



Proef ingediend met het oog op het behalen
van de graad van master in de geneeskunde

EVALUATIE VAN DE TIMING VAN PUBERTEIT BIJ ADOLESCENTE JONGENS MET OVERGEWICHT: ASSOCIATIE MET LAAGGRADIGE INFLAMMATIE?

BERLANGER EVY

2020-2021

Promotoren: Prof. Dr. Jean De Schepper

Copromotor: Prof. Dr. Inge Gies

Geneeskunde & farmacie

Inhoud

ABSTRACT	3
1. INLEIDING	4
1.1 Puberteitstiming & beïnvloedende factoren.....	4
1.2 Obesitas & verlate puberteitstiming	6
1.3 Obesitas-geassocieerde Inflammatie & invloed op puberteitstiming.....	7
2. DOELSTELLING	9
3. MATERIAAL EN METHODE.....	10
3.1 Studiedesign	10
3.2 Studiepopulatie	10
3.3 Datacollectie, -verwerking en -bescherming.....	11
3.4 Codering en meetmethodes van de uitkomstparameters	12
3.5 Statistische analyse.....	14
3.6 Ethische aspecten	14
4. RESULTATEN	15
4.1 Overzicht van de bestudeerde populatie	15
4.2 Invloed van de graad van globale en abdominale obesitas op de bestudeerde parameters	16
4.3 Timing van puberteit	17
4.4 Laaggradige inflammatie	18
5. DISCUSSIE	21
5.1 Obesitas bij tienerjongens	21
5.2 Prevalentie van verlate puberteitsaanvang	21
5.3 Obesitas-geassocieerde inflammatie & verlate puberteitsaanvang	22
5.4 Sterktes en zwaktes van de studie	23
5.5 Toekomstperspectieven	24
6. BESLUIT	26
REFERENTIELIJST	27
BIJLAGEN	29
Bijlage 1 – Literatuuroverzicht verlate puberteit bij obese jongens.....	29
Bijlage 2 – Goedkeuring commissie medische ethiek UZ Brussel	31
Bijlage 3 – Vlaamse groeicurven voor gestalte, gewicht en pubertaire ontwikkeling	32
Bijlage 4 – Vlaamse groeicurven voor BMI en groeisnelheid	33
DANKWOORD	34

ABSTRACT

Achtergrond en Doelstelling

Een vroege, normale of verlate aanvang van de puberteit werden beschreven bij adolescente jongens met overgewicht of obesitas. Een meer uitgesproken lichaamsvetopstapeling werd geassocieerd met een groter risico op een verlate aanvang van puberteit, maar het onderliggende mechanisme is nog niet opgehelderd. In deze studie werd enerzijds de prevalentie van verlate puberteitsaanvang en anderzijds het voorkomen van laaggradige inflammatie (gemeten door het hoogsensitief CRP) onderzocht, hun onderliggende relatie en deze met het vetpercentage, de abdominale vetstapeling, alsook de met obesitas geassocieerde hormonale veranderingen zoals insuline resistentie, verhoogde aromatisatiegraad, hypothyroxinemie en hypercortisolemie nagegaan.

Methode

Een beoordeling van de puberteitsstatus door de genitale Tanner-stadiëring en metingen van de ochtend serum waarden van testosteron, oestradiol, SHBG, hoogsensitief CRP (HsCRP), leptine, insuline (voor de berekening van de HOMA-IR), cortisol, FT4 en TSH door standaard laboratoriummethoden werden uitgevoerd bij 191 mannelijke adolescenten, tussen 10 en 18,6 jaar oud (mediaan 13,17 jaar) met overgewicht (BMI SDS > 1.3) of obesitas (BMI SDS > 2), die begonnen met een ambulant (n = 136) of een residentieel gewichtsverliesprogramma (n = 55) in een Vlaams behandelcentrum. Bij de ambulante patiënten werd het vetpercentage met BIA bepaald. Een vertraagde/snelle en vervroegde/trage genitale ontwikkeling werd gedefinieerd door een Tanner genitaal stadium respectievelijk boven het 90^{ste} of onder het 10^{de} percentiel volgens de nationale Vlaamse groeistudie van 2004.

Resultaten

Bij drie (1.6%) jongens was de genitale puberteitsontwikkeling vervroegd opgetreden of kende een snellere progressie, daarentegen hadden 34 (17.8%) jongens een verlate aanvang of een tragere progressie van puberteit. De overige 154 (80.6%) jongens hadden een normale puberteitstiming. Jongens met een verlate aanvang of tragere progressie van genitale puberteitsontwikkeling waren ouder (mediane (P25-P75) leeftijd 14.8 (13.2 – 16.1) vs. 12.3 (11.2 – 14.2) jaar, $p < 0.05$) en kleiner (lengte SDS -0.55 (-1.16 – 0.40) vs. 0.49 (-0.18 – 1.32), $p < 0.05$), maar hadden een gelijkaardig BMI SDS (2.31 (1.93 – 2.64) vs. 2.32 (2.06 – 2.60)), taille in verhouding tot de lichaamslengte ratio (WHtR) (0.58 (0.55 – 0.63) vs. 0.58 (0.54 – 0.62)) en een hogere testosteron waarde (0.89 (0.18 – 2.39) vs. 0.18 (0.10 – 1.24) $\mu\text{g/l}$) in vergelijking met obese jongens met normale aanvang of normale progressie van puberteit. Bij 68 (36.8%) obese tieners werd een chronische laaggradige inflammatie (hsCRP 3 – 10 mg/L) vastgesteld. De mediane HsCRP was niet verschillend tussen de jongens met een normale of late puberteitstiming. Jongens met chronische laaggradige inflammatie hadden een hogere mate van overgewicht (BMI SDS 2.38 versus 2.21, $p = 0.00$), een meer uitgesproken abdominale vetdistributie (WHtR 0.60 versus 0.56, $p = 0.00$) en een groter lichaamsvetpercentage (BIA lichaamsvet 36 % versus 31 %, $p = 0.00$). Tevens hadden zij lagere testosterongehalten (0.15 versus 0.52 pmol/L, $U = 1226.50$, $p = 0.02$) gepaard gaande met een hogere ratio van oestradiol/testosteron verhouding (36.36 versus 12.74, $U = 1210.50$, $p = 0.02$) en een hoger leptine gehalte (41.60 versus 30.00, $U = 988.00$, $p = 0.00$).

Conclusie

Een verlate aanvang kwam 10 maal frequenter voor dan een vervroegde aanvang van puberteit bij adolescente jongens met overgewicht of obesitas die verwezen werden naar een Vlaamse obesitas kliniek. Laaggradige inflammatie lijkt niet geassocieerd te zijn met een verlate aanvang of een tragere progressie van genitale ontwikkeling bij obese jongens.

1. INLEIDING

Obesitas is in opmars bij kinderen. Obesitas op kinderleeftijd gaat niet alleen gepaard met korte en lange termijn cardio-metabole complicaties, maar beïnvloedt ook het groeipatroon en mogelijks zelfs de timing van puberteit(1). Zowel een vroege, normale als verlate puberteitsaanvang werden beschreven bij jongens met overgewicht of obesitas. Daarentegen is er een welomschreven verband tussen obesitas en een vervroegde timing van puberteit bij meisjes. Er is nog weinig gekend over het voorkomen en het mechanisme van een verlate puberteitstiming bij obese tienerjongens.

1.1 Puberteitstiming & beïnvloedende factoren

‘De puberteit is een overgangperiode van kind tot volwassene en wordt lichamelijke gekenmerkt door het optreden van secundaire geslachtskenmerken, een versnelde lengtegroei en het verkrijgen van reproductieve capaciteiten’(2). Bij jongens is het een reactie op de productie van androgenen, als resultaat van een hormonale cascade langsheen de hypothalamus-hypofyse-gonadale as (HPG-as), gecoördineerd vanuit de hypothalamus. Een verhoogde productie van gonadotropine releasing hormone (GnRH) in de hypothalamus zet de anterieure hypofyse aan tot toename van secretie van de gonadotropen, follike stimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH). Hierdoor komt de productie van testostosteron op gang in de gonaden, de testes. Dit manifesteert zich bij jongens allereerst hormonaal in een toename, zowel in amplitude als concentratie, van de pulsatiele LH en FSH secretie, initieel enkel ‘s nachts. Het eerste fysieke zichtbare kenmerk van de aanvang van puberteit bij jongens volgt ongeveer een jaar later, tussen 9 en 14 jaar door een toename van het testesvolume boven de drie milliliter. Volgend hierop komen de secundaire geslachtskenmerken tot uiting met de pubarche en twee jaar na het begin van de puberteit een groeispurt. Ook de bijnier heeft een functie in het proces tot volwassen worden. Met een bijdrage van vijf procent van de androgeenproductie veroorzaakt de adrenarche de ontwikkeling van onder andere acne, okselhaar en lichaamsgeur (3).

Puberteitstiming doelt enerzijds op het tijdstip van aanvang en anderzijds op het tempo van progressie van puberteit. Een normale puberteit zet zich bij jongens in op een mediane leeftijd van 11.4 jaar, welke overeenkomt met het 50^{ste} percentiel voor het G2 Tanner stadium (een evolutief aspect van het scrotum, testes en penis). Een normale progressie of tempo van puberteit gaat uit van een mediaan tijdsverloop van drie jaar tussen Tanner stadium G2 en G5. De aanvang van puberteit kan enorm variëren en kan vervroegd (< 9 jaar) of verlaat (> 14 jaar) zijn. Men spreekt van een vertraagde puberteit of ‘pubertas tarda’ bij jongens wanneer een Tanner stadium G2 bij een leeftijd van 14 jaar niet wordt behaald. Dit is bij jongens een frequente pathologie in vergelijking met vervroegde puberteit (4). Er is geen algemene consensus over de prevalentie van pubertas tarda bij jongens. In de algemene bevolking zou de prevalentie ervan, volgens de definitie, zo’n 3% bedragen, uitgaande van een normaalverdeling. Een Zweedse studie onderzocht dit recent als eerste en rapporteerde een incidentie van 66 jongens met verlate puberteitstiming per miljoen gezonde jongens (0.007 %) van 14 tot 18 jaar in centraal Zweden

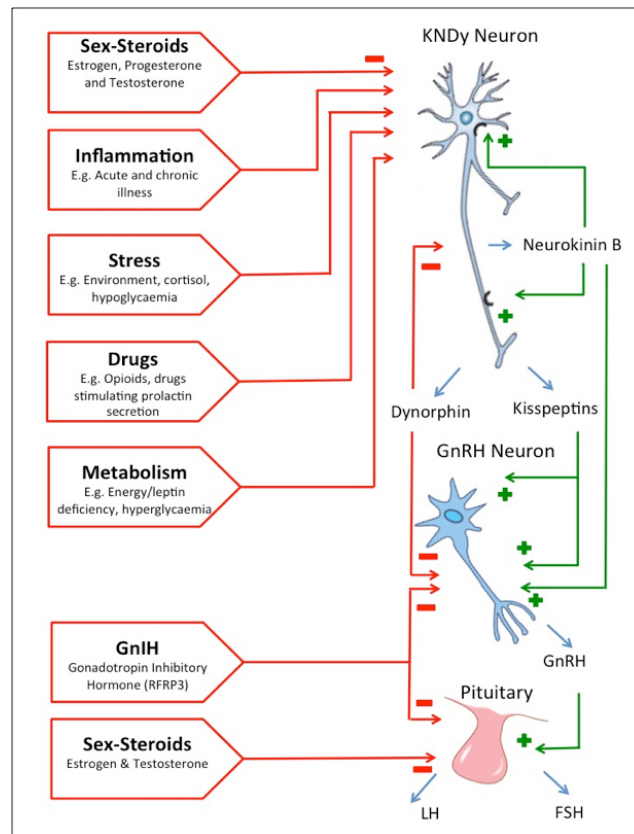
(5). Een pubertas tarda wordt gewoonlijk veroorzaakt door het uitblijven van de reactivatie van de GnRH puls generator ter hoogte van de hypothalamus, en leidt tot een hypogonadotroop hypogonadisme (of secundair hypogonadisme). Het gaat meestal om een transitair hypogonadotroop hypogonadisme. Dit veelal ten gevolge van een constitutioneel vertraagde groei en maturatie of een chronische ziekte (4, 6). Ofwel, minder frequent voorkomend, door overmatige sportbeoefening, ondervoeding, of een endocriene stoornis zoals hypothyroïdie of hypercorticisme. Minder vaak is een verlate puberteitstiming het gevolg van een permanent hypogonadotroop hypogonadisme, door een aangeboren stoornis in de GnRH afscheiding (bijvoorbeeld Kalmann syndroom) of verworven door bijvoorbeeld bestraling. Daarnaast is ook soms sprake van een hypergonadotroop hypogonadisme (primair hypogonadisme), door een gonadale pathologie zoals een torsie of chemotherapie of in het kader van een genetisch syndroom (bijvoorbeeld Klinefelter syndroom)(4).

