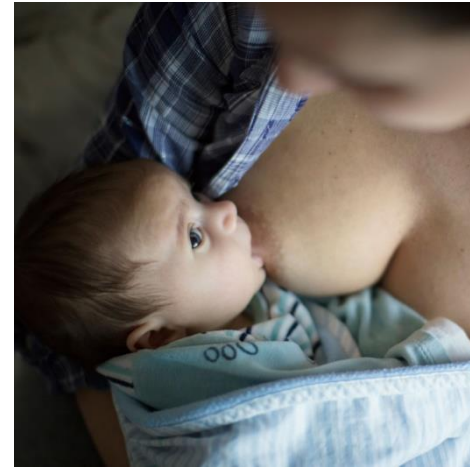


KOALA onderzoek

Carel Thijs, vakgroep Epidemiologie, UM, 24 september 2019



Verklaring van geen belangenverstrengeling

- het KOALA-onderzoek werd medegefinancierd door o.a. Triodos Fonds en Friesland-Campina in precompetitief verband. De medefinanciers hebben geen invloed gehad op ontwerp, uitvoering, analyse en publicatie van de resultaten
- dr Carel Thijs heeft geen persoonlijke financiële belangen bij de onderzoeksresultaten, en heeft geen vergoedingen ontvangen van de industrie

Overzicht

- van onderzoek naar adviezen – rol van 'bewijs'
 - breast is best
 - de eerste 1000 dagen
 - nieuwe vormen van bewijs
- voorbeeld uit het KOALA-onderzoek
 - borstvoeding, vis, visvetzuren – atopie en astma
- discussie: gepersonaliseerde of universele preventie?

Breast is best

waarom? soorten 'bewijs'

Breast is best

waarom? soorten evidence

1. mechanismen: stofjes, werking, functie
2. onderzoek naar grootte van effecten in de praktijk

RCT's

observationeel onderzoek

3. in het DNA-tijdperk:

Mendelian randomisatie studies

Gen/omgevings, gen/voedings-interacties

Epigenetica

Breast is best

noodzaak voor sterk 'bewijs' voor adviezen

voorbeeld:

minimaal 4 (liefst 6) maanden **exclusief** borstvoeden

- 6 mnd in ontwikkelingslanden (vervuild drinkwater)
- voorkomen allergie (koemelk, soja, pinda)
- één kleine RCT jaren '90 (17j follow-up!)
- onderzoek naar tolerantieontwikkeling
- observationeel onderzoek: uitstel niet beter
- nieuwe trials vanaf 2010 (koemelk, pinda, tarwe):
vroeg intro niet beter noch slechter → advies
afgezwakt

Breast is best

Complementary Feeding: ESPGHAN Position Paper 2017

Exclusive **or full breast-feeding** should be promoted for at least 4 months, ..

and exclusive **or predominant** breast-feeding for approximately 6 months.

Complementary foods should not be introduced before 4 months but should **not be delayed beyond 6 months**.

Fewtrell 2017

Gezondheidseffecten borstvoeding

sterkte van bewijs (systematische reviews)

	kind		moeder
overtuigend	maagdarminfecties middenoorontsteking	obesitas bloeddruk	reumatoïde artritis
waarschijnlijk	eczeem wheeze astma	motorische cognitieve ontwikkeling	
mogelijk	luchtweginfecties allergie Crohn	diabetes type II leukemie	premenopausale borstkanker ovariumkanker
onvoldoende	urine­weginfecties wiegendood colitis ulcerosa	lymfoom	postmenopausale borstkanker osteoporose heupfractuur gewichtstoename

De eerste 1000 dagen – van onderzoek naar adviezen

Gezondheidsraad: 'bewijs'

- gezondheidsuitkomsten bij moeder en kind
 - meerdere RCT's en/of cohortonderzoek met grote aantallen
- veiligheid
 - voorzorgsprincipe (precautionary principle)

De eerste 1000 dagen – van onderzoek naar adviezen

Gezondheidsraad:

- voeding zwangere (2019-2020)
- voeding kind en borstvoedende moeder (2020-2021)

stappen naar advies:

- eerst feiten (literatuuroverzicht, weging van 'bewijs')
- commentaarronde
- daarna adviezen
- eindrapport (advies aan minister)
- Voedingscentrum implementeert

Soorten bewijs

experimenteel (RCT's)

- voordeel: andere invloeden uitgesloten
- nadelen: niet alles te randomiseren; korte termijn; geselecteerde (hoogrisico) groepen

observationeel onderzoek

- nadeel: bias, confounding
- voordele: lange termijneffecten; 'real life'; meer representatieve groepen

Soorten bewijs

aanvullend bewijs

- Mendelian randomisation (genetische varianten)
- gen-voedingsinteractie
- epigenetisch bewijs
- mediatie-analyse

KOALA Birth Cohort Study

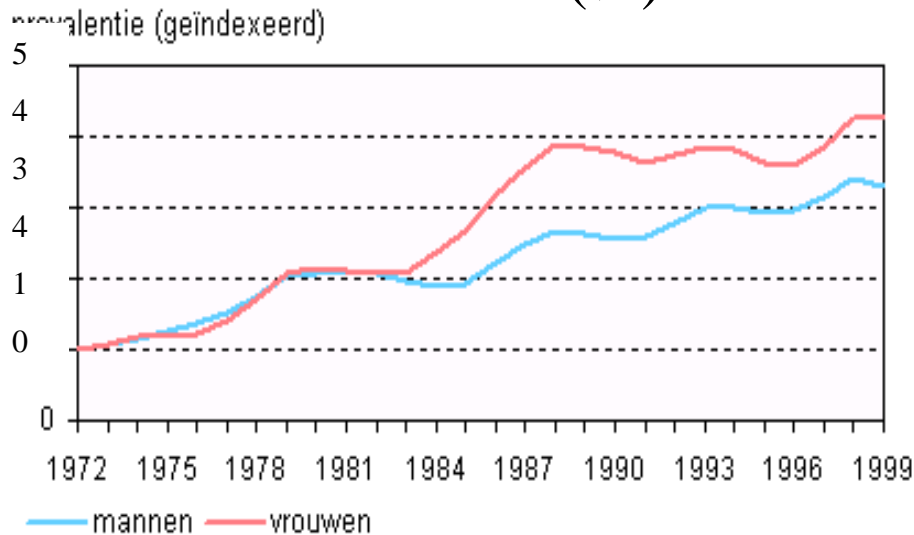


pregnancy cohort (n=2834) 2001-2003
enriched with 'alternative' lifestyles

- conventional group (n=2443)
 - general population via obstetric practices
- alternative group (n=491)
 - via anthroposophic practices, Steiner schools,
organic food shops and magazines

Toename 1970-2000

Eczema (%)



Asthma (%)

