

Voeding in het vroege leven en gastro-intestinale en allergische uitkomsten: de Generation R-studie

Early life nutrition and gastrointestinal and allergic outcomes: the Generation R study

Auteur: J.C. Kiefte-de Jong

Trefwoorden: allergie, astma, coeliakie, functionele obstipatie, Generation R, kindervoeding

Keywords: allergy, asthma, celiac disease, functional constipation, Generation R, infant nutrition

Samenvatting

Op 12 september 2012 promoveerde Jessica Kiefte-de Jong aan de Erasmus Universiteit op het proefschrift getiteld *Early life nutrition and gastrointestinal and allergic outcomes: the Generation R study*. Haar promotor was prof. dr. H.A. Moll. In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen van haar proefschrift met betrekking tot allergieën en astma weergegeven. (*Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:81-83*)

Summary

On 12 September 2012 Jessica Kiefte-de Jong defended her PhD thesis, entitled *Early life nutrition and gastrointestinal and allergic outcomes*. Her promotor was prof. dr. H.A. Moll. This article describes the most important findings of her thesis regarding allergic disease and asthma.

Inleiding

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift is onderdeel van het Generation R-onderzoek, een multi-etnisch prospectief bevolkingsonderzoek naar de groei, ontwikkeling en gezondheid van kinderen in Rotterdam. Specifiek richtte dit proefschrift zich op de periode van de vroege zwangerschap tot en met de voorschoolse leeftijd.

Belangrijke vraagstellingen van het proefschrift waren:

- Wat zijn de consequenties van coeliakieantistoffen tijdens de zwangerschap?
- Wat is de rol van de introductie van (allergene) bijvoeding bij functionele obstipatie bij kinderen?
- Wat is de rol van foliumzuur en vitamine B₁₂ tijdens de zwangerschap en het ontwikkelen van astma-achtige klachten en atopische dermatitis bij kinderen?

Auteur: mw. dr. J.C. Kiefte-de Jong, diëtist en gezondheidswetenschapper, Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE Rotterdam; e-mail: j.c.kiefte-dejong@erasmusmc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: het algemeen design van de *Generation R Study* is mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van het Erasmus MC en de Erasmus Universiteit Rotterdam, Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), Nederlandse Organisatie voor Zorgonderzoek (ZonMw), het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en het Ministerie van Jeugd en Gezin. De specifieke studies beschreven in dit proefschrift zijn ondersteund door een 'unrestricted financial grant' van Europe Container Terminals (ECT). Sponsors hadden geen rol in de opzet van het onderzoek, gegevensverzameling en analyse, besluit tot publicatie, of het schrijven van de manuscripten.

- Wat is de rol van de introductie van (allergene) bijvoeding bij astma-achtige klachten en atopische dermatitis bij kinderen?

Consequenties van intermediaire titers van coeliakieantistoffen

Coeliakie wordt gekenmerkt door een auto-immuunrespons op de intestinale mucosa veroorzaakt door gluten. Autoantilichamen, zoals die tegen tissue transglutaminase (anti-tTG) worden vaak gebruikt als initiële screening voor coeliakie waarin een anti-tTG-titer van 5-8 U/ml (afhankelijk van de commerciële kit) wordt gebruikt als afkappunt om patiënten (zowel symptomatisch als asymptomatisch) te onderscheiden van gezonde mensen. In deze studie werd de relatie tussen verschillende anti-tTG-titers van de moeder tijdens de zwangerschap en foetale groei onderzocht. Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen positieve anti-tTG-titers (> 6 U/ml, klinisch afkappunt conform ELiA Celikey IgA, Phadia Immunocap 250) en intermediaire anti-tTG-titers (0,8-6 U/ml, hoog-normaalwaarden conform het 95e percentiel van de populatie). Zowel moeders met intermediaire als positieve anti-tTG-titers kregen kinderen met een lager geboortegewicht vergeleken met moeders met negatieve anti-tTG-titers (verschil in geboortegewicht: 53 respectievelijk 159 gram, $p < 0,05$). Conclusie: zelfs intermediaire anti-tTG-titers lijken fysiologische gevolgen te kunnen hebben tijdens de zwangerschap. Mogelijk reflecteert het hebben van intermediaire anti-tTG-titers een subklinische toestand van coeliakie wat weerspiegeld wordt door de geboorte van een kind met een lager geboortegewicht dan verwacht.