Een verlaagde GnRH secretie kan het resultaat zijn van zowel genetische als omgevingsfactoren (Figuur 1) (2). De genetische factoren worden beschouwd als de belangrijkste. Uit studies blijkt dat genetische factoren verantwoordelijk zijn voor 50 tot 80% van de variatie in de timing van puberteit (7-10). Genoomwijde associatiestudies konden reeds 389 genloci identificeren die verantwoordelijk zouden zijn voor 7.4% van de discrepanties in puberteitstiming bij zowel jongens als meisjes. Er zijn verschillende manieren waarop genetische factoren kunnen inspelen op de aanvang van puberteit. Centraal kunnen ze invloed hebben op de activiteit van de GnRH secretie (KISS1 en KISS1R, TAC3 en TAC3R), alsook op de migratie van deze GnRH producerende neuronen (IGSF10 en ANOS1 gen loci) tijdens de foetale ontwikkeling. Naast de centrale mechanismen zijn er ook genetische afwijkingen die invloed hebben verderop de HPG-as en zo de productie van androgenen beïnvloeden. Zo werden bijvoorbeeld reeds genmutaties geïdentificeerd in het FSHR gen, resulterend in een verstoorde transmissie langsheen de FSH receptor, geassocieerd met een verlate testiculaire groei (11). De reeds geïdentificeerde genetische loci werden ook bestudeerd in verschillende ethnische groepen (Spaans, Afrikaanse, Amerikaanse, Japanse, Koreaanse, Chinese, Filipijnse, Indische, Hawaïaanse populaties) en bleken onderling relatief gelijkaardig, doch hadden niet altijd dezelfde mate van impact op de aanvang van puberteit. In de Verenigde Staten lijken Afro-Amerikanen vroeger in puberteit te gaan dan de kaukasische bevolking. Deze trend wordt groter met de toenemende obesiteit in deze bevolkingsgroep. Daarentegen vertonen Mexikaans-Amerikaanse kinderen eerder een verlate puberteit(12).

Naast genetische factoren spelen ook omgevingsfactoren een rol in de timing van puberteit. Zo worden inflammatie(4, 6), stress en hypercortisolemie (via cortisol bindende glucocorticoïdreceptoren op de kisspeptineuronen) (13, 14) alsook hypothyroïdie(15, 16), testosteron aromatisatie via gonadale steroïd feedback(13, 17) en ondervoeding(13, 18) beschreven in relatie tot een verlate puberteitstiming (Figuur 1). Daarentegen werden ook pre- en perinatale factoren, zoals een laag geboortegewicht (small for gestational age) en een snelle postnatale inhaalgroei alsook een snelle gewichtstoename op jonge leeftijd, in verband gebracht met een vervroegde puberteitstiming, doch zijn voornamelijk bestudeerd bij meisjes (19-24). Daarnaast zouden roken en pesticiden, bijvoorbeeld dichloordiphenyldichloorethaan

(DDT), mogelijks indirect bijdragen tot een vervroegde puberteitstiming, respectievelijk door associatie met een lager geboortegewicht (small for gestational age) of potentieel via interactie met seks steroid receptoren(25). Resultaten van studies omtrent omgevingsfactoren op de timing van puberteit zijn variabel. Zo zijn er bijvoorbeeld ook heel wat studies die pesticiden in verband brengen met een normale aanvang puberteit(26).

Figuur 1 – Neuro-endocriene regulatie van de GnRH-gonadotropine secretie - overgenomen uit(13)



De GnRH puls generator, aan het hoofd van de HPG-as, is de centrale speler bij de aanvang van puberteit. Het uitblijven van de reactivatie ervan, een persisterende ‘juvenile pauze’, ligt het meest frequent aan de basis van een laattijdige aanvang van de puberteit. Het mechanisme van deze aanschakeling is nog niet volledig achterhaald. Het kisspeptine-neurokinine-b-dynorphine (KNDy) neuronaal netwerk wordt naar voor geschoven als bekendste regulator van de GnRH secretie en de HPG-as. Meerdere neuroendocriene-, metabole- en omgevingsfactoren hebben, door integratie via deze kisspeptine signaalpathway, indirect een invloed op deze as en aldus op de timing van puberteit.

1.2 Obesitas & verlate puberteitstiming

Obesitas is wereldwijd een groeiend en alarmerend probleem, niet enkel bij volwassenen maar ook bij kinderen en adolescenten(27). De prevalentie van overgewicht en obesitas bij kinderen en adolescenten steeg wereldwijd dramatisch van 4% in 1975 naar 18% in 2016, wat neerkomt op zo’n 340 miljoen personen. Deze stijging is vrijwel evenredig voor zowel jongens (19% in 2016 waarvan 8% obees) als meisjes (18% in 2016 waarvan 6% obees)(28). De Belgische gezondheidsenquête van 2018, op initiatief van de overheidsinstellingen, toont aan dat 19% van de 2 tot 17-jarige Belgen te kampen heeft met overgewicht, 5,8% daarvan heeft obesitas(29). Obesitas is een significante risicofactor voor meerdere co-morbide aandoeningen zoals cardiovasculair lijden, diabetes mellitus en kanker.

Bij mannen kan zich ook een hypogonadotroop hypogonadisme met testosteron deficiëntie(30) en een zwakke spermatogenese voordoen als gevolg van de obesitas (31, 32).

Factoren die leiden tot het ontwikkelen van obesitas bij adolescenten zijn genetische, neuroendocriene, socioeconomische, psychologische, metabole en omgevingsfactoren(30). De mate van lichaamsvet is immers voor 40 tot 70% genetisch bepaald(33). Bij kinderen gaat het hoofdzakelijk om een progressief toenemende primaire multigenetische vorm van obesitas(34). Men schat dat zo'n 69 genen de aanleg voor de ontwikkeling van obesitas bepalen(2, 33). Omgevingsfactoren, zoals overnutritie en een tekort aan fysieke activiteit, zorgen mee voor het tot uiting komen van obesitas(35).

Een overdreven gewichtstoename in de vroege kindertijd heeft een effect op de timing van puberteit(36) en wordt geassocieerd met een verhoogde 'insuline-like growth factor-1' (IGF-1), een hogere mate van insuline resistentie, verhoogde adrenale androgeen concentraties met een meer prominente adrenarche (1). Een zeer sterke verhoging van het lichaamsvet blijkt geassocieerd te zijn met een hoger risico op verlate puberteit. Het onderliggende mechanisme is evenwel nog niet met zekerheid gekend(1). Volgens Mushannen et al. varieert de prevalentie van hypogonadisme in obese adolescente mannen tussen 30 en 60% afhankelijk van de ernst van obesitas en de definitie van hypogonadisme (op basis van totaal versus vrij versus een combinatie van totaal en vrij testosteron)(31).

Er werd nog weinig onderzoek gedaan naar de prevalentie van laattijdige puberteitstiming bij jongens en het mechanisme ervan. Bijlage 1 geeft een overzicht van de studies die een verlate puberteitstiming rapporteerden bij mannelijke adolescenten met overgewicht en/of obesitas (18, 36-45). Een van de eerste Europese studies, daterend van 1988, rapporteerde een prevalentie van 19% verlate puberteitsontwikkeling bij obese Italiaanse jongens tussen 6 en 16 jaar. Een bevinding die bevestigd werd in meer recente Europese studies van Spaanse(45) en Duitse origine(38, 39). De meeste van deze studies geven echter geen duidelijk inzicht in de toegepaste referentiewaarden voor de genitale Tanner stadia en/of gebruiken surrogaat parameters voor de puberteitsaanvang.

1.3 Obesitas-geassocieerde Inflammatie & invloed op puberteitstiming

De meest voorkomende metabole complicaties die geassocieerd worden met obesitas bij kinderen zijn insuline resistentie en laaggradige inflammatie(1, 2, 34). Chronische laaggradige systemische inflammatie is betrokken bij de pathogenese van obesitas geassocieerd meer obesitas geassocieerde chronische ziekten zoals diabetes mellitus type twee, dyslipidemie, arteriële hypertensie, atherosclerose, kanker, astma en slaapapneu (2, 27, 46). Deze inflammatie komt vooral voor bij obese personen met een overmatige hoeveelheid visceraal vet, gekenmerkt door een androïde of appelvormige vetverdeling(2, 47). Het visceraal vetweefsel bevat heel wat immuuncellen, waarvan de 'adipose tissue macrofagen' (ATMs) het grootste aandeel omvatten. Dit aandeel neemt evenredig toe met de ernst van obesitas en kan van 4 tot zelfs 12% van de totale hoeveelheid abdominaal vet bedragen(48).

Obesitas verstoort de balans tussen pro- (interleukine (IL) 4,5,13) en anti-inflammatoire cellen (tumornecrosefactor – alfa (TNF α), IL 1 en 6, interferon gamma (IFN γ)), waardoor lokale en vervolgens systemische inflammatie veroorzaakt wordt(2, 27, 49). De sterke hoeveelheid vetweefsel veroorzaakt een opregulering van stress markers op het oppervlak van adipocyten. Deze vorm van stress wordt gedetecteerd door lokale immuuncellen zoals neutral killer cellen (NK) en CD8+ T cellen. Deze produceren op hun beurt IFN-gamma, dat de polarisatie van macrofagen drijft(49). De resulterende chronische subklinische inflammatoire toestand is geassocieerd met een verlaagde testosteron concentratie bij adolescenten en volwassen mannen. De verlaagde testosteron productie kan zowel door een lokale inflammatie ter hoogte van de Leydigcellen in de testis zelf of centraal door een hypothalamische inflammatie met een inhibitorisch effect op de GnRH secretie veroorzaakt worden (31). Chronische overnutritie (vetrijk dieet) kan resulteren in een inflammatie de hypothalamus, door het triggeren van vele pro-inflammatoire cascades waaronder de K κ B/NF- κ B(50-52).

Laaggradige inflammatie komt manifest vaker voor bij obese kinderen en adolescenten (6-18 jaar) dan bij hun niet-obese leeftijdsgenoten(53-57). De prevalentie van laaggradige inflammatie, gedefinieerd wordt door hoogsensitief C-reactief proteïne (hsCRP) > 3mg/dl, schommelt tussen 50 en 60% in vergelijking tot 10% in niet-obese populaties(53, 54). Een aanzienlijk hogere prevalentie (ongeveer 80%) wordt gezien bij gebruik een lagere cut-off waarde (hsCRP > 0.2 mg/dl), doch in vele studies gebeurt geen correctie voor de eventuele aanwezigheid van een acute inflammatoire toestand of een andere chronische toestand van inflammatie (55, 56). Uit comparatief onderzoek blijkt er bovendien een discrete discrepantie te bestaan in de prevalentie van laaggradige inflammatie tussen jongens en meisjes (20.6% versus 18.7%)(57).

Terwijl de puberteit in het algemeen vervroegd start bij obese meisjes(30, 58), wordt bij obese mannelijke adolescenten zowel een vervroegde(37, 41, 59, 60), als een normale of verlate puberteitstiming beschreven (18, 36-45). Deze verschillende bevindingen omtrent de puberteitsaanvang zouden verklaard kunnen worden door manier van recrutering (klinische populatie of niet-klinische populatie), variërende leeftijd, graad van obesitas en mate van comorbiditeiten van de deelnemers (insuline resistentie, laaggradige inflammatie, hypercorticisme, hypothyroxinemie) en/of het gebruik van variabele criteria voor het beoordelen van de timing van puberteit (37). Vizmanos et al. constateerde een positieve correlatie tussen verlate puberteit bij Spaanse jongens en hun BMI(45). In een recente Amerikaanse studie, stelde men dat enkel jongens met een zeer hoge BMI een groter risico zouden vertonen op een te late puberteitsaanvang (18, 30).

2. DOELSTELLING

Een sterke mate van vetopstapeling bij obese adolescenten werd geassocieerd met een groter risico op laattijdige puberteit, maar het onderliggende mechanisme werd nog onvoldoende onderzocht(41). Anderzijds is laaggradige inflammatie een frequente bevinding bij kinderen en adolescenten met overgewicht of obesitas, oplopend met de leeftijd, duur en graad van adipositas en mate van sedentarisme (61, 62).

We stellen hier als werkhypothese dat tieners met overgewicht of obesitas met een meer uitgesproken laaggradige inflammatie meer kans tot een verlate timing en/of tempo van de puberteit vertonen. Het is immers gekend dat inflammatoire aandoeningen, zoals de ziekte van Crohn en coeliakie, gepaard gaan met een verlate puberteit aanzet of verloop, hoewel dit mogelijks ook door een geassocieerde eetstoornis of een verstoorde lichaamssamenstelling kan veroorzaakt worden (63, 64). De obesitas-geassocieerde laaggradige inflammatie kan mogelijks via een inflammatoire interactie tussen microglia en neuronen een inhibitie van de GnRH pulse generator reactivatie veroorzaken en aldus de aanvang van puberteit beïnvloeden (50-52).

Daarom onze opzet om bij obese jongens de prevalentie van verlate puberteitstiming en laaggradige inflammatie te gaan bestuderen, alsook hun onderling verband en hun mogelijke relatie met de mate van globale en abdominale vetopstapeling alsook obesitas geassocieerde hormonale veranderingen, zoals insuline resistentie, testosteron aromatisatie, hypothyroxinemie en hypercortisolemie, welke op zichzelf de puberteitsaanvang zouden kunnen verlaten.

3. MATERIAAL EN METHODE

3.1 Studiedesign

Een retrospectieve observationele studie werd opgezet bij tienerjongens met overgewicht en obesitas om de prevalentie van laaggradige inflammatie en de mogelijke associatie met de puberteitstiming na te gaan. Ook werd de mate van globale en abdominale vetopstapeling en obesitas geassocieerde hormonale veranderingen, zoals insuline resistentie, subklinische hypothyroxinemie en hypercortisolemie, vergeleken bij de patiënten met een verschillende puberteitstiming (vroeg, normaal, laat).

3.2 Studiepopulatie

Klinische en biologische data van 191 jongens ouder dan tien jaar met overgewicht (BMI SDS >1.3) of obesitas (BMI SDS >2), die een vermageringsprogramma, ofwel ambulant (n=136) in het kinderziekenhuis te UZ Brussel tussen 2013-2018 of residentieel (n=55) in het Zeepreventorium De Haan tussen 2014-2015, startten, werden onderzocht (65). Deze data werden geregistreerd tijdens het eerste contactmoment op een van beide locaties, respectievelijk tijdens een eerste ambulante consultatie te UZ Brussel of bij moment van opname in het Zeepreventorium.

