

Appendices
Summary
Nederlandse Samenvatting
Authors and Affiliations
List of Publications
About the Author
PhD Portfolio
Dankwoord

SUMMARY

Obesity is affecting many children worldwide and can have detrimental physical and psychological consequences throughout the life-course. The complex etiology of the development of adiposity in childhood involves many underlying factors, including genetic predisposition, the obesogenic environment, and physical and behavioral components. This makes it extremely difficult to develop effective prevention and intervention strategies in order to tackle this ongoing epidemic. Parental- and child health behaviors are of key interest in these strategies because behaviors can be considered as directly modifiable risk factors. However, these strategies have shown to be only moderately effective so far. Therefore, a better understanding of underlying behavioral components of adiposity is needed, as well as the examination on whether these behaviors are either determinants or consequences of a high weight status. The aim of this thesis was to examine the relationship of parental- and child behaviors with the development of adiposity and cardiometabolic health in children, and to provide more insight in the direction of the associations by using data of prospective population-based studies in high-income populations. Most studies described in this thesis were embedded in The Generation R Study, a prospective population-based cohort study situated in Rotterdam, the Netherlands.

In **part I**, we provided insight in the development of different eating behaviors across childhood. Eating behaviors are suggested to develop in early childhood and remain stable thereafter. Yet, whether different patterns of eating behaviors can be detected in children from 4 years onwards was unknown. In **chapter 2**, three distinct patterns of emotional overeating and five patterns of food responsiveness were identified. Regarding emotional overeating, patterns revealed that, although the majority of children remained low in their emotional overeating, some children developed a tendency towards more eating in response to emotions across childhood. For food responsiveness however, a small group of children already scored relatively high at the age of 4 years. A part of these children decreased in their sensitivity to external food cues by the age of 10 years while others remained stable at this high level. Opposed to this, other children increased moderately or strongly in their food responsiveness after the age of 4 years. We did not observe distinct patterns of enjoyment of food and satiety responsiveness from 4 to 10 years of age. An explorative examination of potential predictors of these distinct eating behavior patterns indicated that a higher weight status and more psychological problems in early life, as well as maternal controlling feeding strategies were correlated with the development or maintenance of a unhealthy eating behavior pattern. This knowledge might help identifying children at risk of developing obesogenic eating behaviors.

Offspring exposed to maternal impaired glucose tolerance during pregnancy has been shown to be at higher risk for obesity, perhaps by affecting the development of appetite regulation. In **chapter 3**, the relationship between maternal gestational glucose tolerance

and offspring eating in the absence of hunger in early adolescence was examined. We found sex-specific associations of exposure to impaired gestational glucose tolerance with eating in the absence of hunger in early adolescence: girls exposed to isolated hyperglycemia or impaired gestational glucose tolerance during pregnancy reported more eating in the absence of hunger, while boys exposed to impaired gestational glucose tolerance reported less eating in the absence of hunger. Furthermore, eating in the absence of hunger was not related to body composition in early adolescence. These findings suggest that exposure to impaired gestational glucose tolerance might affect sex-specific intrauterine programming and long-term appetite dysregulation.

In **part II**, prospective and bi-directional relationships of several child behaviors with body composition and cardiometabolic health were investigated. We showed that children with a higher BMI at the age of 4 years had an increased risk of developing unhealthy eating behaviors at 10 years, including more food responsiveness, more enjoyment of food and less satiety responsiveness (**chapter 4**). Associations in the opposing direction, from eating behavior to subsequent BMI, were not observed. Emotional overeating was shown to be bi-directionally associated with BMI, which indicates that children who engage in more emotional overeating have a higher risk of higher adiposity, and vice versa. Disentangling fat mass from fat free mass showed that effects of fat mass on eating behaviors were stronger than of fat free mass. This suggests that the development of more unhealthy eating behaviors might be a result a high weight status early in life instead of being a predictor for future weight gain.

In **chapter 5 and 6**, the influence of sleep duration in infancy on body composition and cardiometabolic health later in childhood and adolescence was investigated. In **chapter 5**, sleep duration was assessed by parental-reported questionnaires at 4 time points during infancy and early childhood. A small effect of shorter sleep duration at 2 months on BMI, fat mass and systolic blood pressure at 6 years was found, but not at other ages or other indicators of cardiometabolic health. In **chapter 6** the same relationship was examined in a different population in which sleep duration was assessed three times in the first 12 months by 5-minute interval diary reports. Results showed that sleep duration in infancy did not affect later body composition and cardiovascular health up to the age of 14 years, neither was sleep duration associated with body composition trajectories from 4 to 14 years. From these studies, we can conclude that infant sleep only plays a marginal role in the development of adiposity and cardiometabolic health later in life.

In **chapter 7**, the role of aggressive behavior in children and its potential bi-directional relationship with adiposity was investigated. Previous studies showed that attention problems increase the risk of obesity in children, but whether aggressive problems are also associated with an increased weight in children is unknown. It was shown in three population-based cohorts that children with more aggressive behavior in mid childhood had an increased risk of a higher adiposity level at 10 or 14 years, although effect sizes

were small. In turn, a higher adiposity level in mid childhood did not affect children's aggressive behavior. This implies that aggressive behavior might be one of the many factors that contribute to the development of adiposity in children.

In **part III**, the role of different parental feeding strategies on eating behavior and adiposity development of the child was explored. In **chapter 8**, we investigated the direction of effects of the use of restrictive feeding practices and childhood adiposity. Results indicated that mothers used more restrictive feeding practices at the age of 10 years when the child had a higher BMI at the age of 4 years. The level of concern of the mother about the weight of the child partially mediated the observed relationship. No temporal relationship between restrictive feeding at 4 years and subsequent adiposity level of the child was observed. These results therefore suggest that the level of restriction a mother applies in feeding is more likely to be a response to a higher weight status of her child.

