INTERUNIVERSITAIRE MANAMA-OPLEIDING JEUGDGEZONDHEIDSZORG

De rol van de pubertaire ontwikkeling op de beoordeling van overgewicht

Maarten Meulenbroek

Professor Karel Hoppenbrouwers
Dr. Mathieu Roelants

Verhandeling voorgedragen tot
het behalen van de graad van
ManaMa in de Jeugdgezondheidszorg

5 September 2017

1.Inhoudsopgave

2. Voorwoord 2

3. Inleiding 4

4. Literatuuronderzoek 5

4.1 Methode 5

4.2 Literatuur 7

4.3 Besluit Literatuur 11

5. Methodologie 12

5.1 studiepopulatie 12

5.2 Metingen 12

5.2 Statistische analyses 14

6. Resultaten 15

6.1 Menarche naargelang BMI 15

6.2 Menarche naargelang de buikomtrek 18

7. Discussie 23

8. Besluit 27

9. Samenvatting 28

10. Dankwoord 29

11. Referenties 30

12. Bijlagen 34

Bijlage 1: Uitwerking van artikels die verband leggen tussen gewichtsstatus en puberteit. 34

Bijlage 2: Toestemming ethische commissie Vlaamse groeicurven 2004 42

Bijlage 3: Toestemming goedkeuring ethische commissie Leuven 43

Bijlage 4: De proportie borstontwikkeling en pubisbeharing ten opzichte van de leeftijd in de drie gewichtsgroepen. (Probit regressie en generalized additive model) 44

Bijlage 5: De proportie borstontwikkeling en pubisbeharing ten opzichte van leeftijd in de drie buikomtrekgroepen. (Probit regressie en generalized additive model). 45

2. Voorwoord

Vanaf geboorte tot 18 jaar worden kinderen opgevolgd omwille van lengte en gewicht. Vroeger maakte mensen zich voornamelijk zorgen om ondergewicht maar de laatste decennia weten we dat overgewicht bij kinderen ook grote gevolgen voor later kan hebben. Omdat de jeugdartsen kinderen regelmatig zien, kunnen zij ouders hierop aanspreken en ze hierbij begeleiden. Dit is echter niet zo makkelijk. Veel ouders staan nog erg weigerachtig ten opzichte van hulp bij overgewicht en obesitas en zien het probleem dan ook niet.

In de praktijk zag ik toch regelmatig kinderen met overgewicht en obesitas. Toen viel het mij op dat langere kleuters sneller de classificatie overgewicht of obesitas hadden. Een ouder onterecht wijzen op overgewicht en obesitas, zou onze werking nog verder bemoeilijken. In dat kader wilde ik dit nog verder onderzoeken. In 2014 sprak ik daarom samen met professor Hoppenbrouwers en dr. Roelants af om te kijken of dit een realistisch onderwerp is.

We zijn toen samen in overleg gegaan en toen kwam al snel het probleem van overgewicht en obesitas rond de puberteit naar boven. In de puberteit speelt naast de normale groei ook de groei van de secundaire geslachtsorganen een belangrijke rol. Hierbij speelt bij meisjes de veranderende vetdistributie een grote rol. Samen hebben we dan ook besloten om ons vooral hier op te focussen. Zeker omdat dit niet alleen een moeilijke problematiek voor de ouders is maar ook voor de meisjes zelf. Voorzichtigheid is daarom extra belangrijk.

Om dit goed te onderzoeken is een grootschalige studie nodig. Dit was in het kader van een masterthesis niet haalbaar. Het verzamelen van puberteitskenmerken zou de studie nog meer bemoeilijken. Wij hebben besloten om hier geen nieuwe studie voor op te zetten. Zeker omdat er in een recent verleden nog gegevens verzameld zijn over dit onderwerp, namelijk de Vlaamse Groeicurven van 2004. Deze gegevens waren voor onze onderzoeksvraag ook nog niet gebruikt en met een nieuw opgezette studie zouden wij niet zoveel goede data kunnen verkrijgen.

Vervolgens ben ik de literatuur in gedoken om te kijken: wat is er al bekend?, Aan welke andere factoren moet nog gedacht worden enzovoorts. Aangezien professor Hoppenbouwers aan de Katholieke Universiteit Leuven verbonden is moest ik daar ook een bewijs aanleveren voor de ethische commissie. Ik heb hierin opnieuw het onderzoeksvoorstel moeten weergeven. (zie bijlage 3).

De data-analyses heb ik samen uitgevoerd met Dr. Roelants. Ik heb zoveel mogelijk de extra factoren aangereikt en na goede sturing van Dr. Roelants besloot ik welke resultaten uiteindelijk gebruikt gaan worden.

De discussie heb ik zelf uitgevoerd en verder geprobeerd te onderbouwen. Vervolgens heb ik mijn thesis nog uitgeschreven. Deze is nog nagelezen door dr. Roelants en prof. Hoppenbrouwers.

3. Inleiding

In de centra van leerlingenbegeleiding zien we regelmatig kinderen met overgewicht en obesitas. Op dit moment verwijzen wij de kinderen, onder andere, op basis van de body mass index (BMI, verhouding gewicht tot lengte in het kwadraat) referentiecurven door. Tijdens de puberteit hebben vrouwen echter ook een andere vetdistributie. Door deze vetdistributie worden zij ook zwaarder. De huidige transversale BMI-groeicurven laten niet toe hiermee rekening te houden. Dit deed ons de vraag stellen: moet er geen rekening gehouden worden met de puberteit om de BMI curven te beoordelen? Het beoordelen van het gewicht is namelijk een delicaat werk. Doorverwijzen of actieverandering hieromtrent is erg moeilijk. Het is dan helemaal vervelend als kinderen ten onrechte doorverwezen worden. Een actieverandering is dan eveneens niet noodzakelijk.

Met de dataset van de Vlaamse Groeicurven uit 2004 kunnen wij hier al zicht op krijgen. Meer bepaald kunnen we nagaan of er bij Vlaamse meisjes een verband is tussen de timing van de pubertaire ontwikkeling en het hebben van overgewicht op dat ogenblik. Door ook de start van de menstruatie te vergelijken met het hebben van overgewicht of obesitas op een latere leeftijd, kunnen we verder zien of dit een tijdelijk effect is. De BMI zal dan op een gelijkaardige manier eindigen bij meisjes die vroeg of laat in de puberteit gaan. We willen dus ook aantonen dat bij meisjes met een vroege menarche de prevalentie van overgewicht en obesitas op 16- en 18-jarige leeftijd gelijk is aan die met een gemiddelde of late menarche.

Voorafgaand aan de analyse van Vlaamse gegevens werd een literatuurstudie uitgevoerd naar de associatie tussen overgewicht/obesitas en puberteit. Uit de literatuurstudie bleek al snel dat vroege puberteitskenmerken in verband staan met overgewicht en obesitas. Hierdoor stelden wij onszelf de vraag of dit verband tussen de vroege puberteit en overgewicht/obesitas ook in Vlaanderen bestaat? Wij gaan ervan uit dat dit het geval is, maar het werd nog niet eerder aangetoond.

De uiteindelijke hypothese luidt: “Er is een verschil in gemiddelde BMI tussen de meisjes die vroeg of laat de puberteit in gaan, dit verschil zal echter niet meer merkbaar zijn op 16- of 18-jarige leeftijd.

4. Literatuuronderzoek

4.1 Methode

Voor het literatuuronderzoek werd oorspronkelijk gestart met een brede vraagstelling via Pubmed om zo min mogelijk artikelen te missen. Er werd gebruik gemaakt van criteria die verband houden met kenmerken van gewicht, samen met puberteitskenmerken. (zie tabel 4.1). De zoektermen mochten in de titel of in het abstract voorkomen. Dit gaf 8383 resultaten. Na filtering op geslacht (vrouw) en leeftijd (geboorte tot 18 jaar) bleven er nog 3797 resultaten over.

Tabel 4.1 Eerste reeks zoekcriteria: zoektermen voor de gewichtsstatus (links), en puberteitskenmerken (rechts)

Gewichtsstatus	Puberteitskenmerken
DEXA scan	Menses
DXA scan	Menstrual
Dual-energy X-ray absorptiometry	Mammary
Waist circumference	Mammilla
Bio electrical impendance	Puber*
Bioelectrical impendance	Breast development
Adipos*	Menar*
Skin folds	Sexual maturation
Weight status	
Weight to height	
Weight for height	
Body mass index	
BMI	
Corpulent	
Skinny	
Underweight	
Overweight	

Deze selectie was te breed en in overleg met de promotor en begeleider werd besloten om de gewichtsindicatoren te beperken tot de buikomtrek (als maat voor centrale obesitas) en de BMI. (zie tabel 4.2). Wederom mochten de zoektermen enkel in de titel of in het abstract voorkomen. Dit gaf 6448 resultaten, en na toepassing van de filters voor leeftijd en geslacht nog steeds 3276 resultaten.

Deze selectie was nog steeds te ruim, maar omdat er in 2012 enkele goede reviewartikels zijn verschenen werd de selectie verder beperkt tot artikelen uit de laatste 5 jaar wat een nog

net haalbaar totaal van 927 resultaten gaf. Deze artikelen werden verder individueel gescreend op relevantie, eerst aan de hand van de titel en nadien het abstract.

Enkel artikelen in het Nederlands en het Engels werden geselecteerd (5 Chinese artikelen, 1 Duits artikel en 1 Spaans artikel zijn daarom uitgesloten). Vier artikelen werden niet opgenomen omdat de volledige tekst niet beschikbaar was bij de Universiteit van Antwerpen, de Katholieke Universiteit Leuven of de Universiteit Utrecht.

Tenslotte werd de zoektocht met dezelfde criteria hernomen, maar zonder de voorwaarde "publicatie tijdens de voorbije 5 jaar" en als bijkomende voorwaarde: reviews en meta-analyses. Dit gaf in totaal 104 resultaten.

Uiteindelijk werden 61 artikelen uit de vraagstelling effectief doorgenomen, waarvan er 32 in het literatuuronderzoek werden gebruikt, aangevuld met 4 oudere studies die in de meta-analyses/reviews vaak besproken zijn. Aangezien er in deze masterthesis maar naar 40 artikelen gerefereerd mag worden, is het aantal reviews verder ingeperkt. Enkel de review artikelen met nieuwe bruikbare informatie zijn gebruikt. Om die reden werden er 15 artikelen niet meer geselecteerd. Hierbij moet gezegd worden dat hier ook veel artikelen bij zaten die het onderwerp van deze studie maar beperkt bespreken. De overgebleven 14 artikelen gingen voornamelijk over het verband tussen overgewicht/obesitas en de pubertaire ontwikkeling. De artikelen waarbij veel twijfels over de onderzoeksmethode waren, zijn niet geselecteerd. Daarnaast zijn de artikelen die uitgevoerd zijn in de westerse wereld voornamelijk geselecteerd. Een klein kanttekening hierbij, enkele niet-westerse artikelen zijn behouden om te laten zien dat het een wereldwijd fenomeen is.

Tabel 4.2 Tweede reeks zoekcriteria met focus op BMI en buikomtrek. Zoekcriteria voor de gewichtsstatus (links) en puberteitskenmerken (rechts).

Gewichtsstatus	Puberteitskenmerken
Adipos*	Menses
Weight status	Puber*
Waist*	Breast development
Body mass index	Menar*
BMI	Sexual maturation
Corpulent	Tanner*
Skinny	Mammary
Underweight	Mammilla
Overweight	

4.2 Literatuur

In de centra voor leerlingenbegeleiding bestaat het gevoel dat er een toename is van kinderen met overgewicht of obesitas. De laatste decennia wordt deze toename al gezien overal ter wereld.(1;2) In Vlaanderen lijkt deze trend ook aanwezig te zijn. Dit kan echter niet onderbouwd worden met prevalentiecijfers, omdat er geen historische gegevens beschikbaar zijn. Dit omdat er de laatste decennia pas interesse is gekomen in overgewicht en obesitas bij kinderen en jongeren. Uit een onderzoek van Roelants et al. was de prevalentie van overgewicht in Vlaanderen bij meisjes in 2004 ongeveer 14,2% en van obesitas 3,0%.(3)

Het hebben van overgewicht of obesitas kan op latere leeftijd problemen geven zoals hart- en vaatziekten, type 2 diabetes en een hoge bloeddruk.(4) Op jonge leeftijd zien we echter ook al een verband tussen overgewicht/obesitas en een verminderde insuline gevoeligheid (4-6), type 2 diabetes (4), dyslipidemie (6;7), obstructief slaap apneu syndroom (OSAS)(4), niet-alcoholische vetleverziekte (4), meer menstruatieproblemen (zoals hevige menstruatiebloedingen en onregelmatige maandstonden) (2), metabool syndroom (6;7), polycystisch ovarium syndroom(PCOS) (2), verlaagd zelfbeeld (2;4;6), depressie (4) en meer risicovol seksueel gedrag (2).

Er zijn verschillende factoren waarom jongeren zwaarder worden. Enkele versterkende factoren zijn: laag geboortegewicht (1;4), moeder met overgewicht (1), etniciteit (8), lagere socio-economische status (8) (niet elke studie vindt dit echter (1)), snelle inhaalgroei zuigeling (4;9;10), enzovoorts…

Naast de toename van overgewicht en obesitas wordt er ook een vervroeging van de pubertaire ontwikkeling gezien bij meisjes (11-13). Dit fenomen is zich echter al sinds 1970 aan het stabiliseren.(14) In België zien we een daling gedurende de eerste helft van de 20^{e} eeuw maar daarna eerder een stabiliteit.(3) Voor de andere puberteitskenmerken zijn er geen historische gegevens.