Tabel 1 – Overzicht van de inclusie en exclusie criteria

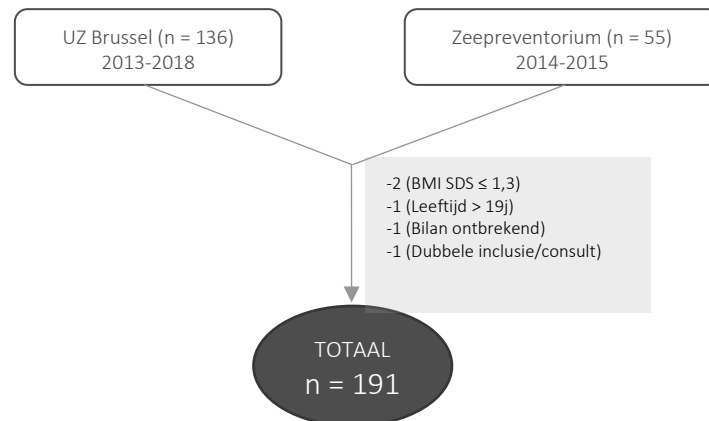
<i>INCLUSIECRITERIA</i>	<i>EXCLUSIECRITERIA</i>
- <i>Geslacht jongen</i> - <i>Leeftijd 10-19 jaar</i> - <i>Overgewicht (BMI SDS > 1.3)</i> <i>Of obesitas (BMI SDS > 2)</i>	- <i>Chronische aandoening</i> - <i>Trauma/infectie < 1 maand geleden</i> - <i>Testosteron behandeling aangevangen</i> <i>of voltooid</i>

Enkel jongens tussen 10 en 19 jaar oud met overgewicht (BMI SDS > 1.3) of obesitas (BMI SDS > 2) kwamen in aanmerking (Tabel 1). Jongens met een chronische aandoening, verschillend van obesitas, die een invloed zou kunnen hebben op de timing van puberteit, werden geëxcludeerd. Tevens werd door middel van anamnese nagegaan of er sprake was van een recent trauma of infectie minder dan 1 maand geleden, of een voorafgaande opgestarte of reeds voltooide testosteronbehandeling. Immers zouden deze factoren respectievelijk de inflammatoire parameters of de objectivering van puberteitsontwikkeling kunnen beïnvloeden (66). In totaal werden 5 jongens uitgesloten voor analyse (zie figuur 2). Eén patiënt omwille van een volledig ontbrekend biologische bilan, één patiënt wegens data verzameld tijdens een

tweede consult, één wegens een te hoge leeftijd en twee wegens een te lage BMI SDS score op het tijdstip van het eerste consult.

Uitgaande van een prevalentie van laaggradige inflammatie van 50 % (53-56) en een driemaal hogere frequentie van verlate puberteit bij de groep met inflammatie, waren in totaal 124 jongens nodig om dit verschil in prevalentie aan te tonen met power van 80 % (Gpower 3.1; met β -1 (power) = 0,984)).

Figuur 2 - Procedure patiëntselectie



3.3 Datacollectie, -verwerking en -bescherming

Er werd beroep gedaan op twee beveiligde, reeds bestaande Excel datasets, welke werden geanonimiseerd door de verantwoordelijke arts van de site (Prof. Dr. Inge Gies voor het UZ Brussel en Dr. Maria Van Helvoirt voor het Zeepreventorium De Haan). Uit elk van beide datasets werden enkel de gegevens van de jongens ouder dan 10 jaar doorgegeven. Deze dataset werd door de verwerkingsverantwoordelijke, Prof. Dr. Jean De Schepper, samengebracht in een Excel rekenblad. De samengestelde database zal bewaard worden gedurende een periode van 5 jaar. Dit onder toezicht van de functionaris gegevensbescherming, de 'data protection officer' van de VUB, die de eindverantwoordelijkheid heeft.

Volgende gegevens werden verwerkt: demografische factoren (geslacht, leeftijd, overgewicht bij ouders, slaapduur, gezinssamenstelling) geregistreerd op (hetero)anamnestische basis, antropometrische gegevens (gewicht, gestalte, BMI, taille omtrek) en bloeddrukwaarden vastgelegd door middel van fysiek onderzoek, en tot slot de inflammatoire parameter hoog sensitief CRP (hs-CRP), het lipidenprofiel (LDL cholesterol, HDL cholesterol, totaal cholesterol, triglyceriden), parameters van glucose tolerantie (nuchtere glucose, insuline en HOMA-IR) en schildklier- en bijnierwerking (serum cortisol, FT4 en TSH).

3.4 Codering en meetmethodes van de uitkomstparameters

Overgewicht, obesitas, abdominale obesitas en vetpercentage

Alle deelnemers werden gewogen in ondergoed met een digitale weegschaal. Gestalte werd blootvoets gemeten met een stadiometer. Uitgaande van het lichaamsgewicht (kg) en lichaamslengte (m) werd de BMI berekend door het lichaamsgewicht te delen door het kwadraat van de lengte (kg/m^2) (29). De referenties van de Vlaamse groeistudie 2004 werden gehanteerd voor bepaling van de gewicht, gestalte en BMI percentielpositie en de SDS berekening (Bijlage 3 en Bijlage 4) (65). Overgewicht werd gedefinieerd door een BMI meer dan 1.3 standaarddeviaties boven het gemiddelde, welke het equivalent is van een BMI vanaf 25kg/m^2 op 18 jaar. Zwaarlijvigheid of obesitas werd gedefinieerd door een BMI meer dan twee standaarddeviaties boven het gemiddelde, equivalent aan een BMI vanaf 30kg/m^2 bij volwassen leeftijd. De taille omtrek werd gemeten met een lintmeter op het punt tussen de onderste rib en de heupkam, waar de lichaamsdiameter het kleinste is of indien deze niet op te merken was in het midden van de afstand tussen de onderste rib en de heupkam, steeds op het einde van een normale expiratie (67). Ook hier werden taille SDS berekeningen verricht volgens de Vlaamse groeicurven 2004 (65). Als mate van een abdominale vetopstapeling werd de 'waist to height ratio' (WHTR) berekend door de taille omtrek (cm) te delen door de gestalte (cm) (68-70). De universele cut-off waarde van 0.5 werd gehanteerd als definitie van een toegenomen abdominale vetopstapeling (70-72).

De lichaamsvetmassa werd bepaald door middel van een bio-elektrische impedantie analyse (BIA). Deze gegevens waren echter enkel beschikbaar voor het UZ Brussel centrum. Leeftijdsspecifieke referentie cut-off waarden gebaseerd op Britse populatiegegevens werden toegepast (73). Een BIA vetpercentage > 30 % werd als een sterk verhoogde vetpercentage gedefinieerd.

Laaggradige Inflammatie

De mate van chronische laaggradige inflammatie werd gebaseerd op een verhoogde serumwaarde van het 'high-sensitivity C-reactive protein' of hsCRP. De bepaling gebeurde met turbidimetrie, ofwel met nefelometrie, afhankelijk van het centrum van aanmelding. In het Zeepreventorium gebeurde de bepaling op een Olympus AU400 apparaat door middel van turbidimetrie. Het UZ Brussel echter, kende een verandering in meetmethode. Initieel werd de bepaling met de BN II nefelometrie methode uitgevoerd, maar vanaf 30 januari 2017 werd de meting met de turbidimetrische latex immunoassay van de firma Abbott Diagnostics (CRP Vario kit) op een Vitros 4600 toestel uitgevoerd. De BN II metingen (ongeveer de helft van de stalen)

werden geconverteerd naar de Vitros methode (Vitros resultaat = 1.12 x het resultaat van BN II + 0.11). De laagst meetbare hsCRP waarde bedroeg 0.5mg/L.

De studieparticipanten werden gecategoriseerd in 'Lage inflammatie' (hsCRP < 3 mg/L) , 'Chronische laaggradige inflammatie' (hsCRP 3 – 10 mg/L) en 'Vermoeden van acute inflammatie' (hsCRP > 10 mg/L) (66, 74, 75). Participanten met een hsCRP waarde groter dan 10 mg/L werd geëxcludeerd uit de analyses (71, 76).

Puberteitstiming

De secundaire geslachtskenmerken (pubisbeharings, testisontwikkeling en genitale ontwikkeling) werden door de consulerende arts beoordeeld en geclassificeerd volgens de methode van Marshall en Tanner (3). Tijdens deze genitale puberteitsevaluatie werden zowel de genitale ontwikkeling (G stadia 1-5), het testisvolume (T stadia 4,10,12 of 15) en de pubarche (P stadia 1-5) vastgelegd (4, 30, 77-79). In de analyse werd de pubarche achterwege gelaten, aangezien de mate van pubisbeharings vaak moeilijk te beoordelen is in deze era door het vaak fysiek verwijderen van pubisbeharings.

Een verlate (of vertraagde) en een vroege (of snelle) genitale ontwikkeling werd gedefinieerd door een geobjectiveerd Tanner genitaal stadium, welke zich respectievelijk boven het 90^{ste} of onder het 10^{de} leeftijdsgebonden percentiel bevond volgens de Vlaamse groeistudie 2004 (Bijlage 3) (65, 77). Dit betekent in de praktijk dat een laattijdige puberteit werd vastgesteld bij jongens met een bereikt G2 stadium ouder dan 12.97 jaar, een G3 stadium ouder dan 14.35 jaar, een G4 stadium ouder dan 15.35 jaar of een G5 stadium ouder dan 18.67 jaar.

Insuline resistentie, leptine resistentie en aromatisatie

Een ochtendlijke bloedafname werd verricht voor een meting van de volgende metabolieten en hormonen: het glucose (70 - 100 mg/dl) het insuline (18.8-115 pmol/L), het totaal testosteron (0.12 – 8.8 µg/L bij jongens van 10 – 18 jaar, respectievelijk in Tanner stadium 1 - 5), het oestradiol (32.2 – 64.4 ng/L bij jongens van 6 tot 18 jaar), het sekshormoon bindend globuline (SHBG, 31.6 – 54.1 nmol/L bij jongens van 10 tot 18 jaar), het leptine (geen leeftijdsgebronden referentiewaarden), het cortisol (62-180 µg/L), het vrije T4 (11-24 pmol/L) en het TSH (0.27-4.20 mIU/L). Voor de bepaling van deze leeftijdsspecifieke cut-off waarden werden de referenties van het UZ Brussel laboratorium toegepast (80).

Het glucose werden respectievelijk geanalyseerd met de Cobas 8000 (Roche diagnostics) door middel van enzymatische UV-spectrofotometrie (hexokinase) en electrochemiluminiscence immunoassay (ECLIA). De graad van insuline resistentie werd berekend op basis van de 'homeostatic model assessment-insuline resistance' (HOMA-IR) index, bekomen door

vermenigvuldiging van plasmaconcentratie insuline (mU/L) en glucose (mg/dl) in nuchtere toestand (respectievelijk FPI en FPG) en het geheel te delen door negen ($HOMA\ IR = (FPI(mU/L) * FPG(mg/dl)) / 9$) (81, 82).

Het leptine gemeten door een commerciële radio-immuno-assay (RIA). De graad van leptine resistentie werd gemeten door de berekening van de verhouding van leptine ten opzichte van vetmassa (BIA lichaamsvet % vermenigvuldigd met het lichaamsgewicht in kg).

Het testosteron en oestradiol werden gemeten met een commerciële immuno-assay. De verhouding van oestradiol ten opzichte van totaal testosteron werd berekend als maatstaf van de aromatisatie activiteit (83).

3.5 Statistische analyse

Allereerst werd gebruik gemaakt van descriptieve statistiek om een overzicht te verkrijgen van de onderzoekspopulatie. De verdeling van de puberteitstiming werd bestudeerd met een chi-kwadraattoets. Een kolmogorov-smirnovtoets werd gebruikt om een normale verdeling na te gaan, alsook een visuele controle op basis van histogrammen. In verdere analyses werden niet-parameterische testen gehanteerd. Vergelijkingen werden met een Mann-Whitney U toets of Kruskal Wallis toets uitgevoerd en correlaties aan de hand van een Spearman rank toets nagegaan. Gegevens werden vrijwel altijd gerapporteerd als mediane waarden met kwartielen. Het SPSS (SPSS Statistics for Windows, version 26. SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) software programma werd gebruikt voor deze statistische analyses. Hierbij werden P-waarden < 0.05 als significant beschouwd.

3.6 Ethische aspecten

Deze studie werd opgestart na goedkeuring door de Commissie Medische Ethiek UZ Brussel-VUB (Bijlage 2) Deze retrospectieve studie werd uitgevoerd gebruik makend van een geanonimiseerde database van de afdeling kinderendocrinologie UZ Brussel alsook een geanonimiseerde database van het Zeepreventorium de Haan. Er werden geen nieuwe gegevens met betrekking tot de patiënten bekomen, zodat geen informed consent nodig was.

4. RESULTATEN

4.1. Overzicht van de bestudeerde populatie

Tabel 2 geeft een overzicht van de demografische en antropometrische karakteristieken van de studiepopulatie. Alle jongens hadden overgewicht (BMI SDS > 1.3, 100%), waarvan er 150 (78.5%) obees waren (BMI SDS > 2), 171 (89.5%) abdominale obesitas hadden (WHtR > 0.5) en 87 (45.5%) een vetpercentage > 30 %.

