

Metabole programmering: het belang van ‘de eerste 1000 dagen’ voor de latere gezondheid van het kind

B. Schouten · N. van Winden

Published online: 14 July 2016
© Bohn Stafleu van Loghum 2016

Samenvatting Wetenschappelijk onderzoek laat zien dat omstandigheden rondom de conceptie, zwangerschap en de eerste levensjaren van invloed kunnen zijn op de gezondheid op korte en lange termijn. Metabole programmering is beschreven als een van de processen die hieraan ten grondslag zou kunnen liggen. Dit heeft geleid tot de hypothese dat de periode van conceptie tot ongeveer het tweede levensjaar een kritieke periode is, die mede bepaalt of een kind gezond oud zal worden. Deze cruciale periode van 1000 dagen kan worden gezien als een *window of opportunity* voor preventie en gezondheidsbevordering, met een blijvende positieve invloed op de latere gezondheid. In dit referaat worden onderzoeken besproken waaruit het belang van het proces van metabole programmering blijkt. Dit proces start mogelijk al tijdens de conceptie en wellicht zelfs eerder.

Trefwoorden metabole programmering · vroege voeding · gezondheid · 1000 dagen · conceptie

Inleiding

In de eerste levensjaren maakt een kind een enorme groei en ontwikkeling door (fig. 1; [1]). Een baby verdubbelt in de eerste drie jaar in lengte en het lichaamsgewicht neemt met een factor 5 toe. De hersenen groeien met gemiddeld 1 gram per dag en het hersengewicht neemt in die periode met een factor 3 toe. Op 3-jarige leeftijd is 80 % van de volwassen hersenmassa bereikt. In de periode voor de geboorte

worden alle organen en systemen al aangelegd, zoals het maag-darmkanaal, de hersenen en het immuunsysteem. Vooral deze systemen rijpen en ontwikkelen zich grotendeels verder in de eerste jaren na de geboorte. Omstandigheden tijdens de conceptie, zwangerschap en eerste levensjaren kunnen van invloed zijn op de gezondheid van een kind op latere leeftijd. Deze hypothese wordt ondersteund door de onderzoeken die in dit referaat worden besproken. Hoewel er meer omstandigheden van invloed kunnen zijn, ligt de nadruk in dit referaat (vanwege de expertise van de auteurs) op de invloed van voeding.

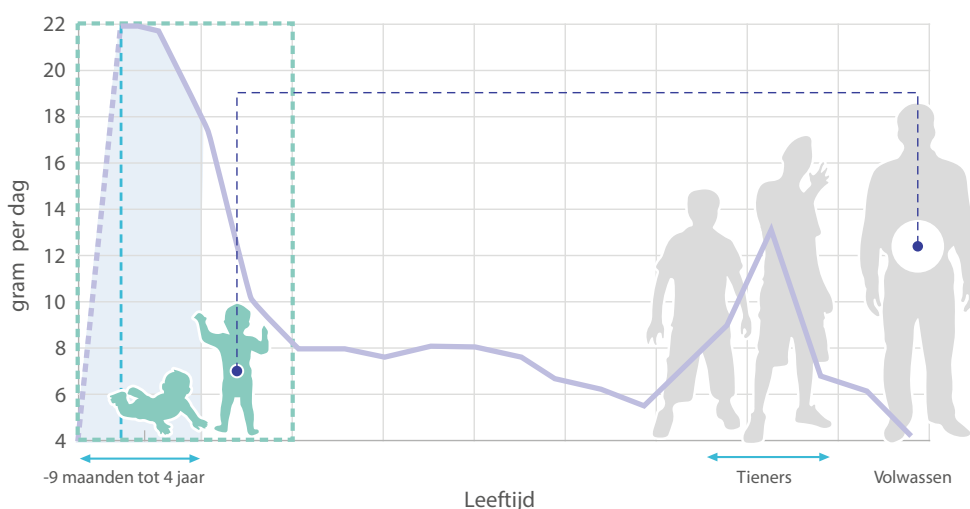
De Barker-hypothese

Dat er een statistisch verband is tussen omstandigheden in de baarmoeder en de gezondheid van een kind op latere leeftijd is al in de jaren tachtig van de vorige eeuw ontdekt door prof. David Barker, arts en epidemioloog van de Universiteit van Southampton. Dit werd bekend als de Barker-hypothese [2]. Inmiddels is dit concept breed aanvaard en noemt men het *metabolic programming* (metabole programmering). (Inter)nationaal onderzoek ondersteunt de hypothese dat goede voeding op jonge leeftijd, mogelijk dankzij een proces van metabole programmering, de gezondheid van het kind kan verbeteren, ook op lange termijn [3]. Een belangrijke epidemiologische studie waarin de impact van (gebrek aan) vroege voeding – in dit geval nutriëntdeficiëntie – werd geïllustreerd, is de *Dutch Famine Birth Cohort Study*, ook wel bekend als het Hongerwinteronderzoek [4]. Uit dit Nederlandse onderzoek naar de effecten van de Hongerwinter (1944–1945) blijkt dat ondervoeding van de moeder tijdens de zwangerschap samenhangt met latere chronische ziekten bij haar kind (tab. 1). De periode van zwangerschap tijdens de hongerwinter bleek samen te hangen met het later ontwikkelen van be-

B. Schouten (✉)
Nutricia Research, Utrecht, Nederland
e-mail: bastiaan.schouten@danone.com

N. van Winden
Nutricia Early Life Nutrition, Zoetermeer, Nederland

Figuur 1 In de eerste 1000 dagen van het leven is de groeisnelheid veel hoger dan gedurende de rest van het leven.