The influence of emotional feeding in infancy on eating behaviors and weight status later in childhood was examined in **chapter 9**. We showed that children of mothers who often used food for soothing purposes during infancy were more likely to have a higher BMI and body composition at 6 and 10 years of age. These children also showed higher levels of emotional overeating at 4 years, which partially explained the relationship between emotional feeding and the development of adiposity. This suggests that mothers who use food to comfort their distressed child might teach children that eating is a method to cope with negative emotions, and therefore enhances a higher weight status.

Finally, in **chapter 10**, the main results of this thesis are discussed, as well as some important methodological considerations such as the use of cross-lagged models to study bi-directional relationships. Implications for prevention and intervention are provided as well as recommendations for future research.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit proefschrift staat de relatie tussen de verschillende gedragsfactoren en de ontwikkeling van overgewicht bij kinderen centraal. In de afgelopen 40 jaar zijn de prevalenties van overgewicht en obesitas bij kinderen en jongeren wereldwijd sterk gestegen. In Nederland heeft gemiddeld 13.5% van alle kinderen overgewicht en is nog eens 2.8% van alle kinderen gediagnosticeerd met obesitas. Het hebben van overgewicht of obesitas als kind kan vergaande gevolgen hebben voor de gezondheid in het latere leven. Eerder onderzoek heeft reeds aangetoond dat kinderen met overgewicht of obesitas een hogere kans hebben op het behoud van een verhoogd lichaamsgewicht gedurende de adolescentie en volwassenheid. Daarbij hebben zij meer kans op gerelateerde ziekten als diabetes type 2, hart- en vaatziekten en psychische problemen. Ook op jonge leeftijd kunnen kinderen al last hebben van de consequenties van overgewicht: ze worden vaker gepest en hebben vaker sociale en emotionele problemen vergeleken met kinderen met gezond gewicht. Bovendien zijn soms de eerste verschijnselen van het metabool syndroom al zichtbaar.

Om de epidemie van overgewicht en obesitas bij kinderen een halt te kunnen roepen, is het van belang dat de etiologie goed begrepen wordt om zo effectieve preventie en interventiestrategieën te kunnen ontwikkelen. Tot op heden is dit een grote uitdaging omdat één enkele directe oorzaak meestal niet aantoonbaar is maar het juist een complexe interactie van allerlei genetische-, omgevings-, biologische- en gedragsfactoren blijkt te zijn. Het is hierdoor lastig aan te tonen waardoor het ene kind wel overgewicht ontwikkelt en het andere kind niet. De algehele stijging van het voorkomen van overgewicht is wel verklaarbaar: de huidige, obesogene omgeving zorgt ervoor dat er een overvloed aan ongezond eten beschikbaar is en er zo weinig mogelijk lichaamsbeweging nodig is.

Gezond gedrag geniet op dit moment veel aandacht in de ontwikkeling van preventie en interventieprogramma's. De reden hiervoor is dat gedrag in principe veranderd kan worden. Tot dusver heeft met name cross-sectioneel onderzoek aangetoond dat gedragsfactoren, zoals eetgedrag, slaapduur en gedragsproblemen, en overgewicht met elkaar gerelateerd zijn. Ook werd aangetoond dat verschillende voedingsstrategieën, de manier van eten geven, die toegepast worden door ouders gerelateerd zijn aan het gewicht van het kind. Deze bevindingen kunnen echter niets zeggen over de richting van het waargenomen verband: is gedrag een voorspeller van overgewicht, of blijkt juist het gedrag van kinderen en ouders te veranderen als gevolg van een hoger gewicht? Prospectieve onderzoeken met herhaalde metingen kunnen helpen in het beantwoorden van dit vraagstuk door de richting van het effect te onderzoeken.

Het doel van dit proefschrift was om meer inzicht te geven in de relatie tussen verschillende gedragsfactoren van ouders en kinderen en de ontwikkeling van overgewicht gedurende de kindertijd. In dit proefschrift werd niet alleen BMI als maat voor gewichtsstatus onderzocht maar kon ook een belangrijk onderscheid gemaakt worden tussen

vetmassa en vetvrije massa, die samen de lichaamssamenstelling vormen. Allereerst hebben we gekeken naar de ontwikkeling van eetgedrag bij kinderen (deel I), vervolgens werd de relatie van verschillende gedragsfactoren met het gewicht, de lichaamssamenstelling en de cardio-metabole gezondheid van kinderen onderzocht (deel II), en als laatste onderzochten we de rol van verschillende voedingsstrategieën van moeders op de ontwikkeling van het gewicht en lichaamssamenstelling van kinderen (deel III).

Om bovenstaand doel te kunnen onderzoeken is gebruik gemaakt van data van verschillende grote bevolkingsonderzoeken wereldwijd. De meeste studies zijn uitgevoerd binnen het bevolkingsonderzoek genaamd de Generation R Studie. Dit onderzoek is opgezet om de ontwikkeling en gezondheid van een nieuwe generatie Rotterdammers te onderzoeken. Tussen 2002 en 2006 werden alle zwangere vrouwen in Rotterdam uitgenodigd om deel te nemen. Na de geboorte vulden ouders regelmatig vragenlijsten in over de ontwikkeling en gezondheid van hun kinderen. Op 6- en 10-jarige leeftijd werden de kinderen uitgenodigd bij het onderzoekscentrum in het Sophia Kinderziekenhuis om deel te nemen aan diverse lichaamsmetingen en gedragsonderzoeken. Naast de Generation R Studie zijn er ook studies uitgevoerd binnen soortgelijke bevolkingsonderzoeken in andere landen met een hoog inkomen zoals de Verenigde Staten, Australië en Zweden.