Tabel 2 - Populatie omschrijving

Gegevens		MEDIAAN (P25 – P75)	N
Demografisch	Leeftijd (jaren)	12.8 (11.5 – 14.8)	191
	Zwangerschapstermijn (weken)	40.0 (38.0 – 40.0)	189
	Geboortegewicht (g)	3400 (2912 – 3700)	185
	Geboortegewicht (SDS)	-0.13 (-1.22 – 0.52)	132
	Geboortelengte (cm)	50.0 (49.0 – 51.0)	178
	Geboortelengte (SDS)	-0.34 (-0.82 – 0.15)	136
Antropometrisch	Gewicht (kg)	80.3 (64.5 – 105.5)	191
	Gewicht (SDS)	2.45 (1.85 – 2.93)	191
	Lengte (cm)	161.0 (153.0 – 172.2)	191
	Lengte (SDS)	0.38 (-0.45 – 1.12)	191
	BMI (kg/m ²)	30.9 (27.2 – 35.8)	191
	BMI (SDS)	2.32 (2.05 – 2.59)	191
	Taille (cm)	93.5 (84.0 – 104.2)	181
	Taille (SDS)	2.20 (1.93 – 2.48)	181
	WHtR (taille/lengte)	0.58 (0.54 – 0.62)	180
	Lichaamsvet (BIA, %)	33 (28 – 37)	116

Tabel 3 geeft een overzicht van de genitale staging volgens Tanner. Op moment van de recrutering vertoonden er 64 een Tannerstadium G1, 44 een stadium G2, 26 een stadium G3, 20 een stadium G4 en 39 een stadium G5. Jongens die zich aanmeldden in het Zeepreventorium bevonden zich frequenter in een G5 stadium (40% versus 12.5%, $p = 0.00$) en minder in een G1 stadium (3.6% versus 45.6%; $p = 0.00$) ten opzicht van de UZ Brussel groep.

Tabel 3 – Vergelijking van de Puberteitsstaging tussen beide centra

	UZ Brussel (n = 136)	Zeepreventorium (n = 55)	Totaal
G1	62 (45.6%)	2 (3.6%)	64 (33.5%)
G2	28 (20.6%)	14 (25.5%)	42 (22%)
G3	17 (12.5%)	9 (16.4%)	26 (13.6%)
G4	12 (8.8%)	8 (14.5%)	20 (10.5%)
G5	17 (12.5%)	22 (40.0%)	39 (20.4%)
Totaal	136 (100%)	55 (100%)	191 (100%)

De patiënten die gerekruteerd werden in het UZ Brussel waren evenwel significant jonger, welke deze afwijkende verdeling in puberteitstadia kan verklaren (Tabel 4). De patiënten van het Zeepreventorium waren niet enkel ouder (14.7 versus 12.2 jaren, $p = 0.00$), maar hadden

ook een hogere BMI SDS (2.59 versus 2.21, $p = 0.00$) en een hogere WHtR (0.62 versus 0.56, $p = 0.00$) in vergelijking met de UZ Brussel groep.

Tabel 4 – Vergelijking van de antropometrische karakteristieken tussen beide centra

	UZ Brussel * (n = 136)	Zeepreventorium * (n = 55)	Mann-Whitney U (p-waarde)
Leeftijd (jaren)	12.3 (11.0 – 13.5)	14.8 (12.9 – 16.2)	1788.0 (0.00)
Gewicht (kg)	73.1 (59.9 – 90.2)	108.7 (86.5 – 123.1)	1494.0 (0.00)
Gewicht (SDS)	2.21 (1.67 – 2.72)	2.94 (2.47 – 3.34)	1676.0 (0.00)
Lengte (cm)	158.7 (150.4 – 165.8)	170.8 (161.1 – 179.1)	1897.5 (0.00)
Lengte (SDS)	0.38 (-0.50 – 1.23)	0.13 (-0.34 – 0.93)	3491.0 (0.47)
BMI (kg/m ²)	29.3 (25.4 – 32.6)	36.1 (31.8 – 40.0)	1427.0 (0.00)
BMI (SDS)	2.21 (1.93 – 2.47)	2.59 (2.37 – 2.85)	1496.0 (0.00)
Taille (cm)	90.0 (81.0 – 96.5)	106.8 (98.2 – 114.8)	1073.5 (0.00)
Taille (SDS)	2.07 (1.79 – 2.30)	2.47 (2.29 – 2.63)	1345.0 (0.00)
WHtR (taille/lengte)	0.56 (0.53 – 0.60)	0.62 (0.60 – 0.67)	1381.0 (0.00)

*resultaten weergegeven als mediaan (P25-P75).

4.2 Invloed van de graad van globale en abdominale obesitas op de bestudeerde parameters

Tabel 5 geeft een overzicht van de correlaties van de BMI SDS en WHtR met de bestudeerde demografische, antropometrische en hormonale parameters. BMI SDS correleerde significant met hsCRP (Figuur 3, $r_s = 0.40$, $p = 0.00$), HOMA-IR ($r_s = 0.19$, $P = 0.01$), leptine ($r_s = 0.54$, $p = 0.00$), cortisol ($r_s = -0.31$, $p = 0.00$), FT4 ($r_s = -0.21$, $p = -0.01$) en oestradiol ($r_s = 0.41$, $p = 0.00$).

Tabel 5 – Globale en abdominale obesitas correlaties met Demografisch en Biochemisch profiel

		BMI SDS *	WHtR *
Demografisch	Leeftijd (jaren)	0.43 (0.00)	0.39 (0.00)
	Zwangerschapstermijn (weken)	0.23 (0.01)	0.13 (0.14)
	Geboortegewicht (SDS)	0.18 (0.04)	0.07 (0.45)
	Geboortelengte (SDS)	0.07 (0.42)	-0.07 (0.44)
	BMI vader (kg/m ²)	0.21 (0.03)	0.11 (0.29)
	BMI moeder (kg/m ²)	0.47 (0.00)	0.33 (0.00)
Antropometrisch	Gestalte (SDS)	0.12 (0.10)	-0.12 (0.12)
	BMI (SDS)		0.81 (0.00)
	Taille (SDS)	0.89 (0.00)	0.87 (0.00)
	WHtR	0.81 (0.00)	
	BIA lichaamsvetpercentage	0.54 (0.00)	0.40 (0.00)
Biochemisch	hsCRP (mg/L)	0.40 (0.00)	0.39 (0.00)
	HOMA -IR	0.19 (0.01)	0.16 (0.03)
	Leptine (µg/L)	0.54 (0.00)	0.54 (0.00)
	Leptine/vetmassa	-0.07 (0.47)	0.16 (0.10)
	TSH (mIU./L)	-0.10 (0.16)	-0.03 (0.70)
	FT4 (pmol/L)	-0.21 (0.01)	-0.20 (0.01)
	LH (IU/L)	0.33 (0.00)	0.24 (0.00)
	FSH (IU/L)	0.25 (0.00)	0.21 (0.01)
	Oestradiol (ng/L)	0.41 (0.00)	0.20 (0.03)
	Testosteron (µg/L)	0.29 (0.00)	0.13 (0.15)
	Oestradiol/testosterone	-0.06 (0.51)	0.01 (0.90)
	SHBG (nmol/L)	-0.49 (0.00)	-0.41 (0.00)
	Cortisol (µg/L)	-0.31 (0.00)	-0.32 (0.00)

*spearman correlatie coëfficiënt r_s (p-waarde)

4.3. Timing van puberteit

Bij 3 (1.6%) obese tieners werd een vervroegde puberteit vastgesteld. Bij 154 (80.6%) werd een normale puberteitstiming genoteerd, terwijl bij 34 (17.8%) een verlate of vertraagde puberteit werd vastgesteld (Tabel 6). Er was geen significant verschil ($\chi^2=1.97, p=0.37$) in timing van puberteit tussen de jongens die consulteerden te UZ Brussel ten op zicht van dezen die zich aanmeldden in het Zeepreventorium.

Tabel 6 – Overzicht van verdeling in puberteitstiming

	UZ Brussel (n = 136)	Zeepreventorium (n = 55)	Totaal (n = 191)
Vervroegde puberteit	3 (2.2%)	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Normale puberteit	111 (81.6%)	43 (78.2%)	154 (80.6%)
Verlate puberteit	22 (16.2%)	12 (21.8%)	34 (17.8%)

Jongens met een verlate puberteitstiming bevonden zich vaker in een G2 Tanner stadium (41.2% vs. 18.2%, $\chi^2= 42.76, p = 0.00$), terwijl jongens met een normale puberteitstiming zich vaker in een Tanner stadium G1 (39% vs. 11.8%, $\chi^2= 42.76, p = 0.00$) bevonden (Tabel 7).

Tabel 7 – de timing van puberteit en de distributie over de genitale Tanner stadia

	Vervroegde puberteit	Normale puberteit	Verlate puberteit
G1	0 (0.0%)	60 (39.0%)	4 (11.8%)
G2	0 (0.0%)	28 (18.2%)	14 (41.2%)
G3	0 (0.0%)	20 (13.0%)	6 (17.6%)
G4	1 (33.3%)	9 (5.8%)	10 (29.4%)
G5	2 (66.7%)	37 (24.0%)	0 (0.0%)
Totaal	3 (100%)	154 (100%)	34 (100%)

Zoals weergegeven in tabel 8, waren de jongens met een verlate aanvang of tragere progressie van genitale puberteitsontwikkeling ouder (leeftijd 14.8 (13.2 – 16.1) versus 12.3 (11.2 – 14.2) jaar, $p<0.05$) en kleiner (lengte SDS -0.55 (-1.16 – 0.40) vs. 0.49 (-0.18 – 1.32), $p<0.05$). De jongens met een latere timing hadden evenwel vergelijkbare adipositas parameters (gewicht, BMI en taille SDS, WHtR en BIA lichaamsvetpercentage) in vergelijking met obese jongens met normale aanvang of normale progressie van puberteit.

Tabel 8 - Vergelijking van de demografische en antropometrische karakteristieken tussen obese jongens met (vervroegde), normale of verlate puberteitstiming

	Vervroegde puberteit (n = 3) **	Normale puberteit (n = 154) *	Verlate puberteit (n = 34) *	Kruskal- Wallis (p-waarde)	(*)Mann-Whitney U (p-waarde)
Leeftijd (jaren)	13.2 (11.0)	12.3 (11.2 – 14.2)	14.8 (13.2 – 16.1)	26.76 (0.00)	1141.00 (0.00)
Zwangerschapstermijn (weken)	40.0 (37.0)	40.0 (38.0 – 40.0)	40.0 (37.0 – 40.0)	1.06 (0.59)	1064.50 (0.34)
Geboortegewicht (SDS)	51.50 (51.00)	-0.35 (-1.25 - 0.51)	0.11 (-0.74 – 0.71)	4.29 (0.12)	852.00 (0.12)
Geboortelengte (SDS)	0.40 (0.15)	-0.34 (-1.24 – 0.15)	0.15 (-0.34 – 0.78)	6.87 (0.03)	676.00 (0.06)
BMI vader (kg/m ²)	28.3 (27.0)	27.8 (25.0 – 30.6)	28.2 (25.1 – 33.2)	0.23 (0.89)	806.50 (0.75)
BMI moeder (kg/m ²)	32.7 (24.2)	28.9 (25.7 – 33.2)	28.4 (24.6 – 32.0)	0.78 (0.68)	1017.00 (0.58)
Gewicht (SDS)	2.73 (1.90)	2.46 (1.87 – 2.90)	2.17 (1.58 – 3.08)	1.01 (0.60)	2346.00 (0.34)
Lengte (SDS)	0.48 (0.25)	0.49 (-0.18 – 1.32)	-0.55 (-1.16 – 0.40)	15.11 (0.00)	1511.00 (0.00)
BMI (SDS)	2.46 (2.08)	2.32 (2.06 – 2.60)	2.31 (1.93 – 2.64)	0.04 (0.89)	2529.00 (0.93)
Taille (SDS)	2.09 (2.05)	2.21 (1.94 – 2.48)	2.07 (1.82 – 2.48)	1.10 (0.58)	2062.00 (0.33)
WHtR (taille/lengte)	0.56 (0.56)	0.58 (0.54 – 0.62)	0.58 (0.55 – 0.63)	0.03 (0.98)	2275.00 (0.87)
BIA lichaamsvet (%)	32 (32)	33 (28 – 37)	32 (28 – 36)	0.72 (0.70)	886.50 (0.56)

*Gegevens werden uitgedrukt in mediane waarden (P25-P75).

**Uitgezonderd 'Vervroegde puberteit' uitgedrukt in mediane waarden (P25) omwille van onvoldoende grootte van de steekproef.

In tabel 9, worden de biochemische karakteristieken vergeleken tussen de zwaarlijvige jongens met een normale en een verlate puberteitstiming. HOMA IR, leptine/vetmassa, serum cortisol, thyroxine en TSH waren vergelijkbaar. De oestradiol/ testosterone was wel significant lager bij de jongens met een latere timing, terwijl de testosteronspiegel significant hoger was.

De gemiddelde hsCRP-waarde (Tabel 9) bij jongens met een verlate aanvang of tragere progressie van puberteit was niet significant verschillend van deze bij jongens met een normale aanvang van puberteit (3.20 (1.50 – 5.30) versus 2.70 (1.31 – 5.45) mg/L, $p = 0.71$).