Het hebben van een vroege puberteit is net als bij overgewicht/obesitas een risico op hart- en vaatziekten (11;15;16), type 2 diabetes (11;15), PCOS (17) en jonger overlijden (15) maar daarnaast ook op kanker (borst, endometrium en ovarium) (7;16;17), psychische stoornissen (6;7;16-18), middelen misbruik (6;7;16) en seksueel risico gedrag (7;16;18).

Er wordt gedacht dat overgewicht/obesitas aan een vroegere puberteit geassocieerd is. Er zijn dan ook al verschillende studies gedaan om het verband tussen obesitas en vervroegde puberteit evalueren. Meestal wordt hierbij gekeken naar de menarche (11-13;19-24), de

borstontwikkeling (16;18;20;22-26), pubisbeharing (18;20;23;24;26) en/of naar de start van de pubertaire groeispurt (21;22;26). In de meeste situaties is er nu al een link te vinden tussen overgewicht/obesitas en een vroegere puberteit. (details: zie tabel bijlage 1). In een artikel van German et al. wordt reeds een verband gevonden tussen de borstontwikkeling en de BMI vanaf 36 maanden (p<0,0001), menarche en de BMI vanaf 54 maanden (p=0,016) en pubisbeharing en de BMI vanaf 84 maanden (p=0,002). Hoe ouder de jongeren werden hoe groter het verband was (20). Aangezien overgewicht en obesitas geassocieerd zijn aan een vroegere puberteit, kan dat eveneens een verklaring zijn van de toename van hart- en vaatziekten en diabetes bij een vroegere puberteit.

In een longitudinale studie van de Leonibus et al. werd er gekeken naar een associatie tussen obesitas en puberteitskenmerken. Bij jongeren met obesitas was er sprake van een vroegere start van de puberteit (9,90 ± 0,78 jaar bij jongeren met obesitas t.o.v. 10,32 ± 1,70 jaar bij de controle jongeren; p=0,016), een vroegere menarche (11,54 ± 0,99 jaar bij jongeren met obesitas t.o.v. 12,40 ± 1,02 jaar bij de controle jongeren; p=0,001), een vroegere menarche (11,54 ± 0,99 jaar bij de jongeren met obesitas t.o.v. 12,40 ± 1,02 jaar bij de controle jongeren; p=0,001) en een vroegere pubertaire groeispurt (11,37 ± 0,89 jaar bij de jongeren met obesitas t.o.v. 12,77 ± 0,76 jaar bij de controle jongeren; p<0,001).(22)

In een meta-analyse van Cheng et al. uit 2012 werden vijf longitudinale studies besproken waarin een hogere BMI en/of fat mass index (FMI, vetmassa in verhouding tot lengte in het kwadraat) verband hield met een hogere Tannerscore of een eerdere start van de pubertaire groeispurt. Dit was zowel het geval voor meisjes als voor jongens. (14) Een vroege menarche was minder duidelijk. Een studie van Boyne et al. gaf namelijk geen verband tussen overgewicht op jonge leeftijd (jonger dan 8 jaar) met menarche aan (23). Buyken et al. toonden wel een verband met een vroegere menarche.(21)

In een studie van Giabicani et al. werd er specifiek gekeken naar centrale pubertas praecox. In deze studie had 42,8% van de studiepopulatie ofwel obesitas of waren meer dan 2 standaarddeviaties gewicht aangekomen voor de start van de puberteit. De meisjes met obesitas vertoonden ook vaker een gevorderde botleeftijd en hadden vaker pubis- en okselbeharing. Bij kinderen jonger dan 6 jaar met pubertas praecox was de BMI SDS echter significant lager dan kinderen ouder dan 6 jaar met pubertas praecox.(27)

De link tussen overgewicht en obesitas is nog niet helemaal gekend. Men weet dat door de oestrogenen die vrij komen bij een normale pubertaire ontwikkeling, er een verandering van vetdistributie plaatsvindt. Dit vindt voornamelijk subcutaan plaats (11;17). Inmiddels zijn er al BMI referentiecurven ontwikkeld die specifiek bedoeld zijn voor meisjes die al dan niet hun menarche gehad hebben.(28)

De literatuur op dit moment lijkt ook een link te zien tussen overgewicht/obesitas op jonge leeftijd en vervolgens het ontwikkelen van een vervroegde puberteit. Verschillende onderliggende mechanismen zouden dit mogelijks kunnen verklaren. Ze zijn onderling echter ook flink verweven. Op de eerste plaats is het hormoon leptine verhoogd bij mensen met overgewicht. Dit is een hormoon dat de eetlust reguleert. Het werkt in op zowel de hypothalamus, anterieure hypofyse als de follikel cellen in de eierstok. Leptine zorgt dat er gonadotropines vrijgesteld worden in de hypothalamus. De gonadotropines werken vervolgens op de anterieure hypofyse (2;7;29). Wat op zijn beurt weer de puberteit in gang brengt. Daarnaast speelt leptine ook een rol in de regeling van de gevoeligheid van insuline.(29)

Op dit moment is aangetoong dat een leptine tekort een vertraging van de puberteit met zich meebrengt. Echter een verband met een vervroeging van de puberteit is (nog) niet gevonden.(17)

Op de tweede plaats zou een verminderd sekshormoon bindend globuline (SHBG) de oorzaak kunnen zijn van een vroege puberteit. In een studie van Pinkney et al. wordt een verminderd SHBG gevonden bij jongeren met een hogere BMI en buikomtrek. Er is al een verschil merkbaar op 5-jarige leeftijd maar het grootste verschil is te vinden op 12 jarige leeftijd. Op 15-jarige leeftijd normaliseert dit weer met de rest van de populatie. Een nadeel van deze studie was dat de jongeren de puberteitskenmerken zelf moesten rapporteren.(30) Het lage SHBG zorgt voor meer vrije sekshormonen zoals oestradiol. Wat op haar beurt de puberteit in kan leiden. Er wordt vanuit gegaan dat het lagere SHBG door een hogere insulineconcentratie (17) of door een proces van lichte chronische inflammatie (dankzij vrijstelling van o.a. tumor necrosis factor alfa en interleukine-6, vrijgesteld door de macrofagen in het vetweefsel) kan komen.(29) Door de insuline is de productie van het SHBG verminderd in de lever.(17;29)

Er wordt gedacht dat overgewicht/obesitas een verminderd SHBG geeft. Echter het zou ook andersom kunnen zijn. Het hebben van lage SHBG kan een vervroegde puberteit, adipositas en inflammatie geven.(30)

Als derde wordt obesitas gelinkt aan hyperandrogenemie. In sommige maar niet alle studies wordt namelijk meer (vrij) testosteron gevonden bij vrouwen met obesitas. Hier speelt het SHBG natuurlijk ook een rol maar ook zonder een verlaagd SHBG is meer testosteron aanwezig. Ook hierin speelt insuline een rol. Insuline bindt aan insulin like growthfactor (IGF) binding proteins. Hierdoor komt er meer IGF-1 vrij en deze stimuleert het vrijstellen van androgeenproductie in bijnier en de ovaria.(17) Er komt ook meer IGF-1 vrij door een

verhoogd oestrogeen.(7) In studies bij PCOS wordt ook gezien dat door de insuline meer androgenen geproduceerd worden.(17)

Er wordt ook gedacht dat doordat er meer vet is, er meer aromatase gemaakt wordt. Aromatase zet op haar beurt androgeen precursors (zoals androstenedione en testosteron) om in oestrogenen.(17;29) Daarnaast kan obesitas er ook voor zorgen dat oestrogeen minder goed afgebroken wordt in de lever.(7) De vraag is of overmaat aan oestrogenen de puberteit kan inleiden. Op dit moment zijn er namelijk nog geen casussen waarbij exogene oestrogeen blootstelling, centrale pubertas praecox geeft.(17)

Overgewicht en obesitas zijn niet alleen de enige verklaring van een vervroegde puberteit.(13) Andere factoren kunnen ook een verklaring geven voor de vervroegde puberteit zoals jongere leeftijd van adiposity rebound (leeftijd dat BMI weer gaat stijgen) (20), laag geboortegewicht (14;31), inhaalgroei van zuigeling groter dan 0,67 SD (standaard deviatie) (9), genetische aanleg (31), medicatie (31) en sommige ziektebeelden (31). Voedingsmiddelen geven een wisselend resultaat als er gekeken wordt naar een vroegere puberteit. Zo geven een hoge energie inname en inname van veel plantaardige proteïnen soms wel en soms niet een vroegere puberteit. Dierlijke vetten geven een vroegere menarche.(14)

Het hebben van een vroege menarche en regelmatige maaltijden is ook onderzocht geweest. Meisjes die een regelmatige maaltijd (≥ 3 maaltijden per dag) aten, hadden een vroegere menarche. In deze studie vonden ze ook een verband met verhoogde calorie inname met een vroegere menarche.(32) Enkele kanttekeningen bij deze studie. Deze studie is gedaan in Ethiopië. Er is gekeken naar het inkomen maar in de multinomiale logistische regressie analysen zijn de maaltijden niet bekeken. Het kan dus zijn dat de mensen die geen 3 maaltijden eten, het niet kunnen betalen. Dit heeft natuurlijk een verminderde calorie inname tot gevolg. In België zal het niet eten van 3 maaltijden eerder een keuze zijn.

Betreffende de impact van de sociaal economische status (SES) op de pubertaire ontwikkeling bestaat nog veel onduidelijkheid. Het kan een aanleiding zijn voor een vroegere (19;31) maar ook een latere puberteit. Omwille van een verminderde inname van energie en voedingsstoffen, zou de puberteit vertraagd kunnen zijn. (12) In een studie van Talma et al. maakte de opleiding van ouders geen enkel verschil.(13) Deardorff et al. hebben ook specifieker gekeken naar de SES. Hierin zagen ze dat een lage SES eveneens een vroegere menarche gaf. Dit was zelfs het geval als er gecorrigeerd wordt voor de BMI. Dit is ook een van de redenen, volgens deze studie, waarom meisjes met een andere etniciteit een groter risico lopen op een vroegere menarche. (50% effect reductie bij Afro-Amerikanen en 40% bij Latino’s ten opzicht van Kaukasisch).(33)

Bij jongens is er ook onderzoek gedaan naar het mogelijke verband tussen overgewicht/obesitas en eerder beginnen van de puberteit. Hier zijn de resultaten minder duidelijk. De Leonibus et al. vonden ook bij obesitas en jongens een eerdere start van de puberteit.(22) Dai et al. zeggen dat er een associatie is (Odds ratio: 1,48) maar minder sterk als bij vrouwen.(25) Bij Benedet et al. zagen ze enkel dat jongens die laat in de puberteit gaan, lichter zijn dan jongens die op een gemiddelde leeftijd of vroege leeftijd de puberteit in gaan.(34)

4.3 Besluit Literatuur

In de literatuur wordt nog weinig gesproken over het gebruik van verschillende BMI referentiecurven voor kinderen die wel of niet in de puberteit zitten. Er zijn al BMI referentiecurven gemaakt die een onderscheid maken in menarche. Deze worden in Vlaanderen nog niet gebruikt. Het blijft daarom interessant om de associatie vroege puberteit en overgewicht/obesitas op 16-/18-jarige leeftijd te onderzoeken.

Uit de literatuur blijkt dat er een verband is tussen overgewicht/obesitas en een vroege puberteit. Binnen de Vlaamse populatie is dit nog niet eerder onderzocht. Dit lijkt nochtans de moeite waard om te onderzoeken, ook al omdat de menarche sinds het midden van de 20^{e} eeuw is gestabiliseerd, maar de voorbije decennia wel een toegenomen prevalentie van overgewicht en obesitas werd waargenomen. Aangezien er in vergelijking met studies over de BMI nog weinig onderzoeken zijn naar buikomtrek (als maat voor centrale obesitas), lijkt het ons de moeite waard om dit ook mee te nemen. Er wordt dan vanuit gegaan dat beide gelijkwaardig zijn aan elkaar.

Het verband tussen overgewicht/obesitas en vroegere puberteit heeft hoogstwaarschijnlijk een hormonale, metabole en/of immunologische oorzaak. Hier blijft nog de meeste onduidelijkheid over. Het is zelfs onbekend of er causaliteit is, ook al denkt men dat door de overgewicht/obesitas de hormonale, metabole en/of immunologische veranderingen komen. Binnen deze studie is dit echter niet te onderzoeken.

Aangezien er verschillende factoren eveneens geassocieerd zijn aan zowel obesitas als menarche, is het eveneens nuttig om te bekijken of deze een rol spelen en er eventueel voor te corrigeren. Relevante informatie die in de Vlaamse groeistudie werd verzameld is o.a. het werk en opleiding van ouders (SES), regelmatig maaltijden en sportbeoefening. Deze aspecten worden in onze eigen analysen in rekening gebracht.