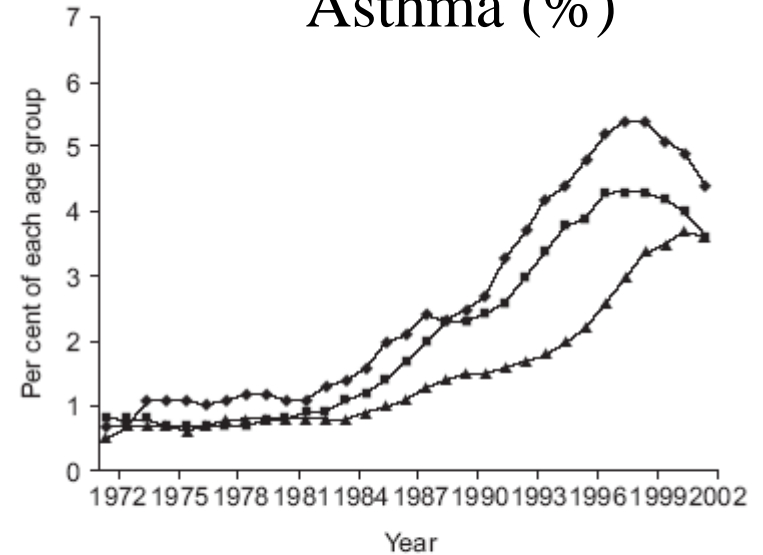
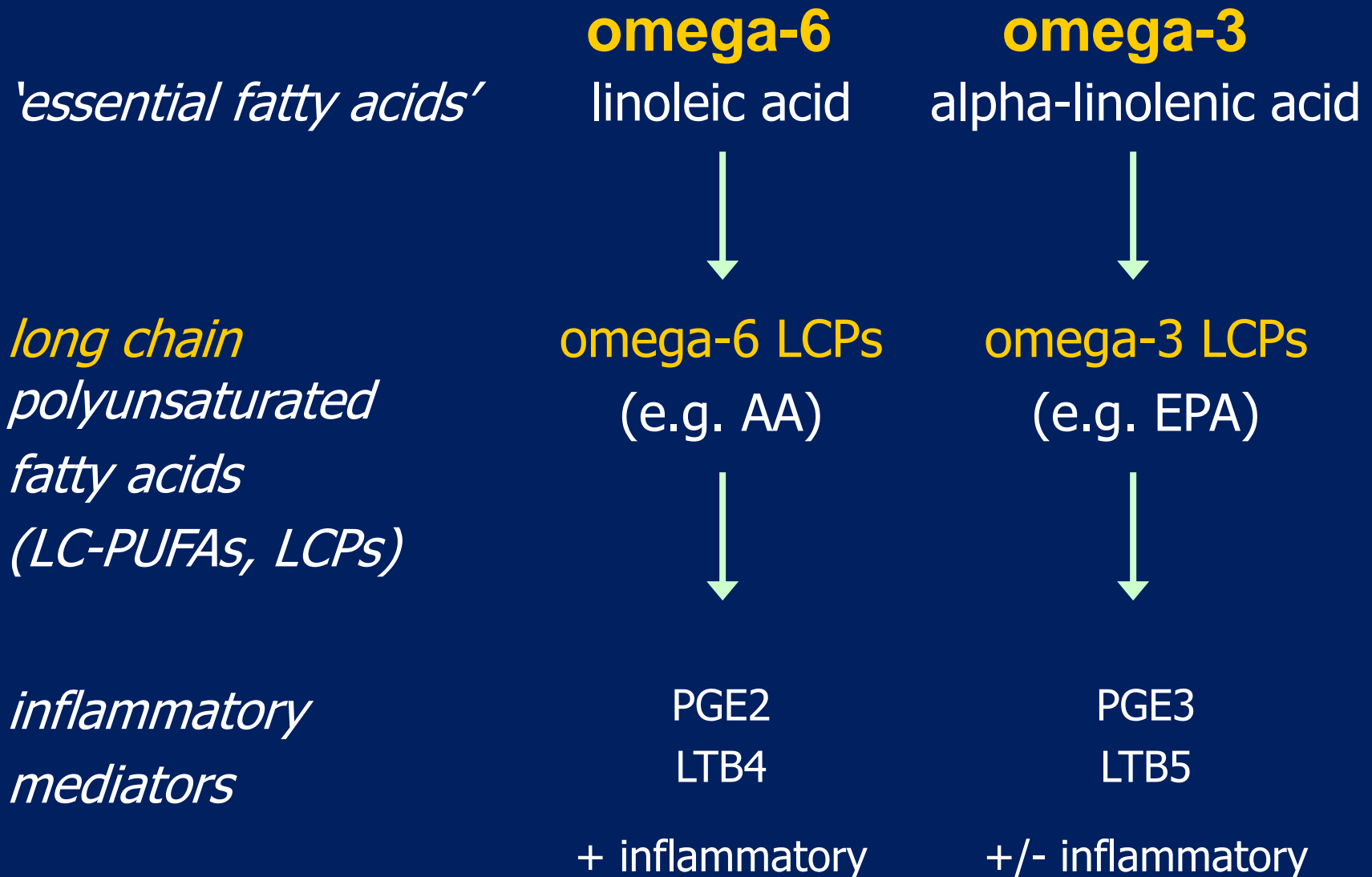