Tabel 9 - Vergelijking van de biochemische karakteristieken tussen obese jongens met (vervroegde), normale of verlate puberteitstiming

	Vervroegde puberteit (n = 3) **	Normale puberteit (n = 154) *	Verlate puberteit (n = 34) *	Kruskall-Wallis (p-waarde)	(**)Mann-Whitney U (p-waarde)
HOMA-IR	4.02 (319)	3.44 (2.19 – 5.52)	3.07 (2.08 – 6.16)	0.34 (0.84)	2237.00 (0.62)
TSH (mIU./L)	1.60 (0.74)	2.49 (1.91 – 3.52)	2.07 (1.69 – 3.38)	4.87 (0.09)	2118.50 (0.11)
FT4 (pmol/L)	17.30 (17.00)	14.30 (12.61 – 16.00)	13.60 (11.68 – 15.18)	8.27 (0.16)	519.00 (0.38)
LH (IU/L)	1.50 (0.70)	1.91 (0.20 – 0.77)	2.35 (1.18 – 3.23)	2.70 (0.26)	2087.50 (0.11)
FSH (IU/L)	1.50 (1.10)	2.40 (1.30 – 3.95)	3.40 (1.90 – 4.01)	3.02 (0.22)	2061.50 (0.09)
Oestradiol (ng/L)	19.10 (2.50)	4.00 (2.50 – 14.55)	4.50 (2.50 – 23.33)	1.30 (0.52)	1074.50 (0.55)
Testosterone (µg/L)	2.46 (0.12)	0.18 (0.10 – 1.24)	0.89 (0.18 – 2.39)	6.31 (0.04)	810.50 (0.02)
Oestradiol/testosterone	8.67 (7.76)	21.67 (6.93 – 41.67)	10.31 (4.23 – 34.00)	5.48 (0.07)	818.00 (0.03)
SHBG (nmol/L)	19.70 (14.20)	26.50 (17.95 – 41.15)	25.80 (16.60 – 40.20)	0.13 (0.94)	2499.50 (0.77)
Cortisol (µg/L)	171.50 (113.50)	77.90 (22.39 – 127.00)	67.60 (15.56 – 124.93)	5.47 (0.07)	2278.50 (0.31)
Leptine (µg/L)	34.50 (33.70)	30.90 (20.90 – 49.93)	35.20 (25.95 – 64.20)	1.84 (0.40)	912.00 (0.29)
Leptine/vetmassa	1.14 (1.08)	1.45 (1.01 – 1.85)	1.04 (0.00 – 2.33)	2.32 (0.31)	795.50 (0.14)
hsCRP (mg/L)	3.23 (1.60)	2.70 (1.31 – 5.45)	3.20 (1.50 – 5.30)	0.31 (0.86)	2356.50 (0.71)

*Gegevens werden uitgedrukt in mediane waarden (P25-P75).

**uitgezonderd 'Vervroegde puberteit' uitgedrukt in mediane waarden (P25) omwille van onvoldoende grootte van de steekproef.

4.4.Laaggradige inflammatie

Bij 68 obese tieners werd een chronische laaggradige inflammatie vastgesteld, wat een prevalentie van 36.8% opleverde. Bij 96 (51.9%) was het hsCRP < 3 mg/L. Obese jongens in het UZ Brussel hadden een hogere prevalentie van laaggradige inflammatie (34.6% versus 41.8%, $\chi^2 = 11.74$, $p = 0.00$) ten opzichte van dezen die zich aanmeldde in het Zeepreventorium.

Tabel 10 – Mate van inflammatie bij jongens met overgewicht of obesitas per centrum weergegeven

	UZ Brussel	Zeepreventorium	Totaal
Geen inflammatie	76 (58.5%)	20 (36.4%)	96 (51.9%)
Chronische laaggradige inflammatie	45 (34.6%)	23 (41.8%)	68 (36.8%)
Vermoedelijke acute inflammatie	9 (6.9%)	12 (21.8%)	21 (11.4%)
Totaal	130 (100%)	55 (100%)	185 (100%)

Zoals weergegeven in tabel 10, was er geen significant verschil ($\chi^2 = 8.62$ met $p = 0.38$) in puberteitsstaging tussen de jongens met en zonder chronische laaggradige inflammatie (30.9% versus 35.4% in G1, 26.5% versus 17.7% in G2, 14.7% versus 14.6% in G3, 14.7% versus 7.3% in G4, 13.2% versus 25.0% in G5).

Tabel 11 – Mate van inflammatie bij jongens met overgewicht of obesitas per genitaal Tanner stadium weergegeven

	Geen inflammatie (n = 96)	Chronische laaggradige inflammatie (n = 68)	Totaal (100%)
G1	34 (35.4%)	21 (30.9%)	64 (33.5%)
G2	17 (17.7%)	18 (26.5%)	42 (22%)
G3	14 (14.6%)	10 (14.7%)	26 (13.6%)
G4	7 (7.3%)	10 (14.7%)	20 (10.5%)
G5	24 (25.0%)	9 (13.2%)	39 (20.4%)

$$\chi^2 = 8.62 \text{ met } p = 0.38$$

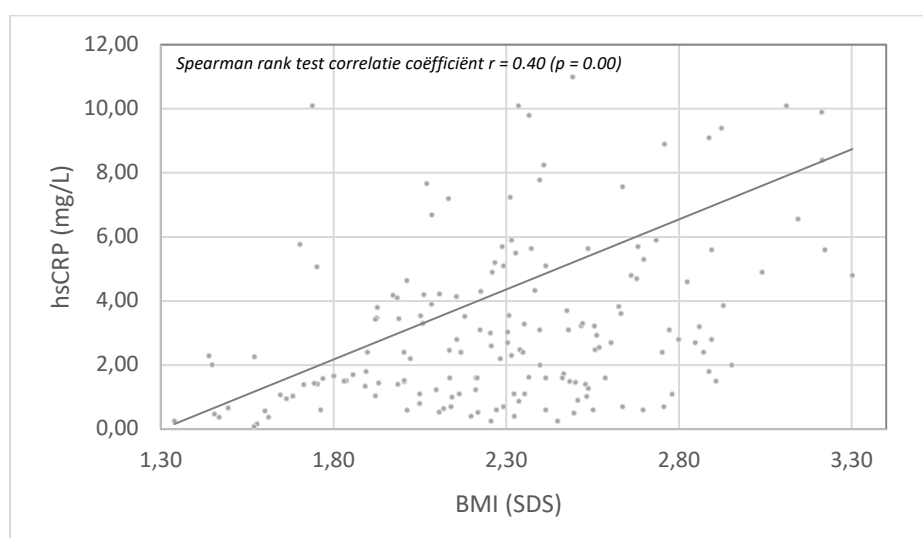
Jongens met chronische laaggradige inflammatie hadden evenwel een hogere mate van overgewicht (BMI SDS 2.38 versus 2.21, $p = 0.00$) alsook een meer uitgesproken abdominale vetdistributie (WHtR 0.60 versus 0.56, $p = 0.00$) met een grotere lichaamsvetpercentage (BIA lichaamsvet 36 % versus 31 % , $p = 0.00$).

Tabel 12 – Vergelijking van de demografische en antropometrische karakteristieken tussen obese jongens met en zonder laaggradige inflammatie

	Geen inflammatie (n = 96)* (hsCRP < 3)	Chronische laaggradige inflammatie (n = 68)* (hsCRP 3 – 10)	Mann-Whitney U (p-waarde)
Leeftijd (jaren)	12.93 (11.54 – 14.79)	12.67 (11.53 – 14.77)	3163 (0.74)
Zwangerschapstermijn (weken)	40.0 (37.0 – 40.0)	40.0 (40.0 – 40.0)	1235 (0.01)
Geboortegewicht (SDS)	-0.59 (-1.25 – 0.51)	0.04 (-0.89 – 0.52)	1377.50 (0.23)
Geboortelengte (SDS)	-0.34 (-1.30 – 0.15)	-0.34 (-0.82 – 0.15)	1393.50 (0.90)
BMI vader (kg/m ²)	26.78 (25.00 – 30.00)	28.01 (26.78 – 32.77)	893.00 (0.12)
BMI moeder (kg/m ²)	27.55 (25.20 – 32.23)	29.70 (25.93 – 34.89)	1274.00 (0.19)
Gewicht (SDS)	2.22 (1.59 – 2.78)	2.45 (2.09 – 3.10)	2453.00 (0.01)
Lengte (SDS)	0.38 (-0.23 – 1.02)	0.39 (-0.54 – 1.10)	3170.00 (0.75)
BMI (SDS)	2.21 (1.89 – 2.49)	2.38 (2.14 – 2.68)	2219.00 (0.00)
Taille (SDS)	2.11 (1.79 – 2.35)	2.29 (2.07 – 2.57)	2055.00 (0.00)
WHtR	0.56 (0.53 – 0.60)	0.60 (0.56 – 0.65)	1993.00 (0.00)
BIA lichaamsvet	0.31 (0.26 – 0.35)	0.36 (0.33 – 0.40)	765.00 (0.00)

*Gegevens werden uitgedrukt in mediane waarden (P25-P75)

Figuur 3 – Scatterplot van hsCRP in relatie tot BMI (SDS)



Figuur 3 geeft de correlatie weer tussen de mate van overgewicht of obesitas (BMI SDS) en (laaggradige) inflammatie (hsCRP).

Ook de biochemische karakteristieken werden vergeleken tussen jongens met en zonder laaggradige inflammatie (Tabel 13). Jongens met overgewicht en tevens chronische laaggradige inflammatie hadden significant lagere LH (LH 1.54 versus 2.59 IU/L, $U = 2500.0$, $p = 0.02$) en FSH waarden (2.10 versus 2.93 IU/L, $U = 2497$, $p = 0.02$), lagere testosterongehalten (0.15 versus 0.52 pmol/L, $U = 1226.50$, $p = 0.02$) gepaard gaande met een hogere ratio van oestradiol/ testosteron verhouding (36.36 versus 12.74, $U = 1210.50$, $p = 0.02$) en een hoger leptinegehalte (41.60 versus 30.00, $U = 988.00$, $p = 0.00$).

Tabel 13 - Vergelijking van de biochemische karakteristieken tussen obese jongens met en zonder chronische laaggradige inflammatie

	Geen inflammatie (n = 96) (hsCRP < 3)	Chronische laaggradige inflammatie (n = 68) (hsCRP 3 – 10)	Mann-Whitney U (p-waarde)
HOMA-IR	3.36 (2.17 – 5.41)	3.36 (2.70 – 5.89)	2876.00 (0.30)
TSH (mIU./L)	2.50 (1.88 – 3.19)	2.39 (1.78 – 3.86)	3245.00 (0.95)
FT4 (pmol/L)	14.30 (12.63 – 15.80)	13.90 (12.26 – 15.99)	3155.00 (0.72)
LH (IU/L)	2.59 (0.70 – 4.20)	1.54 (0.20 – 3.20)	2500.00 (0.02)
FSH (IU/L)	2.93 (1.70 – 4.32)	2.10 (1.22 – 3.69)	2497.00 (0.02)
Oestradiol (ng/L)	4.00 (2.50 – 19.90)	4.00 (2.50 – 11.25)	1525.50 (0.47)
Testosteron (µg/L)	0.52 (0.12 – 2.77)	0.15 (0.06 – 0.91)	1226.50 (0.02)
Oestradiol/testosterone	12.74 (6.41 – 41.67)	36.36 (9.03 – 41.67)	1210.50 (0.02)
SHBG (nmol/L)	28.25 (18.75 – 49.98)	22.20 (16.40 – 32.80)	2488.00 (0.01)
Cortisol (µg/L)	84.35 (49.30 – 129.10)	68.80 (19.04 – 126.63)	2813.00 (0.13)
Leptine (µg/L)	30.00 (19.90 – 40.20)	41.60 (28.40 – 68.00)	988.00 (0.00)
Leptine/vetmassa	1.36 (0.79 – 1.91)	1.36 (1.12 – 2.12)	1117.00 (0.19)

*Gegevens werden weergegeven in mediane waarden (P25-P75)

5. DISCUSSIE

Deze studie ging de seksuele maturatie (gentiale Tanner stadia) na bij een kliniek gebonden groep van Vlaamse tienerjongens met overgewicht of obesitas. Obesitas geassocieerde laaggradige inflammatie werd onderzocht als mogelijke beïnvloedende factor voor het ontstaan van een verlate puberteitstiming. Daarnaast werden demografische, antropometrische en biochemische karakteristieken in kaart gebracht in relatie tot de mate van overgewicht en lichaamsvetverdeling, puberteitstiming en het niveau van laaggradige inflammatie.

5.1. Obesitas bij tienerjongens

Een hogere mate van overgewicht bij de bestudeerde groep correleerde positief met de leeftijd, het geboortegewicht en de BMI status van de ouders. Deze laatste associatie kan zowel door genetische als een zelfde familiale levensstijl verklaard worden. Een hogere BMI status correleerde zoals verwacht met een hogere mate van laaggradige inflammatie, insuline resistentie, oestrogenemie en leptinemie, maar tevens een lagere mate van thyroxinemie en cortisolemie. Tieners met een cushingoid syndroom, naast een (subklinische) hypothyroidie(35), waren uitgesloten in deze studie (14, 35, 83, 84). De associatie van de BMI z-score en het testosteron kan door het leeftijd effect verklaard worden. In de bestudeerde groep werd geen associatie met een sterkere aromatisatie gevonden. Bij pre-pubertale obese jongens werd wel een verhoogde testosteron aromatisatie (oestrogeen/testosteron) gevonden in vergelijking met jongens met een normaal gewicht (17).

5.2. Prevalentie van verlate puberteitsaanvang

Opvallend in deze studie was het meer dan 10 maal frequenter voorkomen van verlate puberteitstiming in vergelijking met een vervroegde timing. De prevalentie van verlate puberteit was vergelijkbaar met deze in een Italiaanse studie, die een prevalentie van 19% voor verlate genitale puberteitsontwikkeling vaststelde bij 6 tot 16 jarige obese jongens(43). Er is echter geen algemene consensus over de prevalentie van pubertas tarda(6). Obese Jongens met een verlate aanvang of tragere progressie van genitale puberteitsontwikkeling in onze studie waren significant ouder en kleiner dan jongens met een normale puberteitsaanvang. Het is onduidelijk in hoeverre deze verlating door een constitutioneel vertraagde groei en maturatie kan uitgelegd worden, aangezien de puberteitstiming van de ouders niet werd bevraagd bij deze groep obese tieners (9, 11, 85-87). Deze jongens met verlate puberteitstiming hadden wel vergelijkbare globale en abdominale adipositas parameters in vergelijking met obese jongens met een normale aanvang of normale progressie van puberteit. Ook enkele eerdere studies slaagden er niet in dit verband aan te tonen(37). Insuline resistentie, leptine resistentie, cortisolemie en thyroxinemie waren vergelijkbaar tussen jongens met verlate en normale aanvang van puberteit. Testosteron was de enige biochemische factor die verschillende werd bevonden. Jongens met een verlate timing van puberteit hadden een hoger totaal testosterongehalte. Dit kunnen we verklaren door het gegeven dat jongens met een verlate puberteitstiming zich vaker in een G2 Tanner stadium

bevonden, terwijl jongens met een normale puberteitstiming zich vaker in een Tanner stadium G1 bevonden.

