S. (2008). Voedingsstatus. *Gezondheidsenquête België, n.v.*, 711-769.
- Druce, M., & Bloom, S. R. (2006). The regulation of appetite. *Archives of disease in childhood (BMJ), 91*(2), 183-187.
- Farooqi, I. S., & O'Rahilly, S. (2000). Recent advances in the genetics of severe childhood obesity. *Archives of disease in childhood (BMJ), 83*(1), 31-34.

- Farquhar, J., Heiman, M., Wong, A. C. K., Wach, R., Chessex, P., & Chanoine, J.-P. (2003). Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(9), 4324-4327.
- Gale, S. M., Castracane, V. D., & Mantzoros, C. S. (2004). Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *The Journal of Nutrition*, 134(2), 295-298.
- Gardner, D. S., & Rhodes, P. (2009). Developmental origins of obesity: programming of food intake or physical activity? *Adv Exp Med Biol*, 646, 83-93.
- Gillman, M. W., Rifas-Shiman, S., Berkey, C. S., Field, A. E., & Colditz, G. A. (2003). *Pediatrics*, 111, e221-e226.
- Grisaru-Granovsky, S., Eitan, R., Algur, N., Schimmel, M. S., & Diamant, Y. Z. (2003). Maternal and umbilical cord serum leptin concentrations in small-for-gestational-age and in appropriate-for-gestational-age neonates: a maternal, fetal, or placental contribution? *Biology of the Neonate*, 84(67), 67-72.
- Goldberg, G. R., Black, A. E., Jebb, S. A., Cole, T. J., Murgatroyd, P. R., Coward, W. A., & Prentice, A. M. (1991). Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *European Journal of Clinical Nutrition*, 45, 569-581.
- Haubrock, J., Hartigg, U., Souverein, O., & Boeing, H. (2010) An improved statistical tool for estimating usual intake distributions: the Multiple Source Method (MSM). *Arch Public Health*, 68, S14-S15.
- Hauguel-de Mouzon, S., Lepercq, J., & Catalano, P. (2006). The known and unknown of leptin in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 197(6), 1537-1545.

Han, J. C., Rutledge, M. S., Kozlosky, M., Salaita, C. G., Gustafson, J. K., Keil, M. F. et al. (2008). Insuline resistance, hyperinsulinemia and energy intake in overweight children. *J. Pediatr.*, 152(5), 612-617.

HELENA (2010). *The project*. Opgehaald 26 augustus, 2010, van <http://www.helenastudy.com/>

James, R. J. A., Drewett, R. F., & Cheetham, T. D. (2004). Low cord levels in term infants are associated with slow weight gain over the first 3 months of life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(8), 3847-3850.

Jasik, C. B., & Lustig, R. H. (2008). Adolescent obesity and puberty: the perfect storm. *New York Academy of Sciences*, 1135, 265-279.

Jeffery, A. N., Metcalf, B. S., Hosking, J., Murphy, M. J., Voss, L. D., & Wilkin, T. J. (2006). Little evidence for early programming of weight and insulin resistance for contemporary children: EarlyBird Diabetes Study Report 19. *Pediatrics*, 118(3), 1118-1123.

Jochems, A. A. F., & Joosten, F. W. M. G. (2003). *Zakwoordenboek der Geneeskunde: zevenentwintigste druk*. Doetinchem: Elsevier Gezondheidszorg.

Kitamura, S., Yokota, I., Hosoda, H., Kotani, Y., Matsuda, J., Naito, E., et al. (2003). Ghreline concentration in cord and neonatal blood : relation to fetal growth and energy balance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(11), 5473-5477.

Koistinen, H. A., Koivisto, V. A., Andersson, S., Karonen, S.-L., Kontula, K., Oksanen, L., et al. (1997). Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(10), 3328-3330.

- Koletzko, B., Von Kries, R., Closa, R., Escribano, J., Scaglioni, S., Giovannini, M. et al. (2009). Can infant feeding choices modulate later obesity risk. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(5), 1502S-1508S.
- Kyriakakou, M., Malamitsi-Puchner, A., Militsi, H., Boutsikou, T., Margeli, A., Hassiakos, D., et al. (2008). Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. *European Journal of Endocrinology*, 158, 343-348.
- Labayen, I., et al. (2009). Early life programming of abdominal adiposity in adolescents: the HELENA study. *Diabetes Care*, 32(11), 2120-2122.
- Maiorana, A., Del Bianco, C., & Cianfarani, S. (2007). Adipose tissue: a metabolic regulator. Potential implications for the metabolic outcome of subjects born small for gestational age (SGA). *The Review of Diabetic Studies*, 4, 134-146.
- Mantzoros, C. S., Rifas-Shiman, S. L., Williams, C. J., Fargnoli, J. L., Kelesidis, T., & Gillman, M. W. (2009). Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics*, 123, 682-689.
- McMillen, I. C., Edwards, L. J., Duffield, J., & Mehlhauser, B. S. (2006). Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction*, 131, 415-427.
- Moreno, L. A., et al. (2008). Design and implementation of the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence Cross-sectional Study. *International Journal of Obesity*, 32, S4-S11.
- MSM (2010). *The Multiple Source Method*. Opgehaald 28 maart, 2010, van <https://nugo.dife.de/msm/>

- Olstad, D. L., & McCarger, L. (2009). Prevention of overweight and obesity in children under the age of 6 years. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, *34*, 551-570.
- Önal, E. E., Cinaz, P., Atalay, Y., Türkyilmaz, C., Bideci, A., Aktürk, A., et al. (2004). Umbilical cord ghrelin concentrations in small- and appropriate-for-gestational age newborn infants: relationship to anthropometric markers. *Journal of Endocrinology*, *180*, 267-271.
- Plagemann, A., & Harder, T. (2005). Breast feeding and the risk of obesity related metabolic diseases in the child. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, *3*(3), 222-232.
- Roelants, M., & Hauspie, R. (2006). *Groeicurven Vlaanderen 2004*. Opgehaald op 10 februari, 2010, van <http://www.vub.ac.be/groeicurven/>
- Rolland-Cachera, M. F., Deheeger, M., Maillot, M., & Bellisle, F. (2006). Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *International Journal of Obesity*, *30*(1), S11-S17.
- Savino, F., Liguori, S. A., Fissore, M. F., Oggero, R., Silvestro, L. & Miniero, R. (2005). Serum ghrelin concentration and weight gain in healthy term infants in the first year of life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *41*, 653-659.
- Savino, F., Liguori, S. A., Oggero, R., Silvestro, L. & Miniero, R. (2006). Maternal BMI and serum leptin concentration of infants in the first year of life. *Acta Paediatrica*, *95*, 414-418.
- Savino, F., & Liguori, S. A. (2008). Update on breast milk hormones: leptin, ghrelin and adiponectin. *Clinical Nutrition*, *27*(1), 42-47.

- Savino, F., Liguori, S. A., Fissore, M. F., & Oggero, R. (2009a). Breast milk hormones and their protective effect on obesity. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2009, 1-8.
- Savino, F., Fissore, M. F., Liguori, S. A., & Oggero, R. (2009b). Can hormones contained in mothers' milk account for the beneficial effect of breast-feeding on obesity in children? *Clinical Endocrinology*, 71, 757-765.
- Savino, F., Liguori, S. A., Fissore, M. F., & Lupica, M. M. (2010). Adipokines in breast milk and preterm infants. *Early human development*, 86, S77-S80.
- Schubring, C., Siebler, T., Kratzsch, J., Englaro, P., Blum, W. F., Triep, K. et al. (1999). Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight. *Clinical Endocrinology*, 51, 199-204.
- Siahanidou, T., Mandyla, H., Papassotiriou, G.-P., Papassotiriou, I., & Chrousos, G. (2007a). Circulating levels of adiponectin in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood*, 92(4), F286-F290.
- Siahanidou, T., Mandyla, H., Militsi, H., Papassotiriou, I., & Chrousos, G. (2007b). Peptide YY (3-36) represents a high percentage of total PYY immunoreactivity in preterm and full-term infants and correlates independently with markers of adiposity and serum ghrelin concentrations. *Pediatric Research*, 62(2), 200-203.
- Siahanidou, T., Mandyla, H., Vounatsou, M., Anagnostakis, D., Papassotiriou, I., & Chrousos, G. P. (2005). Circulating peptide YY concentrations are higher in preterm than full-term infants and correlate negatively with body weight and positively with serum ghrelin concentrations. *Clinical Chemistry*, 51(11), 2131-2137.

- Singhal, A., Farooqi, I. S., O’Rahilly, S., Cole, T. J., Fewtrell, M., & Lucas, A. (2002). Early nutrition and leptin concentrations in later life. *The American Journal of clinical nutrition*, 75, 993-999.
- Singhal, A., Wells, J., Cole, T. J., Fewtrell, M., & Lucas A. (2003). Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? *The American Journal of clinical nutrition*, 77(3), 726-730.
- Slyper, A. H. (1998). Childhood obesity, adipose tissue distribution, and the pediatric practitioner. *Pediatrics*, 102(1), 1-9.
- Stettler, N., & Lotova, V. (2010). Early growth patterns and long-term obesity risk. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 13, 294-299.
- Struwe, E., Berzl, G. M., Schild, R. L., & Dötsch, J. (2008). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive Biology*, 142, 38-42.
- Tappy, L. (2006). Adiposity in children born small for gestational age. *International Journal of Obesity*, 30, S36-S40.
- Uauy, R., Mize, C. E., & Castillo-Duran, C. (2000). Fat intake during childhood: metabolic responses and effects on growth. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(5), 1354S-1360S.
- Uysal, F. K., Onal, E. E., Aral, Y. Z., Adam, B., Dilmen, U., & Ardicolu, Y. (2002). Breast milk leptin: it’s relationship to maternal and infant adiposity. *Clinical Nutrition*, 21(2), 157-160.
- Vicente-Rodriguez, G., et al. (2007). Healthy Lifestyle by Nutrition in Adolescence (HELENA). A new EU Funded Project. *Thérapie*, 62(3), 259-270.

von Kries, R., Koletzko, B., Sauerwald, T., von Mutius, E., Barnert, D. Grunert, V. et al. (1999). Breast Feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ*, 319(7203), 147-150.

Wardle, J., Robb, K., & Johnson, F. (2002). Assessing socio-economic status in adolescents: the validity of a home affluence scale. *J Epidemiol Community Health*, 56, 595-599.

Bijlagen

Bijlage 1: Overzicht van de voornaamste trefwoorden gebruikt bij het zoeken naar literatuur

Bijlage 2: De Vlaamse groeicurven (bruikbaar bij twee tot twintig jarigen)

Bijlage 3: Overzichtstabel van hormonen, hun functie en hun effect op hongergevoel en fysieke activiteit

Bijlage 4: Overzichtstabel van neurotransmitters (geproduceerd door de neuronale circuits in de hypothalamus) en hun invloed op de eetlust

Bijlage 5: Overzicht van de hormonen die een invloed hebben op de eetlustregeling en hun plaatsen van productie

Bijlage 6: Leptine tijdens de zwangerschap

Bijlage 7: Schematische weergave van de hypothalamo-hypofysiaire-adrenale as en geproduceerde hormonen

Bijlage 8: Schematische weergave van de eetlustregeling, hormonen en lange termijn adipositas signalen die inwerken op neuronale circuits in de arcuate nucleus en het geïntegreerde antwoord van anorexigene en orexigene neuronen in de hypothalamus

Bijlage 9: Mogelijke hypothesen voor de programmering van magere lichaamsmassa

Bijlage 10: Potentiële reactiewegen die de relatie tussen een laag geboortegewicht, viscerale adipositas en insulineresistentie verklaren

Bijlage 11: Potentiële reactiewegen die de relatie tussen een hoog geboortegewicht en obesitas op volwassen leeftijd verklaren

Bijlage 12: Vroege postnatale voeding en mogelijke onderliggende mechanismen die leiden tot programmering van obesitas

Bijlage 13: De mogelijke link tussen borstvoeding en centrale energiebalansregulatie bij zuigelingen

Bijlage 14: De interactie tussen oestrogeen, insuline en leptine gedurende de puberteit

Bijlage 15: Frequenties en histogrammen

Bijlage 16: Frequenties en histogrammen per geslacht

Bijlage 17: Resultaten van de analyses die de populatie beschrijven (T-testen)

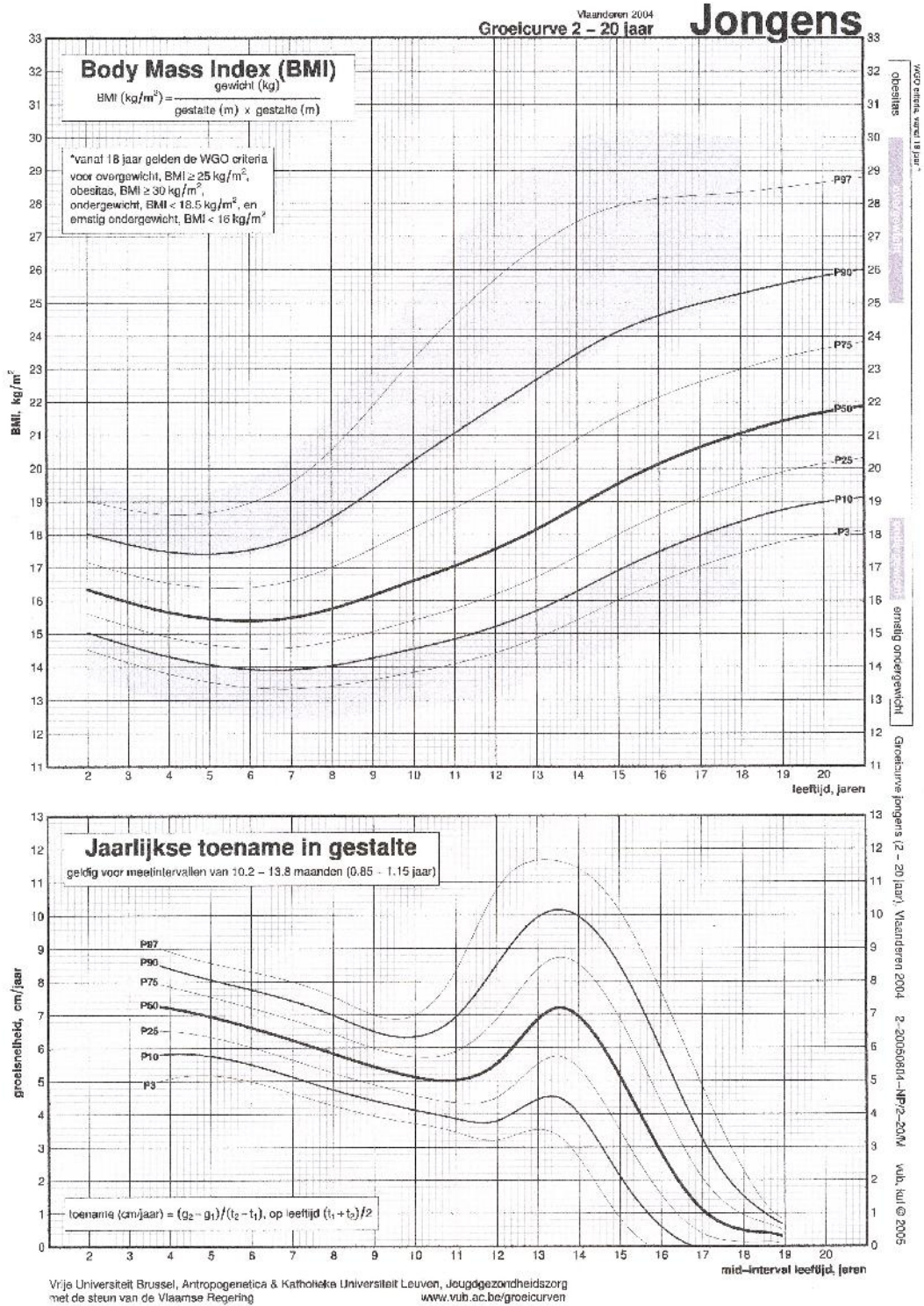
Bijlage 18: Resultaten logistische regressie

Bijlage 1: Overzicht van de voornaamste trefwoorden gebruikt bij het zoeken naar literatuur

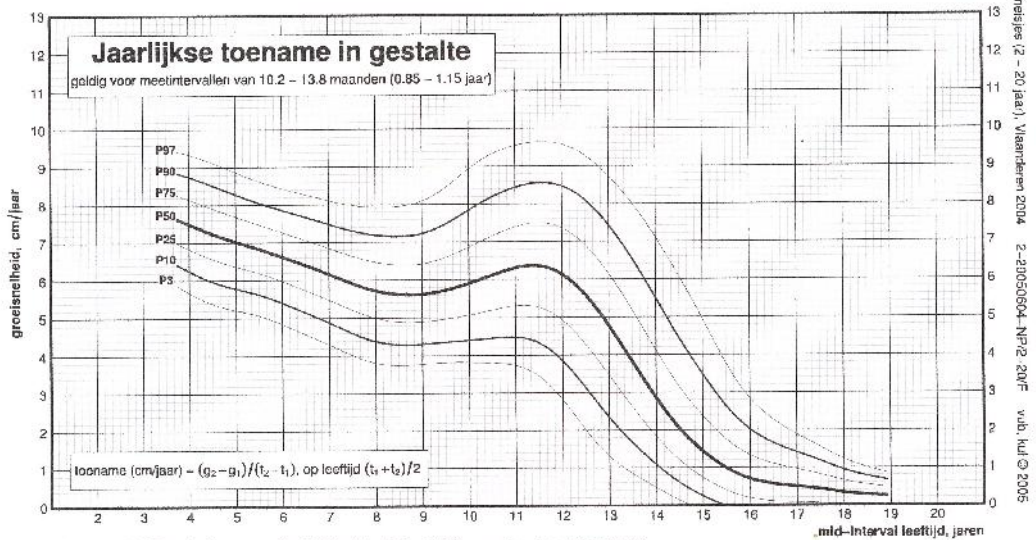
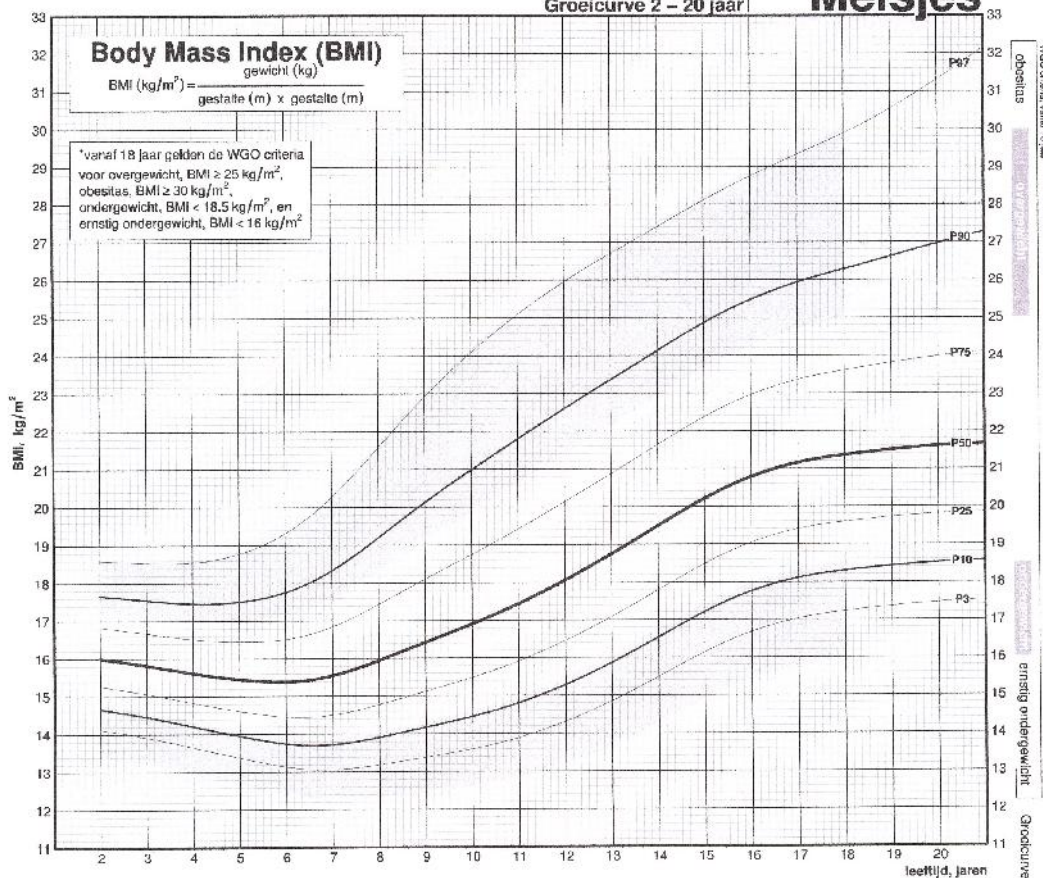
Voornaamste trefwoorden:

- early life programming;
- energy homeostasis/energie homeostase;
- energy balance/energiebalans;
- infant/zuigeling;
- children/kinderen;
- overweight/overgewicht;
- obesity/obesitas;
- breast feeding/borstvoeding;
- infant nutrition/zuigelingenvoeding;
- infant malnutrition/ondervoeding bij zuigelingen;
- birthweight/geboortegewicht;
- birth height/geboortelengte;
- gestational length/zwangerschapsduur;
- gestational age/leeftijd van de foetus;
- age (of mother) during gestation/leeftijd moeder tijdens de zwangerschap;
- ponderal state;
- (intra) uterine environment/intra-uteriene omgeving;
- early growth/groei tijdens de vroege levensfasen;
- metabolic programming/metabole programmering.

