

## **CHAPTER 11**

### **SAMENVATTING**

In de meeste landen van de wereld is het aantal kinderen met overgewicht enorm toegenomen.<sup>1-3</sup> Omdat overgewicht samenhangt met negatieve gezondheidsconsequenties, is het heel belangrijk om meer inzicht te krijgen in het ontstaan van overgewicht en te ontdekken welke factoren invloed uitoefenen op de ontwikkeling van overgewicht.<sup>4-5</sup> Het achterliggende mechanisme voor het ontstaan van overgewicht is ons nog niet helemaal duidelijk. De suggestie is gewekt dat genen zich vroeg in het leven aanpassen aan de omgevingsfactoren. Deze genetische adaptatie, ook wel “programming” genoemd, is heel belangrijk bij de ontwikkeling van overgewicht en de bijbehorende aandoeningen.<sup>6-8</sup> Doordat “programming” tijdens de zwangerschap en gedurende de eerste levensjaren plaatsvindt, is vroege opsporing van kinderen met een verhoogd risico op overgewicht heel belangrijk. Door de vroege detectie kunnen programma’s, om te voorkómen dat kinderen overgewicht ontwikkelen, gestart worden nog voordat de “programming” plaats heeft gevonden.

Het **doel van dit proefschrift** is om de vroege risicofactoren voor het ontstaan van overgewicht en obesitas te ontrafelen. Een secundair doel is om inzicht te krijgen in betrouwbare en gebruiksvriendelijke methoden om kinderen met een hoog vetpercentage te detecteren.

## **GECKO Drenthe**

In **hoofdstuk 2** is de opzet van de “Drentse GECKO” beschreven. De “Drentse GECKO” is een geboortecohort, waarin alle kinderen mochten deelnemen die geboren zijn tussen 1 april 2006 en 1 april 2007 en tijdens de geboorte woonachtig waren in Drenthe. De focus van het onderzoek richt zich op de ontwikkeling van overgewicht op de kinderleeftijd. De werving en dataverzameling vonden plaats bij de

gynaecologen, verloskundigen, huisartsen (die zelfstandig bevallingen deden) en op de consultatiebureaus in Drenthe. Het cohort, bestaande uit 3000 kinderen, zal worden gevolgd vanaf de zwangerschap tot volwassenheid. Gegevens van de kinderen en hun ouders, over erfelijkheidsfactoren, biomedische factoren, sociale factoren, omgevingsfactoren en hun voeding zijn verzameld. Het merendeel van de gegevens zijn verzameld gedurende reguliere bezoeken op het consultatiebureau.

### **Lichaamssamenstelling**

Overgewicht en obesitas worden aangetoond door middel van de body mass index (BMI). De BMI geeft de verhouding tussen gewicht en lengte in het kwadraat weer ( $\text{kg/m}^2$ ). Bij kinderen zijn er geslachts- en leeftijdspecifieke afkappunten voor de BMI bepaald.<sup>9</sup> Het nadeel van de BMI, als parameter voor overgewicht en obesitas, is dat lichaamsgewicht gemeten wordt als bepaling voor de hoeveelheid lichaamsvet. Geslacht, etniciteit en fysieke training kunnen de BMI beïnvloeden, wat kan leiden tot overdiagnose of onderdiagnose van overgewicht en obesitas.<sup>10</sup> In **hoofdstuk 3** worden verschillende methoden, om totaal lichaamsvet te bepalen bij kinderen zonder obesitas, vergeleken. De methoden die zijn onderzocht, waren het gebruik van isotopendilutie ('zwaar water'), DEXA scan, huidploidiktes, Bio-elektrische Impedantie Analyse (BIA), een combinatie van de laatste 2 methoden en de BMI. De resultaten van hoofdstuk 3 laten zien dat de BMI niet geschikt is om kinderen met een normaal gewicht en een hoog percentage lichaamsvet te identificeren. Ter specificatie, kinderen met een gelijke BMI vertoonden een duidelijke variatie in totaal lichaamsvet met een range van 8% tot 21% gemeten met isotopendilutie techniek. Verder liet dit onderzoek zien dat de verschillende non-invasieve methoden, om totaal lichaamsvet te bepalen van gezonde 6- en 7-jarige kinderen met een normaal