Tabel 1 Effecten op latere leeftijd na blootstelling in utero aan ondervoeding in de hongervinter 1944–1945 in Nederland [5].

1e trimester	2e trimester	3e trimester
glucose-intolerantie	glucose-intolerantie	glucose-intolerantie
ongunstig lipidenprofiel	macro-albuminurie	
obesitas	obstructieve longziekten	
stressgevoeligheid		
coronaire hartziekten		
borstkanker		

paalde ziekten. Heeft de hongervinter plaatsgevonden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, dan blijkt vooral de kans op hart- en vaatziekten en obesitas groter, terwijl het extreme voedingstekort tijdens het derde trimester vooral een hoger risico liet zien op het ontwikkelen van diabetes. Dit mogelijke effect van extreme honger tijdens de zwangerschap werd bevestigd in recent onderzoek bij het nageslacht van moeders die in 1932–1933 honger leden in de Oekraïne [5]. Bij ernstige honger van de moeder tijdens het eerste trimester bleek de kans op diabetes type 2 bij het kind op de leeftijd van 40 jaar of ouder 26% groter. Bij extreme honger was de kans zelfs 47% groter. Dit laat zien dat ondervoeding in de baarmoeder blijvende sporen achter kan laten.

DNA-methylering

Volgens Gibney en Nolan zou het proces van metabole programmering verklaard kunnen worden door de zogenaamde epigenetica. Bij epigenetica gaat het niet om veranderingen van de genetische code van het DNA. Het gaat om omstandigheden die leiden tot een andere moleculaire afstelling, die op zijn beurt van invloed is op de expressie van de genen [6]. Een proces dat daarbij een rol speelt, is DNA-methylering. Bij DNA-methylering wordt het molecuul methyl aan het DNA gekoppeld, waardoor de structuur van het DNA verandert. Het methyl fungeert als ‘aan’- of ‘uit’knop

voor het gen, een knop die bepaalt of een gen afleesbaar is tijdens transcriptie [7–10]. Diverse nutriënten, zoals foliumzuur en andere B-vitamines, kunnen een rol spelen bij DNA-methylering [7–10]. Verschillende onderzoeken laten zien dat de kwaliteit van de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap en/of via de voeding van de baby in de eerste periode na de geboorte invloed zou kunnen hebben op de methyleeringsprocessen. Dit is een van de mogelijke verklaringen voor het proces van metabole programmering.

Recent onderzoek richtte zich op het aantonen van genetische veranderingen bij kinderen die in de hongervinter zijn verwekt [11]. Men ontdekte dat de mate van methylering van een bepaald gen afwijkt bij mensen die in de hongervinter zijn verwekt in vergelijking met hun broers en zussen die buiten de hongervinter zijn verwekt. Zo heeft bijvoorbeeld iemand die tijdens de hongervinter verwekt is, minder methylgroepen op het IGF-2-gen, dat een rol speelt tijdens de groei.

Window of opportunity. Gezien de snelle ontwikkeling en de aanwijzingen dat veranderingen in het lichaam van belang kunnen zijn voor de latere gezondheid, worden de eerste 1000 dagen van het leven gezien als een kritieke periode. Een periode waarin genen extra gevoelig zijn voor invloeden van buitenaf. Bij metabole programmering wordt ervan uitgegaan dat de eigenschappen van de stofwisseling en andere lichaamsfuncties van het kind voor de rest van het leven worden vastgelegd. Juist in dit cruciale *window of opportunity* speelt een adequate voeding een belangrijke rol voor een gezonde ontwikkeling.

Een voorbeeld: de honingbij. Een eenvoudig maar duidelijk voorbeeld van metabole programmering is de impact van voeding op de ontwikkeling van de honingbij. Alle vrouwelijke larven van een bijenvolk zijn genetisch identiek. Afhankelijk van de duur van een specifieke voeding ontwikkelt een larve zich tot gewone werkbij die tot 6 weken leeft, of tot een veel gro-

tere koningin die wel 4 jaar kan worden en hele andere fysieke eigenschappen heeft. De voeding die zorgt dat een bijenlarve een koningin wordt is *royal jelly*, die rijk is aan het eiwit royalactine. Dit voorbeeld uit het dierenrijk laat zien hoe bepalend voeding kan zijn in de vroege ontwikkeling, en ondanks identieke genen zelfs tot een ander fenotype/uiterlijk kan leiden.