Deel I. De ontwikkeling van eetgedrag in kinderen

Het eerste gedeelte van dit proefschrift is gewijd aan het onderzoek naar de ontwikkeling van eetgedrag in de kindertijd. Eerdere onderzoeken suggereerden dat het eetgedrag van een persoon in de vroege kindertijd ontwikkeld wordt en daarna redelijk stabiel blijft gedurende de rest van het leven. In **hoofdstuk 2** werd bestudeerd of kinderen tussen de leeftijd van 4 jaar tot 10 jaar kunnen veranderen in hun eetgedrag door groepen met verschillende patronen in eetgedrag te identificeren. Hierbij werd gekeken naar 4 dimensies van eetgedrag: de mate waarin kinderen reageren op externe eetsignalen, zoals het zicht en de reuk, de mate waarin kinderen responsief zijn naar hun verzadigingsgevoel, de mate van plezier tijdens het eten en de mate van emotioneel overeten. Er werden vijf verschillende groepen kinderen geïdentificeerd die verschillen in de mate waarop zij reageren op externe eetsignalen. De meeste kinderen (66.7%) lieten over de tijd een stabiel patroon van lage scores zien maar twee groepen kinderen lieten een toename zien van dit gedrag (23.3%) en weer een andere groep kinderen een afname (6.7%). Verder was er een kleine groep die over de leeftijd van 4 tot 10 jaar een stabiele hoge mate van reactie op externe eetsignalen liet zien (3.2%). Bij emotioneel overeten kwamen andere patronen naar voren: op de leeftijd van 4 jaar scoorden alle kinderen relatief laag. De meeste kinderen lieten dit nog steeds zien op de leeftijd van 10 jaar (63.7%) maar de rest van de kinderen nam toe: 29.3% van de kinderen nam gematigd toe in hun emotioneel overeten, en de overige kinderen lieten een sterke toename in emotioneel overeten zien van 4 tot 10 jaar (7.0%). Alle kinderen lieten echter een vergelijkbaar en redelijk stabiel traject van responsiviteit op verzadiging en de mate van

plezier tijden het eten zien over een periode van 6 jaar. Vervolgens werd in dezelfde studie exploratief onderzocht welke factoren gecorreleerd zijn aan de ontwikkeling van ongezond eetgedrag. Met name overgewicht en emotionele en gedragsproblemen van het kind op 3-jarige leeftijd waren gerelateerd aan de ontwikkeling van ongezondere eetgedrag, samen met voedingsstrategieën van de ouders. Deze kennis kan helpen bij het identificeren van kinderen met een hoog risico op het ontwikkelen van obesogene eetgedrag.

Kinderen die zijn blootgesteld aan verstoorde glucosetolerantie van de moeder tijdens de zwangerschap hebben een hoger risico op de ontwikkeling van overgewicht. Dit verhoogde risico zou verklaard kunnen worden door een verstoring in de ontwikkeling van de eetlustregulatie. In **hoofdstuk 3** werd de relatie tussen maternale glucosetolerantie tijdens de zwangerschap en de mate van eten zonder hongergevoel van hun kinderen op de leeftijd van 13 jaar onderzocht. Maternale glucosetolerantie werd gemeten tijdens de zwangerschap door middel van een glucose-challenge test en een glucosetolerantie test waarbij resultaten in vier categorieën werden ondergebracht: normale glucose tolerantie, geïsoleerde hyperglycemie, verstoorde glucose tolerantie en zwangerschapsdiabetes. Geslacht-specifieke relaties tussen maternale hyperglycemie tijdens de zwangerschap en het eten zonder hongergevoel bij de kinderen werden geobserveerd. Meisjes die blootgesteld werden aan geïsoleerde hyperglycemie of verstoorde glucosetolerantie tijdens de zwangerschap rapporteerden vaker hogere waarden van eten zonder hongergevoel dan meisjes die blootgesteld werden aan een normale glucosetolerantie tijdens de zwangerschap. Voor jongens werd een tegenovergestelde relatie gevonden: blootstelling aan een verstoorde glucose tolerantie tijdens de zwangerschap was geassocieerd met minder eten zonder hongergevoel. Als laatste werd er geen verband gevonden tussen de mate van eten zonder hongergevoel en BMI, vetmassa of vetvrije massa geobserveerd op 13-jarige leeftijd. De geslacht-specifieke bevindingen zouden verklaard kunnen worden door een verschil in sensitiviteit op de intra-uteriene omgeving waardoor er verschillen in de ontwikkeling van eetlust-regulatie kunnen ontstaan.

Deel II. Gedrag, lichaamssamenstelling en cardiometabole gezondheid in kinderen

Deel II beschrijft het onderzoek naar de prospectieve relatie, en waar mogelijk de richting van deze relatie, tussen verschillende gedragsfactoren met het gewicht, de lichaamssamenstelling en cardiometabole gezondheid. Uit het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 4** bleek dat kinderen met een verhoogd BMI op de leeftijd van 4 jaar een hogere kans hadden op meer ongezond eetgedrag op de leeftijd van 10 jaar, namelijk het vaker reageren op externe eetsignalen, het hebben van meer plezier om te eten en een verminderde responsiviteit op het verzadigingsgevoel. Dit resultaat kwam naar voren door de bidirectionele relatie te onderzoeken tussen eetgedrag en BMI. Er werd echter geen bewijs gevonden voor dat ongezond eetgedrag een verhoogd BMI zou kunnen voorspellen. De

mate van emotioneel overeten was bi-directioneel geassocieerd met BMI gedurende de kindertijd, waarbij meer emotioneel overeten gerelateerd was aan een hoger BMI op latere leeftijd en andersom een hoger BMI tevens meer emotioneel overeten voorspelde. Een onderscheid in de lichaamssamenstelling liet zien dat de relatie tussen vetmassa en eetgedrag sterker was dan de relatie tussen vetvrije massa en eetgedrag. Verklaringen voor deze prospectieve relatie tussen een hoger gewicht en de ontwikkeling van ongezond eetgedrag later in de kindertijd kan liggen in het behoud van een verhoogd lichaamsgewicht waardoor er meer energie nodig is, net als een verminderde sensitiviteit voor het verzadigingshormoon leptine en een verminderde sensitiviteit voor het hormoon dopamine wat het beloningsgevoel van eten vermindert.