Discordante bevindingen

Er is sprake van discordante bevindingen betreffende de invloed van obesitas op de timing van puberteit bij jongens. Zowel een vervroegde, normale als verlate puberteitstiming worden beschreven. Deze heterogeniteit zou in de eerste plaats kunnen verklaard worden door een selectiebias bij rekrutering in een klinische setting. Daarnaast spelen mogelijk ook etnische en (epi)genetische factoren alsook omgevingsfactoren binnen een specifieke (onderzoeks)populatie een rol. Ten derde is de leeftijd van de onderzochte jongens vaak uiteenlopend en wordt puberteitstiming niet longitudinaal bestudeerd. Tevens zijn de bestudeerde populaties vaak beperkt(37). Een ander probleem is het veelvuldig gebruik van surrogaatmerkers voor het evalueren van de puberteitstiming(83). Zo wordt pubarche vaak gebruikt om puberteitstiming te beoordelen maar dit is mogelijks een teken van adrenarche, eerder dan van gonadarche (85)(88). Daarenboven geven vele studies vaak geen inzicht in de gebruikt referentiewaarden.

Paradox tussen jongens en meisjes

De meeste studies in verband met puberteitstiming bij obese jongeren onderzocht enkel of vooral meisjes. Biomarkers voor het evalueren van puberteitstiming verschillen tussen meisjes en jongens. Thelarche is een klinisch makkelijk op te merken biomerker van puberteit bij meisjes, maar borstopzetting kan bij hen ook aan adipomastie te wijten zijn. Daarentegen worden de fysieke kenmerken van puberteit bij jongens als moeilijker herkenbaar beschouwd (89). Bij obese jongens bestaat het risico dat bij een beoordelen van de puberteitsaanvang op basis van pieksnelheidsgroei een vals vervroegde puberteit kunnen vastgesteld worden. Immers hebben obese jongens vaak een snelle groeipiek (G1-G2) en gevorderde botmaturing (G1-G4) maar deze groeivoorsprong wordt later uitgebalanceerd. Ook is vaak bij obese jongens een dissociatie tussen de klinische en biochemische puberteit merkbaar, terwijl bij meisjes de hogere oestrogenspiegels zowel de verhoogde vetmassa als de vervroegde puberteit kunnen verklaard worden. Voorts vertonen meisjes tov jongens een hogere kans op vroege puberteit als gevolg van het fysiologische vroeger optreden van de puberteit. Bij jongens dragen de meest voorkomende genvarianten bij tot een verlate puberteitstiming, het omgekeerde geldt bij meisjes (11). Meer onderzoek is vereist om het verschil in mechanisme van puberteitstiming bij obese kinderen en adolescenten te kunnen verklaren.

5.3. Obesitas-geassocieerde inflammatie & verlate puberteitsaanvang

De prevalentie van chronische laaggradige inflammatie bedroeg in onze onderzoekspopulatie 36.8%. Dit percentage ligt lager dan omschreven in de literatuur, die stelt dat de prevalentie schommelt tussen 50 en 60%(53, 54). Jongens met laaggradige inflammatie hadden een hogere mate van overgewicht alsook een meer uitgesproken abdominale vetdistributie met een hoger lichaamsvetpercentage, zoals ook omschreven is in de literatuur. Lagere serum LH, FSH en testosteronwaarden bij jongens met een

laaggradige inflammatie suggereerden een associatie met een hypogonadotroop hypogonadisme. Tevens hadden obese tieners met laaggradige inflammatie ook een meer uitgesproken hyperleptinemie, zoals verwacht voor hun hogere vetmassa (30, 31, 91, 92). Daarentegen wordt een verlate puberteit in de literatuur geassocieerd met een verlaagd leptinegehalte(9, 90). De mate van laaggradige inflammatie was niet verschillend tussen jongens met verlate tegenover deze met normale puberteitsaanvang. Op basis van deze resultaten dienen we dan ook onze hypothese, dat inflammatie een mogelijke rol speelt bij een verlate aanvang of vertraagde progressie van puberteit bij overgewicht of obesitas, te verwerpen. Een extra argument hiervoor is het feit dat obese jongens in het Zeepreventorium (met ook een hogere BMI en WHtR status) niet vaker een verlate puberteitstiming hadden ondanks hun hogere mate van laaggradige inflammatie ten opzicht van de jongens in het UZ Brussel.

Het belang van inflammatie

Inflammatie wordt al lang herkend als een suppressor van de reproductieve as in het kader van een ernstige of chronische ziekte, zoals bijvoorbeeld bij de ziekte van Crohn(63, 64). Recente bevindingen suggereren tevens directe link tussen kisspeptine en inflammatie(8). Daarnaast zou inflammatie ook een indirect effect kunnen uitoefenen op de puberteitstiming via onder meer door de inductie van insuline resistentie of hypercorticisme (14). Progressieve accumulatie van intra-abdominaal vetweefsel verhoogt de insuline resistentie in lever- en vetweefsel, met op lange termijn glucose intolerantie, hyperlipidemie en arteriële hypertensie als gevolg(93, 94). Mogelijk is de mate van inflammatie bij obese adolescenten te gering om een negatief effect op de reproductieve as uit te oefenen.

5.4 Sterktes en zwaktes van de studie

Er is tot nog toe te weinig onderzoek verricht naar een verlate aanvang of vertraagde progressie van puberteit bij jongens met overgewicht of obesitas. Dit is de eerste studie die het verband tussen obesitas-geassocieerde laaggradige inflammatie en puberteitsaanvang bij jongens met obesitas, hoewel enkel op een cross-sectionele manier, onderzocht heeft. Veel belang werd gehecht aan het zo objectief mogelijk bepalen van de puberteitsstadiëring volgens de genitale Tanner stadia. Hierbij werd de testisvolume, als eerste klinische teken van puberteitsaanvang bij jongens, nagegaan door een hiertoe gespecialiseerd arts. Voor het beoordelen van deze meetgegevens werd gebruik gemaakt van goed gedefinieerde referentiewaarden gebaseerd op etniciteit-specifieke groeicurven van de inheemse Belgische bevolking (Vlaamse groeicurven 2004)(65). Hierbij werd de leeftijd telkens in rekening gebracht. Een andere sterkte van deze studie was het grote aandeel obese jongens, dat bijna 80% bedroeg, ten opzichte van jongens met enkel overgewicht. Naast hun mate van overgewicht werd ook hun vetverdeling bestudeerd(68, 69). Dit aan de hand van de WHtR die hiertoe een betere indicator is dan de vaak onterecht toegepaste WHR bij kinderen in andere studies(95, 96).

Het feit dat het genetische aspect, noch anamnestic noch door middel van genoom sequencing, van een onderliggende constitutioneel verlaten, niet werd nagegaan in deze onderzoekspopulatie kan beschouwd worden als een majeure limitatie van deze studie (9, 11, 85-87). Daarnaast werd de etniciteit van de deelnemers niet goed in kaart gebracht. Het is bekend dat Turkse kinderen een vier maal hogere prevalentie van overgewicht ten opzichte van de autochtone Nederlandse kinderen (6). Ook werd bevonden dat Turkse en Marokkaanse jongens frequenter een verlate aanvang van puberteit hebben in vergelijking met de kaukasische bevolking in Nederland (97, 98). Het kan dan ook niet kunnen worden uitgesloten dat de etniciteit onze onderzoeksresultaten in onze Vlaamse populatie heeft beïnvloed (99). Een derde limitatie is dat er geen onderscheid kon worden gemaakt tussen een laattijdige aanvang en een vertraagde progressie van puberteit. Om te differentiëren tussen het moment van aanvang en het tempo van progressie zou longitudinaal onderzoek vereist zijn. Ten vierde werd geen leeftijdsgematchte controlegroep van niet-obese jongens onderzocht. Ten slotte werd laaggradige inflammatie louter beoordeeld op basis van het serum hsCRP gehalte. HsCRP wordt in de literatuur veelvuldig gebruikt als een zeer betrouwbare en sensitieve tool voor de bepaling van laaggradige inflammatie (75, 100, 101), maar waarden kunnen ook verhoogd zijn door een verhoogde bloeddruk, roken, een metabool syndroom en diabetes mellitus, oestrogeen of progesteron hormoonsubstitutie therapie, een chronische infectie of een chronische inflammatoire aandoening (66). Het zou dus interessant zijn geweest om bijkomende inflammatoire parameters te gebruiken bij het bepalen van het inflammatoir profiel. Fibrinogeen wordt bijvoorbeeld voorgesteld als alternatief of aanvullend criterium hiervoor (80, 102-104).

5.5. Toekomstperspectieven

Er is duidelijk een nood aan meer grootschalige hoogkwalitatieve genderspecifieke studies op bevolkingsniveau, eerder dan in klinische setting, met sterke universele markers voor puberteitsaanvang en gestandaardiseerde criteria voor het definiëren van obesitas (105). Hierin heeft ook genoom sequencing een plaats om (epi)genetische invloed op omgevingsfactoren mee in kaart te brengen en constitutioneel verlate puberteit uit te sluiten (9, 11, 37). Dit is echter praktisch moeilijk haalbaar vanwege de hoge kostprijs en de beperkte genetische expertise in vele medische onderzoekscentra. (Hetero)anamnese van puberteitsimiging bij de ouders is een meer haalbare manier om constitutioneel verlate puberteit uit te sluiten. Daarnaast is er ook nood aan meer longitudinale studies om het onderscheid te kunnen maken tussen een verlate aanvang of een vertraagde progressie van puberteit. Onderzoek naar puberteitstiming in Vlaanderen dient ook best bij kinderen met een migratie achtergrond te gebeuren in de toekomst. (106-108).

Ook ontbreekt het aan studies van de mogelijke psychologische impact van een puberteitsverlaten bij obese tieners. De impact van een verlate puberteitstiming op zichzelf bij obese jongens mag niet onderschat te worden, zoals het risico op ernstige emotionele problemen met een laag zelfbeeld en compensatiegedrag. Onderzoek wijst ook uit dat jongens met een verlate puberteit als volwassenen

minder goed presteren op de arbeidsmarkt en meer antisociaal gedrag vertonen. Daarom wordt diagnostisch onderzoek en behandeling in deze gevallen aangeraden wanneer puberteit nog niet gestart is op een leeftijd van 14 jaar bij jongens(88). Het achterhalen van het mechanisme van een verlate puberteitstiming bij obese jongens zou een bijdrage kunnen leveren aan het vroegtijdig ingrijpen en potentieel voorkomen van de mogelijke psychosociale weerslag.

6. BESLUIT

Een verlate aanvang kwam 10 maal meer frequenter voor dan een vervroegde aanvang van puberteit bij adolescente jongens met overgewicht of obesitas die verwezen werden naar een Vlaamse obesitas kliniek. Obesitas geassocieerde chronische laaggradige inflammatie lijkt niet geassocieerd met een verlate aanvang of een tragere progressie van genitale ontwikkeling bij obese jongens. Tevens werden geen aanwijzingen gevonden voor een eventueel indirect effect van inflammatie op de puberteitstiming via geassocieerde hormonale veranderingen, zoals insuline resistentie, leptine resistentie, testosteron aromatisatie en hypothyroxinemie, welke op zichzelf de puberteitstaansvang zouden kunnen verlaten. Wel was er een relatie tussen laaggradige inflammatie en de mate van globale en abdominale vetopstapeling.