gewicht of licht overgewicht, nogal verschillende resultaten vertoonden. Om één van deze methoden te gebruiken om kinderen met overtollig vet te detecteren, zijn referentiewaarden voor elke individuele methode noodzakelijk. Zolang wij niet over deze gegevens beschikken, moet er zorgvuldig worden omgesprongen met het toepassen van deze methoden.

De resultaten van de studie, die in hoofdstuk 3 beschreven zijn, kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar zuigelingen, omdat de lichaamssamenstelling bij zuigelingen niet gelijk is aan die van oudere kinderen. In dit proefschrift wordt het gebruik van de BIA bij zuigelingen verder uitgediept. Vergelijkingen, gebaseerd op de BIA metingen, worden vaak gebruikt om totaal lichaamsvet te berekenen. Deze vergelijkingen zijn gebaseerd op het feit dat het menselijk lichaam een constante, cilindrisch geleider van stroom is.<sup>11,12</sup> Aangezien de lichaamssamenstelling en hydratietoestand bij zuigelingen erg wisselt, kan er niet worden aangenomen dat een zuigeling een constante stroom geleider is. Hierdoor is het niet mogelijk om één vergelijking te maken om totaal lichaamsvet voor zuigelingen te berekenen. Waar de BIA vergelijking probeert het lichaamspercentage te bepalen, visualiseert de Bioelectrical Impedance Vector Analyse (BIVA) de impedantie metingen op basis waarvan de lichaamssamenstelling kan worden geïnterpreteerd. BIVA kan worden gebruikt als een alleenstaande procedure om de hydratietoestand en de hoeveelheid vet in een persoon te bepalen. Voor het gebruik van de BIVA zijn referentiewaarden nodig. Bij zuigelingen zijn slechts enkele onderzoeken met betrekking tot de BIVA uitgevoerd.<sup>13,14</sup> Longitudinale data zijn nodig om de veranderingen van de BIVA gedurende het eerst levensjaar te onderzoeken.

In **Hoofdstuk 4** zijn nieuwe referentiewaarden voor de leeftijd van twee maanden gemaakt. Deze referentiewaarden kunnen worden gebruikt voor de klinische doeleinden. Meer onderzoek is nodig om referentiewaarden te bepalen voor de periode tussen twee maanden en twee jaar. Na de leeftijd van twee jaar zijn deze wel beschikbaar.

### **Preventie van obesitas**

Om de ontwikkeling van overgewicht en de negatieve consequenties van “programming” te voorkómen zijn vroege interventie strategieën gewenst. Het gewicht van de placenta en het geboortegewicht zijn geassocieerd met het ontwikkelen van obesitas en cardiovasculaire ziektes op latere leeftijd.<sup>15-18</sup> Meerdere studies zijn uitgevoerd, waarbij de moederlijke factoren als voorspellers voor gewicht van de placenta en geboortegewicht zijn onderzocht.<sup>19-26</sup> Studies, waarbij vaderlijke factoren als voorspellers worden onderzocht, zijn uitzonderlijk. Om meer te weten te komen over de ouderlijke en vooral vaderlijke factoren, die geassocieerd zijn met gewicht van de placenta en geboortegewicht is meer onderzoek nodig. In **hoofdstuk 5** wordt de invloed van ouderlijke factoren op gewicht van de placenta en het geboortegewicht geëvalueerd. In dit hoofdstuk wordt geconcludeerd dat zowel moederlijke als vaderlijke factoren, voorspellers zijn voor gewicht van de placenta en geboortegewicht van de nakomeling. De vaderlijke factoren, BMI en geboortegewicht van de vader zijn gerelateerd met het gewicht van de placenta. Beide factoren, samen met roken in de omgeving van de moeder, beïnvloeden het geboortegewicht. Deze vaderlijke factoren bleken echter geen onafhankelijke factoren. De moederlijke factoren, BMI, geboortegewicht en suikerziekte zijn onafhankelijke voorspellers voor gewicht van de placenta. De moederlijke factoren, gewichtstoename van moeder