Veel studies hebben laten zien dat een korte slaapduur invloed heeft op de ontwikkeling van overgewicht bij kinderen, adolescenten en volwassenen. Minder is bekend over de invloed van slaapduur in de eerste jaren van het leven. In **hoofdstuk 5 en 6** worden de resultaten van twee onderzoeken naar de relatie tussen slaapduur in de vroege kindertijd (tot 3 jaar) met het gewicht, de lichaamssamenstelling en cardiometabole of cardiovasculaire gezondheid later in de kindertijd en adolescentie beschreven. In **hoofdstuk 5** was slaapduur op 4 momenten in de eerste 3 jaar van het kind gemeten door middel van vragenlijsten. Een kortere slaapduur op een leeftijd van 2 maanden had een klein effect op BMI, vetmassa en systolische bloeddruk op 6-jarige leeftijd. Daarentegen werd geen relatie gevonden voor andere tijdstippen waarop slaapduur was gemeten in combinatie met andere cardio-metabole uitkomsten op de leeftijd van 6 jaar. In **hoofdstuk 6** werd slaapduur in baby's tot de leeftijd van 12 maanden 3 keer gemeten met behulp van dagboeken. In deze studie werd geen verband tussen slaapduur, gewicht en lichaamssamenstelling op verschillende leeftijden in de kindertijd en adolescentie gevonden. Tevens was slaapduur in het eerste levensjaar niet geassocieerd met cardiovasculaire uitkomsten toen kinderen 14 jaar oud waren. Uit de resultaten van deze twee hoofdstukken kan geconcludeerd worden dat slaapduur in het vroege leven weinig invloed lijkt te hebben op de ontwikkeling van overgewicht en cardiometabole uitkomsten later in de kindertijd of adolescentie.

In het laatste hoofdstuk van deel II (**hoofdstuk 7**) onderzochten we de prospectieve en potentiële bi-directionele relatie tussen agressief gedrag en BMI en lichaamssamenstelling bij kinderen. Uit eerdere studies werd geconcludeerd dat aandachtsproblemen het risico op het ontwikkelen van overgewicht of obesitas kan verhogen maar of dit ook het geval is voor agressief gedrag, dat beiden onder de gedragsproblematiek valt, is niet bekend. Om deze relatie te onderzoeken werd gebruik gemaakt van drie verschillende bevolkingsonderzoeken met dezelfde metingen op bijna dezelfde leeftijden, van 6-9 jaar naar 10 of 14 jaar. In alle drie de cohorten werd een klein effect van meer agressief gedrag op een hoger BMI waargenomen. Een onderscheid tussen vetmassa en vetvrije massa in de lichaamssamenstelling liet zien dat agressief gedrag gerelateerd was aan een hogere

vetmassa, maar niet aan vetvrije massa. Er werd geen prospectieve relatie in tegenovergestelde richting, dat BMI of vetmassa vooraf gaat aan agressief gedrag, gevonden. Deze bevindingen impliceren dat agressief gedrag mogelijk bijdraagt aan de ontwikkeling van overgewicht en obesitas bij kinderen.

Deel III. Voedingsstrategieën van de moeder en lichaamssamenstelling van het kind

In deel III onderzochten we ten slotte de rol van verschillende voedingsstrategieën van de moeder op het gewicht en de lichaamssamenstelling van het kind. In **hoofdstuk 8** werd het beperken van de inname van ongezond eten bij kinderen door hun ouders onderzocht. Eerdere studies toonden aan dat een beperkende voedingsstrategie van ouders gerelateerd was aan een hoog gewicht van het kind. Dit zou verklaard kunnen worden doordat kinderen op deze manier hun eigen regulatie van eetlust niet goed ontwikkelen, waardoor ze meer eten wanneer er wel mogelijkheid tot ongezond eten is. Wij vonden echter geen bewijs voor deze assumptie. Het beperken van de voedselinname door de moeder op 4-jarige leeftijd was namelijk niet geassocieerd met gewicht en lichaamssamenstelling later in de kindertijd. Resultaten lieten echter zien dat wanneer kinderen een hoger BMI en lichaamssamenstelling op 4-jarige leeftijd hebben, moeders vaker een beperkende voedingsstrategie toepassen op de leeftijd van 10 jaar. De bezorgdheid van moeders over het gewicht van het kind verklaarde deels deze relatie. Deze resultaten laten zien dat ouders geneigd zijn de voedselinname van het kind te beperken als een reactie op de hoge gewichtstatus van het kind.

In **hoofdstuk 9** werd de rol van een andere voedingsstrategie onderzocht: het gebruik van eten om het kind te kalmeren wanneer het huult, boos of angstig is. Deze manier van eten geven heeft een gunstig korte termijn effect om het kind te sussen maar kan mogelijk lange termijn gevolgen hebben voor het eetgedrag en gewicht van het kind. Resultaten lieten zien dat kinderen van moeders die aangaven deze manier voeden regelmatig toe te passen wanneer hun kind 6 maanden oud was, kans hadden op een hoger BMI op 6 en 10-jarige leeftijd. De mate van emotioneel overeten van het kind op 4-jarige leeftijd bleek een belangrijk deel van deze relatie te verklaren. Dit kan betekenen dat ouders op deze manier hun kinderen zouden kunnen leren om emoties 'weg te eten', dat vervolgens kan bijdragen aan de ontwikkeling van adipositas. Het is raadzaam om daarom ouders andere strategieën te leren om hun baby te kalmeren wanneer ze huilen, bijvoorbeeld door te wiegen, wandelen, praten of zingen.

Tot slot worden in de discussie (**hoofdstuk 10**) de belangrijkste resultaten bediscussieerd, methodologische overwegingen besproken, zoals het gebruik van cross-lagged modellen voor het onderzoeken van bi-directionele relaties, en vervolgens perspectieven voor preventie en interventie gegeven. Als laatste worden aanbevelingen voor verder onderzoek gegeven.