Bijlage 2: De Vlaamse groeicurven (bruikbaar bij twee tot twintig jarigen) (Roelants & Hauspie, 2004)



Meisjes



Bijlage 3: Overzichtstabel van hormonen, hun functie en hun effect op hongergevoel en fysieke activiteit

| <i>Hormoon</i> | <i>Functie</i> | <i>Effect op energie-inname, hongergevoel en fysieke activiteit</i> | <i>Personen met obesitas</i> |
|----------------|--|---|--|
| Leptine | Vermoedelijk signaleren van uithongering in geval van lage concentraties. En omgekeerd, signaleren hoge concentraties de opslag van vetmassa in geval van een rijkelijke voedingstoestand. | ↓ eetlust ↑ verzadigingsgevoel ↑ energieverbruik | Vertonen een leptineresistentie. |
| Insuline | Controle van de glucose homeostase (en in mindere mate controle over het lichaamsgewicht). | ↓ eetlust ↑ verzadigingsgevoel | Overgrote meerderheid van obese personen is geassocieerd met zowel hyperinsulinemie als hyperleptinemie, welke indicatoren zijn van insuline- en leptineresistentie. |
| Adiponectine | Functioneert als een insulinesensor. | Niet vermeld in literatuur | Vertonen ↓ bloedconcentraties. |

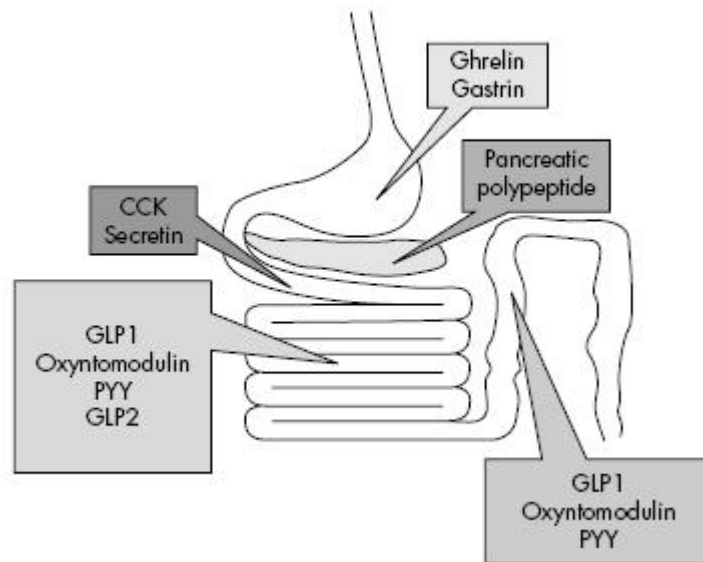
| | | | |
|------------------------|---|---------------------------------|--|
| Ghreline | Sterke groeihormoon vrijstellende eigenschappen, verbetert het gebruik van koolhydraten, vermindert de benutting van vet, verhoogt de motiliteit van de maag, vermindert de maagzuursecretie en vermindert locomotorische activiteit, heeft een rol in de voortplantingsfunctie, oefent adipogene activiteit uit en is betrokken bij lange termijn regulatie van lichaamsgewicht. | ↑eetlust ↓verzadigingsgevoel | Vertonen ↓ concentraties. |
| Resistine | Uniek signaal polypeptide. | Niet vermeld in literatuur | Vertonen ↑ circulerende concentraties. |
| Peptide YY | Regulering van de eetlust. | ↓eetlust ↑verzadigingsgevoel | Vertonen ↓ endogene concentraties. |
| Glucagon-like peptide1 | GLP-1 wordt in de circulatie vrijgegeven na voedselinname, in proportie tot de hoeveelheid ingenomen voedsel en werkt in op de pancreas zodat insuline vrijgesteld wordt. | ↓eetlust ↑verzadigingsgevoel | Vertonen een ↓ secretie. |

| | | | |
|--------------------------|---|---------------------------------|---------------------------|
| Oxyntomoduline | Onduidelijkheid over rol bij fysiologische gewichtsregeling. | ↓eetlust ↑verzadigingsgevoel | |
| Cholecystokinine | Stimuleert galblaascontractie, secretie door de pancreas en darmmotiliteit. | ↓eetlust ↑verzadigingsgevoel | |
| Pancreatisch polypeptide | Postprandiaal vrijgegeven in proportie tot het aantal ingenomen kilocalorieën. | ↓eetlust ↑verzadigingsgevoel | Vertonen ↓ concentraties. |
| Obestatine | Inhibitie van dorst en angst, verbetert het geheugen, reguleert slaap, induceert celproliferatie en doet exocriene pancreassecretie toenemen. Reduceert lichaamsgewicht en maaglediging en onderdrukt intestinale motiliteit. | ↓eetlust ↑verzadigingsgevoel | |

Bijlage 4: Overzichtstabel van neurotransmitters (geproduceerd door de neuronale circuits in de hypothalamus) en hun invloed op de eetlust

| <i>Circuit</i> | <i>Neurotransmitters</i> | <i>Invloed</i> |
|----------------------------|--|---|
| Eetluststimulerend circuit | Neuropeptide Y Agouti-related peptide | Direct signaal Indirect signaal (blokkering melanocortine type 4 receptor) |
| Eetlustremmend circuit | Cocaïne en amfetamine regulerend transcript Proopiomelanocortine | Indirect signaal Produceert α -melanocyt-stimulerend hormoon (werking: voornamelijk via melanocortine type 4 receptoren en in mindere mate via melanocortine type 3 receptoren) |

Bijlage 5: Overzicht van de hormonen die een invloed hebben op de eetlustregeling en hun plaatsen van productie (Druce *et al.* 2006)



Afkortingen: CCK: cholecystokinine, PYY: peptide YY, GLP1: glucagon-like peptide 1, GLP2: glucagon-like peptide 2.

Bijlage 6: Leptine tijdens de zwangerschap

Een rol van leptine bij de ontwikkeling en in het bijzonder tijdens de zwangerschap werd aangetoond door volgende bevindingen: plasma leptineconcentraties zijn twee maal hoger tijdens de zwangerschap dan bij niet-zwangere individuen; leptine wordt geproduceerd door de foetoplacentale eenheid en er werd een associatie gezien tussen de ontregeling van leptine productie in verscheidene pathologieën tijdens de zwangerschap en gewijzigde foetale groei (Hauguel-de Mouzon et al., 2006).

Idealiter zou de zwangere vrouw een positieve energiebalans moeten behouden om de energiebehoeften nodig voor foetale ontwikkeling te ondersteunen. Daarom is het onwaarschijnlijk dat verhoogde leptineconcentraties het individu benadelen om vermindering van voedselinname te bekomen tijdens de vordering van de zwangerschap. Vanuit een pragmatisch oogpunt is het te verwachten dat de stijging in maternele leptineconcentratie niet gepaard gaat met het klassieke centrale effect in de regulatie van voedselinname. Toch suggereert de stijging ten opzichte van plasmawaarden voor de zwangerschap dat leptine nodig zou kunnen zijn voor functies verschillend van de hypothalamische regeling van eetlustonderdrukking (Hauguel-de Mouzon et al., 2006).

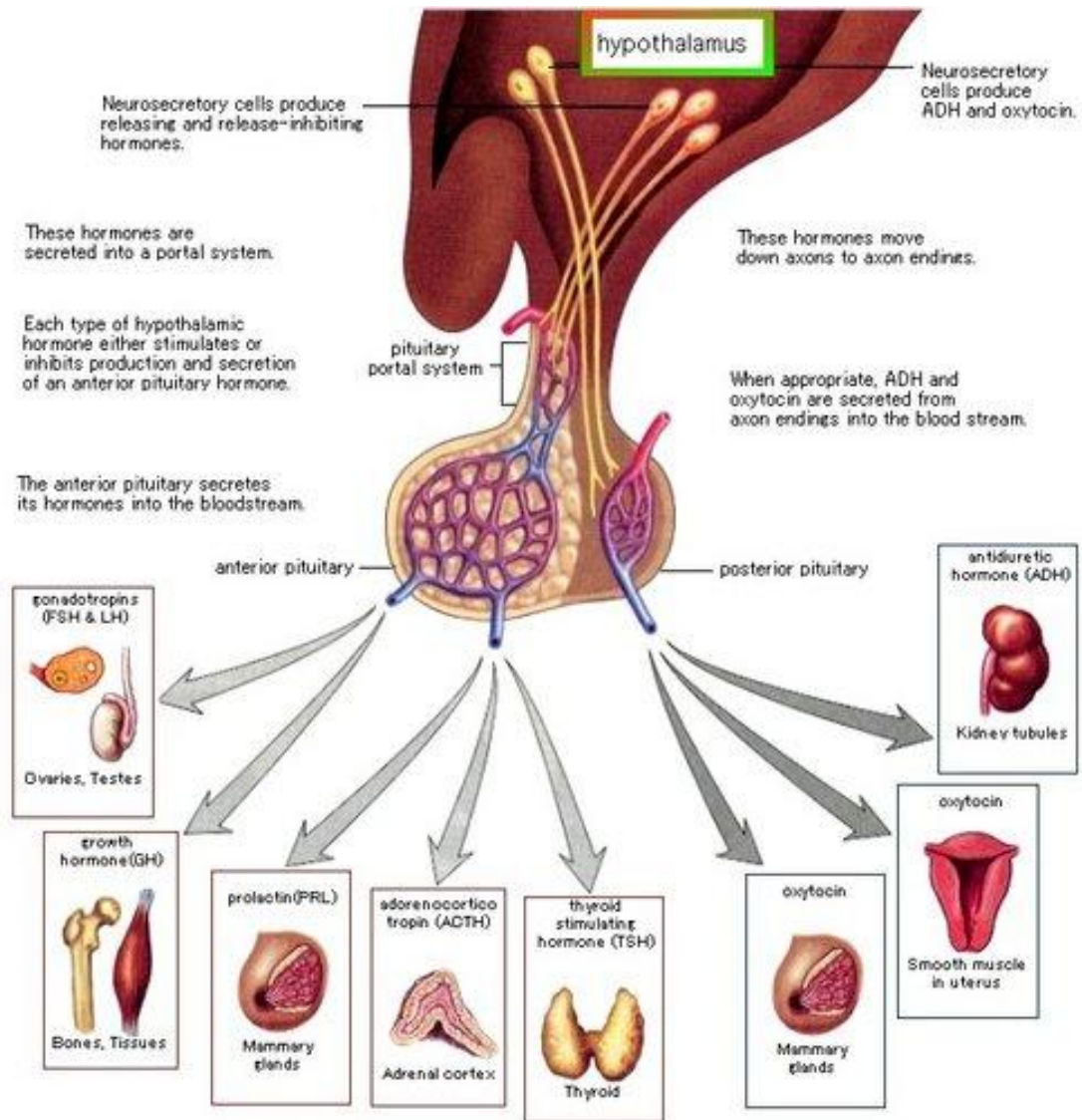
In de laatste helft van de zwangerschap, vertegenwoordigt toename in vet de voornaamste energiebehoefte voor de foetus en dit moet ondersteund worden door een adequate nutriëntaanbreng bij de moeder. Daarom is een mogelijke functie, van de verhoging van leptineconcentraties bij de zwangere vrouw, het verbeteren van mobilisatie van vetdepots van de moeder. Dit om beschikbaarheid te verhogen voor ondersteuning van transplacentale overdracht van vetsubstraten. Verwacht is dat leptine het lipidenmetabolisme activeert door inductie van de expressie van enzymen van lipidenoxidatie (zoals aangetoond bij niet-zwangere vrouwen). Daarenboven kunnen hogere leptineconcentraties een staat van leptineresistentie reflecteren analoog aan deze bij obese individuen (waarbij de verhoogde leptineconcentraties de energie homeostase onsuccesvol reguleren). Een andere verklaring voor de verhoging van leptineconcentraties tijdens de zwangerschap is de toename in gebonden tegenover vrije

ratio van circulerende leptine. Leptine kan binden aan een extracellulaire (oplosbare) leptinereceptor die vrijgelaten wordt in de circulatie door de placenta membraanscheiding. Het binden aan deze oplosbare iso-vorm kan de klaring van leptine uit de circulatie vertragen, wat resulteert in een piek van de plasmawaarden bij de moeder (Hauguel-de Mouzon et al., 2006).

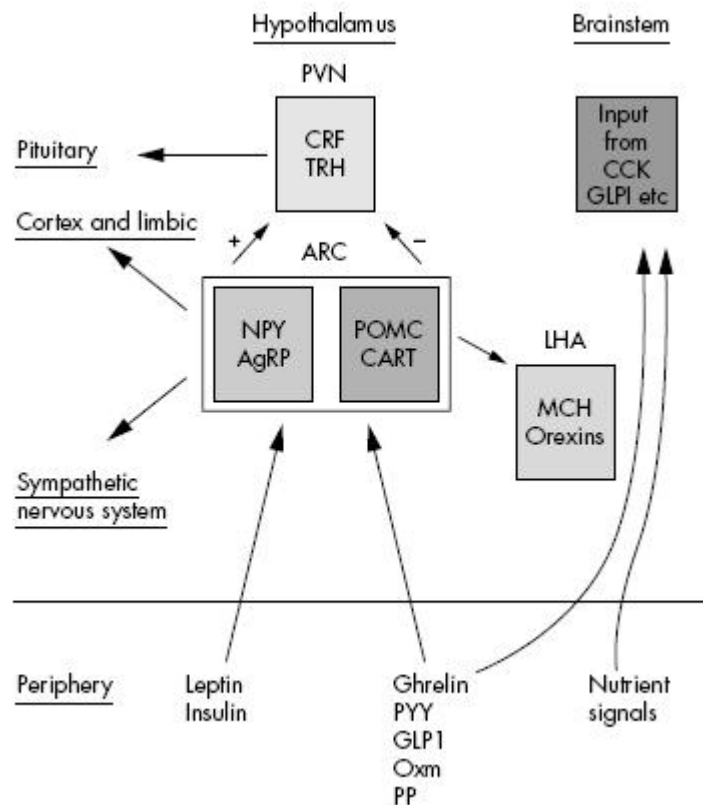
Placentale leptine bij mensen is identiek aan leptine van adipose oorsprong op basis van zijn grootte en immunoreactiviteit. Leptine wordt aangemaakt in de syncytiotrofoblastcellen die blootgesteld zijn aan maternel bloed en in de foetale vasculaire endotheelcellen die in direct contact zijn met foetaal bloed. Leptine dat gesynthetiseerd werd in de placenta wordt vrijgelaten in de systemische circulatie met 95% van het totale leptine dat vrijgelaten wordt in het compartiment van de moeder. Alhoewel vijf percent leptine vrijgelaten in de foetale circulatie bescheiden kan lijken in vergelijking met de proportie die geleverd wordt aan de moeder, is de ratio van leptine geleverd aan de foetale zijde veel hoger dan voor andere placentale afgeleide hormonen zoals ‘hormone placental lactogen’ (HPL) en ‘hormone chorionic gonadotropin’ (HCG). Het is denkbaar dat leptine van vasculaire endotheelcellen gebruikt wordt als een complementaire bron van circulerende leptine voor de foetus (Hauguel-de Mouzon et al., 2006).

Tot op de dag van vandaag is de enige indicatie dat leptine een biologische functie zou hebben bij de foetus enkel gebaseerd op data verkregen bij dieren. Deze data suggereren dat foetaal leptine een rol zou kunnen spelen in endocriene en lokale functies zoals bijvoorbeeld de stimulatie van foetale vasculogenese, erythropoëse of lymfopoëse (Hauguel-de Mouzon et al., 2006).

Bijlage 7: Schematische weergave van de hypothalamo-hypofysiaire-adrenale as en geproduceerde hormonen (Brain Q, de poort neuroconsulting, 2010)



Bijlage 8: Schematische weergave van de eetlustregeling, hormonen en lange termijn adipositas signalen die inwerken op neuronale circuits in de arcuate nucleus en het geïntegreerde antwoord van anorexigene en orexigene neuronen in de hypothalamus (Druce *et al.* 2006)



Afkortingen: ARC: arcuate nucleus, PVN: paraventriculaire nucleus, LHA: lateraal gebied van de hypothalamus, CRF: corticotroph releasing factor, TRH: thyrotropin releasing factor (vormt een deel van de integratie met energieverbruik), NPY: neuropeptide Y, AgRP: agouti-related peptide, POMC: proopiomelanocortine, CART: cocaïne en amfetamine regulerend transcript, MCH: melanine concentrerend hormoon, CCK: cholecystokinine, GLP-1: glucagon-like peptide 1, PYY: peptide YY, Oxm: oxyntomoduline, PP: pancreatisch polypeptide.

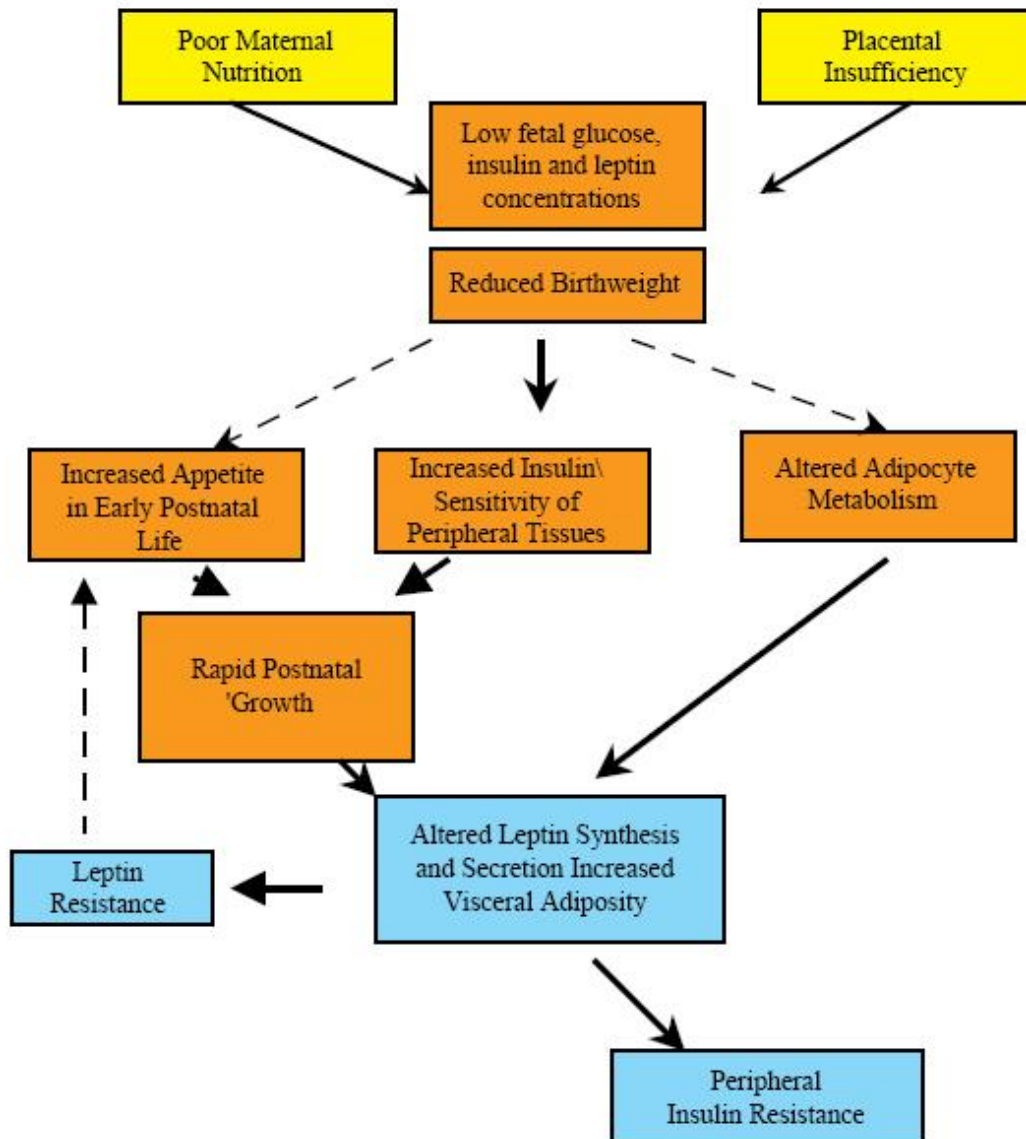
Bijlage 9: Mogelijke hypothesen voor de programmering van magere lichaamsmassa

Er zijn verschillende hypothesen die de associatie tussen geboortegewicht en magere massa in het latere leven zouden kunnen verklaren. Bijvoorbeeld kan genetisch bepaalde insulineresistentie leiden tot afgenomen insuline-gemedieerde groei van foetaal spierweefsel, aanhouding van dit patroon van lichaamssamenstelling zou dan leiden tot minder spierweefsel in het latere leven. Daarentegen zijn verschillen in geboortegewicht bij twee leden van een monozygote tweelingen tevens geassocieerd met verschillen in magere massa in het latere leven. Dit suggereert dat intra-uteriene factoren de latere lichaamssamenstelling kunnen programmeren, onafhankelijk van de invloed van de moeder en de genetische invloed. Foetale spierweefselgroei kan verloren gaan als gevolg van intra-uteriene stress en ten gunste van hersenontwikkeling. Suboptimale voeding in utero kan voorbeschikken tot foetale hypoglycemie en kan zo insulinesecretie beperken en leiden tot een toename in eiwitafbraak en een afname in eiwitaangroei. Gelijkaardig kan slechte foetale groei de concentratie van IGF-1 verlagen, welke intra-uteriene spierweefselgroei in het gedrang kan brengen. Intra-uteriene groeirestrictie (IUGR) kan daarom geassocieerd worden met een relatief grotere deficiëntie aan magere massa dan vetmassa. Deze hypothese werd ondersteund door recente data. Het blijven behouden van dit lichaamssamenstellingspatroon leidt bij of rond de geboorte tot een voorbeschikking tot een kleine proportie van magere massa in het latere leven van SGA-zuigelingen (Singhal et al., 2003).