5. Methodologie

5.1 studiepopulatie

Onze studie gebruikt de gegevens die verkregen werden in het kader van de Vlaamse Groeistudie van 2004.(3) De gegevens werden cross-sectioneel verzameld bij de 59 centra voor leerlingenbegeleiding. De leerlingen werden at random geselecteerd, waarbij rekening gehouden werd met de regio waarin ze wonen, het seizoen tijdens het onderzoek, opleidingstype (ASO, TSO, KSO en BSO) en het leerjaar waarin ze zaten (gestratificeerde selectie). Dit onderzoek is op 20 december 2001 goedgekeurd door de ethische commissie van de vrije universiteit in Brussel (zie bijlage 2). Op 21 april 2017 is er eveneens toestemming gegeven vanuit de ethische commissie van de Katholieke Universiteit Leuven om opnieuw gebruik te maken van deze gegevens in het kader van de masterthesis (zie bijlage 3).

In totaal werden er 3656 schoolgaande meisjes geïncludeerd van 8 tot 23 jaar.

Inclusie criteria: geslacht meisje, Belgische origine (minimaal één ouder Belgisch , de andere ouder komt uit een land uit Noord-West Europa (België, Frankrijk, Luxemburg, Duitsland, Nederland, Oostenrijk, Verenigd Koninkrijk, Denemarken, Zweden of Noorwegen).

Meisjes die een ziekte hebben of medicatie nemen die de groei kunnen verstoren werden uitgesloten. Dit werd casus voor casus geëvalueerd door Prof. Dr. J. De Schepper.

5.2 Metingen

De lengte werd gemeten met een aan de wand gemonteerde Hyssna Limfog 4205 stadiometer. De jongeren werden blootvoets gemeten met hun schouders, billen en hielen tegen de muur. Hun hoofd was horizontaal in Frankfurt vlak (denkbeeldige lijn van externe gehoorgang naar onderkant orbita) armen hingen losjes naast het lichaam en ze ademende rustig. De lengte werd gemeten tot de laatste volledige millimeter.

Het gewicht werd gemeten met een Seca 840 elektronische weegschaal. Het gewicht werd afgerond op 0,1 kg nauwkeurig. Tijdens het wegen droegen de kinderen lichte onderkleding. De BMI werd berekend door het gewicht (in kilogram) te delen door het kwadraat van de lengte (in meters).

De buikomtrek werd gemeten met een niet-rekbare glasvezel lintmeter (kaWe 343971). De plaats van de meting is op de taille (het punt tussen de onderste rib en de heupkam waar lichaamsdiameter het kleinst is). Als er geen duidelijke taille aanwezig was, werd er gemeten

rond de navel. Dit kan het geval zijn bij kleinere kinderen of bij zwaardere jongeren. De omtrek werd gemeten tot de laatste volledige millimeter op het einde van een normale expiratie zonder weefsel samen te drukken.

De pubertaire status werd gemeten volgens de Tanner schaal.(35) Pubisbeharing werd visueel beoordeeld. Borstontwikkeling werd zowel visueel als via palpatie beoordeeld. Dit om een onderscheid te maken tussen vet- en klierweefsel. De arts vroeg of de menarche wel of niet aanwezig is (status quo principe). De artsen kregen instructiekaarten die de verschillende stadia van pubertaire ontwikkeling uitleggen en met daarop foto's die deze stadia uitbeelden, beschikbaar gesteld door Van Wieringen.(36)

De metingen werden verricht door getrainde verpleegkundigen, assistenten en dokters verbonden aan een centrum van leerlingenbegeleiding (CLB). Alle medewerkers werden op voorhand (opnieuw) geïnstrueerd over gestandaardiseerde procedures . Dit werd gedaan door middel van instructie sessies, geïllustreerde kaarten en een video.
Alle meetapparatuur werden ofwel vernieuwd ofwel opnieuw gekalibreerd voor de start van dit onderzoek.
Ongeveer de helft van de metingen werden in de voormiddag gepland en ongeveer de helft in de namiddag.

Tabel 5.1: Gegevens opgevraagd bij ouders.

Demografische gegevens	Leeftijd kind Geslacht van kind Geboorteland (groot)ouders
Zwangerschapsgegevens kind	Geboorte gewicht van kind Zwangerschapsduur
Kenmerken ouders	Leeftijd Lengte Gewicht
Sociale indicatoren	Opleiding van ouders Huidige werk ouders
Gezondheid en ziekte	Chronische ziekte van kind Genetische afwijkingen bij kind Congenitale afwijkingen bij kind Medicatie gebruik
Levensstijl	Voeding van kind Fysische activiteit bij het kind
Puberteit	Is menarche aanwezig en sinds wanneer

Via de ouders of voogd werd er een schriftelijke toestemming gevraagd betreffende het meewerken aan dit onderzoek. Tabel 5.1 toont welke informatie er verder nog aan de ouders werd gevraagd.

5.2 Statistische analyses

Voor de statistische analyse werd gebruikt gemaakt van het programma R.

Om de gewichtsstatus te beoordelen, is er gekeken naar de BMI en naar de buikomtrek. Om een onderscheid tussen ondergewicht, gangbare gewicht en overgewicht te maken is er voor de BMI gebruik gemaakt van de International Obesity Taskforce (IOTF)(37) richtlijnen. Voor de buikomtrek bestonden deze niet en daarom hebben we de buikomtrek onderverdeeld in 3 groepen op basis van onze gegevens. Respectievelijk een kleine buikomtrek (<-1 standaarddeviatie (SD)), een gemiddeld buikomtrek (tussen -1 en +1 SD) en een grote buikomtrek (> +1 SD).

Aangezien het een cross-sectionele studie is, werd voor de analyse van de puberteitskenmerken gebruik gemaakt van het status-quo principe (aan of afwezigheid van een kenmerk). Hierbij kan er bij de analyse rekening gehouden worden met gegevens die nog niet gekend ("gecensureerd") zijn omdat ze nog niet hebben plaatsgevonden (bijvoorbeeld meisjes die nog geen menarche hebben gehad), of gebeurtenissen waarvan de exacte leeftijd niet gekend is (bv. eerste menarche, start borstontwikkeling).

Het gewicht werd vervolgens vergeleken met de puberteitsstatus door middel van zowel lineaire als logistische regressie. Als er ook nog gekeken werd naar de andere gegevens dan is er gebruik gemaakt van een multipele regressie model.

6. Resultaten

De gemiddelde leeftijd van de 3656 meisjes in de analyse was 12,86 jaar (range 8 - 23 jaar) en de mediaan was 12,52 jaar. Van de meeste van deze meisjes (n =3335) zijn alle gegevens beschikbaar. Van 132 meisjes zijn er geen gegevens van pubisbeharing; van 116 meisjes geen gegevens van borstontwikkeling; van 137 meisjes geen gegevens van de menarche, geregistreerd tijdens het onderzoek en van 134 meisjes geen gegevens van de menarche, aangeleverd door de ouders. De leeftijd (jaar en maand) van eerste menarche is slechts beschikbaar voor 1522 meisjes, omdat deze informatie per definitie enkel beschikbaar is als er effectief al een menstruatie plaatsgevonden had.

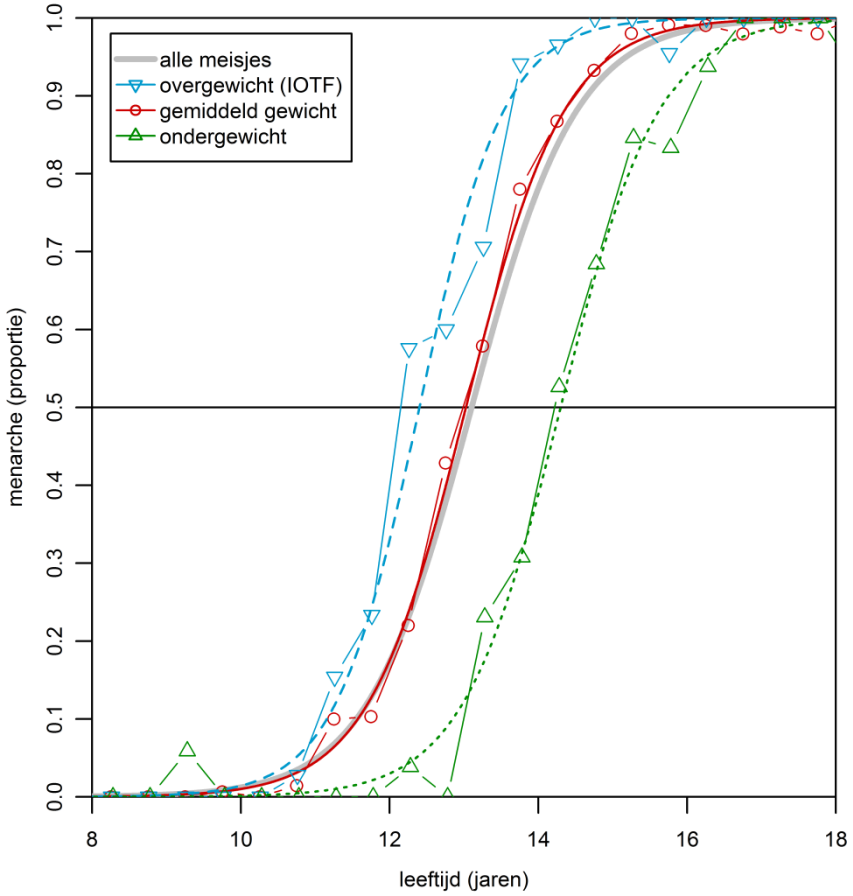
6.1 Menarche naargelang BMI

In de eerste plaats is er gekeken naar de aanwezigheid van de menarche naargelang de leeftijd en gewichtsstatus op basis van de BMI (zie figuur 6.1). De gemiddelde menarche in de populatie met een gangbaar gewicht vindt plaats op 13,02 jaar. In de groep met overgewicht 12,40 jaar en in de groep met ondergewicht 14,30 jaar.

Uit de logistische regressie analyse blijkt bovendien, dat in vergelijking met de meisjes met een gangbaar gewicht, meisje met overgewicht een significant hogere kans op menarche hebben (OR: 2,51; 95% Betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,75–3,62; p <0,001) en meisjes met ondergewicht een significant lagere kans (OR: 0.14; BI: 0,09–0,22; p <0,001) (tabel 6.1).

Voor de Tannerstadia van borstontwikkeling en pubisbeharing werden gelijkaardige resultaten bekomen (tabel 6.1 en figuur bijlage 4).

Figuur 6.1: De proportie menarche ten opzichte van de leeftijd in de drie gewichtsgroepen. (Probit regressie en generalized additive model)



Tabel 6.1: Gemiddelde leeftijd (in jaren) van de menarche en Tanner stadia voor borstontwikkeling en pubisbeharing per gewichtsgroep.

	Normaal gewicht	Overgewicht		Ondergewicht	
Tanner-Stadium	Gemiddelde leeftijd in jaren (95% BI)	Gemiddelde leeftijd in jaren (95% BI)	OR (95% BI)	Gemiddelde leeftijd in jaren (95% BI)	OR (95% BI)
Menarche	13,02 (12,92-13,12)	12,40 (12,20-12,59)	2,51 (1,75-3,62)[1]	14,30 (14,04-14,55)	0,14 (0,09-0,22)[1]
Borstontwikkeling:					
M2	10,58 (10,49-10.68)	9,82 (9,58-10.07)	2,76 (1,99-3,85)[1]	11,57 (11,36-11,78)	0,24 (0,16-0,34)[1]
M3	11,73 (11,63-11,82)	11,21 (11,02–11,40)	2,42 (1,71-3,43)[1]	12,86 (12,65-13,07)	0,15 (0,10-0,23)[1]
M4	12,90 (12,79-13,01)	12,29 (12,08-12,51)	2,29 (1,63-3,23)[1]	14,06 (13,80-14,34)	0,19 (0,13-0,29)[1]
M5	15,13 (14,97-15,29)	13,94 (13,64-14,25)	2,42 (1,81-3,23)[1]	17,05 (16,52-17,59)	0,22 (0,15-0,32)[1]
Pubisbeharing					
P2	10,84 (10,75-10,94)	10,48 (10,27-10,69)	1,72 (1,24-2,38)[1]	11,64 (11,43-11,85)	0,31 (0,21-0,44)[1]
P3	11,78 (11,69-11,87)	11,43 (11,25-11,61)	1,85 (1,29-2,65)[1]	12,57 (12,37-12,76)	0,24 (0,16-0,36)[1]
P4	12,76 (12,66-12,85)	12,33 (12,14-12,51)	1,90 (1,31-2,74)[1]	13,75 (13,51-14,00)	0,20 (0,13-0,30)[1]
P5	14,98 (14,82-15,14)	13,83 (13,55-14,12)	2,31 (1,73-3,11)[1]	16,38 (15,92-16,84)	0,31 (0,21-0,45)[1]

BI = betrouwbaarheidsinterval [1]p<0,001

Vervolgens werd bij meisjes die ouder dan 16 jaar waren (n = 698) nagegaan op welke leeftijd zij hun menarche kregen. Op basis van deze informatie werden ze opgesplitst in drie groepen: met een menarche jonger dan 12 jaar (95 meisjes), menarche op 12-13 jaar (367 meisjes), of menarche vanaf 14 jaar (177 meisjes). Meisjes waarvan de leeftijd van menarche ontbrak (n = 59) werden niet in de analyse opgenomen omdat niet met zekerheid kon worden vastgesteld of zij hun menarche nog niet hadden gehad (en dus tot de groep "late menarche" zouden behoren), of deze informatie ontbrak gewoonweg.