Introductie van voedselallergenen in het eerste levensjaar en functionele obstipatie

Functionele obstipatie is een van de meest voorkomende gastro-intestinale symptomen bij jonge kinderen. Studies suggereren dat voedselovergevoeligheid mogelijk een rol speelt bij functionele obstipatie. Ook het overgaan van borst- naar flesvoeding wordt wel eens als potentiële oorzaak genoemd, maar de rol van bijvoeding is niet eerder bekeken. Daarom werd in deze studie de relatie onderzocht tussen de leeftijd van introductie van belangrijke voedselallergenen (kippenei, koemelk, soja, pinda's, noten en gluten) in het eerste levensjaar en functionele obstipatie tijdens de peuterleeftijd. Zo werd vastgesteld dat kinderen die

vóór of op de leeftijd van 6 maanden voor het eerst gluten geïntroduceerd kregen, vaker last hadden van functionele obstipatie op de peuterleeftijd (OR 1,35, $p < 0,05$). Er werd geen relatie gevonden tussen het introduceren van andere voedselallergenen en functionele obstipatie. Conclusie: vroege introductie van gluten in het eerste levensjaar vormt mogelijk een trigger voor functionele obstipatie bij kinderen. Mogelijk is dit te verklaren door het spectrum van coeliakie of door specifieke effecten van gluten op de darmflora wat verder onderzoek vereist.

Foliumzuur en vitamine B₁₂ tijdens de zwangerschap en astma-achtige klachten en atopische dermatitis

Steeds meer studies suggereren dat foliumzuur tijdens de zwangerschap mogelijk het risico op het ontwikkelen van allergische aandoeningen kan verhogen. Een van de hypothesen die hieraan ten grondslag liggen, is gerelateerd aan epigenetische mechanismen. Zo kan foliumzuur, samen met vitamine B₁₂, methylgroepen doneren voor onder andere het methyleren van DNA. In deze studie is daarom de relatie tussen foliumzuur en vitamine B₁₂-waarden tijdens de zwangerschap, en het ontwikkelen van astma-achtige klachten en atopische dermatitis bij het kind onderzocht. Zo bleek dat maternale foliumzuurwaarden van minstens 16,2 nmol/l en vitamine B₁₂-waarden van minstens 178 pmol/l gerelateerd waren aan een hoger risico op atopische dermatitis bij kinderen (OR 1,18 respectievelijk 1,13, $p < 0,05$). Er werd geen relatie gevonden met astma-achtige klachten bij kinderen. Conclusie: deze resultaten suggereren dat hoge foliumzuur- en vitamine B₁₂-waarden tijdens de zwangerschap het risico op atopische dermatitis bij de kinderen zouden kunnen verhogen. Deze resultaten kunnen mogelijk consequenties hebben voor de evaluatie van programma's op het gebied van verplichte verrijking van voedingsmiddelen.

Introductie van voedselallergenen en astma-achtige klachten en atopische dermatitis

Op dit moment is er discussie wanneer bijvoeding voor het eerst geïntroduceerd dient te worden met het oog op de preventie van allergische aandoeningen. Zo suggereren sommige studies dat er mogelijk een 'window of opportunity' bestaat tussen drie en zes maanden waarin het introduceren van bijvoeding

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Omdat zowel intermediaire als positieve anti-tTG-titers tijdens de zwangerschap verminderde foetale groei tot gevolg kunnen hebben, is meer alertheid vereist voor subklinische coeliakie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
2. Met uitzondering van gluten en vis, geven deze resultaten geen bewijs om introductie van allergene voedingsmiddelen uit te stellen tot na 6 maanden ter preventie van astma-achtige klachten, atopisch eczeem en functionele obstipatie.
3. Hoge foliumzuur en vitamine B₁₂-waarden tijdens de zwangerschap verhogen mogelijk het risico op atopische dermatitis bij het kind. Verder onderzoek naar potentieel nadelige effecten van foliumzuur en vitamine B₁₂ en de optimale dosis tijdens de zwangerschap is nodig.

zou kunnen beschermen tegen allergie.