AUTHORS AND AFFILIATIONS

Department of Child and Adolescent Psychiatry/Psychology, Erasmus Medical Centre-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, the Netherlands

Amber Batenburg, Koen Bolhuis, Ivonne P.M. Derks, Jan van der Ende, Pauline W. Jansen, Manon H.J. Hillegers, Desana Kocavska, Henning Tiemeier, Frank C. Verhulst, Zeynep Yalcin.

The Generation R Study Group, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands

Koen Bolhuis, Ivonne P.M. Derks, Romy Gaillard, Vincent W.V. Jaddoe, Desana Kocavska, Trudy Voortman

Department of Epidemiology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands

Oscar H. Franco, Romy Gaillard, Vincent W.V. Jaddoe, Trudy Voortman

Department of Paediatrics, Erasmus Medical Centre-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, the Netherlands

Romy Gaillard, Vincent W.V. Jaddoe

Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands

Eric J.G. Sijbrands

Department of Psychology, Education and Child Studies, Erasmus University Rotterdam, The Netherlands

Pauline W. Jansen

Department of Psychiatry, Brain Centre Rudolf Magnus, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Manon H.J. Hillegers

Department of Biological Psychology, Vrije Universiteit, Amsterdam, the Netherlands

Meike Bartels, Catharine E.M. van Beijsterveldt, Dorret I. Boomsma

Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Henrik Larsson, Paul Lichtenstein

Department of Social and Behavioral Sciences, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, United States of America

Farah Qureshi, Henning Tiemeier

Division of Chronic Disease Across the Lifecourse, Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Healthcare Institute, Boston, Massachusetts, United States of America

Veronique Gingras, Marie-France Hivert, Jessica G. Young, Emily Oken, Sheryl L. Rifas-Shiman

Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, United States of America

Emily Oken

Diabetes Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States of America

Marie-France Hivert

Center for Community Child Health, Murdoch Children's Research Institute, The Royal Children's Hospital, Parkville, Australia

Alanna N. Gillespie, Jessica A. Kerr, Melissa Wake

Department of Pediatrics, The University of Melbourne, Parkville, Australia

Alanna N. Gillespie, Jessica A. Kerr, Melissa Wake

Department of Pediatrics, The Liggins Institute, University of Auckland, Auckland, New Zealand

Melissa Wake

Judith Lumney Centre, La Trobe University, Melbourne, Australia

Jan M. Nicholson

LIST OF PUBLICATIONS

This Thesis

Derks IPM, Kocavska D, Jaddoe VWV, Franco OH, Wake M, Tiemeier H, Jansen PW. Longitudinal associations of sleep duration in infancy and early childhood with body composition and cardiometabolic health at the age of 6 years: The Generation R Study. *Childhood Obesity*. 2017;13(5):400-408

Derks IPM, Tiemeier H, Sijbrands EJG, Nicholson JM, Voortman T, Verhulst FC, Jaddoe VWV, Jansen PW. Testing the direction of effects between child body composition and restrictive feeding practices: results from a population-based cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;106(3):783-790

Derks IPM, Sijbrands EJG, Wake M, Qureshi F, van der Ende J, Hillegers MHJ, Jaddoe VWV, Tiemeier H, Jansen PW. Eating behavior and body composition across childhood: a prospective cohort study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2018;15(1):96.

Derks IPM, Hivert M-F, Rifas-Shiman SL, Gingras V, Young JG, Jansen PW, Oken E. Associations of prenatal exposure to impaired glucose tolerance with eating in the absence of hunger in early adolescence. *International Journal of Obesity*. 2019.

Derks IPM,* Bolhuis K,* Yalcin Z, Gaillard R, Hillegers MHJ, Larsson H, Lundström S, Lichtenstein P, van Beijsterveldt CEM, Bartels M, Boomsma DI, Tiemeier H, Jansen PW. Testing bidirectional associations between childhood aggression and BMI: Results from three cohorts. *Obesity*. 2019;27(5):822-829

* Authors contributed equally.

Derks IPM, Gillespie AN, Kerr JA, Wake M, Jansen PW. Associations of infant sleep duration with body composition and cardiovascular health to mid-adolescence: The PEAS Kids Growth Study. *Childhood Obesity*. 2019;15(6):1-8

Jansen PW, Derks IPM, Batenburg A, Jaddoe VWV, Franco OH, Verhulst FC, Tiemeier H. Using food to sooth in infancy is prospectively associated with childhood BMI in a population-based cohort. *The Journal of Nutrition*. 2019;149(5):788-794

Derks IPM, Bolhuis K, Sijbrands EJG, Gaillard R, Hillegers MHJ, Jansen PW. Predictors and patterns of eating behaviors across childhood: Results from The Generation R Study. *Appetite*. 2019;141:104295

Not part of this thesis

Camfferman R, Jansen PW, Rippe RC, Mesman J, Derks IPM, Tiemeier H, Jaddoe VWV, van der Veek SM. The association between overweight and internalizing and externalizing behavior in early childhood. *Social Sciences and Medicine*.2016;168:35-42

Derks IPM, Koster A, Schram MT, Stehouwer CD, Dagnelie PC, Groffen DA, Bosma H. The association of early life socioeconomic conditions with prediabetes and type 2 diabetes: results from The Maastricht Study. *International journal of equity in health*.2017;16:61

Gingras V, Rifas-Shiman SL, Derks IPM, Aris IM, Oken E, Hivert M-F. Associations of gestational glucose tolerance with offspring body composition and estimated insulin resistance in early adolescence. *Diabetes Care*. 2018;41(12):164-166

Vehmeijer FOL, Silva CVC, Derks IPM, El Marroun H, Oei EHG, Felix JF, Jaddoe VWV, Santos S. Associations of maternal psychological distress during pregnancy with childhood general and organ fat measures. *Childhood Obesity*.2019;15(5):313-323.