Door middel van lineaire regressie werd gekeken of er een associatie is met de BMI in Z-scores. Uit deze analyse blijkt dat meisjes met een vroege menarche ook na de leeftijd van 16 jaar significant zwaarder zijn dan die met een gemiddelde leeftijd van menarche, meisjes met een late menarche waren significant lichter. (tabel 6.2)

Tabel 6.2: Lineaire regressie van BMI z-scores naargelang de menarche vroeg (<12 jaar), gemiddeld (12-14 jaar), of laat (>14 jaar) optreed.

Menarche	Aantal	BMI in Z-scores	β	Standaardfout	p-waarde
12-13 jaar	367	0,04	0,04	0,05	Referentie
<12 jaar	95	0,56	0,52	0,11	<0,001
≥ 14 jaar	177	-0,32	-0,360	0,09	<0,001

In vergelijking tot meisjes met een gemiddelde menarcheleeftijd wordt er bij meisjes met een vroege menarche een significant grotere kans op obesitas/overgewicht na de leeftijd van 16 jaar waargenomen en bij meisjes met een latere menarche een significant kleinere kans op op obesitas/overgewicht na de leeftijd van 16 jaar. (Tabel 6.3)

Tabel 6.3: Prevalentie van overgewicht/obesitas (IOTF) na de leeftijd van 16 jaar naargelang de leeftijd van menarche

	Aantal	Percentage overgewicht + obesitas (95% BI)	Odds ratio (95% BI)	p-waarde
Vroege menarche < 12 jaar	95	35,8 (26,4–46,3)	2,80 (1,69–4,62)	< 0,001
Gemiddelde menarche 12 – 13 jaar	368	16,6 (13,0–20,9)	(referentie)	
Late menarche ≥ 14 jaar	177	7,9 (4,6–13,2)	0,43 (0,23–0,77)	0,007

BI = Betrouwbaarheidsinterval

Omdat de leeftijd van 16 jaar mogelijk nog te dicht in de buurt komt van de leeftijd van de menarche, werd deze analyse herhaald in de groep van meisjes die op het ogenblik van het onderzoek 18 jaar of ouder waren. Hier kon er geen statistisch significant verschil aangetoond worden tussen de prevalentie van overgewicht/obesitas bij meisje met een normale menarche en deze met een vroege menarche. Dit is mogelijks te wijten aan het

kleinere aantal beschikbare gegevens, aangezien de analyse wel een gelijkaardige (maar niet significante) trend aangaf. Bij meisjes met een late menarche werd er nog steeds significant minder vaak overgewicht/obesitas vastgesteld. (tabel 6.4)

Tabel 6.4: Prevalentie van overgewicht/obesitas (IOTF) na de leeftijd van 18 jaar naargelang de leeftijd van menarche

	Aantal	Percentage overgewicht + obesitas (95% BI))	Odds Ratio (BI)	p-waarde
Vroege menarche (< 12 j.)	27	40,7 (23,0–61,0)	2,24 (0,88–5,65)	0,087
Gemiddelde menarche 12 – 13 j.	81	23,1 (15,1-34,4)		
Late menarche ≥ 14 j.	39	7,7 (2,0-22,0)	0,27 (0,06–0,87)	0,047

BI = Betrouwbaarheidsinterval

6.2 Menarche naargelang de buikomtrek

De buikomtrek werd op een gelijkaardige manier geanalyseerd als de BMI. In eerste instantie werd echter nagegaan of er niet teveel overlap is tussen beide indicatoren (in dat geval zou deze analyse niet veel zin hebben). Het resultaat hiervan is weergegeven in tabel 6.5. Over het algemeen is er een sterk verband tussen beide indelingen, maar ook is er een aanzienlijke groep meisjes waarvoor de indeling (meestal 1 niveau) verschilt (tabel 6.5). Dit geldt ook wanneer we voor zowel de buikomtrek als de BMI een gelijkaardige manier van indelen (< -1 SD, -1SD tot 1SD en > 1SD) gebruiken. (tabel 6.6)

Tabel 6.5: Gewichtsgroepen voor de buikomtrek naargelang de BMI indeling volgens de IOTF

	BMI/IOTF classificatie		
Buikomtrek	Ondergewicht	Gemiddeld gewicht	Overgewicht
< -1 SD	504	569	5
-1 tot 1 SD	306	4370	185
> 1 SD	1	300	872

Tabel 6.6: Gewichtsgroepen voor de buikomtrek op basis van de SD score naargelang de BMI indeling op een gelijkaardige basis

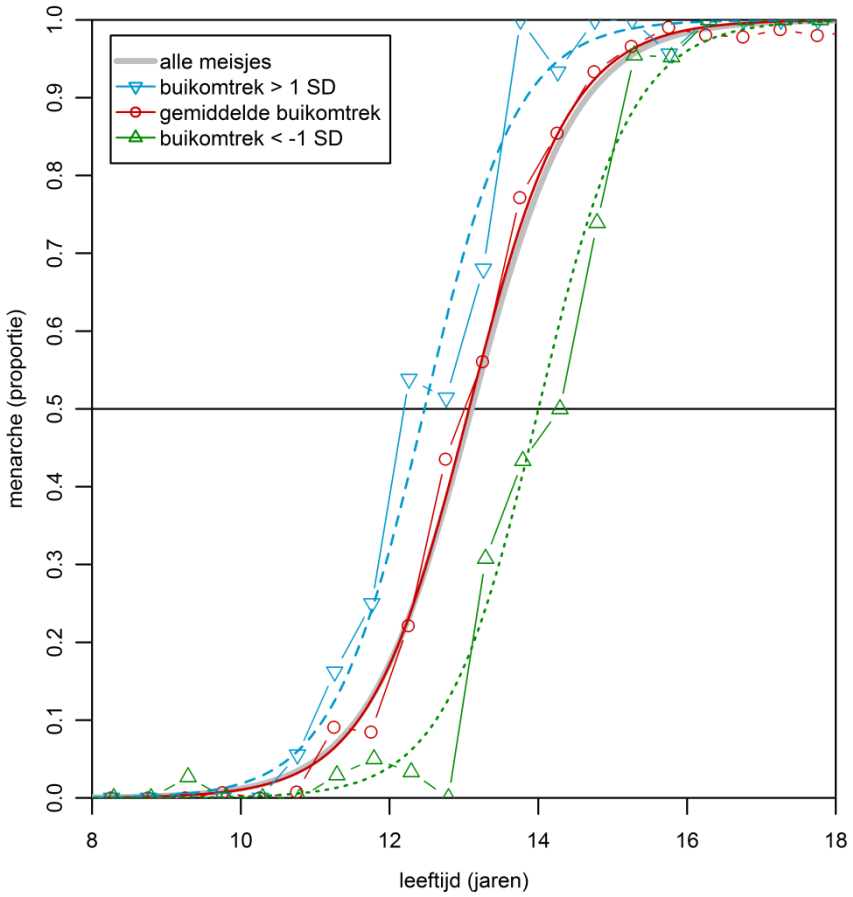
	BMI (indeling op basis van SD score)		
Buikomtrek	< 1 SD	- 1 tot 1 SD	> 1 SD
< -1 SD	629	444	5
-1 tot 1 SD	498	4104	259
> 1 SD	2	256	915

De analyse van de menarche naargelang de buikomtrek toont een gelijkaardig beeld als voor de BMI (figuur 6.2). De gemiddelde menarche in de populatie met een gemiddelde buikomtrek vond plaat op 13,07 jaar. In de groep met een grote buikomtrek op 12,47 jaar. In de groep met kleine buikomtrek op 14,00 jaar.

Uit de logistische regressie blijkt dat, in vergelijking met de gemiddelde buikomtrek groep, meisjes met grote buikomtrek een significant grotere kans op menarche hebben (OR: 2,42; 95% BI: 1,72-3,43; $p < 0,001$) en meisjes met een kleine buikomtrek, een significant kleinere kans op menarche hebben. (OR: 0,24; 95% BI: 0,16–0,35; $p < 0,001$)

Ook voor de borstontwikkeling en pubisbeharing zijn de resultaten voor de buikomtrek zeer gelijklopend met deze van de BMI. (zie tabel 6.7 en figuur bijlage 5)

Figuur 6.2: De proportie menarche ten opzichte van leeftijd per buikomtrekgroep. (Probit regressie en generalized additive model)



Tabel 6.7: Gemiddelde leeftijd (in jaren) van de menarche en Tanner stadia voor borstontwikkeling en pubisbeharing per buikomtrekgroep.

	Normaal gewicht	Buikomtrek > 1SD		Buikomtrek < -1SD	
Tanner-stadium	Gemiddelde leeftijd in jaren (95% BI)	Gemiddelde leeftijd in jaren (95% BI)	OR	Gemiddelde leeftijd in jaren (95% BI)	OR
Menarche	13,07(12,96-13,17)	12,47 (12,28-12,67)	2,42 (1,72-3,43)[1]	14,00(13,77-14,22)	0,24 (0,16-0,35)[1]
Borstontwikkeling					
M2	10,59 (10,49-10,69)	9,82 (9,59-10,05)	2,77 (2,00-3,86)[1]	11,38 (11,18-11,59)	0,32 (0,23-0,44)[1]
M3	11,74 (11,64-11,83)	11,27 (11,08-11,45)	2,14 (1,53-2,99)[1]	12,68 (12,46-12,89)	0,22 (0,15-0,33)[1]
M4	12,89 (12,79-13,00)	12,34 (12,14-12,56)	2,18 (1,57-3,04)[1]	14,02 (13,77-14,26)	0,21 (0,14-0,30)[1]
M5	15,10 (14,93-15,27)	14,29 (13,98-14,59)	1,80 (1,36-2,37)[1]	16,60 (16,19-17,01)	0,29 (0,21-0,41)[1]
Pubisbeharing					
P2	10,83 (10,73-10,92)	10,50 (10,30-10,71)	1,59 (1,16-2,20)[2]	11,54 (11,33-11,74)	0,32 (0,25-0,49)[1]
P3	11,77 (11,68-11,86)	11,51 (11,33-11,68)	1,58 (1,12-2,24)[2]	12,49 (12,30-12,68)	0,28 (0,19-0,41)[1]
P4	12,74 (12,64-12,84)	12,43 (12,24-12,62)	1,64 (1,15-2,32)[2]	13,72 (13,48-13,96)	0,21 (0,14-0,31)[1]
P5	14,92 (14,76-15,09)	14,28 (13,98-14,58)	1,62 (1,22-2,14)[1]	16,10 (15,71-16,48)	0,39 (0,28-0,53)[1]

BI = betrouwbaarheidsinterval, SD =standaarddeviatie [1]p<0,001 [2] p<0,01

Ook voor de buikomtrek werd een afzonderlijke analyse uitgevoerd van de meisjes ouder dan 16 of 18 jaar. Hiertoe werden de meisjes wederom opgesplitst in groepen met een menarche voor 12 jaar (n=95), tussen 12-13 jaar (n=366) of na 14 jaar (n=178). Vervolgens werd er met een lineaire regressiemodel gekeken of er de associatie tussen de z scores en deze indeling statistisch significant was. (tabel 6.8)

Tabel 6.8: Lineaire regressie van menarche in functie van buikomtrek in z-scores

Menarche	Aantal	Gemiddelde buikomtrek in z-scores	β	Standaard-fout	p-waarde
12-13 jaar	366	0,00	0,00	0,05	
<12 jaar	95	0,43	0,43	0,11	<0,001
≥14 jaar	178	-0,17	-0,16	0,09	0,066

Deze analyse toont aan dat meisjes met een vroege menarche na de leeftijd van 16 jaar een significant grotere buikomtrek hebben dan meisjes met een gemiddelde leeftijd van menarche. Voor de meisjes met een late menarche is er weliswaar een trend maar strikt genomen is deze statistisch niet significant (p =0,066).

In analogie met de BMI wordt er bij meisjes met een vroege menarche leeftijd in vergelijking tot meisjes met een gemiddelde menarche leeftijd een significant grotere kans op een buikomtrek in de top 15% na de leeftijd van 16 jaar waargenomen (OR: 2,43; 95% BI: 1,43-4,08; p<0,001) en bij meisjes met een latere menarche wordt er een significant kleiner kans

op een buikomtrek in de top 15% na de leeftijd van 16 jaar waargenomen (OR: 0,51; 95% BI: 0,27-0,91; p=0,027).

Voor meisjes ouder dan 18 jaar geldt dit niet. De kans op een buikomtrek in de top 15% voor de vroege menarchegroep was niet significant verschillend (OR: 1,50; 95% BI: 0,51-4,08; p=0,441). Voor de late menarche groep was deze ook niet significant maar er kan van een trend gesproken worden (OR: 0,22; 95% BI: 0,03-0,83; p=0,051).