FIGURE 1. Asthma prevalence during 1972–2002 (3-yr progressive mean) for subjects aged <45 yrs. ◆: aged 0–14 yrs; ■: aged 15–24 yrs; ▲: aged 25–44 yrs. Standardised for the population of the Netherlands in 1990 [17, 18].

Vetzuren als precursors



Vetzuren – atopie: n-6/n-3 hypothese

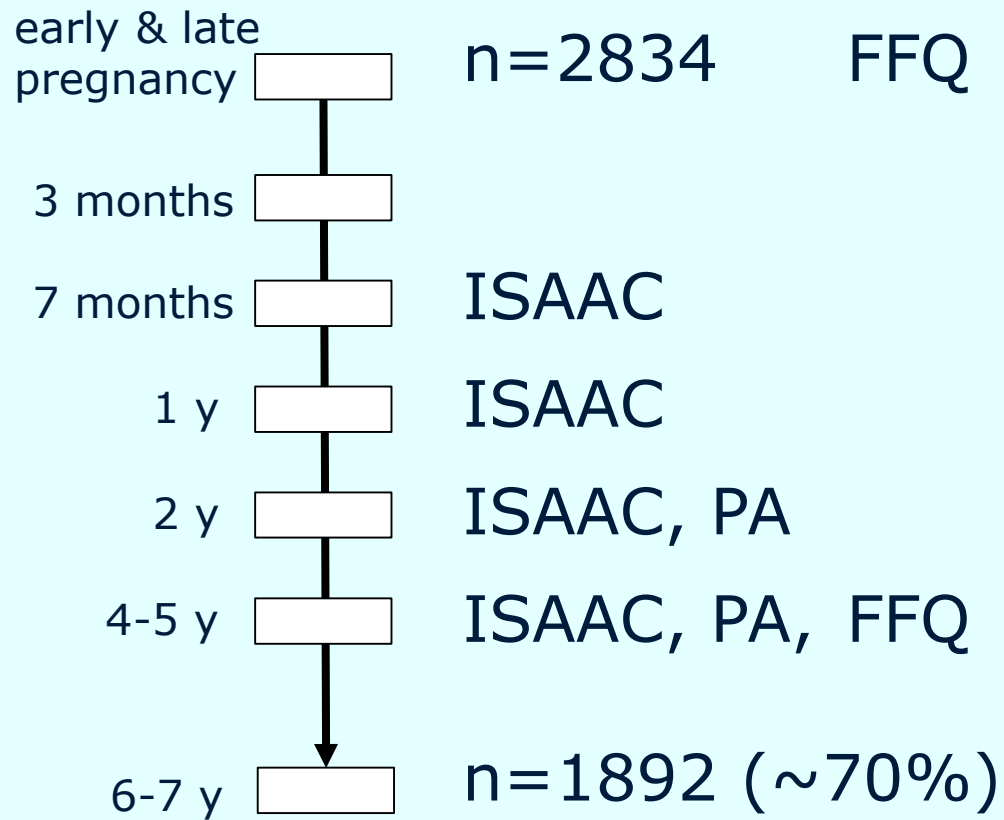
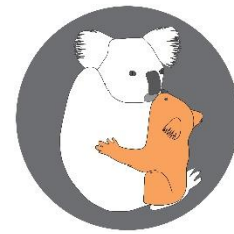
1970-2000

- toename in n-6 PUFA
(e.g. margarine, spijsolie)
- afname in n-3 PUFA
(groen groenten, vette vis)
- balans tussen n-6 en n-3