tijdens de zwangerschap, geboortegewicht van de moeder, roken tijdens de zwangerschap en suikerziekte zijn onafhankelijk geassocieerd met het geboortegewicht van het kind. Alle moederlijke factoren, behalve roken tijdens de zwangerschap, zijn positief geassocieerd met het gewicht van de placenta en het geboortegewicht.

Helaas zijn onze gegevens niet erg nuttig bij het ontwikkelen van een overgewicht/obesitas interventie programma. De factoren die het gewicht van de placenta en het geboortegewicht beïnvloeden zijn moeilijk te manipuleren. De enige moederlijke factoren die tijdens de zwangerschap zijn te beïnvloeden zijn roken tijdens de zwangerschap en gewichtstoename gedurende de zwangerschap.

Het aantal kinderen met overgewicht is ernstig toegenomen gedurende de laatste decennia. Er zijn nog steeds veel onbeantwoorde vragen (bijvoorbeeld of de toename van overgewicht al in het eerste levensjaar begint). Als de ontwikkeling van overgewicht inderdaad al in het eerste levensjaar begint dan zou er, gedurende de laatste 10 jaar, een toename in het gewicht van de zuigelingen zichtbaar moeten zijn, gezien de sterke toename van het aantal kinderen met overgewicht en obesitas.

Een gewichtstoename gedurende de eerste twee jaar van het leven boven het gemiddelde is een risicofactor gebleken voor het ontwikkelen van overgewicht en obesitas.<sup>27</sup> Het is nu echter nog niet duidelijk, in welke periode in de eerste jaren van het leven een grote gewichtstoename een risicofactor is voor het ontwikkelen van overgewicht en obesitas in het latere leven. Ook het geboortegewicht is gestegen gedurende de laatste decennia. Het is onduidelijk of de stijging in geboortegewicht ook heeft geleid tot een hoger gewicht op de leeftijd van 1 jaar.

**Hoofdstuk 6** onderzocht de veranderingen van gewicht, lengte en buikomtrek in het laatste decennium. De resultaten van deze studie duiden erop dat de kinderen op de leeftijd van 1 jaar, gemiddeld, langer en zwaarder zijn geworden met een grotere buikomtrek gedurende de laatste 10 jaar. Tegelijkertijd zijn de verschillen meer uitgesproken bij 4 weken vergeleken met 26 en 48 weken. De groei, op basis van gewicht en buikomtrek, gedurende het eerste levensjaar was minder in 2006-7 terwijl de lengtegroei meer was. De verschillen kunnen daardoor worden toegeschreven aan een hoger gewicht, lengte en buikomtrek bij de geboorte, maar niet aan een sterkere groei (gewichtstoename) tijdens het eerste levensjaar. De toename van overgewicht en obesitas bij kinderen, die werd gezien in de laatste 10 jaar, kan niet worden toegeschreven aan een hogere gewichtstoename tijdens het eerste levensjaar.