Vroege voeding en latere gezondheid

Naast de Hongerwinterstudie laat ook de *Southampton women's survey* onder 12.583 vrouwen zien dat de voeding vroeg in het leven invloed zou kunnen hebben op de gezondheid op de lange termijn [12]. In deze studie is een verband aangetoond tussen een hoge koolhydraatname tijdens de vroege zwangerschap en een snelle groei van vetweefsel na de geboorte. Onafhankelijk van het geboortegewicht was hierdoor het risico op overgewicht en metabole afwijkingen later in het leven verhoogd. Een ander voorbeeld van de invloed van voeding komt uit de Rotterdamse *Generation R* studie, een cohortstudie onder 10.000 kinderen geboren in de periode 2002–2006. In deze studie blijkt een ongewenst verhoogde omega 6- en omega 3-verhouding in de voeding van de moeder samen te hangen met een hogere bloeddruk in de kindertijd [13]. In Ierland is de *ROLO*-studie uitgevoerd, waarbij het effect van een voeding met een lage glykemische index is onderzocht bij 800 zwangere vrouwen. Deze voeding ging gepaard met een lagere (betere) gewichtstoename tijdens de zwangerschap en een verbeterde insulinegevoeligheid [14]. Er werd daarbij geen effect gevonden op het aantal kinderen met een hoog geboortegewicht. Nog een andere studie op dit gebied is de *Amsterdam Born Children and their Development* (ABCD), een Amsterdams cohortonderzoek naar de gezondheid van 8000 kinderen (vanaf de zwangerschap in 2003–2004) van verschillende etnische afkomst. Hrudey et al. lieten zien dat kinderen van moeders met een gezond gewicht en een goede vitamine D-status tijdens de (pre)zwangerschap op 5-jarige leeftijd minder lichaamsvet hebben [15].

Conclusie

Genoemde onderzoeksresultaten ondersteunen de hypothese dat het prille leven rondom de geboorte een kritieke periode is, waarin de genen extra gevoelig zijn voor invloeden van buitenaf. Inadequate omstandigheden, zoals een slechte voeding, zouden een blijvend effect kunnen hebben op de ontwikkeling van een kind. Vroege voeding kan al op jonge leeftijd van invloed zijn op bijvoorbeeld de latere bloeddruk, het lichaamsvet, serumglucose en serumcholesterol en daarmee geassocieerd zijn met de latere gezondheid. Dat betekent dat goede omstandigheden – zoals de juiste voeding – vroeg in het leven de kans zouden kunnen verkleinen op overgewicht, diabetes en hart-

en vaatziekten later in het leven. Een goede voeding voor, tijdens en na de zwangerschap zou kunnen bijdragen aan gezondheidswinst voor het individu en de volksgezondheid. Daarom pleiten wij voor voorlichting over het belang van een gezonde leefstijl, waaronder een adequate voeding tijdens de eerste 1000 dagen. Niet alleen aan aanstaande ouders, maar liefst ook al aan pubers. Want je kunt hier niet vroeg genoeg mee beginnen.

Belangenverstrengeling Beide auteurs, B. Schouten en N. van Winden, zijn werkzaam bij Nutricia.

Literatuur

1. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76–85.
2. Wit J. Implicaties van de Barker hypothese voor de medicus practicus. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144:2491–5.
3. Hanley B, Dijane J, Fewtrell M, et al. A review of metabolic programming, imprinting and epigenetics. *Br J Nutr.* 2010;104:S1–25.
4. Roseboom T, Rooij S de, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006;82:485–91.
5. Lumey L, Khalangot MD, Vaiserman AM. Association between type 2 diabetes and prenatal exposure to the Ukraine famine of 1932–33: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(10):787–94.
6. Gibney E, Nolan C. Epigenetics and gene expression. *Heredit (Edinb).* 2010;105(1):4–13. doi:10.1038/hdy.2010.54.
7. Qiu J. Epigenetics: Unfinished symphony. *Nature.* 2006;441(7090):143–5.
8. Hochberg ZE, Feil R, Constancia M, et al. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocr Rev.* 2010;32(2):159–224.
9. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, et al. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev.* 2011;24(2):198–205. doi:10.1017/s0954422411000102.
10. Waterland R. *Nutritional Epigenetics present knowledge in nutrition.* New York: Wiley-Blackwell; 2012., pag. 14–26.
11. Tobi EW, Slagboom PE, Dongen J van, et al. Prenatal famine and genetic variation are independently and additively associated with DNA methylation at regulatory loci within IGF2/H19. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e37933.
12. Godfrey K, Inskip HM, Hanson MA. The long-term effects of prenatal development on growth and metabolism. *Semin Reprod Med.* 2011;29(3):257–65.
13. Heppel D, Dam RM van, Willemsen SP, et al. Maternal milk consumption, fetal growth, and the risks of neonatal complications: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:501–9.
14. Walsh J, McGowan CA, Mahony R, et al. Low glycaemic index diet in pregnancy to prevent macrosomia (ROLO study): randomized control trial. *Br Med J.* 2012;345:e5605.
15. Hrudey EJ, Reynolds RM, Oostvogels AJ, et al. The association between maternal 25-Hydroxyvitamin D concentration during gestation and early childhood cardio-metabolic outcomes: is there interaction with pre-pregnancy BMI? *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0133313.

B. Schouten, Scientific program leader immunity

N. van Winden, Nutritionist medical affairs