Met behulp van een multipele logistische regressie werd nagegaan of de BMI of de buikomtrek (of beide) het sterkste verband vertoonde met de menarche. Hieruit blijkt dat overgewicht en een grote buikomtrek in hetzelfde model een niet significante trend vertonen (en mekaars effect dus zeker niet versterken) met de kans op menarche (overgewicht/obesitas volgens IOTF: OR: 1,66; 95% BI: 0,96-2,89; p=0,064, groter dan 1 SD buikomtrek: OR: 1,56; 95% BI: 0,92-2,63; p=0,089). Voor ondergewicht en een kleine buikomtrek zien we daarentegen wel een versterkend effect (ondergewicht volgens IOTF: OR: 0,20; 95% BI: 0,12-0,34; p<0,001, kleiner dan -1SD buikomtrek (OR: 0,49; 95% BI: 0,31-0,78; p=0,002). Mogelijks is deze analyse echter verstoord door de relatief hoge correlatie tussen beide indicatoren (r=0,69). Uit deze analyse blijkt verder dat de BMI een iets meer doorslaggevende rol speelt dan de buikomtrek. Zonder rekening te houden met de BMI is het effect van een grote buikomtrek namelijk tweemaal zo groot (OR: 2,42; 95% BI: 1,70-3,45) en statistisch significant (p<0,001), en is het effect van een kleine buikomtrek eveneens ongeveer tweemaal zo groot (OR: 0,24; 95% BI: 0,16-0,36; p<0,001). Als er geen rekening met de buikomtrek gehouden wordt is het effect voor overgewicht/obesitas volgens IOTF eveneens bijna 2 maal groter (OR: 2,51; 95% BI: 1,73-3,65) en statistisch significant (p<0,001), maar voor ondergewicht volgens de IOTF is de effectgrote minder belangrijk (OR: 0,14; 95% BI: 0,09-0,22; p<0,001).

Aan de hand van een multipele logistische regressie is er gekeken of overgewicht/obesitas bij meisjes ouder dan 16 jaar nog steeds vaker aanwezig is in de vroege menarche groep, als er gecorrigeerd wordt voor mogelijke andere beïnvloedbare factoren. Dit is nog steeds het geval (OR: 2,86; 95% BI 1,69-4,81; p<0,001). Als de correcties in de late menarche groep uitgevoerd worden, blijft het aantal meisjes ouder dan 16 jaar met overgewicht of obesitas ook lager (OR: 0,42; 95% BI 0,22-0,77; p<0,01). Voor meisjes ouder dan 18 jaar is de trend naar een hogere prevalentie overgewicht/obesitas in de vroege menarche groep ook nog steeds aanwezig (OR: 2,40; 95% BI: 0,87-6,65; p<0,10). In de late menarche groep blijft de prevalentie significant lager (OR: 0,27; 95% BI: 0,06-0,88; P<0,05). Er is gecorrigeerd voor de leeftijd van de meisjes, de opleiding van ouders, of ouders werk

hebben, sportbeoefening van meisjes en het eten van regelmatige maaltijden (ontbijt, lunch en avondeten).

7. Discussie

Zoals bij de meeste studies was er ook in deze studie een verband tussen overgewicht/obesitas en een vroegere puberteit (5;12;18;19;22;25;30;34). Aangezien de metingen cross-sectioneel gebeurd zijn, kon dit slechts indirect worden aangetoond. Om een rechtstreeks verband te tonen zijn longitudinale studies nodig. Omdat deze studie ook oudere adolescenten en jongvolwassen vrouwen bevatte kon er rechtstreeks aangetoond worden dat meisjes die een vroege menarche hadden (<12 jaar), op 16 jaar vaker overgewicht of obesitas hadden. In de late menarche groep (>14 jaar) kwam overgewicht of obesitas het minst vaak voor. Op 18-jarige leeftijd werd er enkel gezien dat jongeren met een latere menarche veel minder vaak overgewicht hadden. We zagen wel een trend dat de jongeren met een vervroegde puberteit vaker overgewicht vertoonden. Waarom de jongeren van 18 jaar geen significante gegevens geeft, heeft mogelijks te maken met de kenmerken van de steekproef op deze leeftijd. De jongeren die wij hebben geselecteerd zijn allemaal schoolgaande leerlingen. De meeste jongeren zijn echter al van school op hun 18 jaar. Waarschijnlijk zijn dit dan ook grotendeels jongeren die vaker zijn blijven zitten of van een andere type onderwijs komen. Ook valt te noteren dat deze groep (>18 jaar) een beduidend kleinere steekproef had, wat een invloed heeft op de statistische power.

Een studie van Hossain et al. vond gelijkaardige resultaten. Zij hebben via een multipele regressie gekeken naar het verband van de huidige BMI met de start van de menarche bij studentes van tussen de 18-25 jaar. Zij vonden eveneens een associatie met een vroegere menarche (β: -0,064; 95% BI: -0,088 t/m -0,041; p<0,001). Dit verband werd niet beïnvloed door de sociaal-demografische achtergrond zoals gemeten aan de hand van het inkomen en de opleiding van ouders.(38)

Voor de buikomtrek zijn er gelijkaardige resultaten. Wederom is er een associatie tussen grotere buikomtrek en vroegere puberteit. Dit is ook al in de literatuur weergegeven maar in mindere mate (5;30). Als er enkel naar de oudere meisjes gekeken wordt, heeft een vroege menarche ook vaker een associatie met een grotere buikomtrek bij meisjes ouder dan 16 jaar. In de groep ouder dan 18 jaar is dit niet meer het geval. Mogelijks om dezelfde reden als bij de BMI. De studie van Bubach et al. vond op 18 jaar en op 30 jaar wel een verband tussen een grotere buikomtrek en een vroegere menarche. Dit verband vonden ze trouwens ook voor de BMI (details zie tabel bijlage 1).(11)

Met onze gegevens zou ik toch aanbevelen om geen extra rekening te houden met de puberteitsstatus om een beoordeling te maken van de gewichtsstatus. Ook al is dit een cross-sectionele studie en dus een momentopname, is er duidelijk aangetoond dat er een

verband is tussen de gewichtsstatus en de menarche. Er komt ook duidelijk meer overgewicht/obesitas voor in de vroege puberteitsgroep op oudere leeftijd. Dit doet vermoeden dat de hogere BMI of grotere buikomtrek bij meisjes bij de start van de puberteit geen duidelijk fenomeen is dat zich rond de puberteit afspeelt, maar wel degelijk een verdere evolutie naar overgewicht inhoudt. Vroegtijdig ingrijpen lijkt dan ook wenselijk ook al speelt de vroege vetdistributie een factor. Verder longitudinaal onderzoek kan hier natuurlijk meer uitsluitsel over geven.

Er zijn inmiddels al BMI referentiecurven gemaakt voor meisjes die wel of niet hun menarche gehad hebben(28). Deze curven werden opgesteld omdat de meisjes zonder hun menarche gemiddeld gezien een BMI van 2-4 kg/m² lager hebben dan de meisjes met hun menarche. Deze curven zouden goed zijn om kinderen met overgewicht uit de niet menarche populatie te ontdekken en ondergewicht bij de populatie die al wel een menarche hadden. Er zitten echter een paar nadelen aan deze BMI referentiecurven. Ook in deze studie zijn de gegevens cross-sectioneel genomen dus het is niet gekend waar deze jongeren op de curven zullen eindigen. Uiteindelijk komen alle meisjes namelijk weer samen op één referentiecurve. Onze studie toont echter aan dat meisjes uit de vroege menarche groep, vaker overgewicht of obesitas hebben als ze zestien jaar of ouder zijn. Er kan dus een grote groep als gemiddeld beschouwd worden terwijl ze op volwassen leeftijd overgewicht hebben. Onze gegevens zeggen natuurlijk iets over de BMI op 16 jaar of oudere leeftijd en niet over de BMI van de start van de puberteit. Toch is het aannemelijk dat de verdeling van overgewicht/obesitas anders zal zijn op een BMI referentiecurve die rekening houdt met menarche. Daarnaast is de menarche ook een laat stadium van de puberteit. Enkel met goed opgezette longitudinale studies lijkt het opstellen van specifieke curven naargelang de pubertaire status haalbaar.

Positieve punten van deze studie is het aantal jongeren dat geïncludeerd en onderzocht zijn. In totaal waren er van 3335 meisjes alle gegevens van puberteitskenmerken, body mass index en buikomtrek. Ook in de groep ouder dan 16 jaar, zijn er nog steeds 579 jongeren geïncludeerd.

Daarnaast is dit de eerste studie in België die naar de associatie vroege puberteit en overgewicht/obesitas kijkt. Tevens is dit een van de weinige studies die zowel naar BMI als naar buikomtrek kijkt en ook naar alle Tannerstadia. Er is tevens gecorrigeerd voor enkele sociaal demografische factoren (namelijk voor de leeftijd van de meisjes, de opleiding van ouders, of ouders werk hebben, sportbeoefening van meisjes en het eten van regelmatige maaltijden (ontbijt, lunch en avondeten)) bij de beoordeling van de prevalentie van overgewicht en obesitas, per menarche groep, bij meisjes ouder dan 16 of 18 jaar.

In deze studie werden de puberteitskenmerken ook effectief beoordeeld door CLB artsen (geen zelfrapportage), zowel visueel als door palpatie. Dit maakt het bepalen van de puberteitsstadium veel nauwkeuriger. Pereira et al. stelden vast dat: bij zelfrapportage maar 35% van de meisjes daadwerkelijk hun puberteitsstadium van M2 hetzelfde inschat als getraind personeel. Voor stadium 1 bedroeg dit 69% (spearman correlatie 0,03). Moeders schatten het stadium beter in, met 89% overeenstemming voor stadium M2 en 92% voor stadium M1 (spearman correlatie 0,7). Voornamelijk meisjes met een BMI boven de 1 SD schatten hun puberteitsstadium verkeerd in. Dit was echter een kleine studie van erg jonge meisjes (gemiddeld 7,8 jaar)(39).

Onze studie is spijtig genoeg een cross-sectionele studie waardoor er moeilijker conclusies getrokken kunnen worden. In onze studie zijn het enkel momentopnames. Voor de beoordeling van BMI bij oudere kinderen, met hierbij rekening houdend met de puberteitsstatus, zijn longitudinale studies interessanter. Men kan dan meteen zien of de BMI altijd verhoogd was. Dit kan namelijk nu niet geconcludeerd worden.

Er is gebruik gemaakt van BMI en buikomtrek maar dit zijn indirecte metingen van adipositas. Studies die gebruik maken van dual-energy x-ray absoptiometrie scans (DEXA scans), air displacement plethysmography (ADP), hydrodensitometry, computed tomography (CT) scans of kernspintomografie (MRI) scans kunnen nauwkeurige adipositas bepalen. Deze studies zijn echter veel duurder, arbeidsintensiever en DEXA scans en CT scans stellen de jongeren ook nog bloot aan röntgenstraling.(40)

BMI-curven zijn minder goed voor kinderen met een atypisch gestalte. Kinderen met lange armen worden op een zelfde manier als met korte armen beoordeeld en gespierde mensen worden hetzelfde beoordeeld als minder gespierde mensen. (25;40) Buikomtrek is dan eerder een maat voor centrale adipositas en niet voor het gehele lichaam.(40)

De BMI heeft dan weer als voordeel dat dit ook de parameter is die in het CLB gebruikt wordt en de resultaten dus betere aansluiten bij de gangbare praktijkvoering.

Kinderen met overgewicht/obesitas blijven veel risico’s lopen. Deze problemen worden versterkt door de vroege puberteit die vaker bij hun plaatsvindt. Zowel de jongeren met een vroege puberteit als jongeren met obesitas hebben vaker somatische en psychische problemen. Dus de jongeren moeten extra in de gaten gehouden worden. Er zijn zelfs studies waar de kwaliteit van leven bij jongeren met obesitas net zo hoog is, als iemand die chemotherapie krijgt.(6)

Het aanpakken van overgewicht en obesitas blijft echter moeilijk. Jasik en Lustig stelden in hun review al veel mogelijkheden, zoals medicatie en levensstijlveranderingen, voor. Het

nadeel is dat de medicatie op jonge leeftijd niet beschikbaar is. De levensstijlveranderingen zijn daarentegen vaak voor korte termijn en het is onduidelijk hoe lang deze veranderingen effectief werken. Men moet ook oppassen met psychische problemen. Jongeren met overgewicht of obesitas hebben deze al vaker en deze kunnen nog eens versterkt worden door de vele aanpassingen. (7)

Op dit moment lijkt het niet zinvol om nog meer studies uit te voeren die enkel naar obesitas en vroegtijdige puberteit kijken bij meisjes. Hier is op dit moment namelijk al veel over geschreven. Het belangrijkste is om nog steeds een beter beeld te krijgen over wat nu precies de associatie is tussen overgewicht/obesitas en puberteit. Hiervoor zou er het beste longitudinaal gekeken worden naar de verschillende hormonen. In dit geval zou de BMI ook niet voldoende zijn en zou er gekozen moeten worden voor een onderzoek dat adipositas nauwkeuriger kan waarnemen zoals een MRI scan.

Binnen de werksetting van het CLB hoeft er op dit moment geen rekening gehouden te worden met de puberteitsstatus ter beoordeling van de BMI. Door specifieker rekening te gaan houden met een vroege puberteit worden er teveel jongeren met overgewicht gemist.

Een vroege puberteit en overgewicht/obesitas geven vaak gelijkaardige negatieve gevolgen. Binnen het CLB moet men hier alert op zijn. Dus naast de snelle detectie van een vroege puberteit en overgewicht /obesitas, moet er ook bij het vaststellen hiervan, alertheid zijn voor de negatieve somatische en psychologische gevolgen.