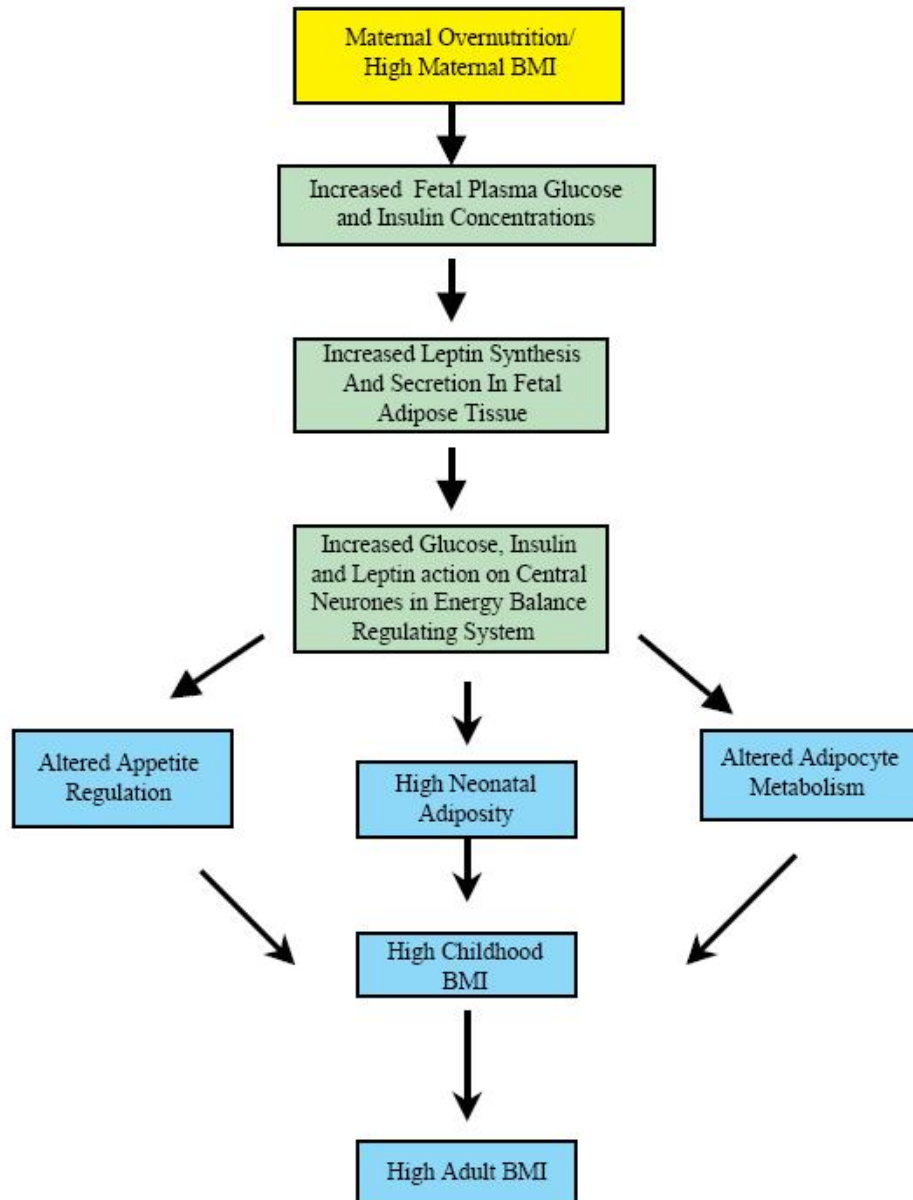
Naast de programmering van verminderde magere lichaamsmassa door een suboptimale foetale groei (ondersteund door theoretische evolutionaire overwegingen) kan in een evolutionaire aanpak vroege postnatale groei gemodelleerd worden als een investering door de moeder in haar nakomelingen. Een grotere proportie magere lichaamsmassa bij volwassenen is geassocieerd met een toename in voortplantingssucces bij beide geslachten om verschillende redenen. In een omgeving van goede kwaliteit kan de moeder haar eigen reproductief succes maximaliseren door te investeren in magere lichaamsmassa bij haar nakomelingen. In een omgeving van slechte kwaliteit worden de lange termijn voordelen van magere lichaamsmassa afgezwakt door de meer rechtstreekse voordelen van vet voor het overleven in de zuigelingenperiode. Daarom is

magere lichaamsmassa verminderd in een ‘armere’ omgeving met schaarse bronnen en is de afzetting van vetmassa toegenomen, wat leidt tot het ‘fat-thin’ fenotype van de groeigeretardeerde zuigeling. Dus zijn de bevindingen van een relatie tussen geboortegewicht en latere magere lichaamsmassa consistent met de evolutionaire principes, wat aangeeft dat grotere investeringen door de moeder in het vroege leven zich manifesteren in een grotere proportie magere lichaamsmassa dan van vetmassa in haar nakomelingen (Singhal et al., 2003).

Bijlage 10: Potentiële reactiewegen die de relatie tussen een laag geboortegewicht, viscerale adipositas en insulineresistentie verklaren (McMillen et al., 2006)



Bijlage 11: Potentiële reactiewegen die de relatie tussen een hoog geboortegewicht en obesitas op volwassen leeftijd verklaren (McMillen et al., 2006)



Bijlage 12: Vroege postnatale voeding en mogelijke onderliggende mechanismen die leiden tot programmering van obesitas

De fysiologische mechanismen onderliggend aan de associatie van snelle gewichtstoename tijdens de kindertijd (te wijten zijn aan flesvoeding of vroege introductie van vaste voeding) en obesitas op latere leeftijd blijven ongekend. Er wordt gehypotheseerd dat snelle gewichtstoename in de kindertijd een geavanceerde rijping later in de kindertijd programmeert en daardoor een hogere BMI voor de leeftijd bekomen wordt (Stettlera & Lotova, 2010).

Borstvoeding en flesvoeding verschillen in tal van aspecten, zoals bijvoorbeeld in de nutriëntenaanbreng en/of de aanbreng van andere substanties zoals bioactieve stoffen; de wijze van voeden; zuigelingengedrag en in de moeder-zuigeling interactie. Dus kunnen een groot aantal hypothesen gegenereerd worden om het protectieve effect (en het dosis-antwoord effect) van borstvoeding op het later ontwikkelen van obesitas te verklaren (Koletzko et al., 2009).

De onderliggende mechanismen waardoor borstvoeding een preventief effect kan uitoefenen op het risico op het later ontwikkelen van overgewicht worden nog steeds onderzocht. Een relatief beperkte postnatale gewichtstoename, een beter aangeleerde zelfregulatie van voedselinname, verbeterde verzadiging of de potentiële aanwezigheid van factoren aanwezig in moedermelk (maar niet in flesvoeding) inclusief leptine zijn enkele mogelijkheden die gesuggereerd worden bij te dragen tot het preventieve effect (Cotrell & Ozanne, 2008; Plagemann & Harder, 2005).

Flesgevoede baby's vertonen een ander zoogpatroon, minder frequente maaltijden en langere tijdsintervallen tussen maaltijden in vergelijking met borstgevoede zuigelingen. In een prospectieve studie bereikten gezonde flesgevoede zuigelingen, van zes weken oud, een 20 tot 30% hoger voedingsvolume, minder maaltijden en minder nachtelijke voedingen tijdens de leeftijd van vier maanden in vergelijking met borstgevoede zuigelingen. In een andere studie werd besloten dat vroege voedingspatronen een voorspeller zijn van BMI op de leeftijd van drie jaar: baby's die zuigen met een hoge

druk tijdens de tweede en vierde levensweek, wat een indicator is van een krachtigere voedingsstijl, vertoonden een hogere graad van adipositas op peuterleeftijd (Agras et al., 1990 in Koletzko et al., 2009; Koletzko et al., 2009; Sievers et al., 2002 in Koletzko et al., 2009).

Hoewel flesvoeding een stabiele compositie en organoleptische eigenschappen vertoont, is moedermelk opmerkelijk variabel zowel in nutriëntenaanbreng als in smaak en geur. Dit kan variëren van dag tot dag en zelf van maaltijd tot maaltijd afhankelijk van het stadia/duur van lactatie, voeding van de moeder, metabole staat van de lacterende vrouw en het melkvolume geconsumeerd door de baby. Er werd gesuggereerd dat vroege blootstelling aan smaak en reuk de latere aanvaarding en consumptie van voedingsmiddelen met gelijkaardige eigenschappen verbetert. Dus zou borstvoeding, door baby's bloot te stellen aan een variëteit van smaken, leiden tot het programmeren van een ietwat verschillende voedselselectie en voedingsgewoonten in het latere leven in vergelijking met flesgevoede zuigelingen. Deze mogelijkheid vereist verder onderzoek (Koletzko et al., 2009).

Het wordt vaak gesuggereerd dat borstvoeding de emotionele band tussen moeder en kind verbetert, misschien door een meer intensief huidcontact en door stimulatie van oxytocine vrijlating bij de moeder door de zogende baby. Vrouwen die borstvoeding geven vertonen een verminderde neuro-endocriene respons tegenover stressoren, een verhoogde modulatie van het parasympatisch zenuwstelsel, lagere ervaren stressniveaus en minder depressieve symptomen dan vrouwen die flesvoeding geven. Maar een mogelijke invloed van versturende factoren gerelateerd aan zowel deze 'outcomes' als aan de initiële beslissing om borstvoeding te geven moeten in rekening gebracht worden. Niettemin kunnen zulke neuro-endocriene en psychologische factoren geassocieerd met borstvoeding implicaties hebben voor de latere interacties tussen moeder en kind en voor geassocieerd gezondheidsgedrag. Het testen van lange termijn gedragseffecten van borstvoeding bij mensen kan gepaard gaan met aanzienlijke methodologische uitdagingen, maar tot op zekere hoogte kunnen modellen bij dieren helpen om inzicht te verwerven in deze interessante vragen (Koletzko et al., 2009).

Een grotere gewichtstoename bij flesgevoede zuigelingen (in vergelijking met borstgevoede zuigelingen) wordt gedeeltelijk veroorzaakt door de verschillende inname van metaboliseerbare eiwitten (proteïnen). De meeste flesvoedingen hebben een iets hogere energiedensiteit (kcal/100ml) dan moedermelk. De energie-inname per kilogram lichaamsgewicht bij flesgevoede zuigelingen van de leeftijd drie tot twaalf maanden werd 10 tot 18% hoger bevonden dan bij borstgevoede baby's. Nog veel groter is het verschil in eiwitaanbreng per kilogram lichaamsgewicht, welke 55 tot 80% hoger bevonden werd bij flesgevoede zuigelingen dan bij borstgevoede zuigelingen. Er werd aangetoond dat zuigelingen gevoed met flesvoeding op basis van koemelkeiwit veel hogere postprandiale concentraties van insuline hebben op de zesde levensdag in vergelijking met borstgevoede zuigelingen. Hoge insuline en IGF-1 concentraties kunnen de groei versterken gedurende de eerste twee levensjaren en versterken adipogene activiteit en adipocyt differentiatie. Bovendien kan een hoge eiwitinname ook leiden tot verminderde groeihormoonsecretie en leidt aldus tot verminderde lipolyse. In epidemiologische studies werd bevonden dat een hoge eiwitinname (maar geen hoge inname van energie, vet of koolhydraten) in de vroege kindertijd een voorspeller is van een vroeg voorkomen van 'adiposity rebound' en een hoge BMI in de kindertijd gecorrigeerd voor BMI van de ouders. Dus kan de aanzienlijk hogere eiwitinname bij flesvoeding (in vergelijking met de eiwitaanbreng bij borstgevoede zuigelingen) een rol spelen bij de voorbeschikking van zuigelingen tot een verhoogde kans op het later ontwikkelen van obesitas. Deze hypothese staat bekend als 'the early protein hypothesis'. Uit de eerste gegevens van het 'European Childhood Obesity Project' blijkt dat zuigelingen die flesvoeding krijgen met een hogere eiwitinhoud een significant hoger lichaamsgewicht en BMI op de leeftijd van twee jaar vertonen in vergelijking met zuigelingen met een lagere eiwitvoorziening. Flesvoeding met lagere eiwitinhoud leidde op de leeftijd van twee jaar tot een groeipatroon dat verwant is aan de borstgevoede referentiegroep. Verdere verwerking van gegevens is nog steeds aan de gang, maar deze vroege resultaten zouden kunnen leiden tot een herziening van aanbevelingen voor zuigelingenvoeding, beleid, begeleidende regelgeving en herziening van productontwerp, omdat gestreefd wordt naar een fysiologische groei van flesgevoede zuigelingen gelijkaardig aan die van gezonde borstgevoede zuigelingen. Er is geen gekend voordeel van groeipatronen van flesgevoede baby's dat afwijkt van

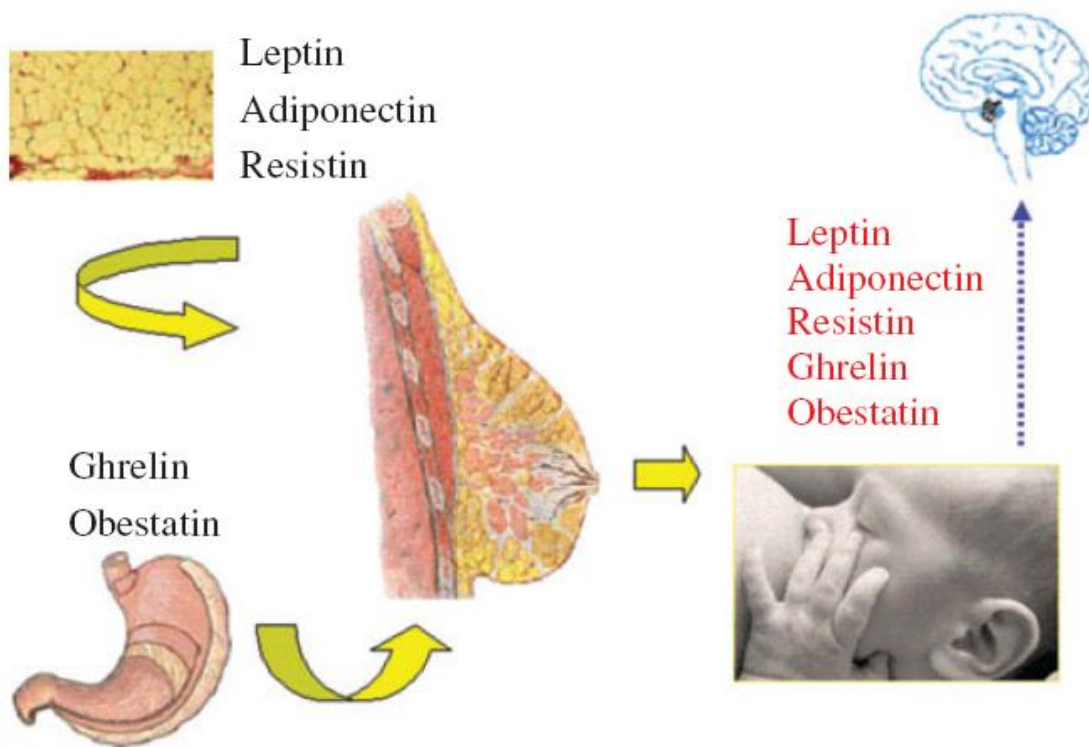
borstgevoede baby's. Daarom is een eiwitinhoud in de buurt van 1,8 gram per 100 kcal in standaard flesvoeding wenselijk (Koletzko et al., 2009).

Andere studies wijzen op het belang van algemene nutriëntensamenstelling. In een longitudinale studie werd een associatie gevonden tussen nutriëntinname bij zuigelingen en groeipatronen die de inadequate nutriëntenbalans van de kindervoeding in geïndustrialiseerde landen benadrukt. Tegen de leeftijd van één jaar wordt de voeding van het kind veelal gekarakteriseerd door een hoge eiwitinname (ca. 4g/kg lichaamsgewicht of 16% van de totale energie) en lage vetinname (ongeveer 28%). De eiwitinname vertegenwoordigt ongeveer drie tot vier maal de eiwitbehoefte. Het onevenwicht van de nutriëntenaanbreng is merkwaardig aangezien moedermelk zes energieprocent (EN%) eiwitten en 52 EN% vet aanbrengt. Het beschermende effect van moedermelk zou kunnen verklaard worden door de lage eiwitaanbreng en hoge vetaanbreng. Tegenstrijdig is dat de vetproportie in de zuigelingenvoeding laag is in een periode van hoge energienood voor de groei, vervolgens stijgt het energiepercentage dat aangebracht wordt door vet. In een Franse studie steeg de vetinname van de leeftijd van tien maanden tot zes jaar (27,4% op de leeftijd van tien maanden: 32,6% op twee jaar; 36,5% op vier jaar en 37,3% op zes jaar), bleef de vetinname in een plateaufase tot 16 jaar en bereikte 38% op de leeftijd van 20 jaar, waar het eigenlijk hoog zou moeten zijn bij zuigelingen en gradueel zou moeten afnemen gedurende de eerste levensjaren. Gelijkaardige patronen van vetinname werden gevonden in andere landen. Het BMI patroon geassocieerd met een vroege 'adiposity rebound' (lage BMI op jonge leeftijd gevolgd door een hoge BMI na de 'adiposity rebound') kan het gevolg zijn van een ongunstige energiebalans te wijten aan een hoge eiwitinname en lage vetinname in het vroege leven, gevolgd door een verhoogde vetinname stijgend met de leeftijd. In de afgelopen jaren rapporteerden de meeste studies dat zuigelingen gevoed worden met een voeding die een hogere proportie aan energie levert door eiwitten en met een lagere vetaanbreng dan het geval zou geweest zijn in het verleden. Deze veranderingen kunnen instaan voor de seculiere trend van versnelde lineaire groei en een verlaagde BMI in de eerste twee levensjaren. Er is een relatie tussen een laag gewicht tijdens het eerste levensjaar, mager zijn op twee-jarige leeftijd gevolgd door snelle gewichtstoename en inhaalgroei tijdens de kindertijd en verhoogd risico op obesitas. Verminderde vetinname

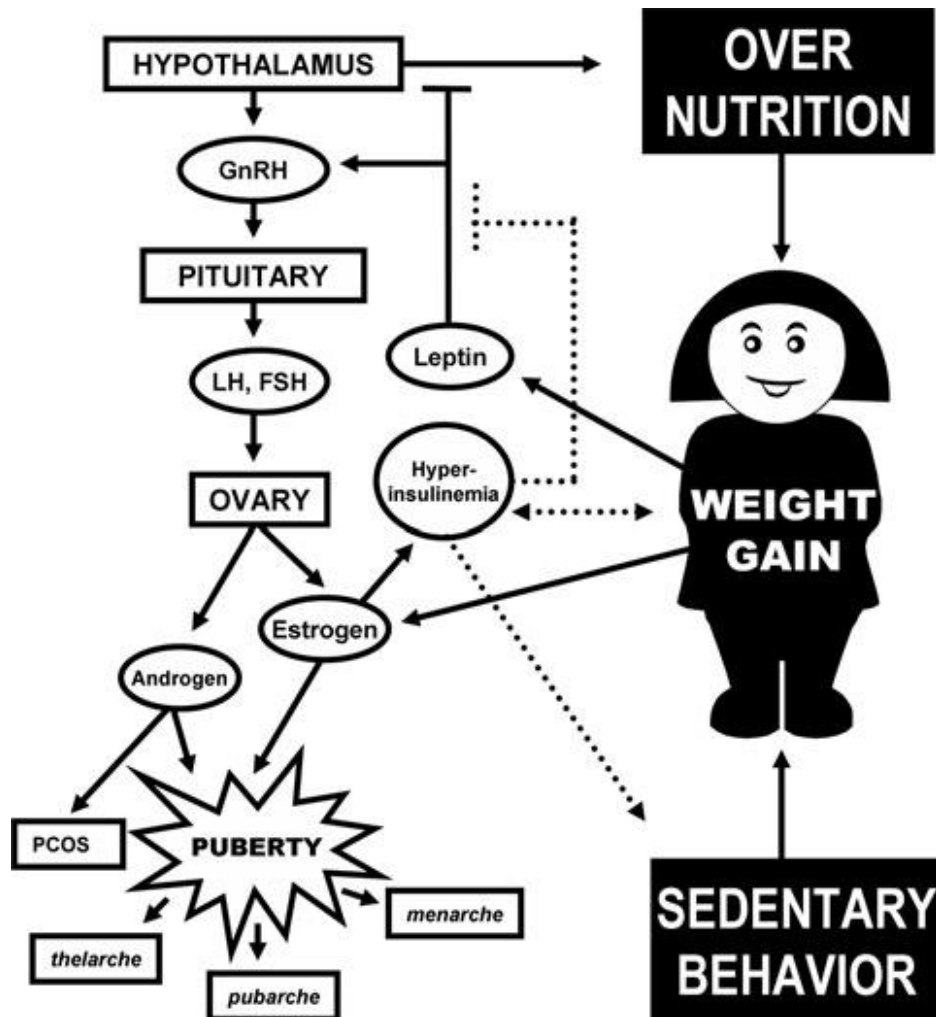
bij Franse kinderen was voornamelijk te wijten aan een verminderde consumptie van volle melk, gecompenseerd door halfvolle en magere melk en melkproducten. De dagelijkse consumptie van volle melk bij kinderen van twee jaar bedroeg 206g in 1973 en 90g in 1986, overwegende dat de consumptie van halfvolle en magere melk 44g in 1973 en 216g in 1986 bedroeg. De achteruitgang in energie-inname bij zuigelingen en kinderen gedurende de laatste decennia is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van een laag energetisch eiwitrijke voeding die zij momenteel consumeren (Rolland-Cachera et al., 2006).

Daarnaast is de ratio van leptine tegenover vetmassa bij adolescenten significant groter bij diegenen die een nutriëntenverrijkte flesvoeding kregen in vergelijking met standaard flesvoeding of afgekolfde moedermelk na preterme bevalling. Moedermelkinname werd eveneens geassocieerd met lagere leptineconcentraties verwant aan vetmassa in de adolescentie. Dus het programmeren van een wijziging in de synthese, secretie of acties van leptine kan een rol spelen bij een vroege oorsprong van latere obesitas, gevolgd door blootstelling aan relatieve over- of ondervoeding in het vroege leven (McMillen et al., 2006; Singhal et al., 2002).

Bijlage 13: De mogelijke link tussen borstvoeding en centrale energiebalansregulatie bij zuigelingen (Savino et al., 2009b)



Bijlage 14: De interactie tussen oestrogeen, insuline en leptine gedurende de puberteit (Jasik & Lustig, 2008)



Afkortingen: GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone, LH: Luteïniserend hormoon, FSH: follikelstimulerend hormoon, PCOS: polycysteus-ovariumsyndroom.

Eens obesitas op vroege leeftijd aanwezig is, leidt deze tot een verhoogde leptineconcentratie, welke permissief is voor de ‘GnRH pulse generator’. Dit leidt dan weer tot een hogere ovariële oestrogeenconcentratie welke insulineresistentie, toegenomen vetweefsel en perifere aromatisatie van de steroïdhormonen kan aanwakkeren. Insuline kan interfereren met hypothalamische leptine signalering, wat potentieel drijft tot verdere gewichts- en eetlusttoename, welke op zijn beurt verder leidt tot oestrogeenvorming.