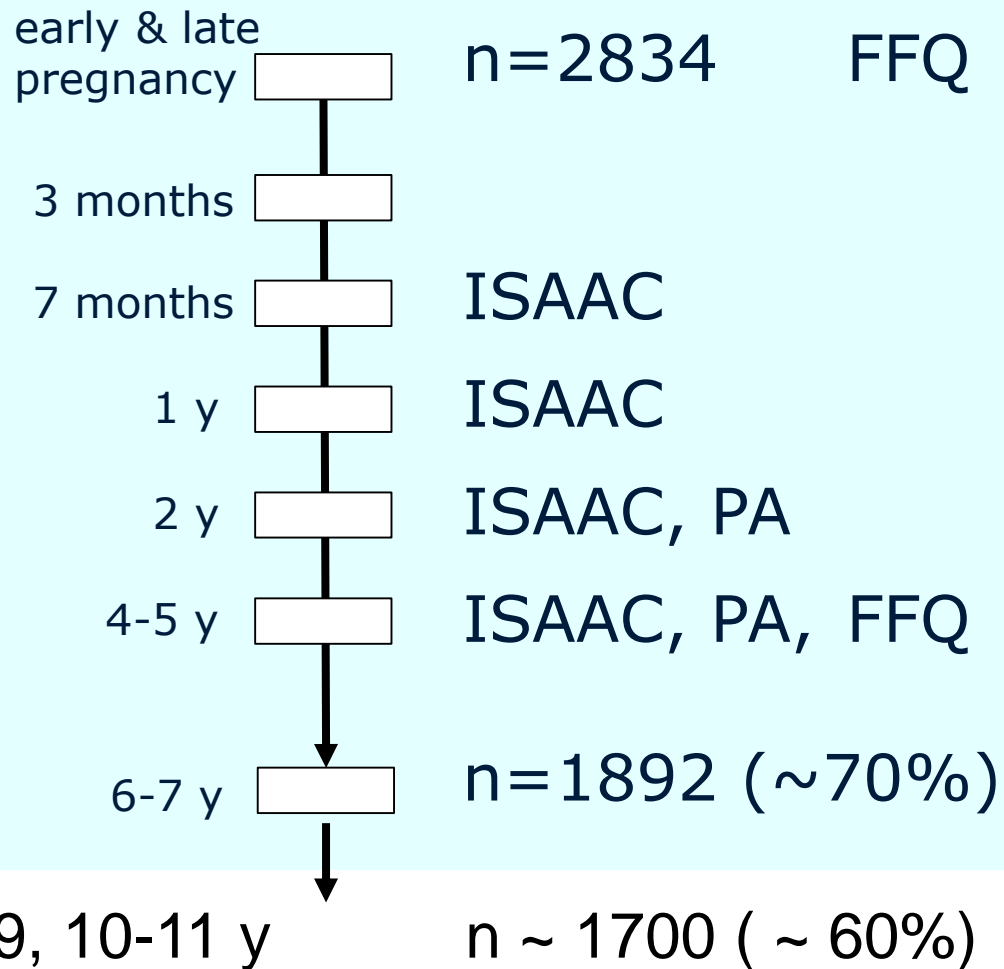
(Black & Sharpe, 1997)