8. Besluit

Uiteindelijk is het eerste deel van de hypothese bevestigd. Meisjes met overgewicht tonen een hogere prevalentie van puberteitskenmerken op een zelfde leeftijd als meisjes zonder puberteitskenmerken. Dit verband is er zowel met BMI als buikomtrek en beiden zijn bruikbaar in studies. De precieze relatie tussen overgewicht/obesitas en vroege puberteit kan niet uit de gegevens bepaald worden. Bij een vroege menarche wordt er bij meisjes ouder dan 16 jaar vaker overgewicht of obesitas gezien. Dit is ook de reden waarom op dit moment, het nog geen goed idee is om specifieke curven te maken voor kinderen die wel of geen puberteitskenmerken hebben. Als deze er ooit zouden komen, zal er eerst een goede longitudinale studie nodig zijn, die kinderen van voor de puberteit tot volwassen leeftijd opvolgt. Met deze gegevens kunnen dan vervolgens afzonderlijke BMI groeicurven gemaakt worden.

9. Samenvatting

Doel: Moet er rekening gehouden worden met de puberteit bij de beoordeling van de body mass index (BMI). Daarnaast wordt er gekeken of er een associatie is tussen overgewicht of obesitas met een vroege puberteit in Vlaanderen.

Hypothese: Er is een verschil in gemiddelde BMI tussen de meisjes die vroeg of laat de puberteit in gaan, dit verschil zal echter niet meer merkbaar zijn op 16- of 18- jarige leeftijd.

Inleiding: Wereldwijd neemt de prevalentie van overgewicht en obesitas toe. In het begin van de vorige eeuw werd er eveneens een afname gezien van de start van de puberteit bij meisjes. Deze afname is op dit moment in Vlaanderen stabiel. In de literatuur wordt er een associatie vastgesteld tussen een hogere body mass index (BMI) en een vroegere puberteit. Tijdens de puberteit vindt er echter ook een andere vetdistributie plaats bij meisjes. Dit maakt de BMI curven van meisjes in de puberteit anders dan die van meisjes niet in de puberteit.

Methodologie: We hebben een heranalyse van de gegevens van de Vlaamse groeicurven uit 2004 gedaan. Hierin zijn cross-sectioneel gegevens van 3656 meisjes verkregen. De gewichtsstatus hebben wij beoordeeld aan de hand van BMI en buikomtrek. De puberteit is beoordeeld via de Tannerscore. Het al dan niet aanwezig zijn van de menarche is daarnaast bevraagd, alsook wanneer deze effectief gestart is. Vervolgens zijn er verschillende regressieanalyses uitgevoerd om te bekijken of er een associatie was tussen de gewichtsstatus en de verschillende puberteitskenmerken.

Resultaten: We zien een associatie tussen het hebben van overgewicht/obesitas (volgens de International Obesity Task Force) of buikomtrek (groter dan 1 standaarddeviatie) en de prevalentie van de puberteitskenmerken. Als er specifieker gekeken wordt naar jongeren ouder dan 16 jaar en menarche, dan wordt er een negatieve associatie gevonden tussen de leeftijd van menarche en het hebben van overgewicht of obesitas bij meisjes ouder dan 16 jaar. Bij de buikomtrek was er een gelijkaardige associatie.

Conclusie: In Vlaanderen is de kans ook groter dat meisjes al puberteitskenmerken vertonen als ze overgewicht of obesitas hebben. Een vroege puberteit heeft ook een grotere kans op het verkrijgen van een hogere BMI op 16-jarige leeftijd. Daarom lijkt het nog geen goed idee om een onderscheid te maken in gewichtsstatus waar rekening gehouden wordt met de puberteit. Er kunnen dan namelijk teveel jongeren gemist worden.

10. Dankwoord

Als laatste zou ik graag nog enkele personen willen bedanken.

Op de eerste plaats mijn promotoren: Professor Hoppenbrouwers en Dr. Roelants. Zij hebben sinds het begin meegedacht om naar dit eindresultaat toe te werken. Na een langdurige stilte van mijn zijde, wilden zij zonder commentaar met mij verder werken en stimuleerden hierin. Als er iets geregeld moest worden, dan hielpen zij mij om het in orde te maken. En zelfs tot in de laatste week, toen mijn thesis nog nagelezen moest worden, stonden zij klaar. Zij hebben ook gezorgd dat ik de data die ik nodig had kon gebruiken. Dr. Roelants wil ik in het bijzonder nog bedanken omdat hij de analyses samen met mij heeft uitgevoerd en zonder hem zou dit resultaat er nooit geweest zijn. In de week voor de deadline heeft hij ook veel tijd voor mij vrijgemaakt.

Op de tweede plaats: Zou ik nog graag iedereen willen bedanken die betrokken waren bij de Vlaamse Groeistudie van 2004. De meeste van jullie ken ik niet maar als jullie het werk in het verleden niet uitgevoerd hadden dan had ik mijn thesis niet kunnen volbrengen.

Op de derde plaats wil ik de kinderen en ouders natuurlijk bedanken. Zij hebben zich laten onderzoeken, meten en de vragenlijsten ingevuld. Ook zonder jullie had ik de nodige data niet gehad.

Als vierde zou ik mijn familie, vrienden en collegae nog willen bedanken. Alleen door te zeggen Maarten, “hoe staat het met je thesis?” voelde ik de druk die ik nodig heb om mijn thesis tot een einde te volbrengen. Maar het af en toe zeggen goed zo en het luisteren naar mijn gezaag deed ook goed.

Als laatste mijn ouders nog. Zij moesten tot de laatste dag mijn gezeur en gestress aanhoren. Ook is het dankzij hun dat ik uiteindelijk de mogelijkheid gehad heb om dit te kunnen schrijven. Daarvoor ontzettend bedankt.

11. Referenties

(1) Mostazir M, Jeffery A, Voss L, Wilkin T. Childhood obesity: evidence for distinct early and late environmental determinants a 12-year longitudinal cohort study (EarlyBird 62). International journal of obesity 2015 Jul;39(7):1057-62.

(2) Wood PL, Bauman D. Gynaecological issues affecting the obese adolescent. Best practice & research Clinical obstetrics & gyaecology 2015 May;29(4):453-65.

(3) Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K. References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium. Annals of Human Biology 2009 Nov;36(6):680-94.

(4) Adair LS. Child and adolescent obesity: epidemiology and developmental perspectives. Physiology & behavior 2008 Apr 22;94(1):8-16.

(5) Qi Q, Hua S, Perreira KM, Cai J, Van HL, Schneiderman N, et al. Sex Differences in Associations of Adiposity Measures and Insulin Resistance in US Hispanic/Latino Youth: The Hispanic Community Children's Health Study/Study of Latino Youth (SOL Youth). The journal of clinical endocrinology and metabolism 2017 Jan 1;102(1):185-94.

(6) Alberga AS, Sigal R.J., Goldfield G, Prud'homme D, Kenny GP. Overweight and obese teenagers: why is adolescence a critical period? Pediatric obesity 2012 Aug;7(4):261-73.

(7) Jasik CB, Lustig RH. Adolescent obesity and puberty: the "perfect storm". Annals of the New York Academy of Sciences 2008;1135:265-79.

(8) Crespi CM, Wang M.C.- Seto E, - Mare R, Gee G. Associations of family and neighborhood socioeconomic characteristics with longitudinal adiposity patterns in a biracial cohort of adolescent girls. Biodemography and social biology 2015;61(1):81-97.

(9) Salgin B, Norris SA, Prentice P, Pettifor JM, Richter LM, Ong KK, et al. Even transient rapid infancy weight gain is associated with higher BMI in young adults and earlier menarche. International journal of obesity 2015 Jun;39(6):939-44.

(10) Hui LL, Schooling CM, Heys M, Wong MY. Association of infant growth and pubertal adiposity: implications for future cardiovascular health and immunological benefits. Hong Kong medical journal 2015 Dec;21(suppl 6):23-8.

(11) Bubach S., Menezes AM, Barros FC, Wehrmeister FC, Goncalves H, Assuncao MC, et al. Impact of the age at menarche on body composition in adulthood: results from two birth cohort studies. BMC public health 2016 Sep 22;16(1007):1-7.

(12) Wang Z, Dang S, Xing Y, Li Q, Yan H. Correlation of body mass index levels with menarche in adolescent girls in Shaanxi, China: a cross sectional study. BMC women's health 2016 Sep 6;16(61):1-8.

(13) Talma H, Schonbeck Y, van Dommelen P, Bakker B, van Buuren S., Hirasing RA. Trends in menarcheal age between 1955 and 2009 in the Netherlands. PloS one 2013 Apr 8;8(4):1-7.

(14) Cheng G, Buyken A.E., Shi L, Karaolis-Danckert N, Kroke A, Wudy S.A., et al. Beyond overweight: nutrition as an important lifestyle factor influencing timing of puberty. Nutrition reviews 2012 Mar;70(3):133-52.

(15) Won JC, Hong J.W., Noh J.H., Kim DJ. Association Between Age at Menarche and Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Korean Women: The 2010 to 2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Medicine 2016 May;95(18):1-7.

(16) Biro FM, Greenspan L.C., Galvez M.P., Pinney S.M., Teitelbaum S., indham G.C., et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. Pediatrics 2013 Dec;132(6):1019-27.

(17) Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. Reproduction 2010 Sep;140(3):399-410.

(18) Lundeen E.A, Norris SA, artorell R, Suchdev P.S., Mehta NK, Richter LM, et al. Early Life Growth Predicts Pubertal Development in South African Adolescents. The journal of nutrition 2016 Mar;146(3):622-9.

(19) Kelly Y, Zilanawala A, Sacker A, Hiatt R, Viner R. Early puberty in 11-year-old girls: Millennium Cohort Study findings. Archives of disease in childhood 2017 Mar;102(3):232-7.

(20) German A, Shmoish M, Hochberg Z. Predicting pubertal development by infantile and childhood height, BMI, and adiposity rebound. Pediatric research 2015 Oct;78(4):445-50.

(21) Buyken AE, Karaolis-Danckert N, Remer T. Association of prepubertal body composition in healthy girls and boys with the timing of early and late pubertal markers. The american journal of clinical nutrition 2009 Jan;89(1):221-30.

(22) De Leonibus C., Marcovecchio ML, Chiavaroli V, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A. Timing of puberty and physical growth in obese children: a longitudinal study in boys and girls. Pediatric obesity 2014 Aug;9(4):292-9.

(23) Boyne MS, Thame M, Osmond C, Fraser R.A., Gabay L, Reid M, et al. Growth, body composition, and the onset of puberty: longitudinal observations in Afro-Caribbean children. The journal of clinical endocrinology and metabolism 2010 Jul;95(7):3194-200.

(24) Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. Pediatrics 2009 Jan;123(1):84-8.

(25) Dai YL, Fu JF, Liang L, Gong CX, Xiong F, Luo FH, et al. Association between obesity and sexual maturation in Chinese children: a muticenter study. International journal of obesity 2014 Oct;38(10):1312-6.

(26) Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. Pediatrics 2001 Aug;108(2):347-53.

(27) Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva A.C., Brauner R. Presentation of 493 consecutive girls with idiopathic central precocious puberty: a single-center study. PloS one 2013 Jul;8(7):1-8.

(28) Mumm R, Scheffler CF, Hermanussen M. Developing differential height, weight and body mass index references for girls that reflect the impact of the menarche. Acta paediatrica 2014 Jul;103(7):312-6.

(29) Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP. Puberty in girls of the 21st century. Journal of pediatric and adolescent gynecology 2012 Oct;25(5):289-94.

(30) Pinkney J, Streeter AF, Hosking JF, Mostazir MF, Jeffery AF, Wilkin T. Adiposity, chronic inflammation, and the prepubertal decline of sex hormone binding globulin in children: evidence for associations with the timing of puberty (Earlybird 58). The journal of clinical endocrinology and metabolism 2014 Sep;99(9):3224-32.

(31) Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson WK. Puberty in children born small for gestational age. Hormone research in paediatrics 2013;80(2):69-77.

(32) Ayele E, Berhan Y. Age at menarche among in-school adolescents in Sawla Town, South Ethiopia. Ethiopian journal of health sciences 2013 Nov;23(3):189-200.

(33) Deardorff J, Abrams B, Ekwaru JP, Rehkopf DH. Socioeconomic status and age at menarche: an examination of multiple indicators in an ethnically diverse cohort. Annals of epidemiology 2014 Oct;24(10):727-33.

(34) Benedet J, da Silva Lopes A, Adami F, de Fragas Hinnig P, de Vasconcelos FA. Association of sexual maturation with excess body weight and height in children and adolescents. BMC Pediatrics 2014 Mar;14(72):1-7.

(35) Tanner J. Growth at adolescence2nd edn (pp. -). Oxford: Blackwell Scientific 1962.

(36) Roede M.J., Van Wieringen J.C. Growth diagrams 1980: Netherlands third nation-wide survey. Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg 1985;63(suppl 1-34).

(37) Cole TJ, Bellizzi MC FAU, Flegal KM FAU, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000 May 6;320(7244):1240-3.

(38) Hossain MG, Wee A.S., Ashaie M, Kamarul T. Adult anthropometric measures and socio-demographic factors influencing age at menarche of university students in malaysia. Journal of biosocial science 2013 Sep;45(5):705-17.

(39) Pereira A, Garmendia M.L., Gonzalez D, Kain J, Mericq V, Uauy R, et al. Breast bud detection: a validation study in the Chilean growth obesity cohort study. BMC women's health 2014 Aug 13;14(96):1-7.

(40) Siervogel RM, Demerath E.W., Schubert C, Remsberg K.E., Chumlea W.C., Sun S., et al. Puberty and body composition. Hormone research 2003;60(suppl 1):36-45.