Bijlage 15: Frequenties en histogrammen

| | | Statistics | | | |
|---|------------------------|---|--------|------------------------------------|--|
| | | age calculated from birth day and day consent and if missing day visit | gender | FAS with bedroom, car and pc | FAS with bedroom, car, pc and internet |
| N | Valid | 3528 | 3528 | 3475 | 3475 |
| | Missing | 0 | 0 | 53 | 53 |
| | Mean | 14,7261 | 1,52 | 3,7278 | 4,4878 |
| | Median | 14,6667 | 2,00 | 4,0000 | 5,0000 |
| | Mode | 13,50 ^a | 2 | 3,00 | 5,00 |
| | Std. Deviation | 1,22457 | ,500 | 1,53021 | 1,75338 |
| | Skewness | ,141 | -,092 | ,031 | -,182 |
| | Std. Error of Skewness | ,041 | ,041 | ,042 | ,042 |
| | Kurtosis | -,978 | -1,993 | -,490 | -,436 |
| | Std. Error of Kurtosis | ,082 | ,082 | ,083 | ,083 |
| | Minimum | 12,50 | 1 | ,00 | ,00 |
| | Maximum | 17,42 | 2 | 7,00 | 8,00 |

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

| | | Statistics | | | |
|---|------------------------|---------------------|------------------|--------------|---------------------------------|
| | | education mother | education father | Tanner stage | Tanner stage in 5 categories |
| N | Valid | 3315 | 3202 | 3127 | 3127 |
| | Missing | 213 | 326 | 401 | 401 |
| | Mean | 2,90 | 2,89 | 2,2891 | 3,9434 |
| | Median | 3,00 | 3,00 | 2,0000 | 4,0000 |
| | Mode | 4 | 4 | 2,00 | 4,00 |
| | Std. Deviation | ,965 | ,971 | ,46180 | ,88113 |
| | Skewness | -,370 | -,285 | ,813 | -,524 |
| | Std. Error of Skewness | ,043 | ,043 | ,044 | ,044 |
| | Kurtosis | -,953 | -1,087 | -1,012 | -,272 |
| | Std. Error of Kurtosis | ,085 | ,087 | ,088 | ,088 |
| | Minimum | 1 | 1 | 1,00 | 1,00 |
| | Maximum | 4 | 4 | 3,00 | 5,00 |

Statistics

| | | Body fat % taking into account Tanner stage | BMI category calculated using polynomial from T. Cole, but with recode to the categories used in the previous variable CRF_BMI_grp (to allow comparison) | z-values for BMI, calculated via LMSgrowth (Tim Cole) |
|------------------------|---------|--|--|--|
| N | Valid | 3335 | 3528 | 3528 |
| | Missing | 193 | 0 | 0 |
| Mean | | 23,5499 | 1,2270 | ,499765 |
| Median | | 22,6250 | 1,0000 | ,465239 |
| Mode | | 13,91 ^a | 1,00 | -,8120 ^a |
| Std. Deviation | | 9,33195 | ,63966 | 1,1283198 |
| Skewness | | ,730 | 1,046 | ,038 |
| Std. Error of Skewness | | ,042 | ,041 | ,041 |
| Kurtosis | | ,570 | 1,525 | ,020 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,085 | ,082 | ,082 |
| Minimum | | 4,95 | ,00 | -5,5522 |
| Maximum | | 64,55 | 3,00 | 3,9424 |

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Statistics

| | | VO2max (ml/kg/min) estimated by Ruiz's equation | VO2max (ml/kg/min) estimated by Leger et al. 1988 | MVPA min/wk sum MPA+VPA (truncated data) | normMVPA do they average 60' MVPA/day |
|------------------------|---------|--|---|--|---|
| N | Valid | 2814 | 2814 | 3041 | 3041 |
| | Missing | 714 | 714 | 487 | 487 |
| Mean | | 42,8788 | 40,8428 | 725,4416 | ,6208 |
| Median | | 40,6959 | 39,8650 | 565,0000 | 1,0000 |
| Mode | | 30,55 | 36,16 | ,00 | 1,00 |
| Std. Deviation | | 10,57222 | 7,43913 | 580,51467 | ,48526 |
| Skewness | | ,369 | ,451 | 1,006 | -,498 |
| Std. Error of Skewness | | ,046 | ,046 | ,044 | ,044 |
| Kurtosis | | -1,185 | -,267 | ,395 | -1,753 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,092 | ,092 | ,089 | ,089 |
| Minimum | | 27,57 | 23,28 | ,00 | ,00 |
| Maximum | | 65,65 | 75,92 | 2520,00 | 1,00 |

Statistics

| | | MSM_excl_UR_ energy (kcal/d)_all_usu al (method Carine) | MONTHS BREASTFEEDI NG (in 4 categories) | MONTHS EXCLUSIVE BREASTFEEDI NG (in 4 categories) |
|------------------------|---------|---|--|---|
| N | Valid | 1804 | 2848 | 2771 |
| | Missing | 1724 | 680 | 757 |
| Mean | | 2514,1107 | 3,3301 | 2,6951 |
| Median | | 2383,1887 | 2,0000 | 1,0000 |
| Mode | | 1414,84 ^a | 1,00 | 1,00 |
| Std. Deviation | | 617,88068 | 13,10249 | 11,96914 |
| Skewness | | 1,284 | 7,194 | 7,954 |
| Std. Error of Skewness | | ,058 | ,046 | ,047 |
| Kurtosis | | 2,245 | 50,190 | 61,791 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,115 | ,092 | ,093 |
| Minimum | | 1414,84 | -1,00 | -1,00 |
| Maximum | | 5619,98 | 100,00 | 100,00 |

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Statistics

| | | Insulin (μ U/mL) | insulin values, but with extreme values replaced by mean | Leptin levels (ng/mL) |
|------------------------|---------|--------------------------|--|--------------------------|
| N | Valid | 1054 | 1054 | 1002 |
| | Missing | 2474 | 2474 | 2526 |
| Mean | | 10,2759 | 9,9283 | 19,67760 |
| Median | | 8,6500 | 8,6500 | 11,75650 |
| Mode | | 11,50 | 11,50 | ,969 |
| Std. Deviation | | 7,72882 | 5,84091 | 22,145737 |
| Skewness | | 5,076 | 2,421 | 2,110 |
| Std. Error of Skewness | | ,075 | ,075 | ,077 |
| Kurtosis | | 40,970 | 9,921 | 6,021 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,151 | ,151 | ,154 |
| Minimum | | 1,99 | 1,99 | ,180 |
| Maximum | | 90,60 | 51,30 | 169,970 |

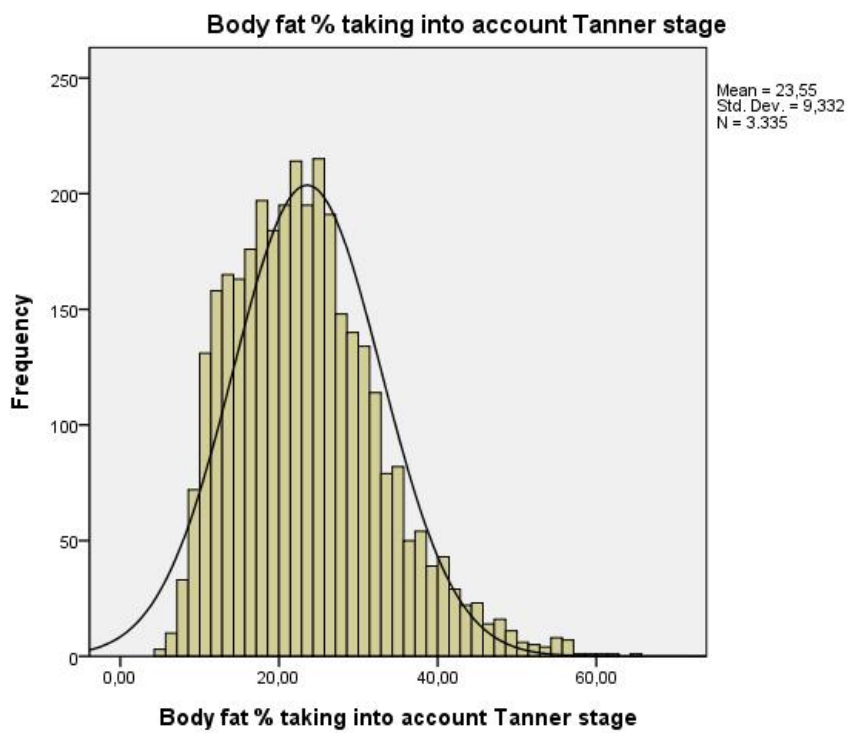
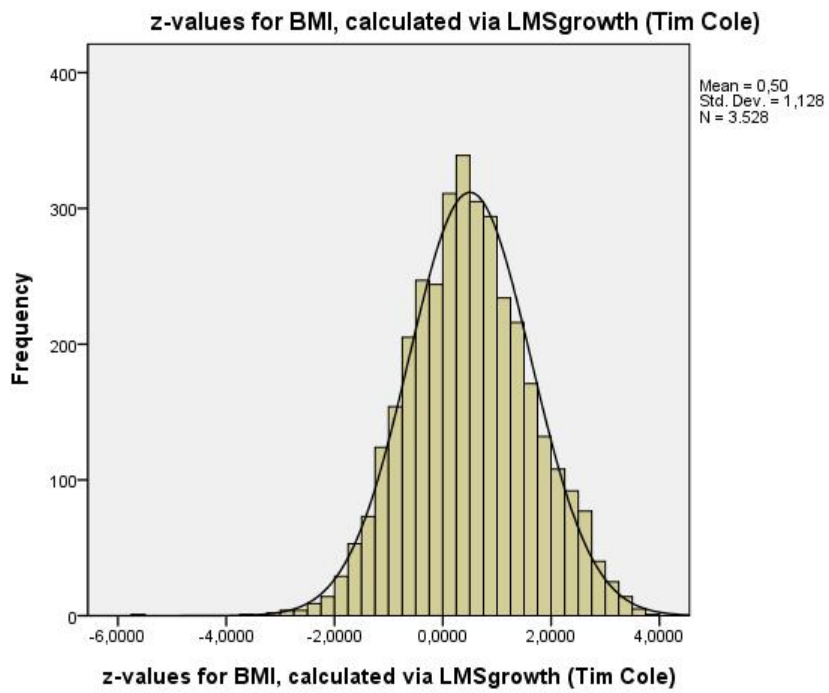
Statistics

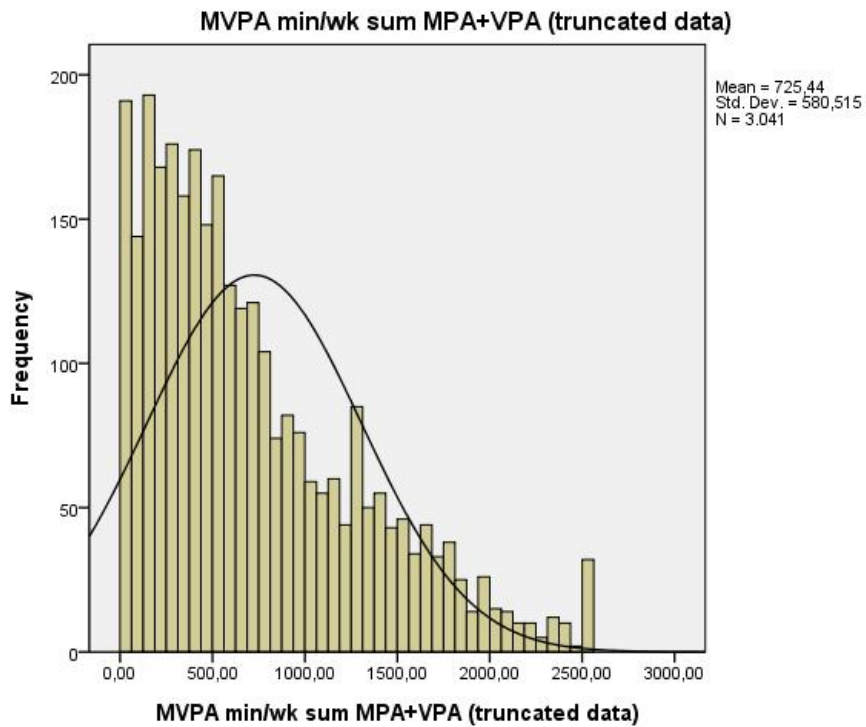
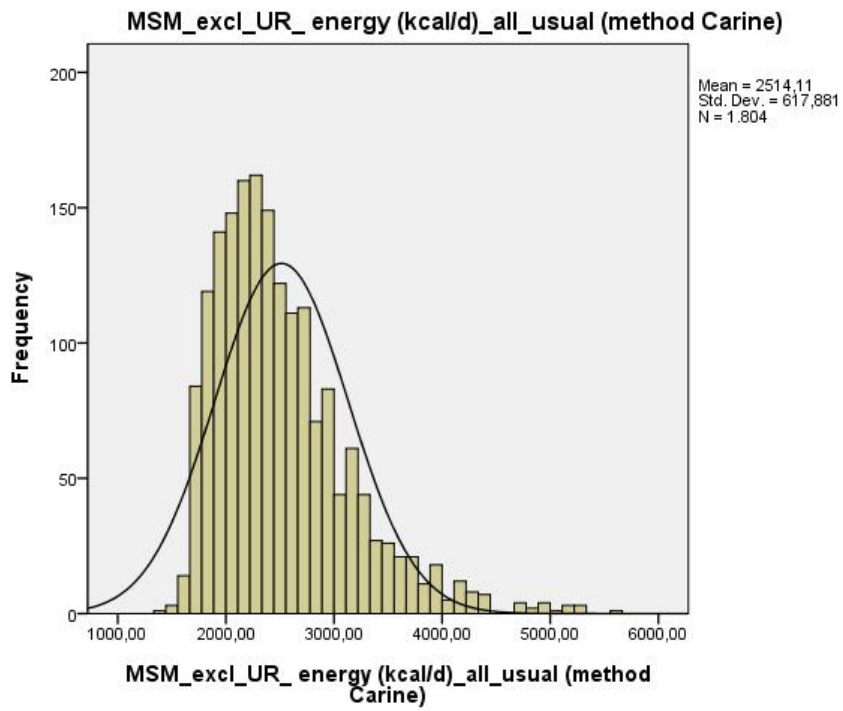
| | | weight at birth | height at birth | Duration of gestation |
|------------------------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|
| N | Valid | 2763 | 2684 | 2801 |
| | Missing | 765 | 844 | 727 |
| Mean | | 3,3254 | 50,4305 | 2,13 |
| Median | | 3,3500 | 50,5000 | 2,00 |
| Mode | | 3,50 | 50,00 | 2 |
| Std. Deviation | | ,56211 | 3,15453 | ,819 |
| Skewness | | -,347 | -1,294 | -1,936 |
| Std. Error of Skewness | | ,047 | ,047 | ,046 |
| Kurtosis | | 1,721 | 7,891 | 5,815 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,093 | ,094 | ,092 |
| Minimum | | ,83 | 27,00 | -1 |
| Maximum | | 5,64 | 60,00 | 3 |

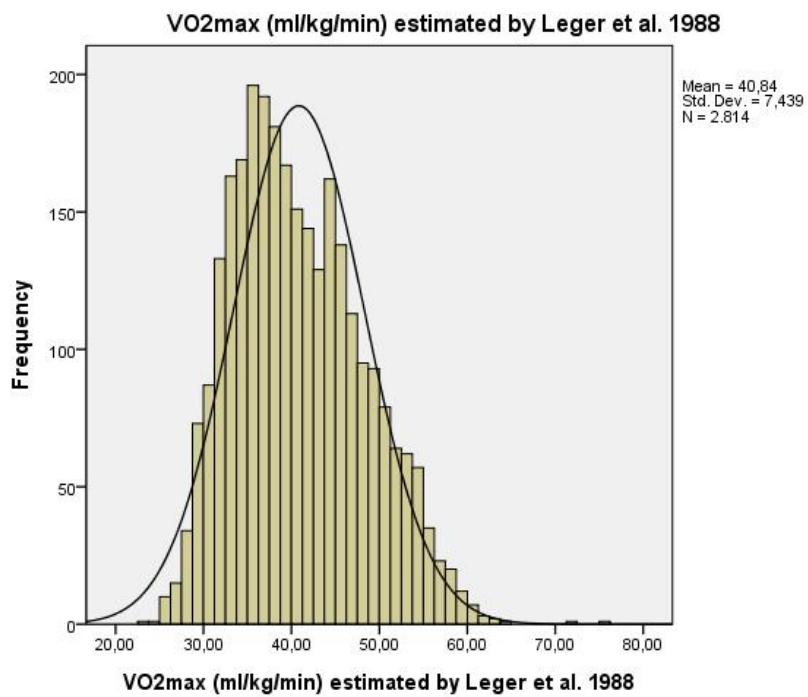
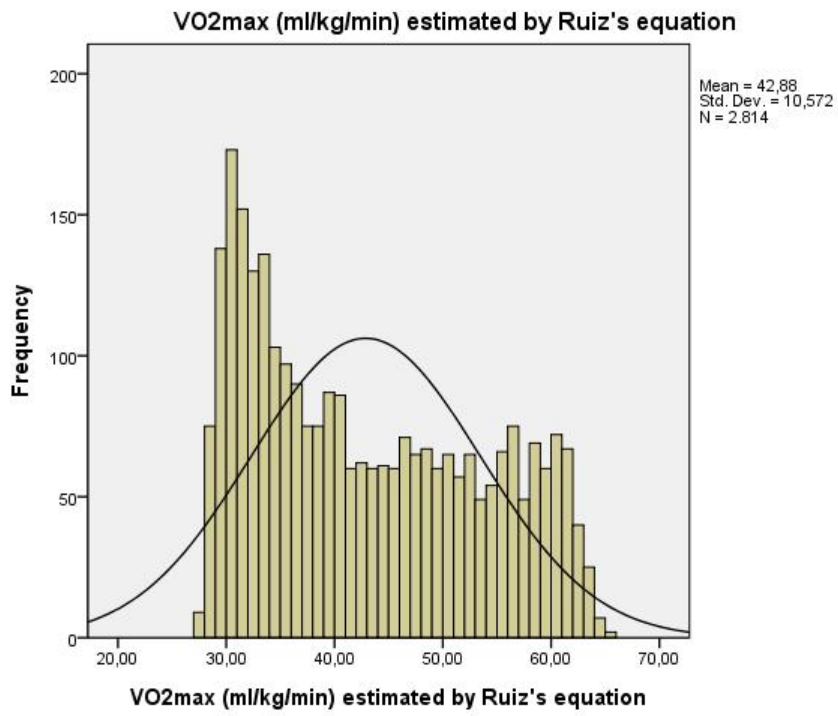
Statistics

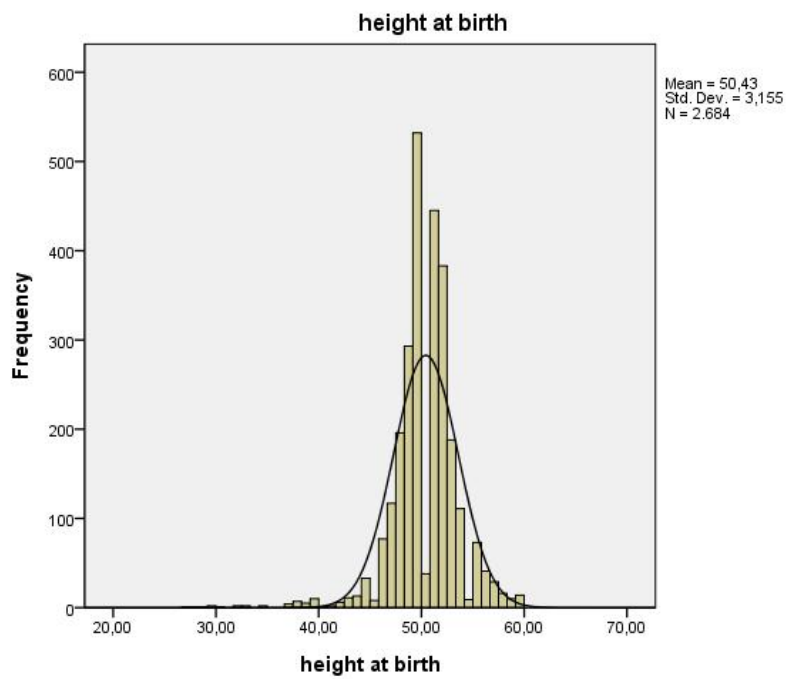
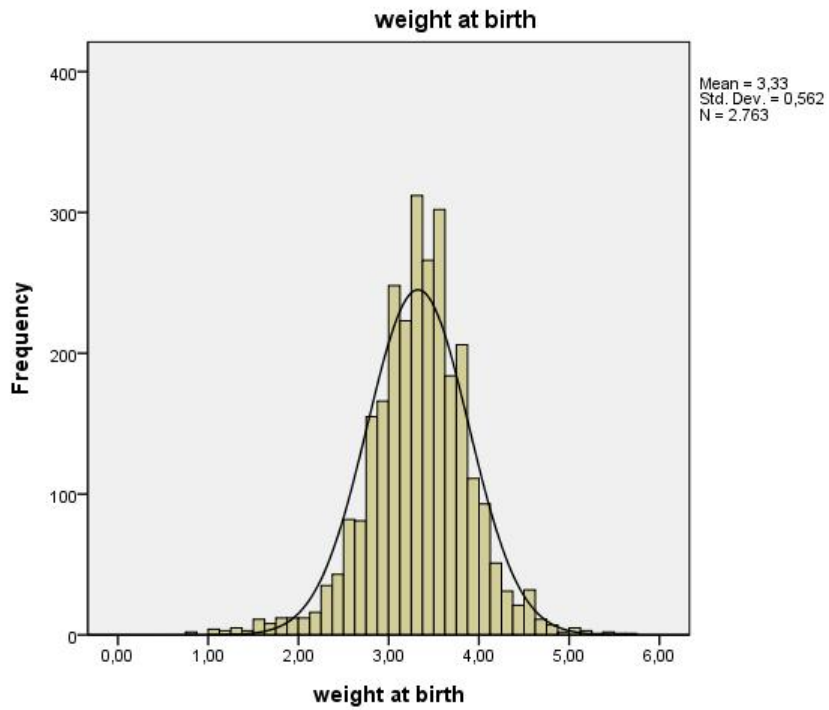
LeeftijdStartMenses