Zoals hiervoor beschreven, is gewichtstoename van de zuigelingen geassocieerd met overgewicht op de kinderleeftijd.<sup>27</sup> Voor vroege detectie van kinderen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van obesitas, is het erg belangrijk om te weten welke factoren de gewichtstoename tijdens het eerste levensjaar beïnvloeden. Ouderlijke factoren en omgevingsfactoren, die geassocieerd zijn met groeipatronen gedurende het eerste levensjaar, zijn onderzocht in **hoofdstuk 7**. Enkele ouderlijke factoren en omgevingsfactoren beïnvloeden de toename in gewicht, lengte, buik- en heupomtrek gedurende het eerste levensjaar. De factoren, roken tijdens de zwangerschap, suikerziekte bij de moeder en borstvoeding gedurende de eerste drie maanden van het leven, beïnvloeden vooral de groeipatronen gedurende het eerste half jaar van het leven. Vaderlijke BMI, de hoeveelheid die het kind slaapt en de fysieke beweging van het kind, beïnvloeden vooral de groei in het tweede half jaar.

In de toekomst moeten obesitas preventie programma's zich richten op het positieve effect van het geven van borstvoeding aan de baby. Het stimuleren van borstvoeding, fysieke beweging, hoeveelheid slaap en afvallen van ouders met overgewicht/obesitas en de preventie van diabetes bij de moeder en roken gedurende de zwangerschap zijn belangrijke adviezen bij de preventie van snelle gewichtstoename gedurende het eerste levensjaar. De volgende stap is om deze factoren in de obstetrie en prenatale zorg te implementeren om een snelle gewichtstoename in het eerste jaar van het leven te voorkómen.

Temperament van het kind is een factor waarin we ook geïnteresseerd zijn. Dit komt omdat temperament beïnvloedbaar is en geassocieerd lijkt te zijn met zowel een lage als hoge gewichtstoename in het eerste levensjaar.<sup>28-31</sup> In **hoofdstuk 8** wordt de interactie tussen temperament, op de leeftijd van drie maanden, en de gewichtstoename in het eerste levensjaar onderzocht. Verschillende temperamenttypen hangen samen met de groei in het eerste jaar van het leven. Een snelle gewichtstoename tijdens de eerste drie maanden van het leven en een hogere energie intake op de leeftijd van 12 maanden komt vaker voor bij een extravert kind. Kinderen met veel negatieve emoties of stemmingen in uiteenlopende situaties vertonen een snellere stijging van BMI tussen de leeftijd van 3 en 12 maanden. Omdat de ouders en verzorgers reageren op het temperament van het kind en de zuigeling daardoor ook meer of anders gevoed wordt, is het belangrijk het temperament van het kind in een vroeg stadium te moduleren. Ouders kunnen hierin ook gesteund en opgeleid worden, bijvoorbeeld hoe je het beste het moeilijke temperament van een kind kan beheersen. Dit is wellicht een goede interventie, om te voorkómen dat kinderen te veel aankomen tijdens het eerste levensjaar.

In de discussie (**hoofdstuk 9**) wordt de beste manier om de groei te observeren en de beste manier om kinderen met een verhoogd risico op overgewicht/obesitas op te sporen, bediscussieerd. De consultatiebureaus observeren op dit moment de kinderen en hun groei. De structuur van deze bureaus in de Nederlandse Gezondheidszorg hoeft niet te veranderen, omdat de consultatiebureaus laagdrempelig zijn en ouders er erg tevreden mee zijn.<sup>32</sup> Echter, het meten van de buikomtrek zou moeten worden toegevoegd aan de standaard zorg, om kinderen met veel abdominaal vet op te sporen. Deze kinderen lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van suikerziekte, hoge bloeddruk en hart en vaat-ziekten op latere leeftijd.<sup>33-35</sup>

In **hoofdstuk 9** wordt de mogelijkheid tot preventie van overgewicht en obesitas besproken. Afhankelijk van het overgewicht/obesitas risicoprofiel van de kinderen en afhankelijk van het groeipatroon dat het kind vertoont, kunnen kinderen met een verhoogde kans op het ontwikkelen van overgewicht en obesitas worden gedetecteerd en geobserveerd. Daarnaast moeten de ouders van deze kinderen adviezen krijgen om het ontwikkelen van overgewicht en obesitas te voorkómen.