Wahab RJ, Beth SA, Derks IPM, Jansen PW, Moll HA, Kiefte-de Jong JC. Screening-based celiac disease autoimmunity and emotional and behavioral problems in childhood. *Pediatrics*. 2019. *In press*.

ABOUT THE AUTHOR

Ivonne Derks was born on the 7th of January, 1990 in Ravenstein, the Netherlands. She is the second child of four from Mat Derks and Bets Bardoel. Together with her sisters Marloes and Jeanette, and brother Peter, she enjoyed her childhood in Ravenstein, where she also attended primary school. She graduated from pre-university in 2008, with the specialization in Science and Health. In the same year, she started her bachelor program in Health Sciences at Maastricht University. During her bachelor, she chose to follow the Mental Health track, and additionally participated in the minor Health and Law at the Maastricht University School of Law. After obtaining her bachelor degree in 2011, she travelled through South America for four months. Inspired by her travels and research ambitions, she started the Health Sciences Research Master with the Global Health specialization at Maastricht University in 2012. During her master program, she performed two research internships focused on type 2 diabetes. First, In 2013, she spend three months in Arizona, US, to study the role of traditional medicine and health behaviors in Native Americans with type 2 diabetes, supervised by Prof.dr. Rob de Bie. In the second year of her master program, Ivonne performed a full-year research internship at the department of Social Medicine, Maastricht University, where she examined the relationship between early life socioeconomic conditions and type 2 diabetes, using data from the Maastricht Study and supervised by Prof.dr. Hans Bosma. After graduation in 2014, she started her PhD program supervised by Dr. Pauline Jansen and Prof.dr. Henning Tiemeier at the department of Child and Adolescent Psychiatry/Psychology and The Generation R Study Group at the Erasmus MC in Rotterdam, from which the results are presented in this thesis. During her PhD, she obtained a postgraduate master degree in Clinical Epidemiology from the Netherlands Institute of Health Sciences and she performed a research project as a visiting research fellow at Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, in Boston, USA. In 2019, she started as postdoctoral researcher at the Department of Psychology, Education and Child Studies, Erasmus University Rotterdam, where she combines her research with teaching.

PHD PORTFOLIO

Name PhD student: Ivonne PM Derks
 Department at Erasmus Medical Centre: Child & Adolescent Psychiatry/Psychology
 Research School: Netherlands Institute for Health Sciences (NIHES)
 PhD period: August 2014 – August 2018
 Promotor: Prof. Dr. H Tiemeier
 Co-promotor: Dr. PW Jansen

	Year	Workload (ECTS)
1. PhD Training		
General courses		
Master of Science in Health Sciences, specialisation Clinical Epidemiology, Netherlands Institute for Health Sciences, Erasmus University Rotterdam, the Netherlands		
<i>Core curriculum</i>		
Study design	2014	4.3
Biostatistical methods II. Classical regression models	2014	4.3
Clinical Epidemiology	2015	7.5
Methodological topics in epidemiological research	2014	1.4
<i>Electives</i>		
Psychiatric Epidemiology	2015	1.1
Missing values in Clinical Research	2015	0.7
Principles of Epidemiological Data-analysis	2015	0.7
Maternal and Child Health	2015	0.9
Women's Health	2016	0.7
<i>Erasmus Summer Program</i>		
Principles of Research in Medicine and Epidemiology	2014	0.7
Methods of Public Health Research	2014	0.7
Clinical Trials	2014	0.7
Health Economics	2014	0.7
The Practice of Epidemiological Analysis	2014	0.7
Fundamentals of Medical Decision Making	2014	0.7
Methods of Clinical Research	2015	0.7
Social Epidemiology	2015	0.7
Causal Inference	2015	0.7
Causal Mediation Analysis	2015	0.7
Logistic Regression	2015	1.4

	Year	Workload (ECTS)
Skill courses		
Biomedical writing and communication, Erasmus MC, Rotterdam	2016	2.0
EAS Sensitivity training, Leiden University, Leiden	2015	1.5
Stralingshygiëne voor röntgentoestellen, Erasmus MC, Rotterdam	2014	1.0
Research Integrity, Erasmus MC, Rotterdam	2016	0.3
Conference presentations		
International Society of Behavioral Nutrition and Physical Activity, Victoria, Canada (oral presentation)	2017	1.2
Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), Rotterdam, The Netherlands (oral presentation)	2018	1.2
Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), Rotterdam, The Netherlands (poster presentation)	2018	0.6
Sophia Research Day, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands	2017	0.5
Workshops, Meetings and Symposia		
Opvoedingsoverleg, 's-Hertogenbosch, the Netherlands (oral presentation)	2017	0.5
Generation R Research Meetings, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands (oral presentation)	2014-2019	1.0
Seminar "The Psychology of Obesity", Anita Jansen, Maastricht University, Rotterdam, the Netherlands	2014	0.3
Dutch Nutritional Science Days, Heeze, The Netherlands	2015	0.3
Seminar Generation R 3 rd year students Child Studies, Erasmus University, Rotterdam, the Netherlands (oral presentation)	2016	0.3
2. Teaching Activities		
Supervising Master's theses		
Monica Walhout (Pedagogy and Education/ Family Pedagogy, Erasmus University Rotterdam)	2015	2.0
<i>Maternal sensitivity and food fussiness in early childhood: A Generation R Study</i> Cora Moerland (Clinical Psychology, Erasmus University Rotterdam)	2015-2016	2.0
<i>Inhibitory control and parenting styles in the prediction of overweight in children</i> Virginia Adao (Medicine, Erasmus University Rotterdam-Medical Centre)	2016	2.0
<i>The association between religion and bullying behaviour involvement in children from Dutch national origin at the age of six years</i> Zeynep Yalcin (Clinical Psychology, Erasmus University Rotterdam)	2016-2017	2.0
<i>Childhood weight and obesity in relation to aggressive behaviour symptoms</i>		