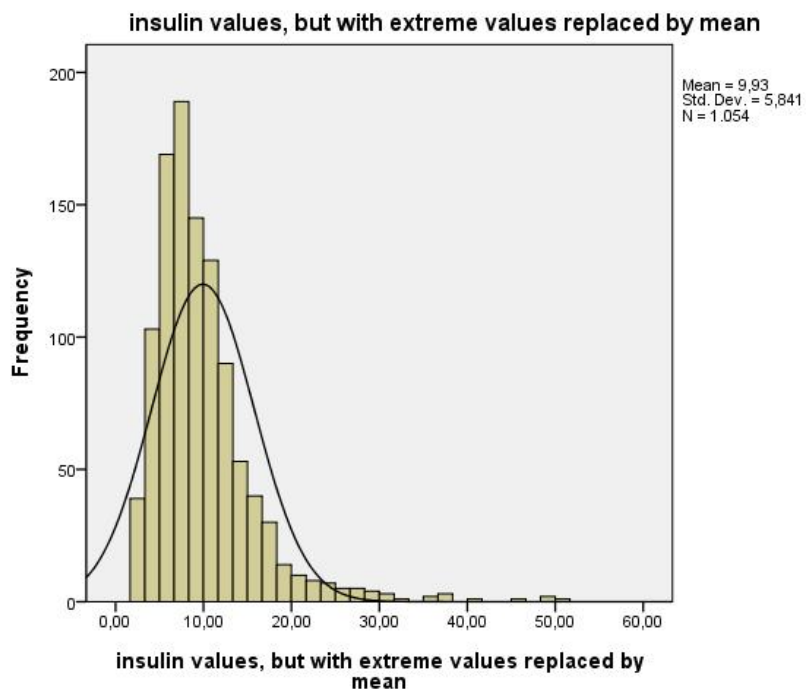
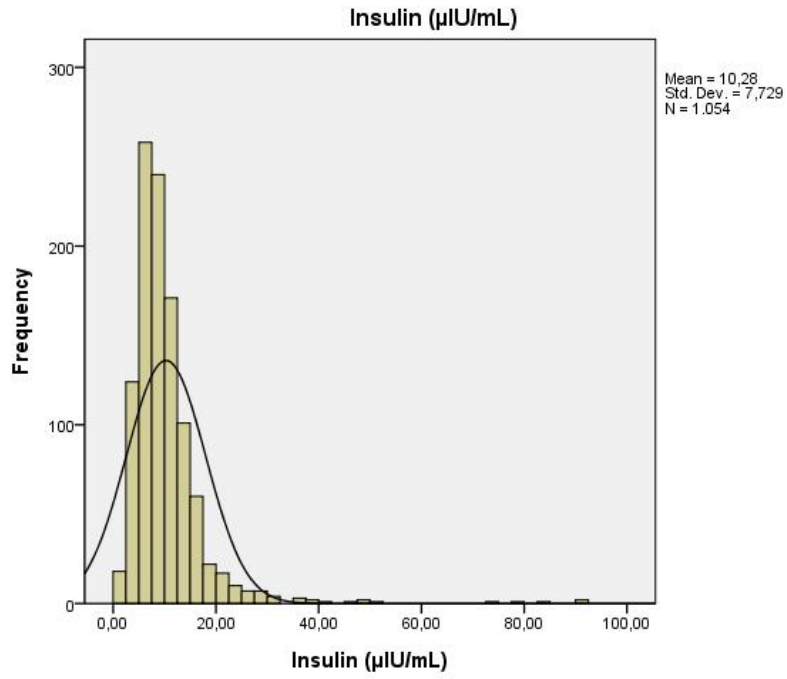
| | | |
|------------------------|---------|---------|
| N | Valid | 1608 |
| | Missing | 1920 |
| Mean | | 12,4447 |
| Median | | 13,0000 |
| Mode | | 13,00 |
| Std. Deviation | | 1,23451 |
| Skewness | | -,248 |
| Std. Error of Skewness | | ,061 |
| Kurtosis | | ,293 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,122 |
| Minimum | | 7,00 |
| Maximum | | 16,00 |

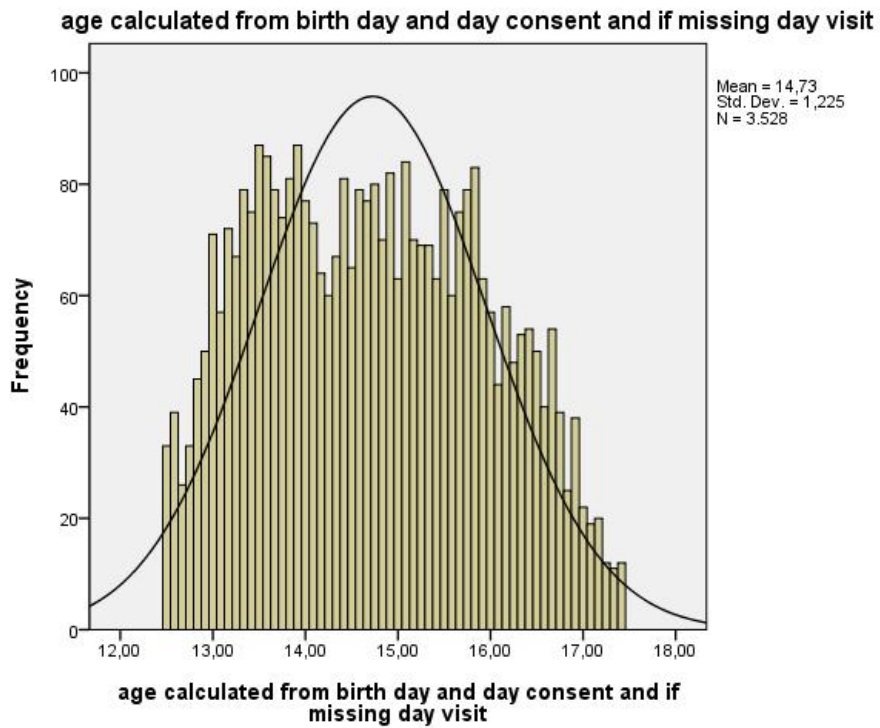
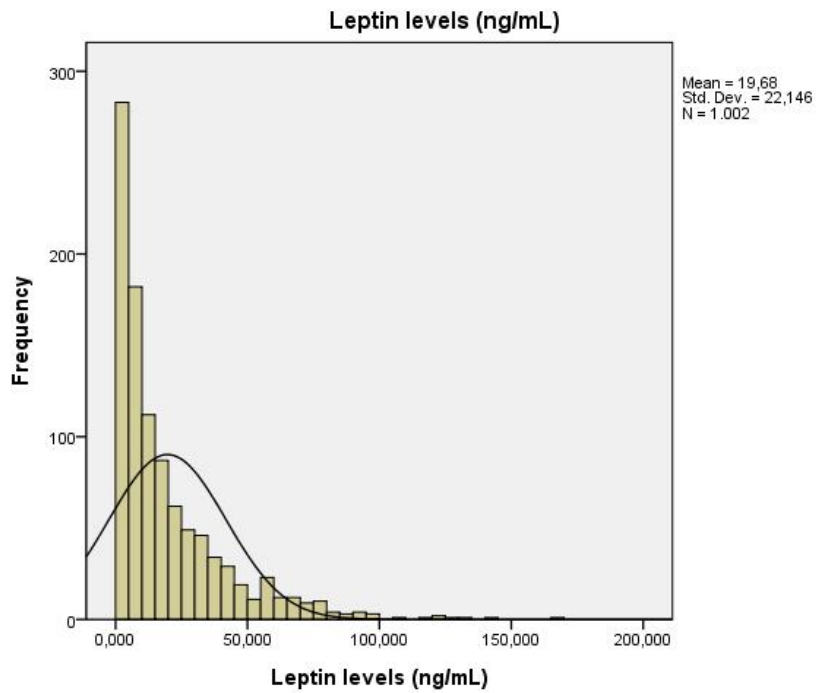


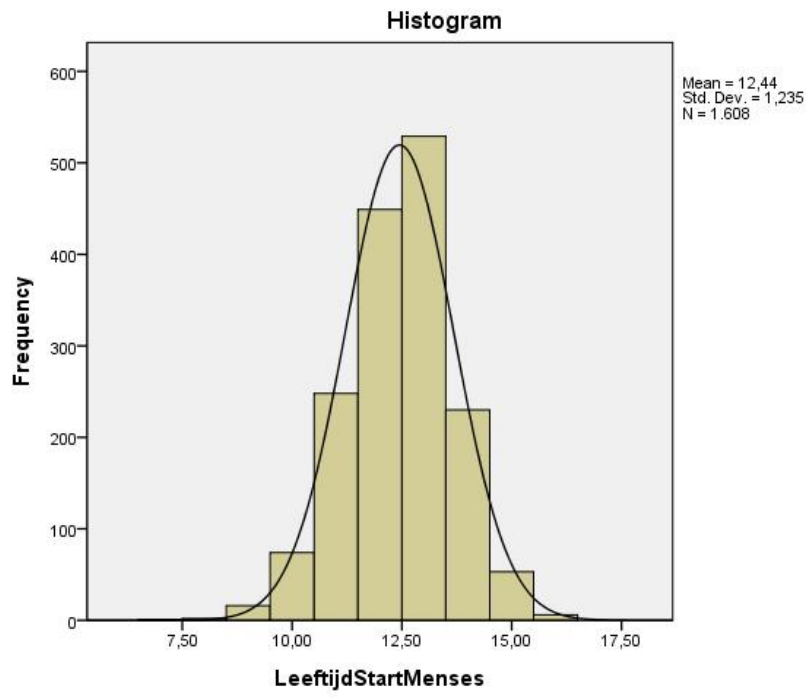












Bijlage 16: Frequenties en histogrammen per geslacht

Statistics^b

| | | Body fat % taking into account Tanner stage | BMI category calculated using polynomial from T. Cole, but with recode to the categories used in the previous variable CRF_BMI_grp (to allow comparison) | z-values for BMI, calculated via LMSGrowth (Tim Cole) |
|------------------------|---------|--|--|--|
| N | Valid | 1521 | 1683 | 1683 |
| | Missing | 162 | 0 | 0 |
| Mean | | 20,3995 | 1,2906 | ,633464 |
| Median | | 16,9430 | 1,0000 | ,588511 |
| Mode | | 13,91 | 1,00 | -,8120 ^a |
| Std. Deviation | | 10,71755 | ,67700 | 1,1691571 |
| Skewness | | 1,342 | 1,009 | ,019 |
| Std. Error of Skewness | | ,063 | ,060 | ,060 |
| Kurtosis | | 1,373 | ,970 | -,285 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,125 | ,119 | ,119 |
| Minimum | | 4,95 | ,00 | -3,5203 |
| Maximum | | 64,55 | 3,00 | 3,9424 |

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

b. gender = male

Statistics^b

| | | MVPA min/wk sum MPA+VPA (truncated data) | normMVPA do they average 60' MVPA/day | MSM_excl_UR_ energy (kcal/d)_all_usu al (method Carine) |
|------------------------|---------|--|---|---|
| N | Valid | 1445 | 1445 | 855 |
| | Missing | 238 | 238 | 828 |
| Mean | | 819,3758 | ,6858 | 2853,7603 |
| Median | | 675,0000 | 1,0000 | 2731,9498 |
| Mode | | ,00 | 1,00 | 1653,62 ^a |
| Std. Deviation | | 614,77859 | ,46435 | 629,87431 |
| Skewness | | ,854 | -,801 | 1,172 |
| Std. Error of Skewness | | ,064 | ,064 | ,084 |
| Kurtosis | | ,011 | -1,360 | 1,794 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,129 | ,129 | ,167 |
| Minimum | | ,00 | ,00 | 1653,62 |
| Maximum | | 2520,00 | 1,00 | 5619,98 |

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

b. gender = male

Statistics^a

| | | Insulin (μ U/mL) | insulin values, but with extreme values replaced by mean | Leptin levels (ng/mL) |
|------------------------|---------|--------------------------|--|--------------------------|
| N | Valid | 499 | 499 | 458 |
| | Missing | 1184 | 1184 | 1225 |
| Mean | | 10,1644 | 9,7052 | 9,54123 |
| Median | | 8,1700 | 8,1700 | 4,34200 |
| Mode | | 10,60 | 10,60 | ,969 |
| Std. Deviation | | 8,81039 | 6,50096 | 14,184380 |
| Skewness | | 4,979 | 2,715 | 3,000 |
| Std. Error of Skewness | | ,109 | ,109 | ,114 |
| Kurtosis | | 36,044 | 10,799 | 9,856 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,218 | ,218 | ,228 |
| Minimum | | 1,99 | 1,99 | ,180 |
| Maximum | | 90,60 | 51,30 | 93,038 |

a. gender = male

Statistics^a

| | | weight at birth | height at birth |
|------------------------|---------|-----------------|-----------------|
| N | Valid | 1240 | 1194 |
| | Missing | 443 | 489 |
| Mean | | 3,3987 | 50,8619 |
| Median | | 3,4200 | 51,0000 |
| Mode | | 3,50 | 50,00 |
| Std. Deviation | | ,57832 | 3,18850 |
| Skewness | | -,232 | -1,294 |
| Std. Error of Skewness | | ,069 | ,071 |
| Kurtosis | | 1,404 | 8,126 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,139 | ,141 |
| Minimum | | ,85 | 28,00 |
| Maximum | | 5,64 | 60,00 |

a. gender = male

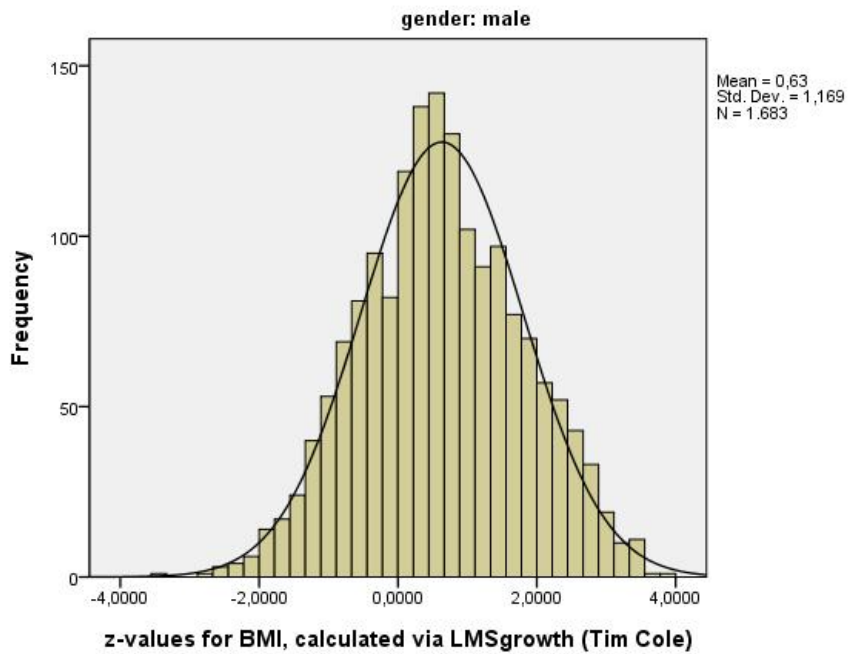
Statistics^b

| | | VO2max (ml/kg/min) estimated by Ruiz's equation | VO2max (ml/kg/min) estimated by Leger et al. 1988 |
|------------------------|---------|--|---|
| N | Valid | 1356 | 1356 |
| | Missing | 327 | 327 |
| Mean | | 50,5159 | 44,4674 |
| Median | | 51,9411 | 44,7792 |
| Mode | | 29,04 ^a | 45,30 |
| Std. Deviation | | 8,80227 | 7,46230 |
| Skewness | | -,488 | ,000 |
| Std. Error of Skewness | | ,066 | ,066 |
| Kurtosis | | -,784 | -,477 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,133 | ,133 |
| Minimum | | 29,04 | 24,23 |
| Maximum | | 65,33 | 75,92 |

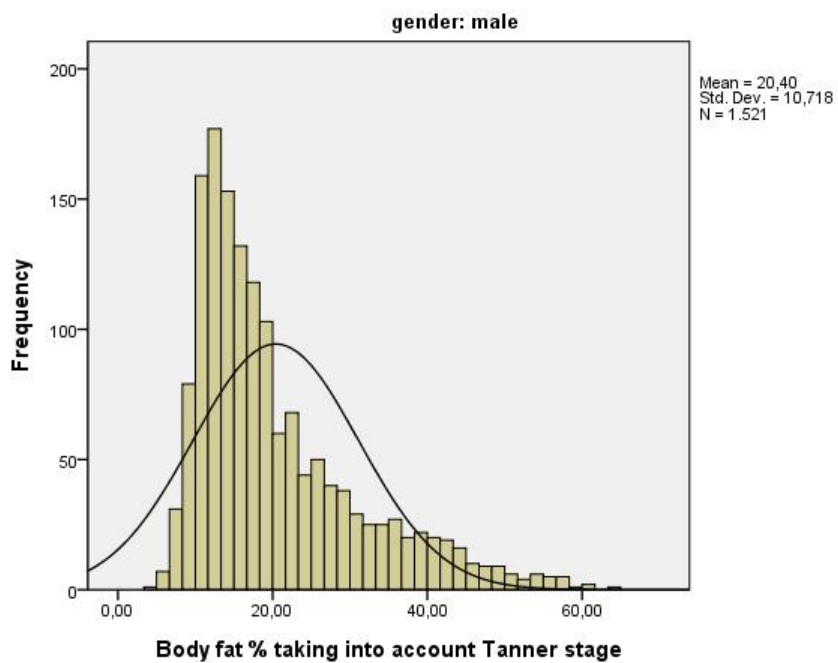
a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

b. gender = male

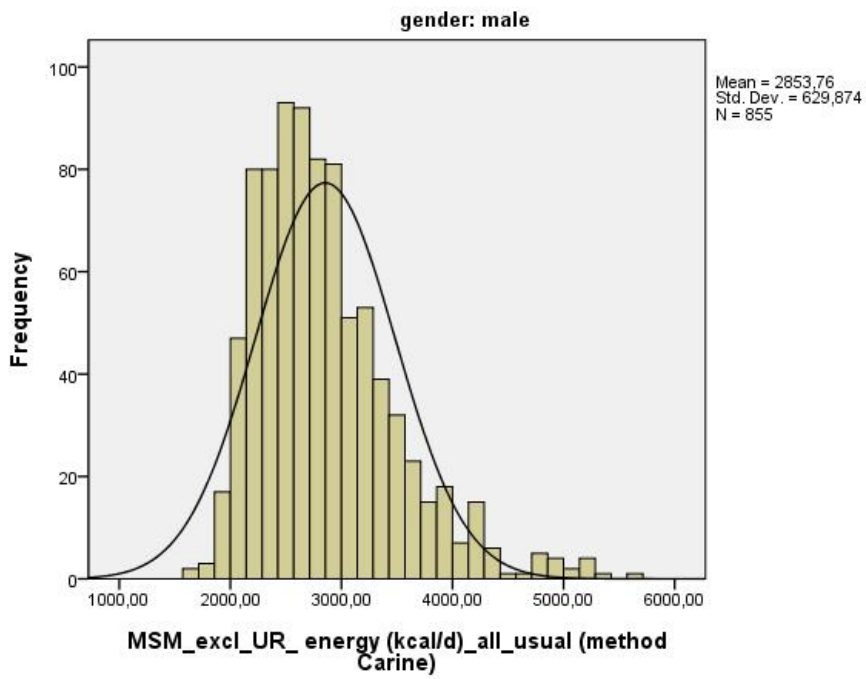
z-values for BMI, calculated via LMSgrowth (Tim Cole)



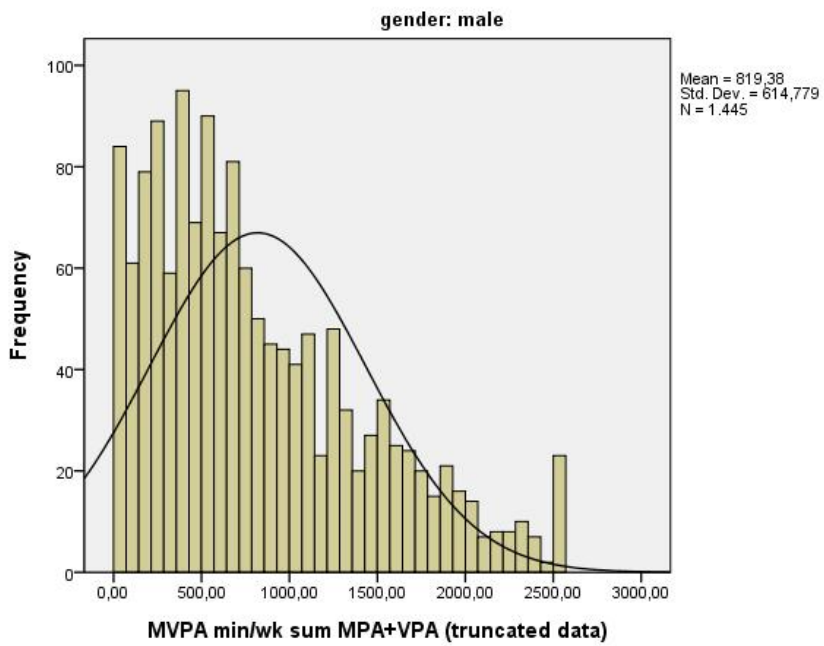
Body fat % taking into account Tanner stage



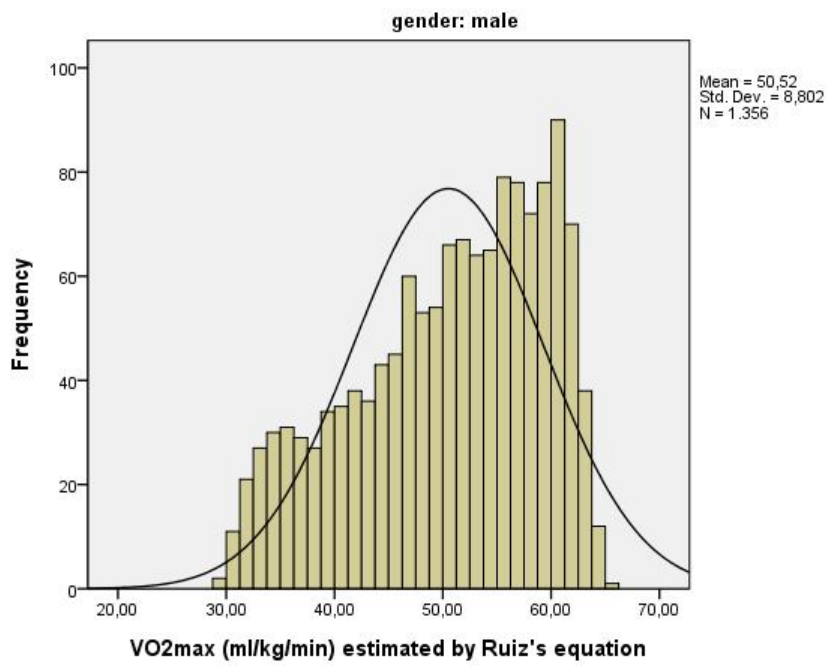
MSM_excl_UR_energy (kcal/d)_all_usual (method Carine)