Tot nu toe hebben obesitas preventie programma's op de kinderleeftijd geen significant effect op de BMI vergeleken met controle groepen.<sup>36</sup> Daardoor is de aanbeveling voor toekomstig onderzoek, om het gebied van obesitas preventie programma's verder te onderzoeken. Een andere aanbeveling is om meer samen te gaan werken en gegevens van verschillende cohorten met elkaar te combineren. Het is aantrekkelijk om samen te werken aangezien verscheidene cohorten zijn

opgezet,<sup>37-42</sup> en omdat er etnische verschillen en verschil in omgevingsfactoren zijn tussen en binnen landen.

Toekomstig onderzoek moet zich ook richten op:

- het ontrafelen van meer risicofactoren (omgevingsfactoren en genetisch factoren) voor het ontwikkelen van overgewicht/obesitas op de kinderleeftijd
- de groei tijdens de kinderleeftijd (bijvoorbeeld: welke periode van groei gedurende het eerste levensjaar het meest gerelateerd is met overgewicht/obesitas op latere leeftijd)
- vergelijken van non-invasieve meetmethoden met het viercompartiment model om totaal lichaamsvet bij kinderen te bepalen. Tevens moeten er referentiewaarden worden gemaakt voor het jonge kind.

## References

1. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2087-102.
2. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA*. 2008;299(20):2442-3.
3. Schokker DF, Visscher TL, Nooyens AC, van Baak MA, Seidell JC. Prevalence of overweight and obesity in the Netherlands. *Obes Rev*. 2007;8(2):101-8.
4. Puska P. et al. "Obesity and overweight". World Health Organization (2003); [www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en](http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en).
5. Lobstein T, et al. "Obesity in children and young people: a crisis in public health." *Obes Rev*. 2004; suppl 1: 4-85.
6. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005; 366(9492):1197-209.
7. de Moura EG, Passos MC. Neonatal programming of body weight regulation and energetic metabolism. *Biosci Rep*. 2005; 25(3-4):251-69. Review.
8. Remacle C, Bieswal F, Reusens B. Programming of obesity and cardiovascular disease. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28 Suppl 3:S46-53.
9. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-1243.
10. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev*. 2001; 2: 141-147.
11. Foster KF, Lukaski HC. Whole-body impedance—What does it measure? *Am J Clin Nutr*. 1996; 64: 388S–396S.
12. Kushner RF, Schoeller DA, Fjeld CR, Danford L. Is the impedance index (ht<sup>2</sup>/R) significant in predicting total body water? *Am J Clin Nutr*. 1992; 56(5):835-9.
13. De Palo, Messina G, Edefonti A, Perfumo F, Pisanello L, Peruzzi L. Normal values of bioelectrical impedance vector in childhood and puberty. *Nutrition* 2000; 16:417.
14. Piccoli A, Fanos V, Peruzzi L, Schena S, Pizzini C, Borgione S et al. Reference values of the Bioelectrical Impedance Vector in Neonates in the first week after birth. *Nutrition* 2002; 18(5):383-7.
15. Moore VM, Miller AG, Boulton TJ, et al. Placental weight, birth measurements, and blood pressure at age 8 years. *Arch Dis Child* 1996;74(6):538–541.
16. Godfrey KM. The role of the placenta in fetal programming—a review. *Placenta*. 2002;23SupplA:S20-7.
17. Ong KK. Size at birth, postnatal growth and risk of obesity. *Horm Res*. 2006;65Suppl3:65-9.
18. Wei JN, Li HY, Sung FC, et al. Birth weight correlates differently with cardiovascular risk factors in youth. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(6):1609-16.
19. May R. Prepregnancy weight, inappropriate gestational weight gain, and smoking: Relationships to birth weight. *Am J Hum Biol*. 2007;19(3):305-10.
20. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, et al. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 2):1674S-1683S.
21. Taricco E, Radaelli T, Nobile de Santis MS, et al. Foetal and placental weights in relation to maternal characteristics in gestational diabetes. *Placenta*. 2003;24(4):343-7.
22. Hyppönen E, Power C, Smith GD. Parental growth at different life stages and offspring birthweight: an intergenerational cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(3):168-77.
23. Magnus P. Further evidence for a significant effect of fetal genes on variation in birth weight. *Clin Genet*. 1984;26(4):289-96.
24. Voldner N, Frøslie KF, Bo K, et al. Modifiable determinants of fetal macrosomia: role of lifestyle-related factors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(4):423-9.