REFERENTIELIJST

1. De Leonibus C, Marcovecchio ML, Chiarelli F. Update on staturnal growth and pubertal development in obese children. *Pediatr Rep*. 2012;4(4):e35.
2. Berlander E. GJ, De Schepper J. Overvoeding in de kinderjaren: Hormonale en metabole effecten: Laaggradige inflammatie als mechanisme voor een verlate puberteit bij jongens met overgewicht? : VUB; 2018.
3. Heffner LJ, Schust DJ. The reproductive system at a glance: John Wiley & Sons, Ltd.; 2014.
4. J. DS. *Cursus pediatrie 1ste master: endocrinologie* 2019.
5. Maria Rodanaka ER, Maria Lodefalka. Incidence of delayed puberty in adolescents. A population-based study in a County in Central Sweden. *European Society for Paediatric Endocrinology*. 2018;ESPE Abstracts (2018) 89 P-P2-311.
6. Romée Snijders VS, et al. *Compendium geneeskunde: Pocket kindergeneeskunde*: Acco; 2020.
7. Choi JH, Yoo HW. Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2013;20(1):62-8.
8. Brook CG. Mechanism of puberty. *Hormone research*. 1999;51 Suppl 3:52-4.
9. Howard SR. The Genetic Basis of Delayed Puberty. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10.
10. Fazio S. Delayed puberty: *New English Journal of Medicine*; 2012 [Available from: <https://resident360.nejm.org/clinical-pearls/delayed-puberty-2>].
11. Zhu J, Kusa TO, Chan YM. Genetics of pubertal timing. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(4):532-40.
12. Styne DM. Puberty, obesity and ethnicity. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2004;15(10):472-8.
13. Marques P, Skorupskaitė K, Rozario KS, Anderson RA, George JT. Physiology of GnRH and Gonadotropin Secretion. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
14. Booth A, Magnuson A, Foster M. Detrimental and protective fat: body fat distribution and its relation to metabolic disease. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2014;17(1):13-27.
15. Weber G, Vigone MC, Stroppa L, Chiumello G. Thyroid function and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16 Suppl 2:253-7.
16. *Thyroid Function And Child And Adolescent Obesity - The Free Obesity eBook*. 2021.
17. *Childhood obesity: Implications In Pubertal Process - The Free Obesity eBook*. 2021.
18. Lee JM, Wasserman R, Kaciroti N, Gebremariam A, Steffes J, Dowshen S, et al. Timing of Puberty in Overweight Versus Obese Boys. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20150164.
19. Karaolis-Danckert N, Buyken AE, Sonntag A, Kroke A. Birth and early life influences on the timing of puberty onset: results from the DONALD (Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed) Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1559-65.
20. Gurnani M, Birken C, Hamilton J. *Childhood Obesity: Causes, Consequences, and Management*. *Pediatric clinics of North America*. 2015;62(4):821-40.
21. Keim SA, Branum AM, Klebanoff MA, Zemel BS. Maternal body mass index and daughters' age at menarche. *Epidemiology*. 2009;20(5):677-81.
22. Wang Y, Dinse GE, Rogan WJ. Birth weight, early weight gain and pubertal maturation: a longitudinal study. *Pediatr Obes*. 2012;7(2):101-9.
23. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2647-51.
24. Boyne MS, Thame M, Osmond C, Fraser RA, 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;95(7):3194-200.
25. Ozen S, Darcan S, Bayindir P, Karasulu E, Simsek DG, Gurler T. Effects of pesticides used in agriculture on the development of precocious puberty. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2012;184(7):4223-32.
26. Wei C, Crowne EC. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(5):481-8.
27. Wensveen FM, Valentic S, Sestan M, Turk Wensveen T, Polic B. The "Big Bang" in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *European journal of immunology*. 2015;45(9):2446-56.
28. Obesity and overweight. WHO [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
29. overheid SiovdB. Overgewicht en obesitas in België 2018. Available from: <https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/obesitas/cijfers>.
30. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10).
31. Mushannan T, Cortez P, Stanford FC, Singhal V. Obesity and Hypogonadism-A Narrative Review Highlighting the Need for High-Quality Data in Adolescents. *Children (Basel, Switzerland)*. 2019;6(5).
32. Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(1):44-54.
33. Garver WS, Newman SB, Gonzales-Pacheco DM, Castillo JJ, Jelinek D, Heidenreich RA, et al. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. *Genes & nutrition*. 2013;8(3):271-87.
34. Naukkarinen J, Rissanen A, Kaprio J, Pietiläinen KH. Causes and consequences of obesity: the contribution of recent twin studies. *International journal of obesity (2005)*. 2012;36(8):1017-24.
35. Gungor NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2014;6(3):129-43.
36. Marcovecchio ML, Chiarelli F. Obesity and growth during childhood and puberty. *World Rev Nutr Diet*. 2013;106:135-41.
37. He F, Guan P, Liu Q, Crabtree D, Peng L, Wang H. The relationship between obesity and body compositions with respect to the timing of puberty in Chongqing adolescents: a cross-sectional study. *BMC public health*. 2017;17(1):664.
38. Denzer C, Weibel A, Muche R, Karges B, Sorgo W, Wabitsch M. Pubertal development in obese children and adolescents. *International journal of obesity (2005)*. 2007;31(10):1509-19.
39. Kleber M, Schwarz A, Reinehr T. Obesity in children and adolescents: relationship to growth, pubarche, menarche, and voice break. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(3-4):125-30.
40. Yoshii K, Isojima T, Piedvache A, Morisaki N, Tanaka T, Nagata S. Reduced pubertal growth in children with obesity regardless of pubertal timing. *Endocr J*. 2020;67(4):477-84.
41. Lee JM, Kaciroti N, Appugliese D, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2010;164(2):139-44.
42. Fang Q, Wang H, Cao X, Chen H. [Puberty timing status and its correlation with childhood obesity in Chongqing City]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2012;41(4):562-5.
43. Vignolo M, Naselli A, Di Battista E, Mostert M, Aicardi G. Growth and development in simple obesity. *Eur J Pediatr*. 1988;147(3):242-4.
44. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics*. 2002;110(5):903-10.
45. Vizmanos B, Martí-Henneberg C. Puberty begins with a characteristic subcutaneous body fat mass in each sex. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(3):203-8.
46. Boutzios G, Kaltsas G. Immune System Effects on the Endocrine System. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
47. Cabral M, Severo M, Barros H, Guimarães JT, Ramos E. Longitudinal association of adiposity and high-sensitivity C-reactive protein from adolescence into early adulthood. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(6):590-7.
48. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *The Journal of endocrinology*. 2014;222(3):R113-27.
49. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1842(3):446-62.
50. Purkayastha S, Cai D. Disruption of neurogenesis by hypothalamic inflammation in obesity or aging. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2013;14(4):351-6.
51. Engin AB, Engin A. *Obesity and lipotoxicity*. Cham, Switzerland: Springer international publishing; 2017.
52. Han C, Rice MW, Cai D. Neuroinflammatory and autonomic mechanisms in diabetes and hypertension. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2016;311(1):E32-41.
53. Dayal D, Jain H, Attri SV, Bharti B, Bhalla AK. Relationship of High Sensitivity C-Reactive Protein Levels to Anthropometric and other Metabolic Parameters in Indian Children with Simple Overweight and Obesity. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(8):Pc05-8.
54. Jain V, Kumar A, Agarwala A, Vikram N, Ramakrishnan L. Adiponectin, Interleukin-6 and High-sensitivity C-reactive Protein Levels in Overweight/Obese Indian children. *Indian Pediatr*. 2017;54(10):848-50.
55. Ktsios K, Papadopoulou M, Kosta K, Kadoglou N, Papagianni M, Tsiroikidou K. High-sensitivity C-reactive protein levels and metabolic disorders in obese and overweight children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(1):44-9.
56. Soriano-Guillén L, Hernández-García B, Pita J, Domínguez-Garrido N, Del Río-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(1):R1-4.

57. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001;107(1):E13.
58. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008;121 Suppl 3:S208-17.
59. Lundeen EA, Norris SA, Martorell R, Suchdev PS, Mehta NK, Richter LM, et al. Early Life Growth Predicts Pubertal Development in South African Adolescents. *The Journal of nutrition*. 2016;146(3):622-9.
60. Ribeiro J, Santos P, Duarte J, Mota J. Association between overweight and early sexual maturation in Portuguese boys and girls. *Annals of human biology*. 2006;33(1):55-63.
61. Costa M, Garmendia ML, Corvalan C, Reyes M. The Presence and Duration of Overweight Are Associated with Low-Grade Inflammation in Prepubertal Chilean Children. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2016;14(9):449-54.
62. Jung C, Fischer N, Fritzenwanger M, Figulla HR. Anthropometric indices as predictors of the metabolic syndrome and its components in adolescents. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2010;52(3):402-9.
63. D. S. puberté et maladies inflammatoires. In: P. Ad, editor.: *Service d'endocrinologie, Diabétologie, AH-hP, hôpital Robert Degré, 48, Bd Séurier, 75019 Paris, France; Archives de P.diatrie* 2015;22(HS2):163-164.
64. Abitbol L, Zborovski S, Palmert MR. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? *Archives of disease in childhood*. 2016;101(8):767-71.
65. Roelants. Vlaamse groeistudie -Vrije Universiteit Brussel, Antropogenetica & Katholieke Universiteit Leuven, Jeugdgezondheidszorg. 2004.
66. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
67. Vlaamse Groeicurve 2 – 20 jaar Handleiding voor gebruik en interpretatie - <H1Rev1-20040916-NP2-20-1.pdf>.
68. Gonzalez MC, Correia M, Heymsfield SB. A requiem for BMI in the clinical setting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(5):314-21.
69. Stehouwer p dCDA, Koopmans p dR-P, Meer p dJvd. *Interne geneeskunde: Bohn Stafleu van Longhum, onderdeel van Springer Media, Houten*; 2010.
70. Antropometrie LT. BMI, buikomtrek en buikomtrek/lenkte verhouding. Brussel 2015.
71. Oliveira-Santos J, Santos R, Moreira C, Abreu S, Lopes L, Agostinis C, et al. Ability of Measures of Adiposity in Identifying Adverse Levels of Inflammatory and Metabolic Markers in Adolescents. *Childhood obesity (Print)*. 2016;12(2):135-43.
72. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr*. 2005;56(5):303-7.
73. Marques-Vidal PM, Gisela & Ravasco, Paula & Camilo, Maria & Oliveira, João. Body fat levels in children and adolescents: Effects on the prevalence of obesity. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism. 2008;3. e321–e327. 10.1016/j.eclnm.
74. McCormack JP, Allan GM. Measuring hsCRP--an important part of a comprehensive risk profile or a clinically redundant practice? *PLoS Med*. 2010;7(2):e1000196.
75. Organization GWH. C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*.
76. Todendi PF, Possuelo LG, Klinger EI, Reuter CP, Burgos MS, Moura DJ, et al. Low-grade inflammation markers in children and adolescents: Influence of anthropometric characteristics and CRP and IL6 polymorphisms. *Cytokine*. 2016;88:177-83.
77. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2009;20(5):237-42.
78. Bokor ME, Brooke R. Tanner Stages. 2020.
79. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood*. 1970;45(239):13-23.
80. *Laboratoriumgids [Internet]*.
81. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(2):362-5.
82. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
83. Vandewalle S, De Schepper J, Kaufman JM. Androgens and obesity in male adolescents. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2015;22(3):230-7.
84. Allen G, Safranek S. (Secondary Causes of Obesity). *Am Fam Physician*. 2011;83(8):972-3.
85. William F Crowley NP. Approach to the patient with delayed puberty: Uptodate; 2020 [updated 03/2021].
86. Howard SR, Dunkel L. The Genetic Basis of Delayed Puberty. *Neuroendocrinology*. 2018;106(3):283-91.
87. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed Puberty: Analysis of a Large Case Series from an Academic Center. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(4):1613-20.
88. Medica D. Puberteit: wanneer op tijd? Hormonale en fysische veranderingen 2007 [Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjVsaSUJZfWAhUYD-wKHTHnAKkQFjAAegQIBRAD&url=https%3A%2F%2Fdomusmedica.be%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2FROOMAN%21.DOC&usq=AOvVaw0D0zer0NX0iBCfPghL4uYG>].
89. Herting MM, Urban KA, Gonzalez MR, Baker FC, Kan EC, Thompson WK, et al. Correspondence Between Perceived Pubertal Development and Hormone Levels in 9-10 Year-Olds From the Adolescent Brain Cognitive Development Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:549928.
90. Soliman AT, Yasin M, Kassem A. Leptin in pediatrics: A hormone from adipocyte that wheels several functions in children. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 3):S577-87.
91. Mauras N, Rogol AD, Haymond MW, Veldhuis JD. Sex steroids, growth hormone, insulin-like growth factor-1: neuroendocrine and metabolic regulation in puberty. *Hormone research*. 1996;45(1-2):74-80.
92. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):254-64.
93. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Current diabetes reviews*. 2006;2(4):367-73.
94. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of medicine*. 2013;7(1):14-24.
95. Horan M, Gibney E, Molloy E, McAuliffe F. Methodologies to assess paediatric adiposity. *Irish journal of medical science*. 2015;184(1):53-68.
96. Kalker U, Hovels O, Kolbe-Saborowski H. [Obese children and adolescents. Waist-hip ratio and cardiovascular risk]. *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*. 1993;141(1):36-41.
97. Fredriks AM, van Buuren S, Jeurissen SE, Dekker FW, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Height, weight, body mass index and pubertal development references for children of Moroccan origin in The Netherlands. *Acta Paediatr*. 2004;93(6):817-24.
98. Fredriks AM, van Buuren S, Jeurissen SE, Dekker FW, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Height, weight, body mass index and pubertal development reference values for children of Turkish origin in the Netherlands. *Eur J Pediatr*. 2003;162(11):788-93.
99. *Bevolking naar herkomst*. 2021.
100. Noordam R, Oudt CH, Bos MM, Smit RAJ, van Heemst D. High-sensitivity C-reactive protein, low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus: A two-sample Mendelian randomization study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(8):795-802.
101. Stürmer T, Brenner H, Koenig W, Günther KP. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(2):200-5.
102. Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Markiewicz W, Avizohar O, et al. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2004;28(5):674-9.
103. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama*. 1999;282(22):2131-5.
104. Pinheiro Volp AC, Santos Silva FC, Bressan J. Hepatic inflammatory biomarkers and its link with obesity and chronic diseases. *Nutricion hospitalaria*. 2015;31(5):1947-56.
105. Xu YY, Sun L, Guo X, Zhang J, Lou XM, Wang H, et al. [Associations between overweight-obesity and puberty timing in children with different genders in China]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2017;51(9):792-5.
106. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(4):280-93.
107. Weight, height, head circumference and body mass index references for Turkish children | Request PDF. 2021.
108. Günöz H, Bundak R, Furman A, Darendeliler F, Saka N, Baş F, et al. Z-score reference values for height in Turkish children aged 6 to 18 years. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2014;6(1):28-33.