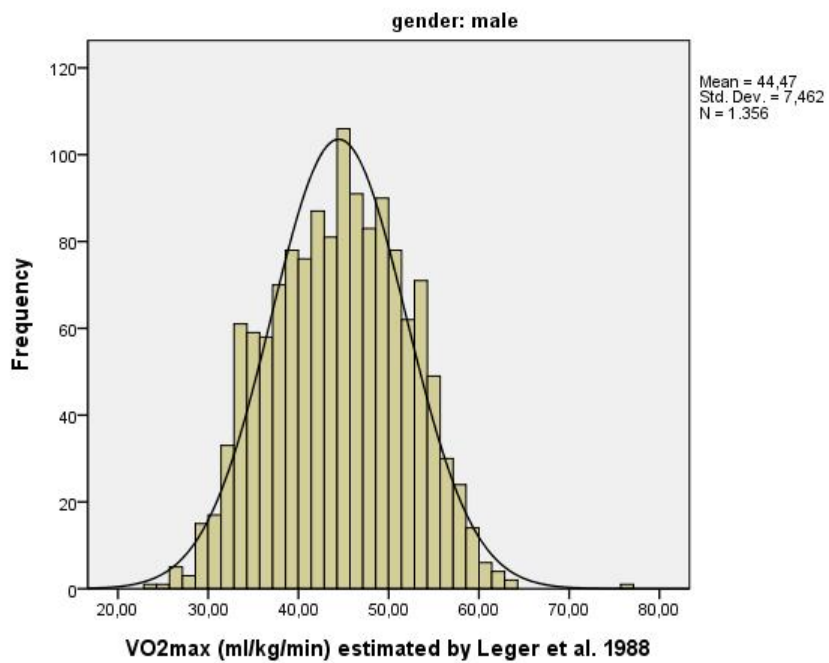
MVPA min/wk sum MPA+VPA (truncated data)

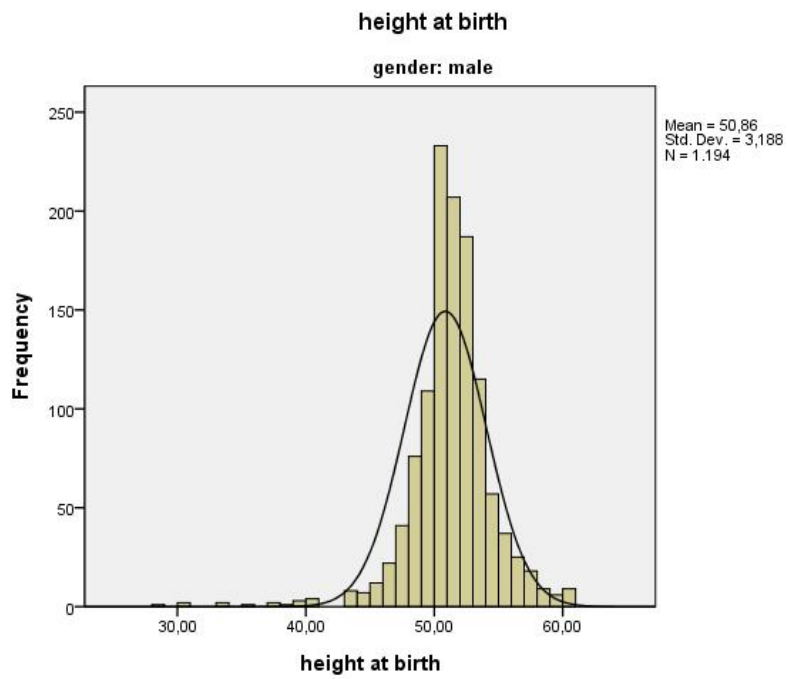
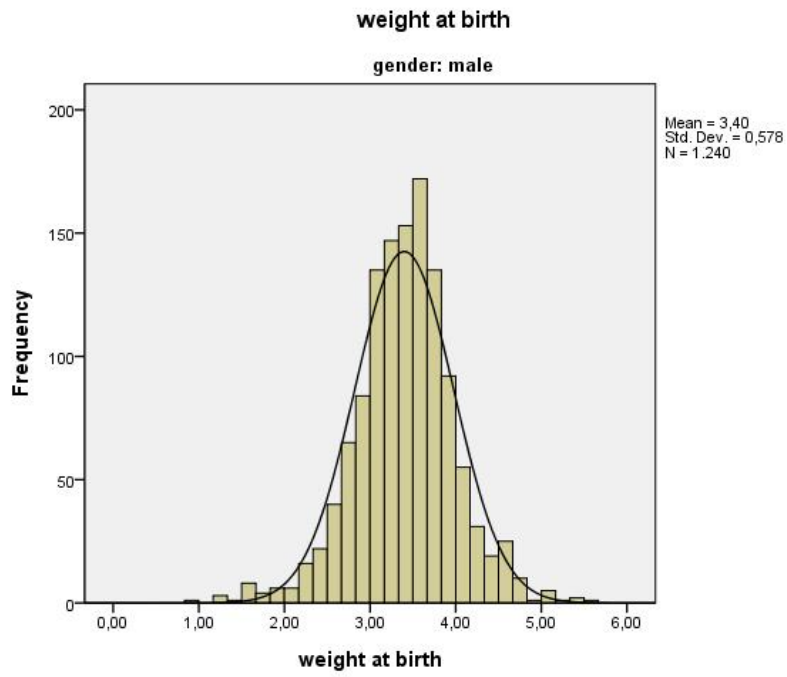


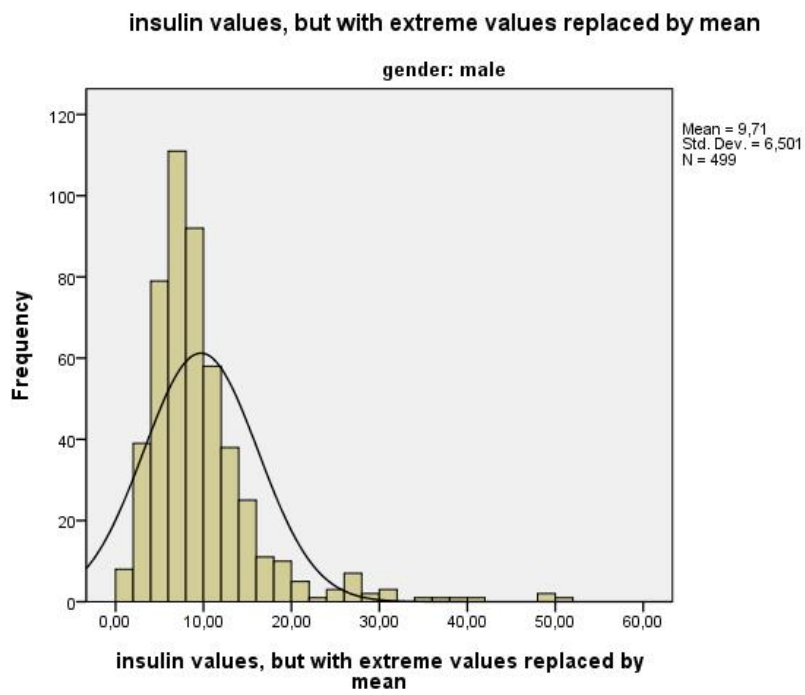
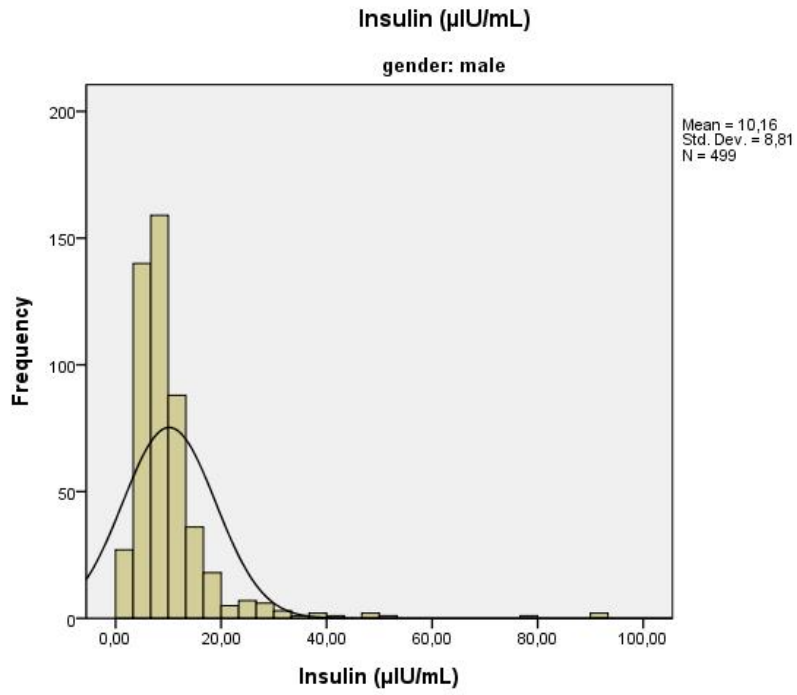
VO2max (ml/kg/min) estimated by Ruiz's equation



VO2max (ml/kg/min) estimated by Leger et al. 1988

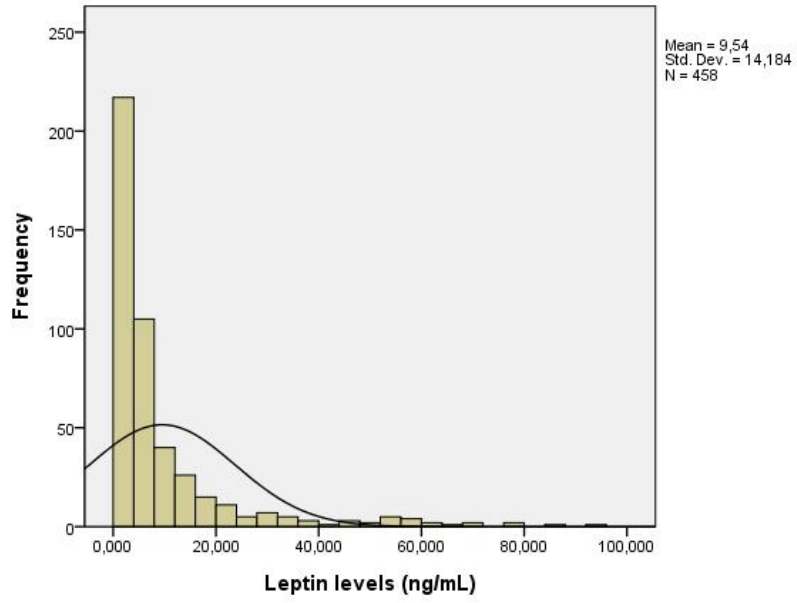






Leptin levels (ng/mL)

gender: male



Statistics^b

| | | Body fat % taking into account Tanner stage | BMI category calculated using polynomial from T. Cole, but with recode to the categories used in the previous variable CRF_BMI_grp (to allow comparison) | z-values for BMI, calculated via LMSgrowth (Tim Cole) |
|---|------------------------|--|--|--|
| N | Valid | 1814 | 1845 | 1845 |
| | Missing | 31 | 0 | 0 |
| | Mean | 26,1914 | 1,1691 | ,377805 |
| | Median | 25,4030 | 1,0000 | ,357120 |
| | Mode | 18,52 | 1,00 | -,5883 ^a |
| | Std. Deviation | 6,96668 | ,59792 | 1,0756482 |
| | Skewness | ,710 | 1,033 | ,000 |
| | Std. Error of Skewness | ,057 | ,057 | ,057 |
| | Kurtosis | ,613 | 2,096 | ,354 |
| | Std. Error of Kurtosis | ,115 | ,114 | ,114 |
| | Minimum | 10,70 | ,00 | -5,5522 |
| | Maximum | 54,80 | 3,00 | 3,7337 |

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

b. gender = female

Statistics^b

| | | MVPA min/wk sum MPA+VPA (truncated data) | normMVPA do they average 60' MVPA/day | MSM_excl_UR_ energy (kcal/d)_all_usu al (method Carine) |
|------------------------|---------|--|---|---|
| N | Valid | 1596 | 1596 | 949 |
| | Missing | 249 | 249 | 896 |
| Mean | | 640,3947 | ,5620 | 2208,1038 |
| Median | | 490,0000 | 1,0000 | 2128,3629 |
| Mode | | ,00 | 1,00 | 1414,84 ^a |
| Std. Deviation | | 533,75939 | ,49629 | 413,41782 |
| Skewness | | 1,130 | -,250 | 1,393 |
| Std. Error of Skewness | | ,061 | ,061 | ,079 |
| Kurtosis | | ,778 | -1,940 | 2,934 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,122 | ,122 | ,159 |
| Minimum | | ,00 | ,00 | 1414,84 |
| Maximum | | 2520,00 | 1,00 | 4369,62 |

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

b. gender = female

Statistics^b

| | | Insulin (μ U/mL) | insulin values, but with extreme values replaced by mean | Leptin levels (ng/mL) |
|------------------------|---------|--------------------------|--|--------------------------|
| N | Valid | 555 | 555 | 544 |
| | Missing | 1290 | 1290 | 1301 |
| Mean | | 10,3761 | 10,1289 | 28,21154 |
| Median | | 9,1200 | 9,1200 | 21,29800 |
| Mode | | 11,50 | 11,50 | 3,555 ^a |
| Std. Deviation | | 6,61371 | 5,17396 | 23,982078 |
| Skewness | | 4,883 | 1,859 | 1,867 |
| Std. Error of Skewness | | ,104 | ,104 | ,105 |
| Kurtosis | | 43,649 | 6,709 | 4,907 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,207 | ,207 | ,209 |
| Minimum | | 1,99 | 1,99 | 1,389 |
| Maximum | | 84,60 | 45,80 | 169,970 |

Statistics^b

| | | MVPA min/wk sum MPA+VPA (truncated data) | normMVPA do they average 60' MVPA/day | MSM_excl_UR_ energy (kcal/d)_all_usu al (method Carine) |
|------------------------|---------|--|---|---|
| N | Valid | 1596 | 1596 | 949 |
| | Missing | 249 | 249 | 896 |
| Mean | | 640,3947 | ,5620 | 2208,1038 |
| Median | | 490,0000 | 1,0000 | 2128,3629 |
| Mode | | ,00 | 1,00 | 1414,84 ^a |
| Std. Deviation | | 533,75939 | ,49629 | 413,41782 |
| Skewness | | 1,130 | -,250 | 1,393 |
| Std. Error of Skewness | | ,061 | ,061 | ,079 |
| Kurtosis | | ,778 | -1,940 | 2,934 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,122 | ,122 | ,159 |
| Minimum | | ,00 | ,00 | 1414,84 |
| Maximum | | 2520,00 | 1,00 | 4369,62 |

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Statistics^a

| | | weight at birth | height at birth |
|------------------------|---------|-----------------|-----------------|
| N | Valid | 1523 | 1490 |
| | Missing | 322 | 355 |
| Mean | | 3,2658 | 50,0848 |
| Median | | 3,3000 | 50,0000 |
| Mode | | 3,50 | 50,00 |
| Std. Deviation | | ,54148 | 3,08485 |
| Skewness | | -,522 | -1,374 |
| Std. Error of Skewness | | ,063 | ,063 |
| Kurtosis | | 2,018 | 8,175 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,125 | ,127 |
| Minimum | | ,83 | 27,00 |
| Maximum | | 5,51 | 60,00 |

a. gender = female

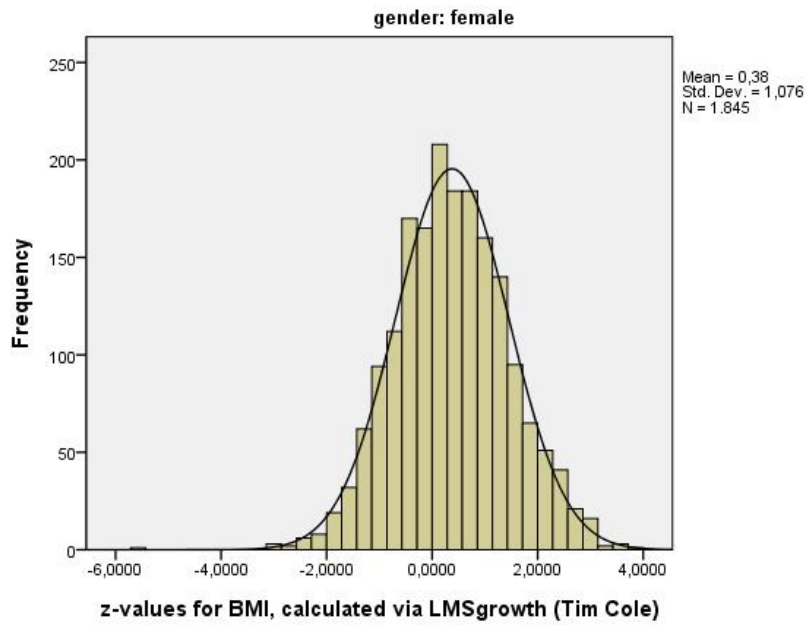
Statistics^b

| | | VO2max (ml/kg/min) estimated by Ruiz's equation | VO2max (ml/kg/min) estimated by Leger et al. 1988 |
|------------------------|---------|--|---|
| N | Valid | 1458 | 1458 |
| | Missing | 387 | 387 |
| Mean | | 35,7759 | 37,4717 |
| Median | | 33,8153 | 36,7661 |
| Mode | | 30,55 | 36,16 ^a |
| Std. Deviation | | 6,24275 | 5,60879 |
| Skewness | | 1,132 | ,609 |
| Std. Error of Skewness | | ,064 | ,064 |
| Kurtosis | | ,918 | ,855 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,128 | ,128 |
| Minimum | | 27,57 | 23,28 |
| Maximum | | 65,65 | 72,43 |

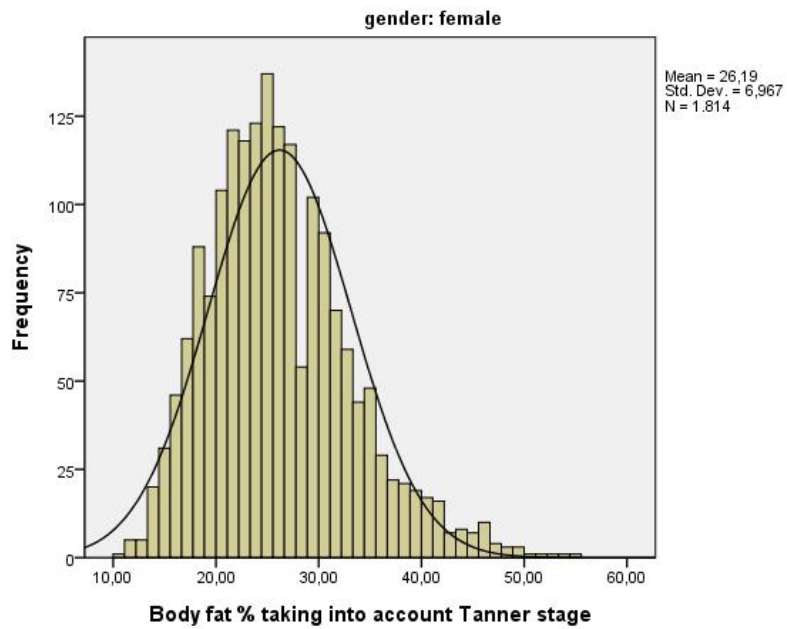
a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

b. gender = female

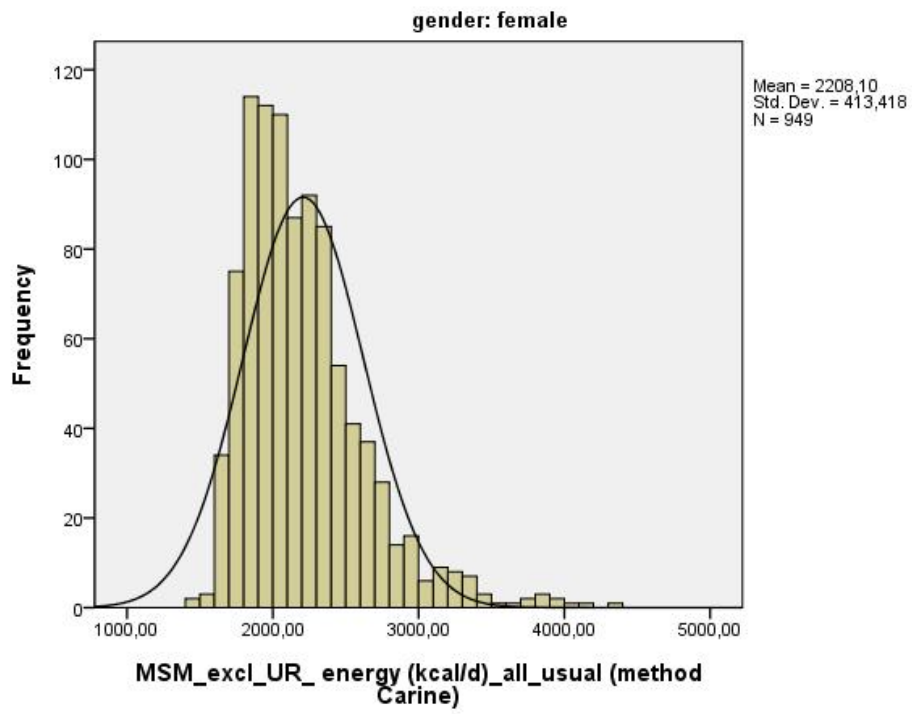
z-values for BMI, calculated via LMSgrowth (Tim Cole)