25. Frederick IO, Williams MA, Sales AE, et al. Pre-pregnancy Body Mass Index, Gestational Weight Gain, and Other Maternal Characteristics in Relation to Infant Birth Weight. *Matern Child Health J.* 2008;12(5):557-67.
26. Swanson LD, Bewtra C. Increase in normal placental weights related to increase in maternal body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(2):111-3.
27. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr.* 2006;95(8):904-8.
28. Marshall P. J., Fox N. A., & Henderson H. A.. Temperament as an organizer of development. *Infancy* ,2000;1:239-244.
29. Rothbart M. K., & Ahadi S. A. Temperament and the development of personality. *Journal of Abnormal Psychology*, 1994;103,55-66.
30. Whittle S., Allen N. B., Lubman D. I., & Yucel M. The neurobiological basis of temperament: Towards a better understanding of psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2005;30,511-525.
31. Werner EA, Myers MM, Fifer WP, Cheng B, Fang Y, Allen R, Monk C. Prenatal predictors of infant temperament. *Dev Psychobiol.* 2007;49(5):474-84.
32. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/vrije-tijd-cultuur/publicaties/artikelen/archief/2005/2005-1734-wm.htm>
33. McCarthy HD. Body fat measurements in children as predictors for the metabolic syndrome: focus on waist circumference. *Proc Nutr Soc.* 2006;65(4):385-92.
34. Ness-Abramof R, Apovian CM. Waist circumference measurement in clinical practice. *Nutr Clin Pract.* 2008;23(4):397-404.
35. Haffner SM. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? *Am J Med.* 2007;120(9 Suppl 1):S10-7.
36. Kamath CC, Vickers KS, Ehrlich A, McGovern L, Johnson J, Singhal V, Paulo R, Hettinger A, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: behavioral interventions to prevent childhood obesity: a systematic review and metaanalyses of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4606-15.
37. Jaddoe VW, van Duijn CM, van der Heijden AJ, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Tiemeier H, Uitterlinden AG, Verhulst FC, Hofman A. The Generation R Study: design and cohort update until the age of 4 years. *Eur J Epidemiol.* 2008;23(12):801-11.
38. Eijkemans M, Mommers M, de Vries SI, van Buuren S, Stafleu A, Bakker I, Thijs C. Asthmatic symptoms, physical activity, and overweight in young children: a cohort study. *Pediatrics.* 2008;121(3):e666-72
39. Li L, Law C, Lo Conte R, Power C. Intergenerational influences on childhood body mass index: the effect of parental body mass index trajectories. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2):551-7.
40. Sachdev HS, Osmond C, Fall C, Lakshmy R, Ramji S, Biswas SK, Prabhakaran D, Tandon N, Reddy KS, Barker DJ, Bhargava SK Predicting adult metabolic syndrome from childhood body mass index: Follow-up of the New Delhi birth cohort. *Arch Dis Child.* 2009;94(10):768-74.
41. Mamun AA, Hayatbakhsh MR, O'Callaghan M, Williams G, Najman J. Early overweight and pubertal maturation--pathways of association with young adults' overweight: a longitudinal study. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(1):14-20.
42. Davey Smith G, Steer C, Leary S, Ness A. Is there an intrauterine influence on obesity? Evidence from parent child associations in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Arch Dis Child.* 2007;92(10):876-80.