12. Bijlagen

Bijlage 1: Uitwerking van artikels die verband leggen tussen gewichtsstatus en puberteit.

Referentie Studie type, Aantal meisjes	**Kenmerken Gewichtsstatus**	**Puberteits-Kenmerken**	**Andere variabelen**	**Resultaten**	**Conclusie**
Kelly e.a. 2017(19) Longitudinaal, prospectief 5839 meisjes uit het Verenigd Koninkrijk	BMI, FMI op 7 jarige leeftijd	Menarche	Etniciteit en SES	BMI en FMI waren hoger in menarche groep op 7 jarige leeftijd (Resp. BMI 17,6 t.o.v. 16,5; p<0,001, FMI 5,1 t.o.v. 4,2; p<0,001).	Vroegere menarche vaker geassocieerd aan hogere BMI en FMI. SES en etniciteit nog steeds significant na correctie BMI
German e.a 2015(20) Longitudinaal prospectief 659 Noord Amerikaanse meisjes einde studie nog 469 meisjes	BMI SDS vanaf 15 maanden Adipositas rebound	Begin van puberteit (Tanner M2 en P2) door onderzoeker. Menarche Puberteitsduur (Tanner P2 tot P5 of M2 tot M5) en Puberteits-progressie (M2 tot menarche)		BMI correlatie vanaf 36 maanden met thelarche (p<0,0001), vanaf 54 maanden met menarche (p=0,016) en vanaf 84 maanden met pubarche (p=0,002) Geen correlatie met puberteitsduur en progressie. Thelarche (p =0,030) en Menarche (p=0,017) vonden eerder plaats als kinderen adipositas rebound hebben.	Er is al op jonge leeftijd een correlatie tussen BMI en pubarche, thelarche en menarche en deze correlatie versterkt als men ouder wordt.

Referentie Studie type, Aantal meisjes	**Kenmerken Gewichtsstatus**	**Puberteits-kenmerken**	**Andere variabelen**	**Resultaten**	**Conclusie**
Talma e.a 2013(13) Cross-sectioneel 2715 Nederlandse meisjes + voorgaande studies (1980 + 1997)	BMI SDS	Menarche meisjes > 9 jaar.	Voorgaande studies	Een verschil van Δ 0,58 in gemiddelde BMI SDS tussen wel en geen menarche in alle studies. p<0.001 Het verschil in gemiddelde BMI is gelijkaardig over alle studies en per verschillende leeftijden. (Δ0,66-1,08)	Er is een verband tussen het hebben van een menarche en het hebben van een hogere BMI.
Lundeen e.a. 2016(18) Longitudinale studie Prospectief 1135 Zuid-Afrikaanse meisjes	BMI Z scores Op 5 en 8 jaar	Tanner stadia(afgenomen van 9-11 jaar door gezondheids-medewerker 12-16 jaar zelf rapportage Groei-analyses over tijd (3 klassen pubisbeharing, 4 klassen borstontwikkeling)	Etniciteit en inkomen	Hoger BMIZ op 5 en 8 jaar geeft vergrote RRR bij eerste en snelste pubisbeharing verloop (groep 3) t.o.v. laatste en traagste verloop (groep 1). Hoog BMIZ op 8 jaar geeft vergrote RRR bij vroegere en iets sneller pubisbeharing groei (groep 2) t.o.v laatste en traagste verloop (groep 1). BMIZ op 5 en 8 jaar vergrote waarschijnlijkheid om eerder en sneller borstontwikkeling te krijgen (groep 3+4)	Hogere BMI op leeftijd 5 en 8 jaar geeft een grotere kans op vroegere puberteitskenmerken en ook een sneller beloop van de puberteit

Referentie Studie type, Aantal meisjes	Kenmerken Gewichtsstatus	Puberteits- kenmerken	Andere variabelen	Resultaten	Conclusie
Dai e.a. 2014 (25) Cross-sectioneel 8895 Chinese meisjes 6-18 jaar	BMI/BMI z scores Overgewicht: 85-95ste percentiel Obesitas > 95ste percentiel	Tanner stadia afgenomen door endocrinologen. Zowel visueel als door palpatie. Opgesplitst in drie gelijke groepen. Vroege, gemiddelde en late puberteit.		Prevalentie in % overgewicht en obesitas zijn hoger bij vroege puberteit t.o.v gemiddelde en late puberteit. (resp. overgewicht 19,5% vs. 11,3%; p<0,01 en obesitas 9,1% vs. 3,8%; p<0,01) BMI Z scores ook hoger in vroege puberteit t.o.v. gemiddelde en late puberteit. (resp. 0,16 ± 1,00 vs -0,13 ± 0.96; p<0,01) Logistische regressie: Vroege puberteit vaker overgewicht (β=0,97; OR: 2,64; 95% BI: 2,16-3,23) en vaker obesitas (β=1,22; OR; 3,49; 95% BI 2,59-4,70)	Er is een associatie tussen vroege puberteit en overgewicht en obesitas.
Wang e.a. 2016 (12) Cross-sectioneel, Bij 533 Chinese meisjes <20 Jaar (gemiddeld 15,0 ± 1,22 jaar)	BMI Z scores	Menarche.	Stad/platteland opgevoed, geografische locatie, opleiding, gezinsgrootte en bron van inkomsten.	Gegeneraliseerd lineair model leeftijd en BMI significante factoren (resp. leeftijd: β=-0,12; p<0,01 en BMI: β=-0,03; p<0,01)	BMI en menarche geassocieerd zelfs na correctie andere variabelen. CAVE: Populatiekarakteristieken geeft aan dat 53,7% van de meisjes een BMI onder 5de percentiel hebben. Geen uitleg waarom.

Referentie Studie type, Aantal meisjes	**Kenmerken Gewichtsstatus**	**Puberteits-kenmerken**	**Andere variabelen**	**Resultaten**	**Conclusie**
Bubach e.a 2016(11) Longitudinaal Braziliaanse vrouwen 3701 vrouwen uit 1982 cohorte 4106 vrouwen uit 1993 cohorte	BMI (overgewicht groter dan 25 kg/m²) Buikomtrek FMI en FFMI index via DEXA scan Gewicht tot hoogte index op 4 jaar	Menarche gevraagd ofwel aan moeder ofwel persoon zelf. Groepen: Menarche ≤ 11 jaar, 12-13 jaar en ≥14 jaar	Geboortegewicht, zwangerschaps-duur, gewicht moeder aan einde van zwangerschap, opleiding moeder, inkomen gezin, gezins score index	Multipele regressie cohorte 1982 referentie = groep ≥ 14 jaar: Groep ≤ 11 jaar: buikomtrek: β=5,27; 95% BI: 3,43-7,10; p<0,0001, FMI: β=2,33; 95% BI: 1,64-3,02; p<0,0001, FFMI: β= 4,11; 95% BI: 2,74-5,48; p<0,0001, BMI: β=2,98; 95% BI: 2,077-3,88; p<0,0001, overgewicht: β=1,5; 95% BI: 1,28-1,75; p<0,0001. Multipele regressie cohorte 1997 referentie = groep ≥ 14 jaar: Groep ≤ 11 jaar: buikomtrek: β=5,1; 95% BI: 3,4-6,3, FMI: β=2,2; 95% BI: 1,7-2,6, FFMI: β=0,39; 95% BI: 0,20-0,58, BMI: β=2,8; 95% BI: 2,2-3,4, overgewicht: β=2,2; 95% BI: 1,7-2,7.	Op zowel 18 jarige als 30 jarige leeftijd is er een associatie tussen BMI, FMI, FFMI, buikomtrek of overgewicht op die respectievelijke leeftijden met een vroegere menarche. CAVE: regressie gebeurde ook op groep 12-13 jaar echter hier niet weergegeven; Er is ook naar abdominaal visceraal vet gekeken, hier niet benoemt, is ook significant.
Biro e.a 2013(16) Longitudinaal 1239 Noord-Amerikaanse meisjes	BMI percentielen Overgewicht > 85ste percentiel	Borstontwikkeling volgens Tanner observatie en palpatie	Etniciteit, geografische locatie	Meisjes > 50ste percentiel vaker M2 p=0,001 Meisjes > 85ste percentiel ook vaker M2 p=0,001	Hoger BMI belangrijkste factor voor vroegere borstontwikkeling stadium 2.

Referentie Studie type, Aantal meisjes	Kenmerken gewichtsstatus	Puberteits-Kenmerken	Andere variabelen	Resultaten	Conclusie
Buyken e.a 2009(21) Longitudinaal Prospectieve studie 107 Duitse meisjes	BMI (z scores) FMI (z scores) FFMI (z scores) 1-2 jaar voor start puberteit BMI,FMI en FFMI gegroepeerd in drie groepen laag <25ste , normaal 25-75ste, hoog > 75ste percentiel	Leeftijd start groei puberteit (drie groepen <25ste , 25-75ste, > 75ste percentiel Leeftijd maximale groeisnelheid Borstontwikkeling (Tannerstadium M2) Menarche	Geboortegewicht, zwagerschaps-duur, geboortejaar, eerste kind, borstvoeding, snelle gewichtstoename (>0,67SD) als zuigeling tot 2 jaar, overgewicht moeder, opleiding moeder, leeftijd moeder bij geboorte en roken in gezin	Start groei puberteit afhankelijk van geboortegewicht en snelle gewichtstoename als zuigeling (>0,67 SD) tot 2 jaar. Hoge BMI >75ste percentiel eerder start groei puberteit (Trend p=0,06 gecorrigeerd voor vroege levensgebeurtenissen p=0,1) Hoge FMI >75ste percentiel eerder start groei puberteit (Trend p=0,02 gecorrigeerd voor vroege levensgebeurtenissen p=0,05) Hoge FMI en BMISDS geeft kortere puberteitsduur (beide trend p<0,0001), vroegere piek groeisnelheid t.o.v lage FMI en BMISDS (resp. trend p=0,003 en p= 0,01) en vroegere menarche t.o.v. lage FMI en BMISDS (resp. trend p=0,02 en p=0,03) Voor FFMI enkel puberteitsduur (trend p<0,00001)	Er lijkt geen associatie te zijn tussen een hoge FMI en BMISDS 1 a 2 jaar voor start puberteit met een vroegere start van de groei tijdens de puberteit. De menarche lijkt wel eerder te zijn. De puberteit duurt korter en de piek van de groeisnelheid is vroeger als FMI en BMISDS hoog zijn 1 a 2 jaar voor start puberteit. Voor een hoge FFMI is dit enkel de puberteitsduur verkort.

Referentie Studie type, Aantal meisjes	Kenmerken gewichtsstatus	Puberteits-Kenmerken	Andere variabelen	Resultaten	Conclusie
De Leonibus e.a 2014(22) Longitudinaal Prospectief 56 obese prepubertaire Italiaanse meisjes en 28 Italiaanse controles	BMI>95ste percentiel	Leeftijd start groei puberteit Leeftijd maximale groeisnelheid tijdens puberteit Borstontwikkeling (Stadium 2 vroeg teken puberteit) door inspectie en palpatie door arts. Menarche (teken late puberteit), bevraagd naar jaar en maand.		M2 op 9,90 ± 0,78 jaar bij de obese kinderen en 10,32 ± 1,70 bij de controle kinderen (p=0,016). Associatie M2 met prepubertaire BMI SDS= β:-0,506; p<0,001. Menarche op 11,54 ± 0,99 jaar voor obese kinderen en 12,40 ± 1,02 jaar voor de controle kinderen (p=0,001). Associatie menarche met prepubertaire BMI SDS = β:-0,514; p<0,001. Leeftijd start groei puberteit op 9,48 ± 0,80 jaar voor obese kinderen en 10,69 ± 0,91 jaar voor de controle kinderen (p=0,003). Associatie start groei puberteit met prepubertaire BMI SDS = β:-0,030; p<0,001. Leeftijd maximale snelheid pubertaire groei op 11,37 ± 0,89 jaar voor obese kinderen en 12,77 ± 0,76 jaar voor de controle kinderen (p=0,001). Associatie leeftijd maximale snelheid pubertaire groei met prepubertaire BMI SDS = β:-0,38; p<0,001	Obesitas heeft een grote associatie met een vroegere puberteit. CAVE: interventies bij obese groep. BMISDS bleef stabiel tot late puberteit

Referentie Studie type, Aantal meisjes	Kenmerken gewichtsstatus	Puberteits-Kenmerken	Andere variabelen	Resultaten	Conclusie
Boyne e.a. 2010 (23) Longitudinaal Observationeel 140 Afro-Caribische meisjes	Buikomtrek Huidplooi-metingen Bio-elektrische impendantie meting op 11 jaar BMI (IOTF afkappunten)	Visuele inspectie van Tanner stadia voor borstontwikkeling en pubisbeharing Menstruatie	Socio-economische status	In regressie model enkel associatie BMI 0-6 maanden (β: 0,19; p<0,05) Socio-economische status associatie met pubarche (β: -0,21; p<0,05) en thelarche (β: -0,22; p<0,05). BMI op 11 jaar negatieve associatie met thelarche (p=0,009) en menarche (p=0,02). Buikomtrek geen associatie Op 8 jarige leeftijd associatie vetmassa met thelarche, pubarche en menarche (p<0,05). Op 11 jarige leeftijd associatie vet vrije massa met thelarche, pubarche en menarche (P<0,05).	Hogere BMI op jonge leeftijd enkel een associatie met pubarche met het gewicht van 0-6 maanden. Op 8 jarige leeftijd heeft vetmassa een associatie met alle puberteitskenmerken en op 11 jarige leeftijd het totale gewicht.
Rosenfield e.a. 2009(24) Cross sectioneel 1394 Noord-Amerikaanse meisjes	BMI≥ 85ste percentiel	Borst stadium 2 en pubisbeharing stadium 3 volgens Tanner Menarche		Hoge BMI eerder stadium 2 van borstontwikkeling van 8 jaar (OR: 3,86) tot 9,6 jaar (OR: 2,02). Pubisbeharing was ook vaker aanwezig van 8 jaar (OR: 4,5) tot 10,2 jaar (OR: 1,87). Menarche was ook vaker aanwezig van 10,6 jaar (OR: 3,93) tot 12,9 jaar (OR: 1,92).	Adipositas is gelinkt aan vroege pubertaire ontwikkeling.