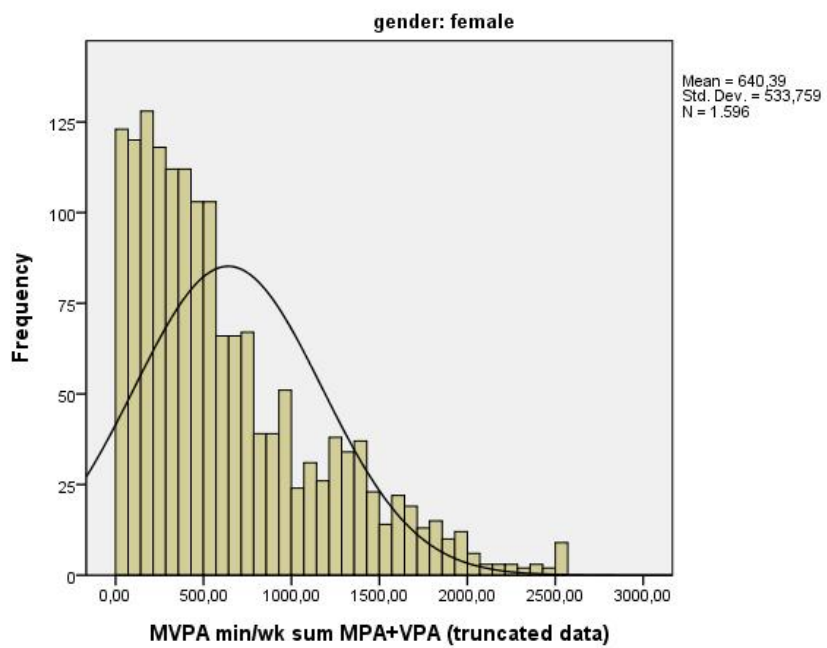
Body fat % taking into account Tanner stage



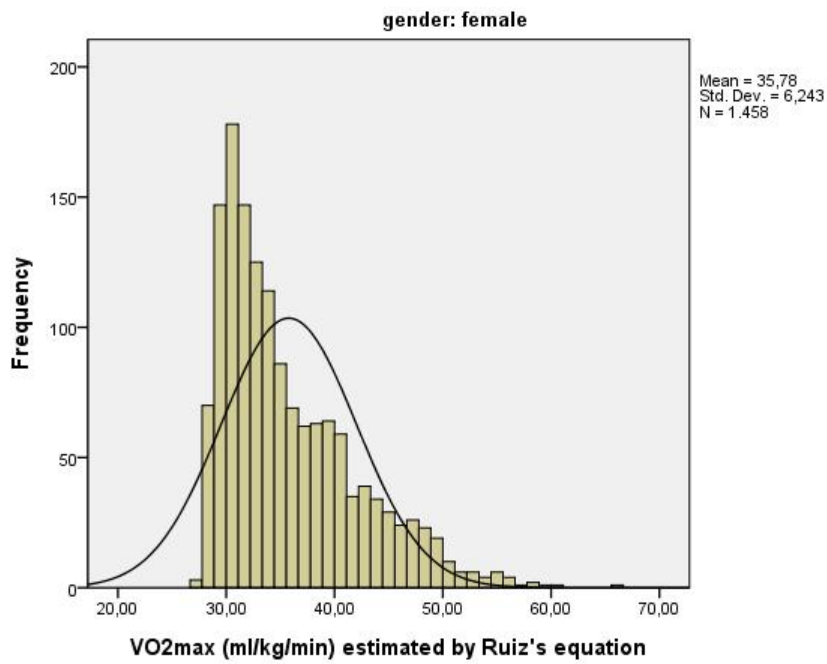
MSM_excl_UR_energy (kcal/d)_all_usual (method Carine)



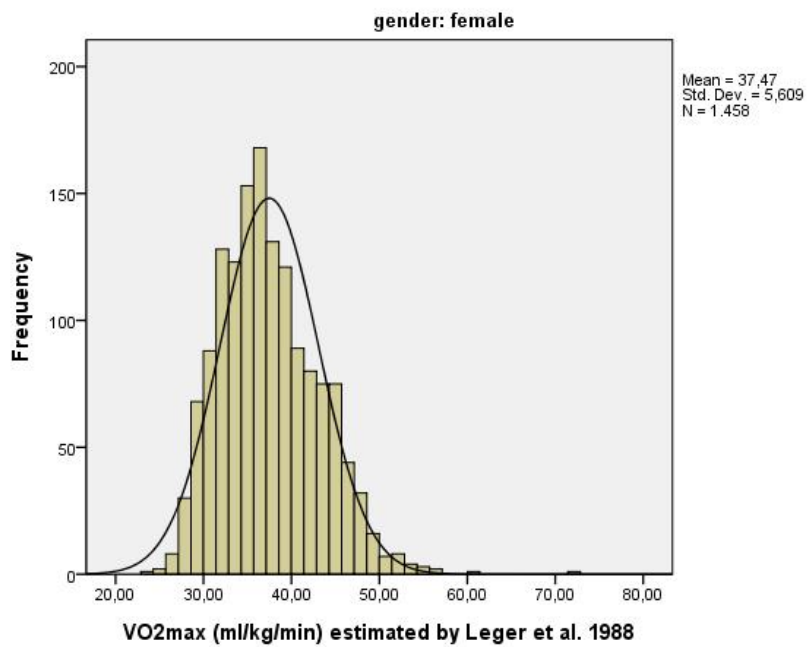
MVPA min/wk sum MPA+VPA (truncated data)

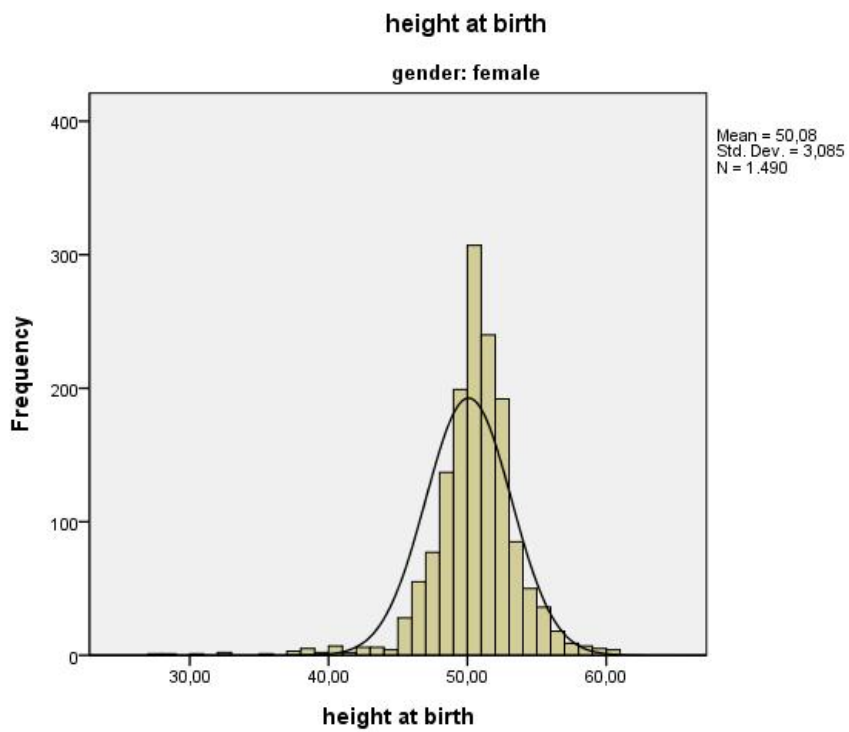
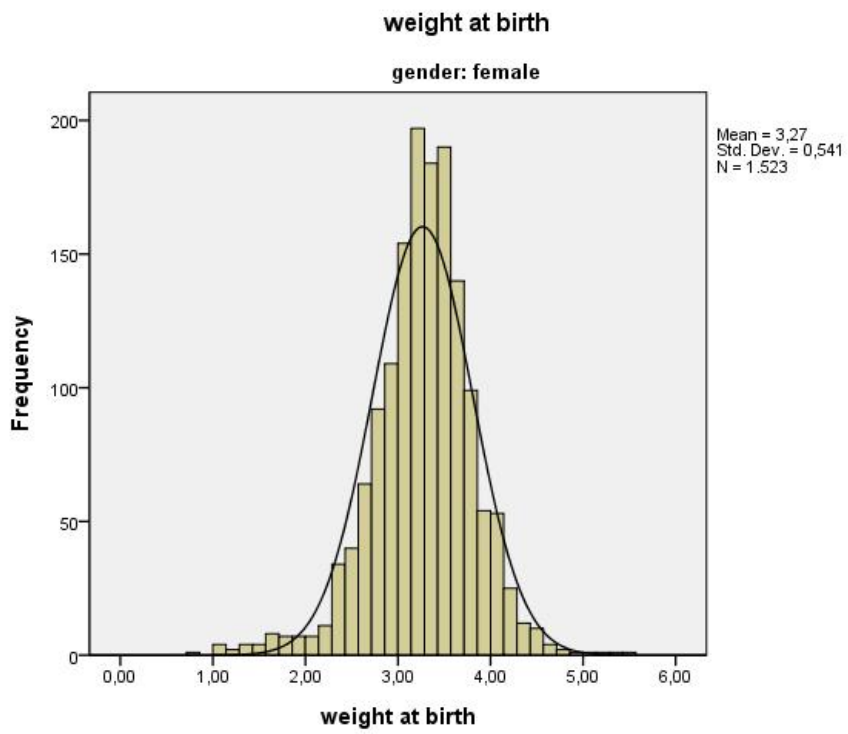


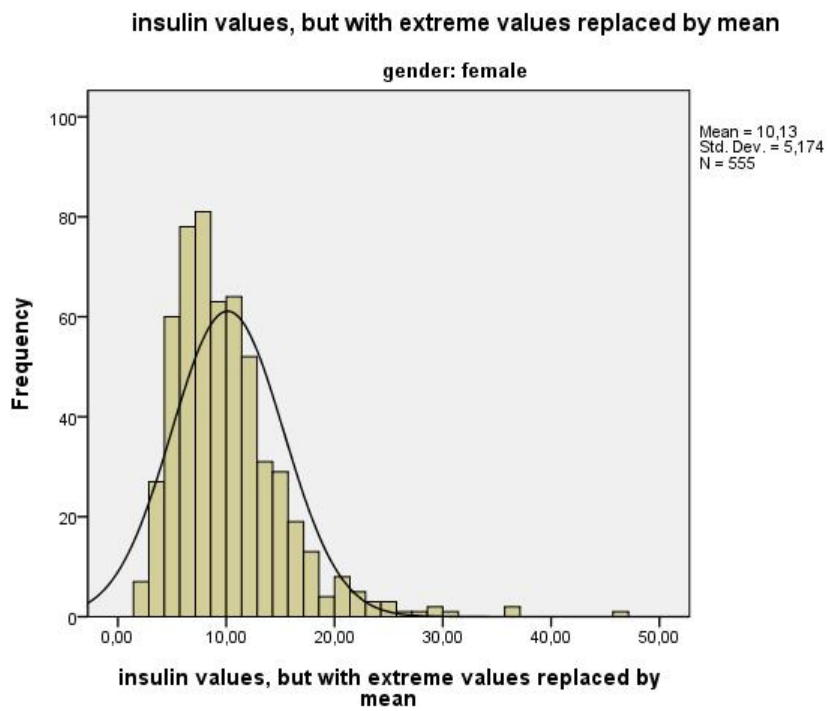
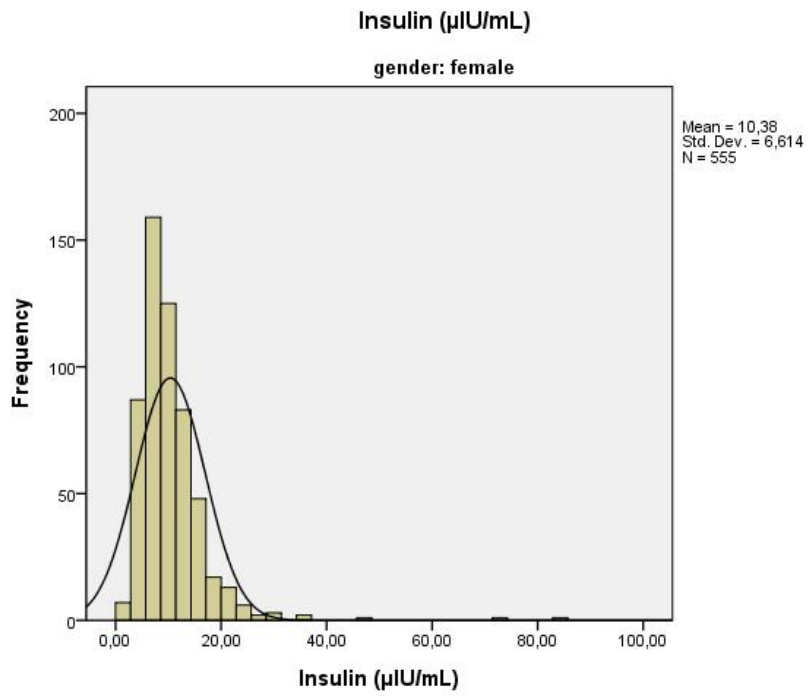
VO2max (ml/kg/min) estimated by Ruiz's equation

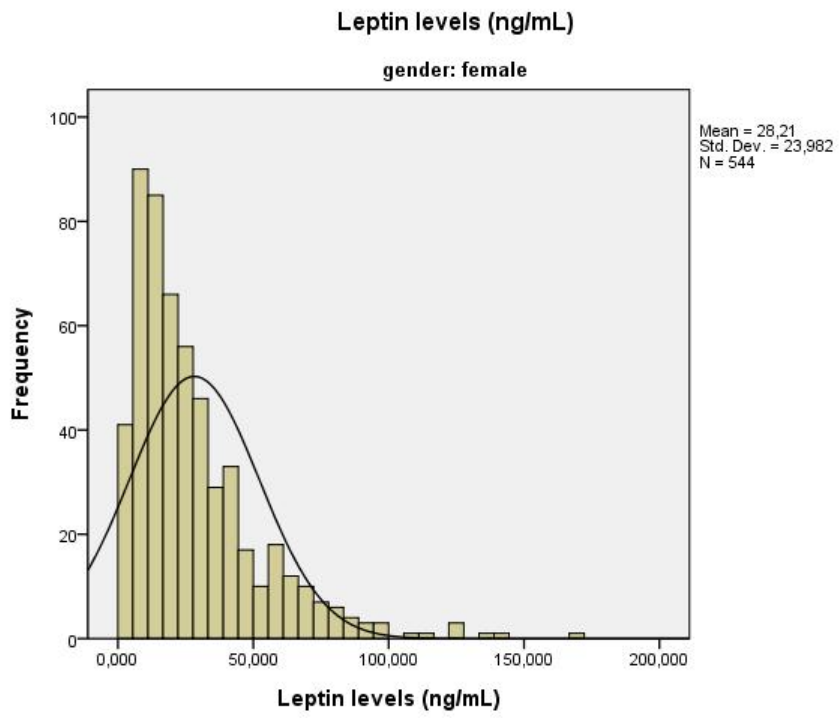


VO2max (ml/kg/min) estimated by Leger et al. 1988









Bijlage 17: Resultaten van de analyses die de populatie beschrijven (T-testen)

Verskil in z-waarden voor BMI tussen jongens en meisjes

| Independent Samples Test | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------|---|------|------------------------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------------|---|----------|
| | | Levene's Test for Equality of Variances | | t-test for Equality of Means | | | | | | |
| | | F | Sig. | t | df | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference | 95% Confidence Interval of the Difference | |
| | | | | | | | | | Lower | Upper |
| z-values for BMI, calculated via LMSgrowth (Tim Cole) | Equal variances assumed | 13,039 | ,000 | 6,765 | 3526 | ,000 | ,2556583 | ,0377936 | ,1815589 | ,3297578 |
| | Equal variances not assumed | | | 6,739 | 3421,546 | ,000 | ,2556583 | ,0379382 | ,1812745 | ,3300422 |

| Group Statistics | | | | |
|--|------|---------|----------------|-----------------|
| gender | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
| z-values for BMI, calculated via LMSgrowth (Tim Cole) male | 1683 | ,633464 | 1,1691571 | ,0284991 |
| female | 1845 | ,377805 | 1,0756482 | ,0250422 |

Verschil in vetpercentage tussen jongens en meisjes

Independent Samples Test

| | | Levene's Test for Equality of Variances | | t-test for Equality of Means | | | | | | |
|---|-----------------------------|---|------|------------------------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------------|---|----------|
| | | F | Sig. | t | df | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference | 95% Confidence Interval of the Difference | |
| | | | | | | | | | Lower | Upper |
| Body fat % taking into account Tanner stage | Equal variances assumed | 220,573 | ,000 | -18,769 | 3333 | ,000 | -5,79186 | ,30859 | -6,39691 | -5,18681 |
| | Equal variances not assumed | | | -18,111 | 2522,377 | ,000 | -5,79186 | ,31981 | -6,41897 | -5,16475 |

Group Statistics

| gender | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|--|------|---------|----------------|-----------------|
| Body fat % taking into account Tanner stage male | 1521 | 20,3995 | 10,71755 | ,27481 |
| female | 1814 | 26,1914 | 6,96668 | ,16357 |

Vershil in fitheid gemeten via VO2max estimated by Leger et al. tussen jongens en meisjes

Independent Samples Test

| | | Levene's Test for Equality of Variances | | t-test for Equality of Means | | | | | | |
|---|-----------------------------|---|------|------------------------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------------|---|---------|
| | | F | Sig. | t | df | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference | 95% Confidence Interval of the Difference | |
| | | | | | | | | | Lower | Upper |
| VO2max (ml/kg/min) estimated by Leger et al. 1988 | Equal variances assumed | 137,564 | ,000 | 28,234 | 2812 | ,000 | 6,99567 | ,24777 | 6,50984 | 7,48151 |
| | Equal variances not assumed | | | 27,951 | 2508,819 | ,000 | 6,99567 | ,25029 | 6,50489 | 7,48646 |

Group Statistics

| gender | | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|---|--------|------|---------|----------------|-----------------|
| VO2max (ml/kg/min) estimated by Leger et al. 1988 | male | 1356 | 44,4674 | 7,46230 | ,20265 |
| | female | 1458 | 37,4717 | 5,60879 | ,14689 |

Vershil in start menses naargelang BMI

Test of Homogeneity of Variances

LeeftijdStartMenses

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|------|------|
| 2,326 | 3 | 1604 | ,073 |

ANOVA

LeeftijdStartMenses

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|------|-------------|--------|------|
| Between Groups | 106,536 | 3 | 35,512 | 24,316 | ,000 |
| Within Groups | 2342,538 | 1604 | 1,460 | | |
| Total | 2449,074 | 1607 | | | |

Descriptives

LeeftijdStartMenses

| | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean | | Minimum | Maximum |
|-------------------------------------|------|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound | | |
| BMI lower too low [<18.5 in adults] | 88 | 13,0909 | 1,12072 | ,11947 | 12,8535 | 13,3284 | 10,00 | 15,00 |
| Optimal BMI [18.5 - 25 in adults] | 1193 | 12,5172 | 1,21646 | ,03522 | 12,4481 | 12,5863 | 7,00 | 16,00 |
| Overweight [25-30 in adults] | 264 | 11,9848 | 1,17958 | ,07260 | 11,8419 | 12,1278 | 9,00 | 15,00 |
| Obese [>30 in adults] | 63 | 12,0952 | 1,29159 | ,16272 | 11,7700 | 12,4205 | 9,00 | 14,00 |
| Total | 1608 | 12,4447 | 1,23451 | ,03079 | 12,3843 | 12,5050 | 7,00 | 16,00 |

Multiple Comparisons

LeeftijdStartMenses

Tukey HSD

| (I) BMI category calculated using polynomial from T. Cole, but with recode to the categories used in the previous variable CRF_BMI_grp (to allow comparison) | (J) BMI category calculated using polynomial from T. Cole, but with recode to the categories used in the previous variable CRF_BMI_grp (to allow comparison) | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|---|---|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| BMI lower too low [<18.5 in adults] | Optimal BMI [18.5 - 25 in adults] | ,57373 [*] | ,13349 | ,000 | ,2304 | ,9170 |
| | Overweight [25-30 in adults] | 1,10606 [*] | ,14875 | ,000 | ,7235 | 1,4886 |
| | Obese [>30 in adults] | ,99567 [*] | ,19944 | ,000 | ,4828 | 1,5086 |
| Optimal BMI [18.5 - 25 in adults] | BMI lower too low [<18.5 in adults] | -,57373 [*] | ,13349 | ,000 | -,9170 | -,2304 |
| | Overweight [25-30 in adults] | ,53234 [*] | ,08220 | ,000 | ,3210 | ,7437 |
| | Obese [>30 in adults] | ,42195 [*] | ,15622 | ,035 | ,0202 | ,8237 |
| Overweight [25-30 in adults] | BMI lower too low [<18.5 in adults] | -1,10606 [*] | ,14875 | ,000 | -1,4886 | -,7235 |
| | Optimal BMI [18.5 - 25 in adults] | -,53234 [*] | ,08220 | ,000 | -,7437 | -,3210 |
| | Obese [>30 in adults] | -,11039 | ,16945 | ,915 | -,5462 | ,3254 |

| | | | | | | |
|-----------------------|-------------------------------------|----------|--------|------|---------|--------|
| Obese [>30 in adults] | BMI lower too low [<18.5 in adults] | -,99567* | ,19944 | ,000 | -1,5086 | -,4828 |
| | Optimal BMI [18.5 - 25 in adults] | -,42195* | ,15622 | ,035 | -,8237 | -,0202 |
| | Overweight [25-30 in adults] | ,11039 | ,16945 | ,915 | -,3254 | ,5462 |

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Vershil in z-waarden voor BMI naargelang exclusieve borstvoeding(sduur)

Test of Homogeneity of Variances

z-values for BMI, calculated via LMSgrowth (Tim Cole)

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|------|------|
| 1,055 | 5 | 2765 | ,384 |

ANOVA

z-values for BMI, calculated via LMSgrowth (Tim Cole)

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|------|-------------|-------|------|
| Between Groups | 8,758 | 5 | 1,752 | 1,422 | ,213 |
| Within Groups | 3405,046 | 2765 | 1,231 | | |
| Total | 3413,804 | 2770 | | | |

Verschil in vetpercentage naargelang exclusieve borstvoeding(sduur)

Test of Homogeneity of Variances

Body fat % taking into account Tanner stage

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|------|------|
| 1,904 | 5 | 2649 | ,090 |

ANOVA

Body fat % taking into account Tanner stage

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|------|-------------|-------|------|
| Between Groups | 1499,753 | 5 | 299,951 | 3,518 | ,004 |
| Within Groups | 225836,301 | 2649 | 85,253 | | |
| Total | 227336,054 | 2654 | | | |