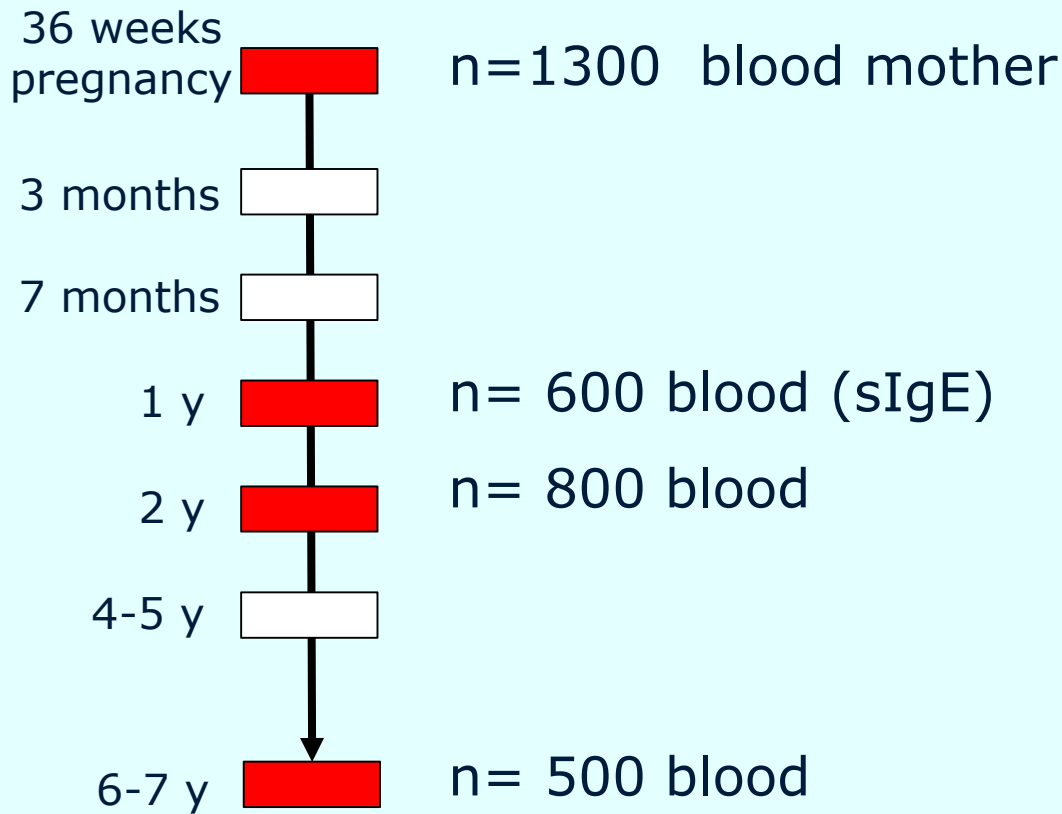
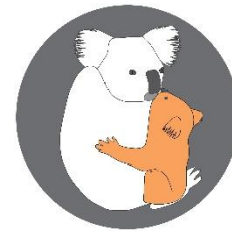
Methods – questionnaires