In deze studie werd onderzocht of de leeftijd waarop allergene voedingsmiddelen zoals koemelk, kippenei, pinda's, noten, soja, en gluten in het eerste levensjaar geïntroduceerd waren, gerelateerd was aan het ontwikkelen van atopische dermatitis en astma-achtige klachten tot en met de leeftijd van 4 jaar.

Zo werd aangetoond dat het ontwikkelen van astma-achtige klachten of atopische dermatitis niet significant verschilde tussen kinderen die vóór of na 6 maanden voor het eerst allergene bijvoeding geïntroduceerd kregen. Ook verschilde dit verband niet tussen kinderen met en zonder een geschiedenis van koemelkallergie of een positieve familieanamnese voor allergie. Conclusie: deze resultaten bieden geen steun aan de aanbeveling om de introductie van allergene voedingsmiddelen uit te stellen ter preventie van allergische aandoeningen op de kinderleeftijd.

Vis en astma-achtige klachten

Uit onderzoek blijkt dat visvetzuren anti-inflammatoire eigenschappen hebben die mogelijk gunstig kunnen zijn in de preventie van astma. Omdat vis ook wordt beschouwd als een hoogallergeen voedingsmiddel, is er in deze studie gekeken naar de relatie tussen zowel de leeftijd waarop vis is geïntroduceerd en de hoeveelheid visconsumptie op peuterleeftijd enerzijds en het hebben van astma-achtige klachten anderzijds. Zo bleek dat introductie tussen de 6 en 12 maanden gerelateerd was aan een lagere prevalentie van astma-achtige klachten (OR 0,64, $p < 0,05$), terwijl geen introductie van vis in het eerste levensjaar of introductie van vis tussen de leeftijd van 0 en 6 maanden gerelateerd was aan een hogere prevalen-

tie van astma-achtige klachten (OR 1,57 respectievelijk 1,53, $p < 0,05$). De hoeveelheid visconsumptie van het kind verschilde niet tussen kinderen met en zonder astma-achtige klachten. Conclusie: potentieel beschermende of schadelijke effecten van componenten in vis hangen mogelijk af van de blootstellingperiode in het eerste levensjaar.

Referenties

1. Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VW, Uitterlinden AG, et al. Levels of antibodies against tissue transglutaminase during pregnancy are associated with reduced fetal weight and birth weight. *Gastroenterology* 2013;144:726-735.e2.
2. Kiefte-de Jong JC, Escher JC, Arends LR, et al. Infant nutritional factors and functional constipation in childhood: the Generation R study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:940-5.
3. Kiefte-de Jong JC, Timmermans S, Jaddoe VW, et al. High circulating folate and vitamin B-12 concentrations in women during pregnancy are associated with increased prevalence of atopic dermatitis in their offspring. *J Nutr* 2012;142:731-8.
4. Tromp II, Kiefte-de Jong JC, Lebon A, et al. The introduction of allergenic foods and the development of reported wheezing and atopic dermatitis in childhood: the Generation R study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:933-8.
5. Kiefte-de Jong JC, Vries JH de, Franco OH, et al. Fish consumption in infancy and asthma-like symptoms at pre-school age. *Pediatrics* 2012;130:1-9.

Ontvangen 25 oktober 2012, geaccepteerd 18 december 2012

De volledige inhoud van het proefschrift met overige onderzoeksresultaten is te vinden op de website van de Erasmus Universiteit RePub: <http://repub.eur.nl/res/pub/37194>.