	Year	Workload (ECTS)
Other Teaching Activities		
Teaching assistant Principles of Research in Medicine and Epidemiology, Erasmus Summer Program, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands	2016 and 2017	2.0
Supervisor Systematic Literature Review, Elective 2 nd year Medicine students, Child and Adolescent Psychiatry/Psychology, Erasmus MC, Rotterdam	2016	1.0
3. Other Activities		
Research Fellowship at the department of Population Medicine, Harvard Medical School- Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, USA	2017-2018	
Peer review (e.g. European Journal of Epidemiology, Childhood Obesity, Appetite, Sleep, Sleep Medicine Reviews etc.)	2016 -present	3.0
Bio Art and Design Awards, ZonMW, NAW	2017	1.5
1 ECTS (European Credit Transfer System) is equal to a workload of 28 hours		

DANKWOORD

Het schrijven van dit proefschrift zou niet gelukt zijn zonder begeleiders, coauteurs, collega's, vrienden en familie. Maar boven alles zou nooit gelukt zijn zonder alle kinderen en hun ouders die al vele jaren deelnemen aan de Generation R Studie. Door jullie inzet is de wetenschap een stukje verder gekomen in de ontrafeling waarom het ene kind gezond opgroeit en het ander niet. Ik ben dankbaar dat ik hieraan heb mogen bijdragen.

Een speciale waardering gaat uit naar alle medewerkers die iedere dag voor- en achter de schermen werkzaam zijn en de Generation R Studie tot zo een groot succes hebben gemaakt. Jullie zijn onmisbaar geweest voor mijn proefschrift, maar ook voor de velen voor en na mij. Beste Vincent, hartelijk dank voor je goede en accurate leiderschap. Beste Janine, hartelijk dank voor al je inzet rondom de data veiligheid en privacy. De dataverzameling op het onderzoekscentrum zou niet mogelijk zijn geweest zonder de medewerkers en de goede coördinatie van Ronald. Een speciale dank gaat uit naar Anneke, Rukiye, Sabah, Ineke, Veronique, Tonie, Toni, Rebecca en Karin, met wie ik altijd met veel plezier op het focuscentrum gewerkt heb. Patricia en Sunayna, heel veel dank voor al jullie ondersteuning, ook met het afronden van dit proefschrift. Marjolein en Claudia, ik heb veel bewondering voor jullie harde werk als datamanagers. Dank jullie wel voor alle hulp en advies. Laureen, ik wil je bedanken voor al je hulp met het afronden van dit proefschrift.

Zonder de begeleiding door mijn promotor, prof.dr. Henning Tiemeier en copromotor dr. Pauline Jansen zou dit moment nooit gekomen zijn. Beste Pauline, wat heb ik me de afgelopen jaren gelukkig geprezen met jou als copromotor. Jouw ideeën, parate kennis, en altijd kritische blik zijn van groot belang geweest voor de inhoud van dit proefschrift. Maar bovenal heb je door jouw begeleiding mij altijd het gevoel gegeven dat ons project op de eerste plaats stond. Met veel geduld heb je wel duizend keer mijn manuscripten van scherp commentaar voorzien en nam je altijd de tijd voor mij wanneer ik weer ergens over twijfelde. Je hebt me geholpen een betere onderzoeker te worden en mij geleerd meer vertrouwen in mijn werk te hebben. Bovendien ben ik dankbaar voor je betrokkenheid, gezelligheid, enthousiasme en alle kansen die je me hebt gegeven. Als laatste wil ik je ook bedanken voor de mogelijkheid die je me hebt gegeven om ook als postdoc bij jou aan de slag te gaan. Beste Henning, met jouw snelle en kritische denkwijze zette jij mij altijd extra op scherp tijdens onze afspraken. Bovendien hebben jouw lessen in de epidemiologie en psychiatrie een onuitwisbare indruk op mij gemaakt en was het bijzonder om samen wetenschap en kunst te combineren. Je was altijd betrokken, enthousiast en bood mij alle ruimte die ik nodig had, daar ben ik je erg dankbaar voor.

Graag zou ik prof.dr. Denktas, prof.dr. Bosma en dr. Llewellyn willen bedanken voor hun bereidheid deel te nemen aan de leescommissie en mijn proefschrift te beoordelen. Prof.dr. Semiha Denktas, hartelijk dank dat u tevens bereid bent om de rol van secretaris op u te nemen. Prof.dr. Bosma, beste Hans, met veel plezier kijk ik terug naar mijn tijd bij de

Sociale Geneeskunde in Maastricht, waar onder jouw supervisie mijn onderzoekambities zijn begonnen en het is een eer dat je vijf jaar later in mijn commissie wilt plaatsnemen. Dear dr. Clare Llewellyn, I admire your research from the moment I started to read about eating behaviors and greatly appreciate that you will be a part of my doctoral committee. Beste prof.dr. Eric Sijbrands, dr. Tanja Vrijkotte en dr. Erica van den Akker, hartelijk dank voor jullie bereidheid om plaats te nemen in de oppositiecommissie.

Dear co-authors, thank you for your wise and helpful contributions to my manuscripts and it has been a pleasure working with all of you! Beste prof.dr. Vincent Jaddoe, hartelijk dank voor je betrokkenheid en de mogelijkheden die je me hebt gegeven om te werken met de cardio-metabole data van Generation R. Beste prof.dr. Manon Hillegers en prof.dr. Frank Verhulst, ik wil jullie bedanken voor jullie interesse in mijn project en supervisie op de achtergrond. Dear prof. Emily Oken, I greatly appreciate the opportunity you gave me to join your amazing Project Viva team, and your great supervision. I had a wonderful time in Boston! Dear prof. Melissa Wake, thank you for your enthusiastic involvement in my PhD project throughout the years and it was a pleasure to work with the PEAS Study. Beste prof.dr. Eric Sijbrands, hartelijk dank voor uw waardevolle bijdrage vanuit een klinisch perspectief.