Multiple Comparisons

Body fat % taking into account Tanner stage Tukey HSD

| (I) MONTHS EXCLUSIVE BREASTFEEDING (in 4 categories) | (J) MONTHS EXCLUSIVE BREASTFEEDING (in 4 categories) | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|--|--|--------------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Don't know | Never | -2,45127 | 1,13965 | ,262 | -5,7013 | ,7988 |
| | < 3 months | -1,77798 | 1,11742 | ,605 | -4,9646 | 1,4087 |
| | 3 - 5 months | -,95974 | 1,12268 | ,957 | -4,1614 | 2,2419 |
| | >= 6 months | -,56095 | 1,20127 | ,997 | -3,9867 | 2,8648 |
| | 5 or more, but not indicated | 1,12925 | 1,85909 | ,991 | -4,1725 | 6,4310 |
| Never | Don't know | 2,45127 | 1,13965 | ,262 | -,7988 | 5,7013 |

| | | | | | | |
|------------------------------|------------------------------|-----------|---------|------|---------|--------|
| | < 3 months | ,67329 | ,49324 | ,748 | -,7333 | 2,0799 |
| | 3 - 5 months | 1,49153* | ,50504 | ,037 | ,0513 | 2,9318 |
| | >= 6 months | 1,89032* | ,66159 | ,049 | ,0036 | 3,7770 |
| | 5 or more, but not indicated | 3,58052 | 1,56553 | ,200 | -,8841 | 8,0451 |
| < 3 months | Don't know | 1,77798 | 1,11742 | ,605 | -1,4087 | 4,9646 |
| | Never | -,67329 | ,49324 | ,748 | -2,0799 | ,7333 |
| | 3 - 5 months | ,81824 | ,45263 | ,461 | -,4726 | 2,1091 |
| | >= 6 months | 1,21703 | ,62251 | ,369 | -,5582 | 2,9923 |
| | 5 or more, but not indicated | 2,90722 | 1,54942 | ,417 | -1,5114 | 7,3258 |
| 3 - 5 months | Don't know | ,95974 | 1,12268 | ,957 | -2,2419 | 4,1614 |
| | Never | -1,49153* | ,50504 | ,037 | -2,9318 | -,0513 |
| | < 3 months | -,81824 | ,45263 | ,461 | -2,1091 | ,4726 |
| | >= 6 months | ,39879 | ,63190 | ,989 | -1,4033 | 2,2008 |
| | 5 or more, but not indicated | 2,08899 | 1,55321 | ,760 | -2,3405 | 6,5184 |
| >= 6 months | Don't know | ,56095 | 1,20127 | ,997 | -2,8648 | 3,9867 |
| | Never | -1,89032* | ,66159 | ,049 | -3,7770 | -,0036 |
| | < 3 months | -1,21703 | ,62251 | ,369 | -2,9923 | ,5582 |
| | 3 - 5 months | -,39879 | ,63190 | ,989 | -2,2008 | 1,4033 |
| | 5 or more, but not indicated | 1,69020 | 1,61094 | ,901 | -2,9039 | 6,2843 |
| 5 or more, but not indicated | Don't know | -1,12925 | 1,85909 | ,991 | -6,4310 | 4,1725 |
| | Never | -3,58052 | 1,56553 | ,200 | -8,0451 | ,8841 |
| | < 3 months | -2,90722 | 1,54942 | ,417 | -7,3258 | 1,5114 |
| | 3 - 5 months | -2,08899 | 1,55321 | ,760 | -6,5184 | 2,3405 |
| | >= 6 months | -1,69020 | 1,61094 | ,901 | -6,2843 | 2,9039 |

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Descriptives

Body fat % taking into account Tanner stage

| | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean | | Minimum | Maximum |
|------------------------------|------|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound | | |
| Don't know | 74 | 22,1341 | 9,23154 | 1,07314 | 19,9953 | 24,2729 | 8,88 | 49,72 |
| Never | 581 | 24,5854 | 9,87970 | ,40988 | 23,7803 | 25,3904 | 7,73 | 60,69 |
| < 3 months | 883 | 23,9121 | 9,12019 | ,30692 | 23,3097 | 24,5144 | 5,59 | 64,55 |
| 3 - 5 months | 787 | 23,0938 | 9,14604 | ,32602 | 22,4539 | 23,7338 | 5,52 | 55,86 |
| >= 6 months | 293 | 22,6950 | 8,62736 | ,50402 | 21,7031 | 23,6870 | 7,08 | 55,47 |
| 5 or more, but not indicated | 37 | 21,0048 | 7,73965 | 1,27239 | 18,4243 | 23,5854 | 7,32 | 39,40 |
| Total | 2655 | 23,5925 | 9,25516 | ,17962 | 23,2403 | 23,9447 | 5,52 | 64,55 |

Verskil in start van menses tussen borstgevoede en flesgevoede adolescenten

Independent Samples Test

| | | Levene's Test for Equality of Variances | | t-test for Equality of Means | | | | | | |
|---------------------|-----------------------------|---|------|------------------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------------|---|--------|
| | | F | Sig. | t | df | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference | 95% Confidence Interval of the Difference | |
| | | | | | | | | | Lower | Upper |
| LeeftijdStartMenses | Equal variances assumed | ,017 | ,896 | -,294 | 1294 | ,769 | -,02325 | ,07920 | -,17863 | ,13213 |
| | Equal variances not assumed | | | -,294 | 539,073 | ,769 | -,02325 | ,07913 | -,17868 | ,13219 |

Group Statistics

| | DummyBVwelriet | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|---------------------|----------------|-----|---------|----------------|-----------------|
| LeeftijdStartMenses | ,00 | 318 | 12,4277 | 1,22518 | ,06870 |
| | 1,00 | 978 | 12,4509 | 1,22752 | ,03925 |

Bijlage 18: Resultaten logistische regressie

Zwangerschapsduur

Afhankelijke variabele: DummyLageBMI

| | | Variables in the Equation | | | | | | | |
|---------------------|------------|---------------------------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | Dummy35(1) | ,132 | ,360 | ,135 | 1 | ,714 | 1,141 | ,564 | 2,310 |
| | Dummy40(1) | ,018 | ,175 | ,011 | 1 | ,918 | 1,018 | ,723 | 1,434 |
| | Constant | -2,722 | ,100 | 744,053 | 1 | ,000 | ,066 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: Dummy35, Dummy40. (zwangerschapsduur)

Afhankelijke variabele: DummyOG

| | | Variables in the Equation | | | | | | | |
|---------------------|------------|---------------------------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | Dummy35(1) | ,284 | ,229 | 1,539 | 1 | ,215 | 1,329 | ,848 | 2,082 |
| | Dummy40(1) | ,167 | ,111 | 2,258 | 1 | ,133 | 1,182 | ,950 | 1,469 |
| | Constant | -1,661 | ,066 | 642,058 | 1 | ,000 | ,190 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: Dummy35, Dummy40. (zwangerschapsduur)

Afhankelijke variabele: DummyOB

Variables in the Equation

| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|------------|--------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | Dummy35(1) | -,855 | ,594 | 2,073 | 1 | ,150 | ,425 | ,133 | 1,362 |
| | Dummy40(1) | ,178 | ,179 | ,994 | 1 | ,319 | 1,195 | ,842 | 1,697 |
| | Constant | -2,882 | ,107 | 723,872 | 1 | ,000 | ,056 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: Dummy35, Dummy40. (zwangerschapsduur)

Geboortegewicht

Afhankelijke variabele: DummyLageBMI

| | | Variables in the Equation ^b | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | | |
|---------------------|-------------------|--|------|---------|----|------|---------------------|-------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyPQ_Weight(1) | -,502 | ,256 | 3,840 | 1 | ,050 | ,605 | ,366 | 1,000 |
| | Constant | -2,639 | ,173 | 234,011 | 1 | ,000 | ,071 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyPQ_Weight. (geboortegewicht)

b. gender = male

Jongens met last als referentiecategorie

| | | Variables in the Equation ^b | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | | |
|---------------------|-------------------|--|------|---------|----|------|---------------------|-------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyPQ_Weight(1) | ,502 | ,256 | 3,840 | 1 | ,050 | 1,653 | 1,000 | 2,732 |
| | Constant | -3,141 | ,190 | 274,340 | 1 | ,000 | ,043 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyPQ_Weight. (geboortegewicht)

b. gender = male

Variables in the Equation^b

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------------------------|--------|-------|--------|----|------|--------|---------------------|--------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a DummyPQ_Weight(1) | -,452 | ,273 | 2,737 | 1 | ,098 | ,637 | ,373 | 1,087 |
| DummyLagerMoeder(1) | ,663 | ,526 | 1,588 | 1 | ,208 | 1,940 | ,692 | 5,435 |
| DummyLagerVader(1) | ,135 | ,623 | ,047 | 1 | ,829 | 1,144 | ,338 | 3,876 |
| DummyLSmoeder(1) | -,124 | ,426 | ,085 | 1 | ,770 | ,883 | ,383 | 2,037 |
| DummyLSvader(1) | ,142 | ,427 | ,111 | 1 | ,739 | 1,153 | ,499 | 2,664 |
| DummyHSvader(1) | ,424 | ,380 | 1,242 | 1 | ,265 | 1,528 | ,725 | 3,220 |
| DummyHSmoeder(1) | -,382 | ,382 | 1,001 | 1 | ,317 | ,682 | ,323 | 1,443 |
| DummyLeeftijd(1) | ,022 | ,276 | ,006 | 1 | ,937 | 1,022 | ,595 | 1,754 |
| DummyFas3(1) | -,791 | 1,039 | ,580 | 1 | ,446 | ,453 | ,059 | 3,474 |
| DummyFas4(1) | 1,002 | 1,033 | ,942 | 1 | ,332 | 2,725 | ,360 | 20,634 |
| Constant | -2,876 | ,385 | 55,724 | 1 | ,000 | ,056 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyPQ_Weight, DummyLagerMoeder, DummyLagerVader, DummyLSmoeder, DummyLSvader, DummyHSvader, DummyHSmoeder, DummyLeeftijd, DummyFas3, DummyFas4.

b. gender = male

Variables in the Equation^b

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------------------------|--------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a DummyPQ_Weight(1) | -,015 | ,202 | ,006 | 1 | ,940 | ,985 | ,663 | 1,464 |
| Constant | -2,586 | ,136 | 360,685 | 1 | ,000 | ,075 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyPQ_Weight. (geboortegewicht)

b. gender = female

Afhankelijke variabele: DummyOG

| | | Variables in the Equation | | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|-------------------|---------------------------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyPQ_Weight(1) | ,095 | ,102 | ,876 | 1 | ,349 | 1,100 | ,901 | 1,342 |
| | Constant | -1,641 | ,073 | 501,022 | 1 | ,000 | ,194 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyPQ_Weight. (geboortegewicht)

Afhankelijke variabele: DummyOB

| | | Variables in the Equation | | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|-------------------|---------------------------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyPQ_Weight(1) | ,079 | ,169 | ,218 | 1 | ,641 | 1,082 | ,777 | 1,506 |
| | Constant | -2,905 | ,122 | 568,124 | 1 | ,000 | ,055 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyPQ_Weight.

Geboortelengte

Afhankelijke variabele: DummyLageBMI

| | | Variables in the Equation | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | | |
|---------------------|-------------------|---------------------------|------|---------|----|------|---------------------|-------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyPQ_Height(1) | -,256 | ,161 | 2,542 | 1 | ,111 | ,774 | ,565 | 1,061 |
| | Constant | -2,591 | ,108 | 580,842 | 1 | ,000 | ,075 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyPQ_Height. (geboortelengte)

Afhankelijke variabele: DummyOG

| | | Variables in the Equation | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | | |
|---------------------|-------------------|---------------------------|------|---------|----|------|---------------------|-------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyPQ_Height(1) | ,197 | ,103 | 3,665 | 1 | ,056 | 1,218 | ,995 | 1,491 |
| | Constant | -1,689 | ,075 | 500,781 | 1 | ,000 | ,185 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyPQ_Height. (geboortelengte)

Afhankelijke variabele: DummyOB

Variables in the Equation

| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|-------------------|--------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyPQ_Height(1) | ,295 | ,177 | 2,792 | 1 | ,095 | 1,343 | ,950 | 1,899 |
| | Constant | -3,073 | ,133 | 532,571 | 1 | ,000 | ,046 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyPQ_Height. (geboortelengte)

Exclusieve borstvoeding

Afhankelijke variabele: DummyLageBMI

| Variables in the Equation | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------------------|--------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyBVwelriet(1) | -,159 | ,186 | ,732 | 1 | ,392 | ,853 | ,593 | 1,228 |
| | Constant | -2,618 | ,160 | 268,391 | 1 | ,000 | ,073 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyBVwelriet.

Afhankelijke variabele: DummyOG

| Variables in the Equation | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------------------|--------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyBVwelriet(1) | -,020 | ,122 | ,027 | 1 | ,868 | ,980 | ,772 | 1,244 |
| | Constant | -1,564 | ,106 | 216,289 | 1 | ,000 | ,209 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyBVwelriet.

Afhankelijke variabele: DummyOB

| Variables in the Equation | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------------------|--------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyBVwelriet(1) | -,375 | ,191 | 3,860 | 1 | ,049 | ,687 | ,473 | ,999 |
| | Constant | -2,618 | ,160 | 268,391 | 1 | ,000 | ,073 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyBVwelriet.

met last als referentiecategorie

| Variables in the Equation | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------------------|--------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyBVwelriet(1) | ,375 | ,191 | 3,860 | 1 | ,049 | 1,455 | 1,001 | 2,114 |
| | Constant | -2,993 | ,104 | 827,535 | 1 | ,000 | ,050 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyBVwelriet. (borstvoeding/flesvoeding)

Afhankelijke variabele: DummyOB

Variables in the Equation

| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|---------------------|--------|------|--------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyBVwelriet(1) | -,405 | ,201 | 4,064 | 1 | ,044 | ,667 | ,449 | ,989 |
| | DummyLagerMoeder(1) | -,078 | ,436 | ,032 | 1 | ,858 | ,925 | ,394 | 2,172 |
| | DummyLagerVader(1) | 1,493 | ,377 | 15,716 | 1 | ,000 | 4,450 | 2,127 | 9,310 |
| | DummyLSmoeder(1) | ,466 | ,297 | 2,461 | 1 | ,117 | 1,593 | ,890 | 2,852 |
| | DummyLSvader(1) | ,589 | ,309 | 3,623 | 1 | ,057 | 1,802 | ,983 | 3,304 |
| | DummyHSvader(1) | ,613 | ,295 | 4,314 | 1 | ,038 | 1,845 | 1,035 | 3,289 |
| | DummyHSmoeder(1) | ,327 | ,276 | 1,402 | 1 | ,236 | 1,387 | ,807 | 2,384 |
| | DummyLeeftijd(1) | -,576 | ,191 | 9,114 | 1 | ,003 | ,562 | ,387 | ,817 |
| | DummyFas3(1) | -,148 | ,489 | ,092 | 1 | ,762 | ,862 | ,331 | 2,249 |
| | DummyFas4(1) | ,076 | ,493 | ,024 | 1 | ,878 | 1,079 | ,411 | 2,833 |
| | DummyGeslacht(1) | -,457 | ,185 | 6,086 | 1 | ,014 | ,633 | ,440 | ,910 |
| | Constant | -2,828 | ,322 | 77,000 | 1 | ,000 | ,059 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyBVwelriet, DummyLagerMoeder, DummyLagerVader, DummyLSmoeder, DummyLSvader, DummyHSvader, DummyHSmoeder, DummyLeeftijd, DummyFas3, DummyFas4, DummyGeslacht.

Exclusieve borstvoedingsduur

Afhankelijke variabele: DummyLageBMI

| | | Variables in the Equation | | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|-------------|---------------------------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | Dummy3(1) | -,275 | ,218 | 1,596 | 1 | ,207 | ,759 | ,495 | 1,164 |
| | Dummy3a5(1) | -,157 | ,218 | ,515 | 1 | ,473 | ,855 | ,557 | 1,312 |
| | Dummy6(1) | ,134 | ,270 | ,245 | 1 | ,620 | 1,143 | ,674 | 1,938 |
| | Constant | -2,618 | ,160 | 268,391 | 1 | ,000 | ,073 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: Dummy3, Dummy3a5, Dummy6. (borstvoedingsduur)

Afhankelijke variabele: DummyOG

| | | Variables in the Equation | | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|-------------|---------------------------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | Dummy3(1) | ,020 | ,137 | ,020 | 1 | ,887 | 1,020 | ,779 | 1,335 |
| | Dummy3a5(1) | ,037 | ,140 | ,069 | 1 | ,792 | 1,038 | ,788 | 1,366 |
| | Dummy6(1) | -,334 | ,202 | 2,728 | 1 | ,099 | ,716 | ,482 | 1,064 |
| | Constant | -1,564 | ,106 | 216,289 | 1 | ,000 | ,209 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: Dummy3, Dummy3a5, Dummy6. (borstvoedingsduur)

Afhankelijke variabele: DummyOB

Variables in the Equation

| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|-------------|--------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | Dummy3(1) | -,343 | ,221 | 2,411 | 1 | ,121 | ,709 | ,460 | 1,094 |
| | Dummy3a5(1) | -,349 | ,228 | 2,355 | 1 | ,125 | ,705 | ,451 | 1,102 |
| | Dummy6(1) | -,556 | ,335 | 2,753 | 1 | ,097 | ,573 | ,297 | 1,106 |
| | Constant | -2,618 | ,160 | 268,391 | 1 | ,000 | ,073 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: Dummy3, Dummy3a5, Dummy6. (borstvoedingsduur)

Menarche

Afhankelijke variabele: DummyLageBMI

| | | Variables in the Equation | | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|---------------------|---------------------------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyStartMenses(1) | 1,120 | ,251 | 19,824 | 1 | ,000 | 3,064 | 1,872 | 5,016 |
| | Constant | -3,553 | ,216 | 269,951 | 1 | ,000 | ,029 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyStartMenses.

Afhankelijke variabele: DummyOG

| | | Variables in the Equation | | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|---------------------|---------------------------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyStartMenses(1) | -,906 | ,142 | 40,587 | 1 | ,000 | ,404 | ,306 | ,534 |
| | Constant | -1,235 | ,085 | 210,301 | 1 | ,000 | ,291 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyStartMenses.

met last als referentiecategorie

| | | Variables in the Equation | | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|---------------------|---------------------------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyStartMenses(1) | ,906 | ,142 | 40,587 | 1 | ,000 | 2,476 | 1,873 | 3,272 |
| | Constant | -2,141 | ,114 | 352,911 | 1 | ,000 | ,117 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyStartMenses.

Afhankelijke variabele: DummyOB

| | | Variables in the Equation | | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|---------------------|---------------------------|------|---------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyStartMenses(1) | -,202 | ,258 | ,612 | 1 | ,434 | ,817 | ,493 | 1,355 |
| | Constant | -3,102 | ,175 | 313,017 | 1 | ,000 | ,045 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyStartMenses.

Afhankelijke variabele: DummyLageBMI

| | | Variables in the Equation | | | | | | 95% C.I. for EXP(B) | |
|---------------------|---------------------|---------------------------|------|--------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyStartMenses(1) | 1,016 | ,260 | 15,328 | 1 | ,000 | 2,762 | 1,661 | 4,594 |
| | DummyTanner | -,054 | ,275 | ,039 | 1 | ,843 | ,947 | ,553 | 1,622 |
| | DummyLagerMoeder | -,007 | ,520 | ,000 | 1 | ,989 | ,993 | ,358 | 2,752 |
| | DummyLagerVader | -,312 | ,536 | ,339 | 1 | ,561 | ,732 | ,256 | 2,094 |
| | DummyLSmoeder | -,560 | ,401 | 1,955 | 1 | ,162 | ,571 | ,260 | 1,252 |
| | DummyLSvader | -,531 | ,360 | 2,170 | 1 | ,141 | ,588 | ,290 | 1,192 |
| | DummyHSmoeder | -,007 | ,316 | ,001 | 1 | ,982 | ,993 | ,535 | 1,843 |
| | DummyHSvader | -,403 | ,337 | 1,430 | 1 | ,232 | ,669 | ,346 | 1,293 |
| | DummyLeeftijd | ,190 | ,248 | ,589 | 1 | ,443 | 1,210 | ,744 | 1,966 |
| | DummyFas3 | ,080 | ,556 | ,021 | 1 | ,885 | 1,083 | ,364 | 3,221 |
| | DummyFas4 | -,748 | ,571 | 1,716 | 1 | ,190 | ,473 | ,155 | 1,449 |
| | Constant | -2,812 | ,354 | 63,122 | 1 | ,000 | ,060 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyStartMenses, DummyTanner, DummyLagerMoeder, DummyLagerVader, DummyLSmoeder, DummyLSvader, DummyHSmoeder, DummyHSvader, DummyLeeftijd, DummyFas3, DummyFas4.

Afhankelijke variabele: DummyOG

| | | Variables in the Equation | | | | | | | |
|---------------------|---------------------|---------------------------|------|--------|----|------|--------|---------------------|-------|
| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) | |
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| Step 1 ^a | DummyStartMenses(1) | -,957 | ,159 | 36,348 | 1 | ,000 | ,384 | ,281 | ,524 |
| | DummyTanner | ,422 | ,188 | 5,053 | 1 | ,025 | 1,525 | 1,056 | 2,203 |
| | DummyLagerMoeder | ,968 | ,333 | 8,467 | 1 | ,004 | 2,634 | 1,372 | 5,057 |
| | DummyLagerVader | ,477 | ,321 | 2,209 | 1 | ,137 | 1,610 | ,859 | 3,019 |
| | DummyLSmoeder | ,625 | ,252 | 6,175 | 1 | ,013 | 1,868 | 1,141 | 3,059 |
| | DummyLSvader | ,048 | ,240 | ,039 | 1 | ,843 | 1,049 | ,655 | 1,679 |
| | DummyHSmoeder | ,630 | ,228 | 7,660 | 1 | ,006 | 1,878 | 1,202 | 2,935 |
| | DummyHSvader | ,251 | ,230 | 1,186 | 1 | ,276 | 1,285 | ,818 | 2,017 |
| | DummyLeeftijd | -,496 | ,158 | 9,796 | 1 | ,002 | ,609 | ,447 | ,831 |
| | DummyFas3 | ,137 | ,396 | ,121 | 1 | ,728 | 1,147 | ,528 | 2,492 |
| | DummyFas4 | -,305 | ,398 | ,587 | 1 | ,444 | ,737 | ,338 | 1,608 |
| | Constant | -1,886 | ,246 | 58,953 | 1 | ,000 | ,152 | | |

a. Variable(s) entered on step 1: DummyStartMenses, DummyTanner, DummyLagerMoeder, DummyLagerVader, DummyLSmoeder, DummyLSvader, DummyHSmoeder, DummyHSvader, DummyLeeftijd, DummyFas3, DummyFas4.