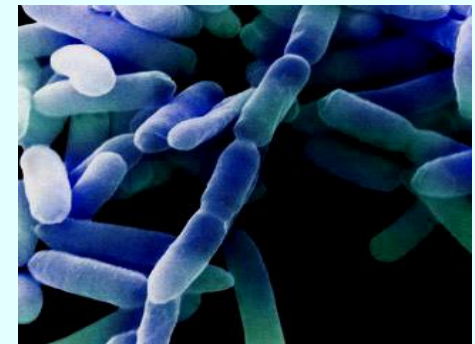
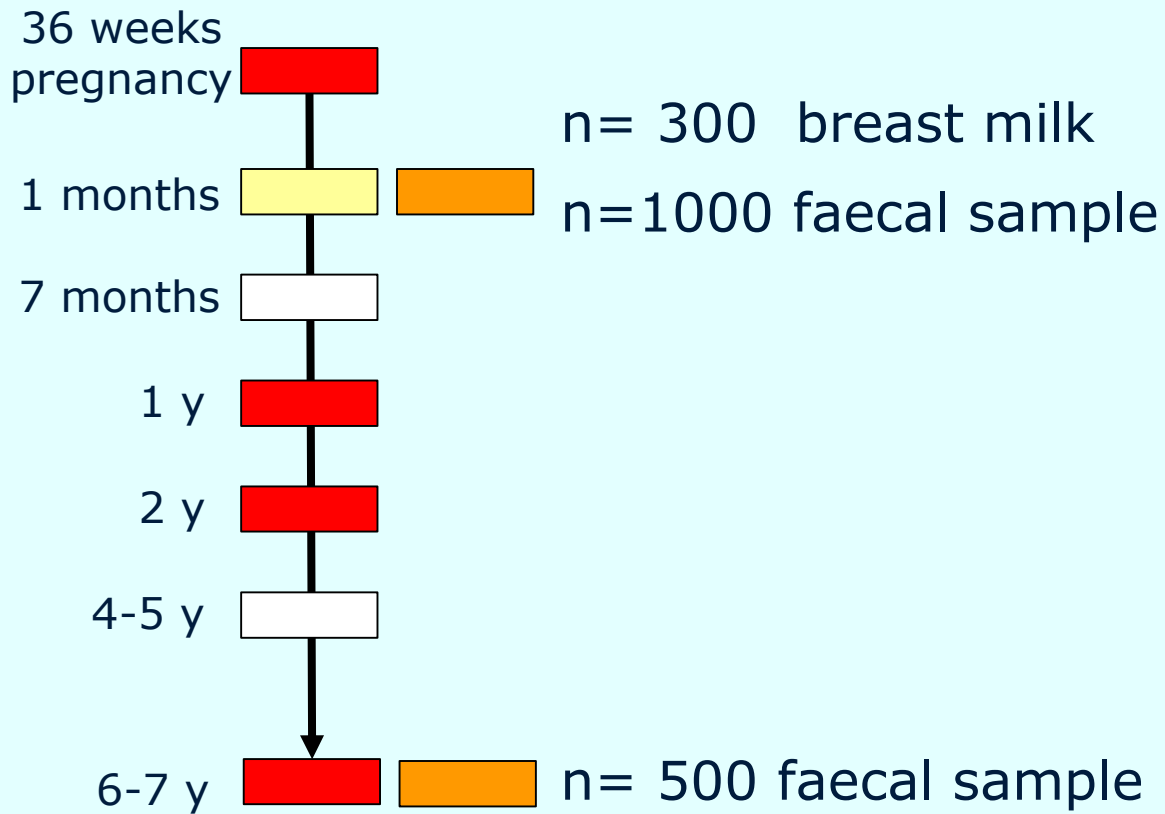
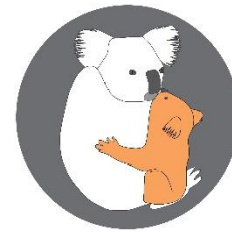
Methods – questionnaires