Referentie Studie type, Aantal meisjes	Kenmerken gewichtsstatus	Puberteits-Kenmerken	Andere variabelen	Resultaten	Conclusie
Kaplowitz e.a. 2001 (26) cross sectioneel 10750 Noord-Amerikaanse meisjes	BMI z scoren Apart voor zwarte en blanke kinderen.	Borstontwikkeling (kleinere groep palpatie) en pubisbeharing volgens Tanner stadia Menarche	Etniciteit	Z scores veel hoger voor blanken meisjes met borstontwikkeling (p<0,0001). Voor zwarte meisjes z-scores enkel significant voor 9 jarige. Z scores hoger voor borstontwikkeling blanken meisjes bij palpatie borsten (0,551 vs. -0,029; p<0,001. Voor zwarten meisjes was dit ook significant (0,564 vs. 0,073; p<0,001) Z scores hoger voor blanken meisjes die menstrueren (0,29 vs. -0,25; p<0,0001. Voor zwarten meisjes was dit ook (0,70 vs. -0,09; p<0,0001) Z scores hoger voor pubisbeharing blanken meisjes (0,46 vs. -0.04; p<0,0001. Voor zwarten meisjes was dit niet significant (0,70 vs. 0,26; p=0,12)	Associatie tussen BMI en verschillende puberteitskenmerken. Voor zwarten meisjes is BMI echter minder doorslaggevend als bij blanken

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidinterval, BMI = Body mass index, FFMI = Fat free mass index (Vetvrije massa/lengte²), FMI = Fat mass index (Vetmassa/lengte²), IOTF = International Obesity Task Force, OR = Odds ratio, RRR = relative risk reduction, SDS = standard deviation score, SES= socio-economische status.

Tanner stadia (Borstontwikkeling M1-M5 waarbij M1 geen en M5 volledige borstontwikkeling, Pubisbeharing P1-P5 waarbij P1 geen en P5 volledig pubisbeharing).

Bijlage 2: Toestemming ethische commissie Vlaamse groeicurven 2004

Academisch Ziekenhuis
Faculteit Geneeskunde
en Farmacie

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK
Tel.: (02) 477 55 84
Fax: (02) 477 55 94
e-mail : [illegible]

1090 Brussel,
Laarbeekdreef 101

AAN PROF. DR. R. HAUSPIE
Labo Antropogenetica
VUB

Uw kenmerk :
Ons kenmerk : **2001/112D**

Gelieve in uw antwoord onze referentie te hernemen

Jette, 20 december 2001

ANTWOORDFORMULIER

Na kennis genomen te hebben van de documenten betreffende het project voor experiment bij mensen getiteld

Enquête "Vlaamse Groeicurven" : luik 2 : samenwerking met de CLB (3-18 jarigen) - (cfr: onze ref. 2000/153)

besluiten de leden van de Commissie Medische Ethiek tijdens hun vergadering van **20 december 2001** :

DAT HET VOORZIENE EXPERIMENT MAG ONDERNOMEN WORDEN.

Zij herinneren de verantwoordelijke van het experiment eraan dat dit experiment onder zijn persoonlijke verantwoordelijkheid zal worden uitgevoerd. Het gunstig advies van de Commissie betekent geenszins dat de Commissie de verantwoordelijkheid van het experiment op zich neemt. De Commissie Medische Ethiek werkt en is georganiseerd volgens de richtlijnen van GCP. De investigator dient na 6 maand een studieëvaluatie over te maken aan de Commissie. De studieresultaten dienen overgemaakt te worden aan de Commissie bij het beëindigen van de studie.

Met de meeste hoogachting.

prof. dr. A. Dupont
voorzitter

Bijlage 3: Toestemming goedkeuring ethische commissie Leuven

FW: Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven met titel "De invloed van de pubertaire status op de BMI bij meisjes" (mp19846)

Maarten Meulenbroek <maarten.meulenbroek@student.kuleuven.be>

ma 1-5-2017 12:54

Aan:meulenbroekmaarten@hotmail.com <meulenbroekmaarten@hotmail.com>;

Van: Annette Schuermans <annette.schuermans@uzleuven.be>
Verzonden: vrijdag 21 april 2017 19:26
Aan: Karel Hoppenbrouwers
CC: Maarten Meulenbroek
Onderwerp: Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven met titel "De invloed van de pubertaire status op de BMI bij meisjes" (mp19846)

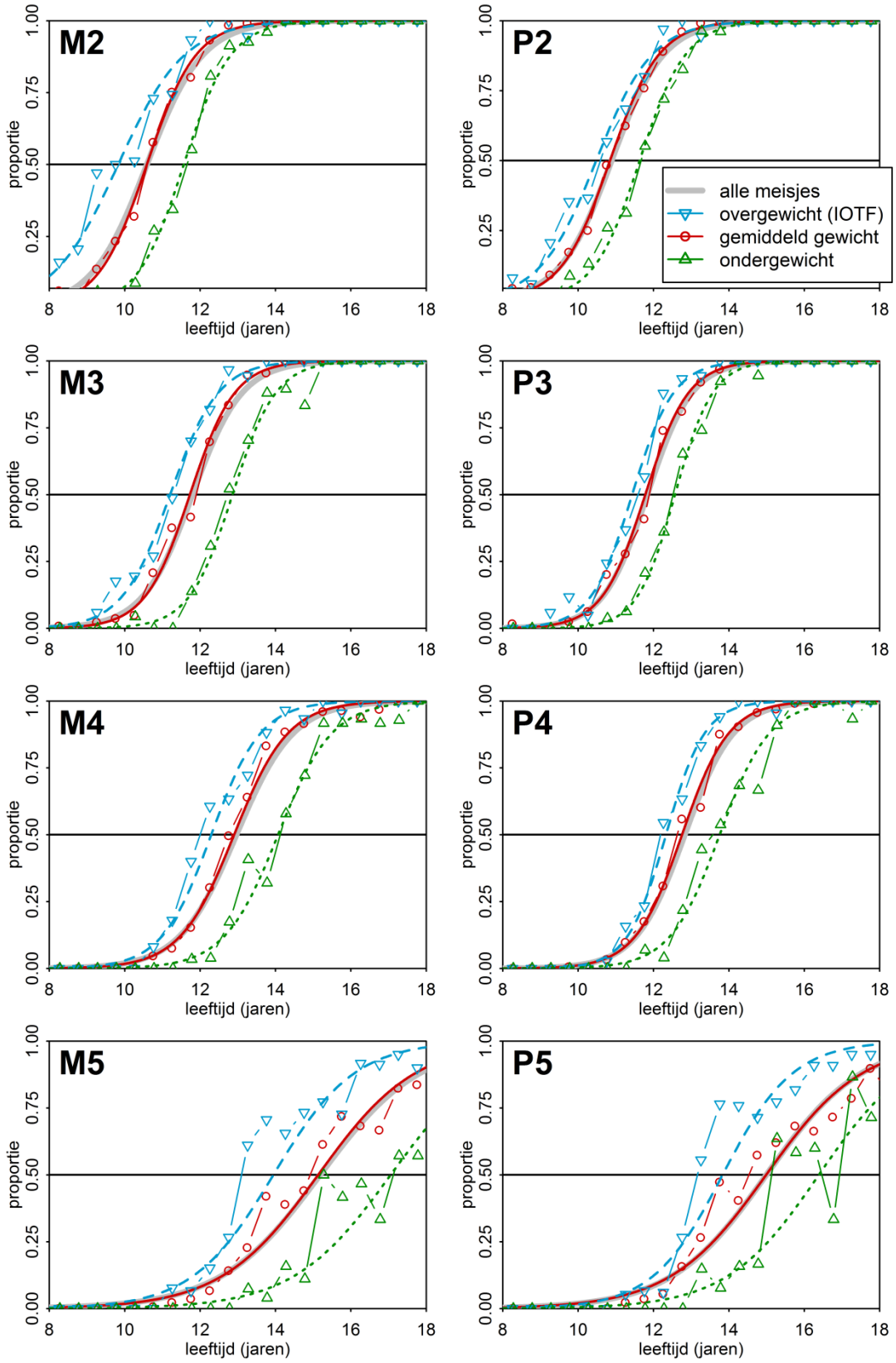
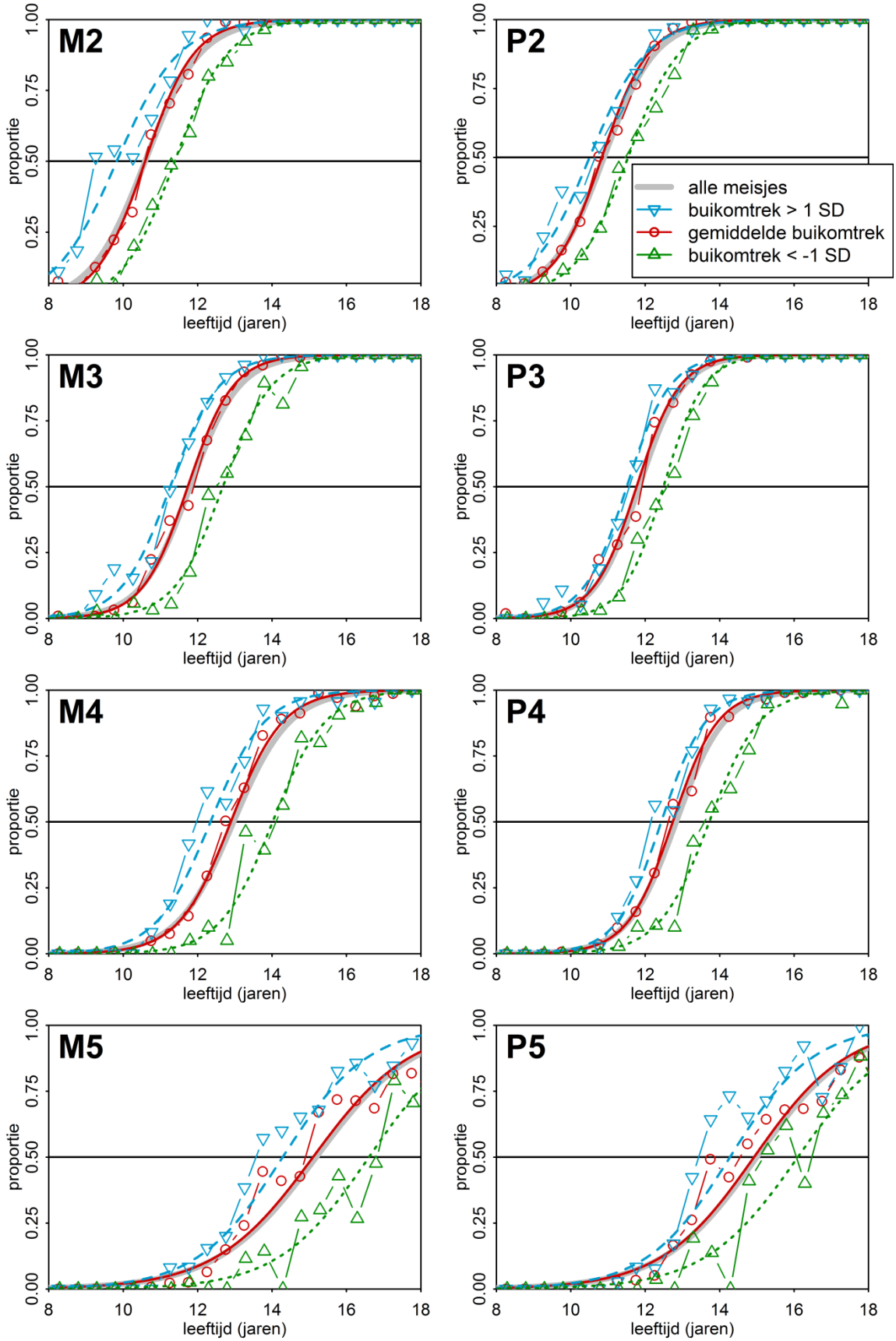
English version below

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de jeugdgezondheidszorg (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "De invloed van de pubertaire status op de BMI bij meisjes" onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.
Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de jeugdgezondheidszorg (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "De invloed van de pubertaire status op de BMI bij meisjes" and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.
Met vriendelijke groeten
Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de jeugdgezondheidszorg (Leuven e.a.)

Bijlage 4: De proportie borstontwikkeling en pubisbeharing ten opzichte van de leeftijd in de drie gewichtsgroepen. (Probit regressie en generalized additive model)



Bijlage 5: De proportie borstontwikkeling en pubisbeharing ten opzichte van leeftijd in de drie buikomtrekgroepen. (Probit regressie en generalized additive model).