Bijlage 1 – Literatuuroverzicht verlate puberteit bij obese jongens

Studie / Auteurs	Nationaliteit	Jaar	Populatiegrootte (n)	Leeftijd	Studie design & Type populatie	Gebruikt score puberteitsstaging	Gebruikte score overgewicht en obesitas	Primaire uitkomst
Denzer et al. (38)	Duitsland	2007	582	6 – 18 jaar	Twee Duitse pediatrische ziekenhuizen	P en G Tanner stadia inclusief Testisvolume en testosteron concentratie	BMI > P97 (meest recente Duitse referentiewaarde n)	Obese jongens hadden een verlate puberteitstiming ten op zichte van hun lengte SDS en botmaturiteit. Ze hadden een verlate biochemische puberteit (T verlaagd) tegenover een vervroegde adrenache (A verhoogd), doch een normale klinische puberteitstiming (P/G nl)
Kleber et al.(39)	Duitsland	2011	630 (3602 controle)	10-16 jaar	Cohorte Obesitaskliniek (referentie representatieve nationale Duitse cohorte)	P Tanner stadia, A (stemverandering), (Biochemie: LH, FSH)	BMI > P97	Obese jongens waren groter, hadden een verlate pubarche (38% versus 5%) en stemverandering in vergelijking met de niet-obese controlegroep. Geboortegewicht had geen invloed op de pubarche.
Yoshii et al.(40)	Japan	2020	209 (3.1% van 6733)	7 – 17 jaar	Cohorte Verschillende scholen	Surrogaatmarkers: Individueel verschil in lengte SDS tussen 7 en 17 jaar, BMI SDS op 7 jarige leeftijd, geschatte leeftijd op piekgroeisnelheid	Obesitas (BMI≥P95)	Kinderobesitas werd geassocieerd met een tragere groei in de puberteit. Dit zou eerder kunnen verklaard worden door niet-puberteitstiming gemedieerde effecten.
Lee et al.(18)	USA	2002	3872	6 – 16 jaar	Cohorte Diverse etniciteit Ambulante check-up voor routine opvolging groei en ontwikkeling van het kind	G en P Tanner stadia	Overgewicht (BMI≥85) en Obesitas (BMI≥P95)	Obese jongens hadden een verlate puberteitstiming in vergelijking met jongens met overgewicht of normaal gewicht. De prevalentie van deze populatie Afrikaans-Amerikaanse, Spaanse en kaukasische obesitas was hoger dan gemiddeld in kaukasische Amerikaanse jongens (%)
Lee et al.(41)	USA	2010	136 (33.8% van totale n = 401)	2-11.5 jaar	Longitudinale studie 10 geografische regio's	G Tanner stadia	Overgewicht (BMI≥85) en Obesitas (BMI≥P95)	Een grotere BMI SDS toename tijdens vroege en intermediaire kindertijd werd geassocieerd met een verlate aanvang van puberteit bij jongens.
Fang et al.(42)	China	2012	3046 (meisjes en jongens samen)	8 – 19 jaar	Studenten (Basis- en middenschool) in stedelijke regio	G, T en P Tanner stadia en Thelarche	BMI	De leeftijd voor het bereiken van G2 Tanner stadium, T4, P2 en telarche was gemiddeld respectievelijk 13.13, 13.62, 1.67 en 13.57 jaar.

Vignolo et al.(43)	Italië	1988	141	6 – 16 jaar		G,T, P Tanner stadia, spermarche	Obesitas (gewicht > 20% groter dan lengte- en leeftijds-specifieke gewicht)	Obese jongens hebben frequenter (prevalentie verlate gentiale puberteitsontwikkeling 19%) een verlate puberteitstiming dan een vervroegde, in tegenstelling tot meisjes die eerder een vervroegde puberteitstiming hebben.
Wang et al.(44)	USA	2002	1520	8 – 14 jaar	Cross-sectionele studie	G Tanner stadia	Overgewicht (BMI ≥ P85) en Obesitas (BMI ≥ P95)	Jongens met vervroegde puberteitstiming hadden minder vaak overgewicht (22.6% versus 31.6%) en waren minder vaak obees (6.7% versus 14.8%) dan jongens met normale of laattijdige puberteit. In deze studie werd gecorrigeerd voor etniciteit, leeftijd, socio-economische factoren, fysieke activiteit en nutritionele intake.
Vizmanos et al.(45)	Spanje	2000	282	11 – 14 jaar	Longitudinale studie	G, T Tanner stadia	BMI	Een latere aanvang van puberteit correleert met een hoger BMI.

Bijlage 2 – Goedkeuring commissie medische ethiek UZ Brussel



Universitair Ziekenhuis Brussel



VRIJE
UNIVERSITEIT
BRUSSEL

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK (O.G. 016)
Reflectiegroep Biomedische Ethiek
Laarbeeklaan 101
1090 BRUSSEL

PROF. DR. J. DE SCHEPPER
PEDIATRIE
UZ BRUSSEL

Tel + 32 2 477 55 84

Fax + 32 2 477 55 94

commissie.ethiek@uzbrussel.be

Brussel, 24-04-2019

Ons Kenmerk: 2019/138

ADVIES VAN DE COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK

Betreft:

Is laaggradige inflammatie een mogelijk mechanisme voor een verlate puberteit bij jongens met overgewicht of obesitas?
B.U.N. 143201940007

Na kennis genomen te hebben van de documenten betreffende het bovenvermelde project, besluit de Commissie Medische Ethiek tijdens de vergadering van 24 april 2019

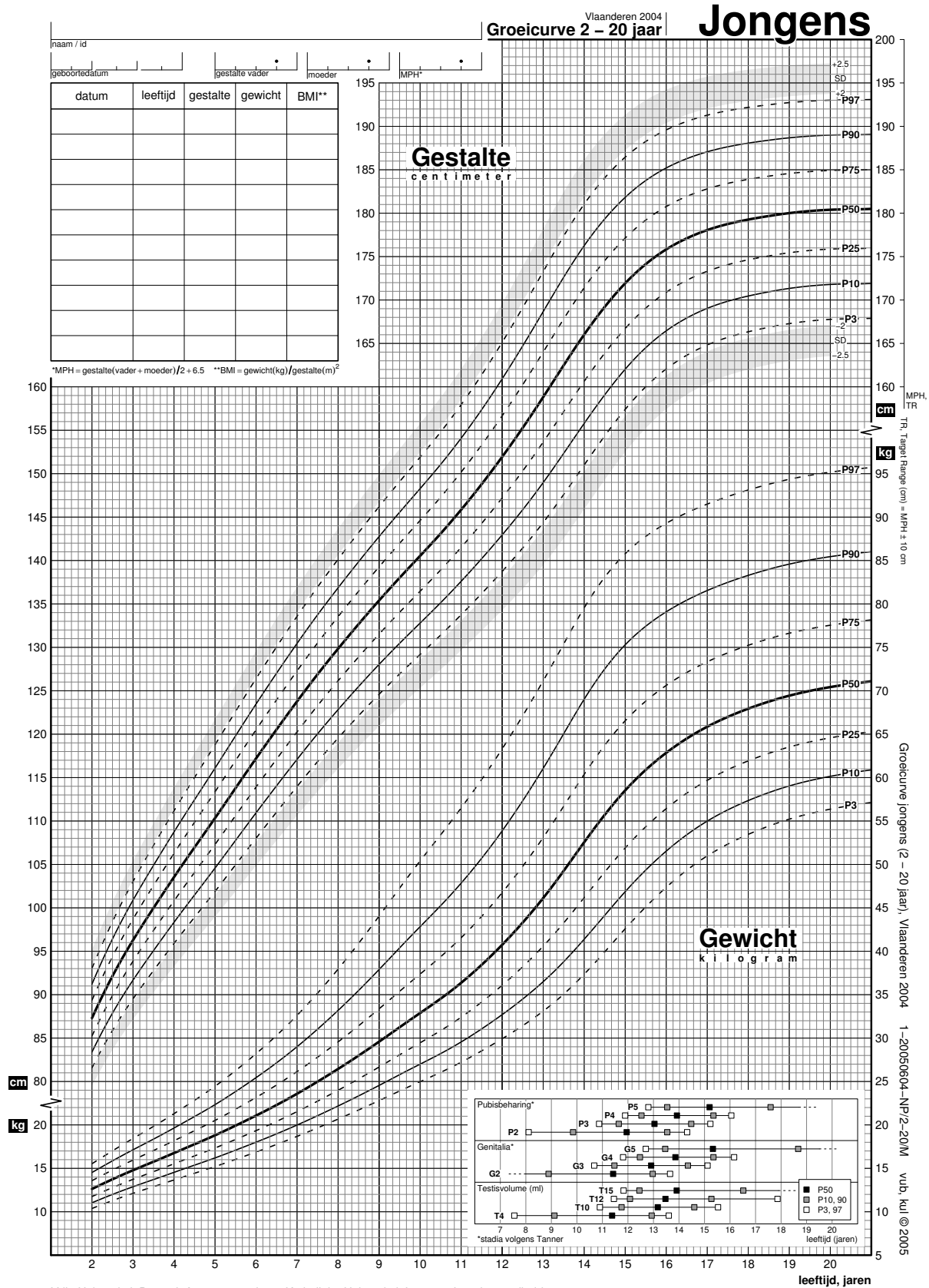
dat de voorziene retrospectieve studie mag ondernomen worden.

Deze goedkeuring blijft geldig voor de duur van het project. De Commissie wenst een jaarlijks overzicht van de stand van zaken van het project te ontvangen. De studieresultaten dienen overgemaakt te worden aan de Commissie bij het beëindigen van de studie. 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 ICH-GCP.

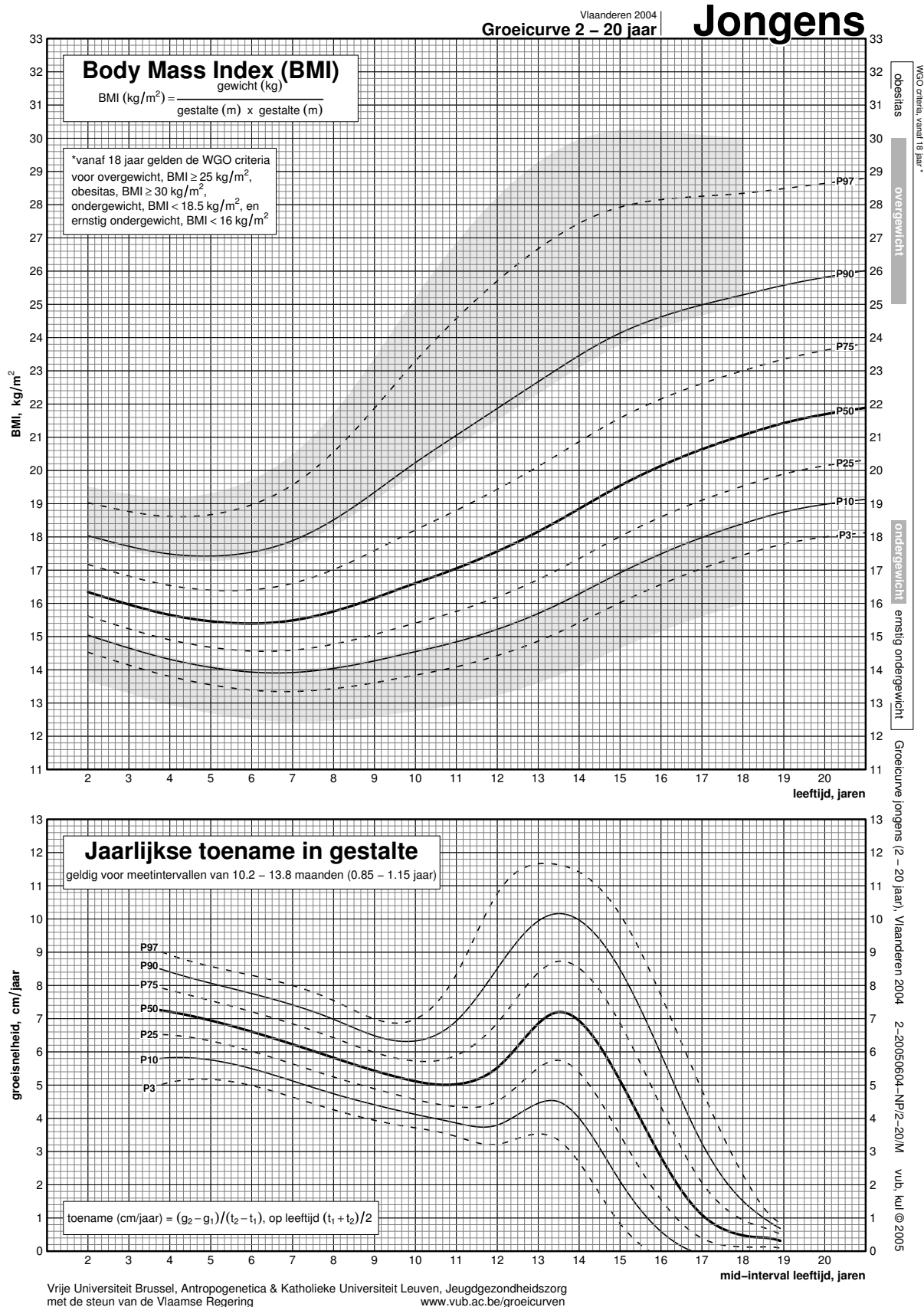
Met de meeste hoogachting,

prof. dr. M. Deneyer, voorzitter

Bijlage 3 – Vlaamse groeicurven voor gestalte, gewicht en pubertaire ontwikkeling



Bijlage 4 – Vlaamse groeicurven voor BMI en groeisnelheid



DANKWOORD

Graag bedank ik mijn promotor, Prof. Dr. J. De Schepper, voor het voorstellen van dit project en voor zijn engagement, zijn steun en begrip doorheen het hele wetenschappelijke traject.

Met dank aan het Zeepreventorium De Haan voor de aangename samenwerking, in het bijzonder Dr. M. Van Helvoirt, voor het collegiaal ter beschikking stellen van het geanonimiseerde studiemateriaal en voor de gastvriendelijkheid tijdens het verwerken ervan.

Ook bedank ik mijn copromotor, Prof. Dr. I. Gies, voor haar advies gedurende de voorbereidingen van de wetenschappelijk poster ter gelegenheid van het congres van de Belgische vereniging voor kindergeneeskunde (BVK) 2020-2021.

Ten slotte bedank ik mijn vriend voor zijn eeuwige steun en motivatie tijdens het schrijven van deze thesis, alsook mijn zus en ouders voor hun positieve vibes.