Beste collega's van de gedragsgroep en daarbuiten, ik ben dankbaar dat ik iedere dag weer kan samenwerken met zoveel talentvolle en ambitieuze onderzoekers. Elize, Rosa, Michiel, Koen, en Clair, ondanks dat het onderwerp van mijn project vaak weinig raakvlakken had met die jullie, voelde het toch altijd als een teamprestatie. We hebben veel met elkaar kunnen delen – binnen en buiten het onderzoek – en hebben mateloos veel plezier gehad. Ik ben dankbaar voor al jullie steun. Nina, Elize, Deborah en Runyu, ik heb geluk gehad met zulke gezellige en behulpzame kamergenoten door de jaren heen. Lisanne, toen ik mijn promotietraject begon nam jij me direct onder je hoede en wat heb ik de eerste jaren veel van je geleerd! Desi and Ylza, thank you for all the laughs! Ryan, Charlotte, Hanan, Carlijn, Claire, Alex, Philip, Lea, Trudy, Lisa, Laura, Laura, Marjolein, Fadilah, Suzanne, Tessa, Cees, Elizabet and many more, thank you for all the great conversations. Lieve Koen, van brainstormen in de trein tot samen een student begeleiden en een manuscript schrijven. Je rol in dit proefschrift is groter geworden dan we allebei hadden kunnen vermoeden! Ik ben dankbaar voor je vriendschap, al je hulp, grenzeloze betrokkenheid, en dat je naast me wil staan als paranimf.

De afgelopen vijf jaar zou ik niet zijn doorgekomen zonder de onvoorwaardelijke steun van lieve vrienden en vriendinnen. Lieve Lauren, ik ben zo ontzettend dankbaar met een fantastische vriendin als jij, we kunnen eindeloos veel met elkaar delen en je staat altijd voor me klaar. Lieve Isabeau, al sinds de derde klas van de middelbare school zijn we onafscheidelijk. Ik ben blij dat jij ook altijd nog aan mijn fysieke gezondheid denkt en je nooit onder stoelen of banken steekt hoe trots je op me bent. Lieve Pamela, Jolijn, Karlien, Sophie, Annick, Danielle, Emma, Eveline en Floor, onze levens zijn in een snel

tempo aan het veranderen maar gelukkig verliezen we elkaar niet uit het oog! Dank jullie wel voor al jullie lieve steun en afleiding wanneer ik het nodig had. Lieve Fieke, Renate, Leon, Valerie, Steven en Pieter, jullie humor en trouwe vriendschap maakt het leven simpelweg leuker en gemakkelijker. Lieve Hanne, wat is het fijn om over onze uiteenlopende onderzoeken te kletsen. Lieve Annemiek, Lieke, Charlotte, Maaïke, Marleen en Rosanne, met jullie uiteenlopende ambities en zoveel creativiteit laten jullie mij niet vergeten ook mijn dromen na te jagen.

Wat ben ik dankbaar voor een schoonfamilie dat voelt als mijn eigen familie. Lieve Luc en Isabelle, jullie interesse in mijn onderzoek en grenzeloze steun betekenen heel veel voor me. De weekenden bij jullie brachten rust in mijn hoofd en hebben ervoor gezorgd dat ik weer fris aan de slag kon gaan. Lieve Vincent en Myrte, dat we zo dicht bij elkaar woonden in Amsterdam zorgde voor eindeloos veel spontane momenten met zijn vieren en het is zo jammer dat daar een einde aan is gekomen. Lieve Nora, je bent prachtig en ik zou willen dat ik jou en je ouders vaker zou kunnen zien.

Lieve mama, samen met papa heb je me het geluk gegeven om in een veilig, warm en hecht gezin op te groeien waarin iedereen een eigen pad heeft kunnen kiezen. Ik bewonder je veerkracht en ben dankbaar voor je onvoorwaardelijke steun en liefde. Lieve Marloes, wat een onbeschrijfelijk geluk heb ik met zo'n goede zus en vriendin tegelijkertijd. Toevalligerwijs -of misschien ook niet toevallig- delen we de passie voor wetenschappelijk onderzoek. Dank je wel voor al je lieve steun en advies als grote zus, vriendin en mede-onderzoeker. Ik ben dankbaar dat je naast me wilt staan als paranimf. Lieve Peter, wat ben ik blij met een broer die dag en nacht voor me klaarstaat met zoveel handigheid en creativiteit. Er gaat tegenwoordig geen dag voorbij dat ik je niet spreek en dat is onbetaalbaar. Dankjewel voor je betrokkenheid bij het ontwerp van dit proefschrift. Lieve Larissa, jouw gezelligheid en nuchtere blik op het leven zijn onmisbaar geworden. Lieve Jette, jij bent het kleine grote geluk dat in mijn leven is gekomen toen ik het het meest nodig had, je bent zo speciaal. Lieve Jeanette, met jouw gedrevenheid en intelligentie zou je wel vijf proefschriften kunnen schrijven, of luchtverkeersleider kunnen worden. Ik ben hoe dan ook een trotse zus en blij dat we eindelijk weer in dezelfde stad zullen wonen.

Lieve Loïc, je hebt me altijd aangemoedigd, me eindeloos geholpen te relativeren en niet te vergeten om ook nog te genieten van het leven. Ik hou van je.

Lieve papa, mijn laatste woorden in dit proefschrift zijn voor jou. De gedachte dat ik je dit resultaat niet meer kan laten zien breekt mijn hart iedere keer weer. Maar ik ben tegelijkertijd ook dankbaar voor alles wat we wel samen hebben meegemaakt, de grenzeloze liefde die je me hebt gegeven en de wetenschap dat je trots op me bent. Ik mis je, en dit proefschrift draag ik aan jou op.

06-11-2018



Erasmus University Rotterdam