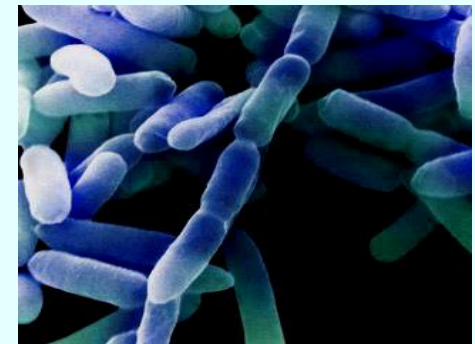
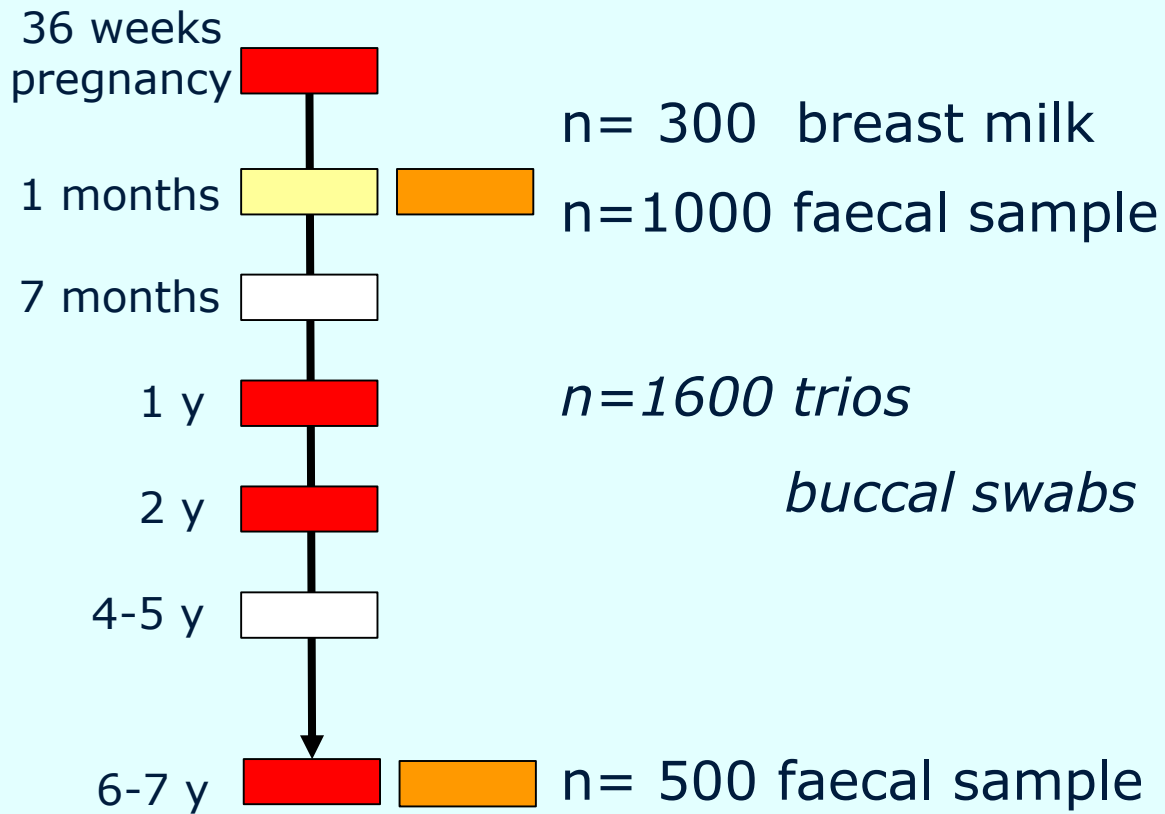
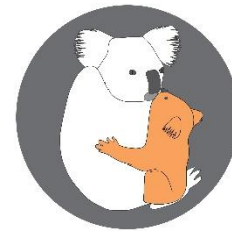
Methods – biosamples



Methods – biosamples



Methods – biosamples





KOALA Birth Cohort Study

Determinants

- mother and child nutrition
- breastfeeding / breast milk composition
- introduction of formula and solids
- gut microbiota
- infections (rota, norovirus, ..)
- physical activity

- gene-gene / gene-environment (with PIAMA and others)



KOALA Birth Cohort Study

Determinants

- mother and child nutrition
- breastfeeding / breast milk composition
- introduction of formula and solids
- gut microbiota
- infections
- physical activity

- gene-gene / gene-environment

Outcomes

- eczema, wheeze, asthma, rhinoconjunctivitis
- IgE, lung function
- growth and (over)weight development

Genetische variatie

dus: gen-voedingsinteractie en gen-omgevingsinteractie

raar eigenlijk....?

Genetische variatie

dus: gen-voedingsinteractie en gen-omgevingsinteractie

raar eigenlijk....?

reden: selectiedruk, evolutie

voorbeelden?

- out-of-Africa, minder zonlicht, vitD → **lichte huid**
- veeteelt, melk van herkouwers → **lactasepersistentie**
- **essentiële vetzuren**

Essentielle vetzuren

n-3 PUFAs

FADS SNPs affect enzyme activity

Alpha-linolenic acid (ALA)

C18:3 n-3



C18:4 n-3



C20:4 n-3



EPA

C20:5 n-3



C22:5 n-3



C24:5 n-3



C24:6 n-3



DHA

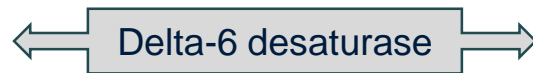
C22:6 n-3



FADS2 gene



FADS1 gene

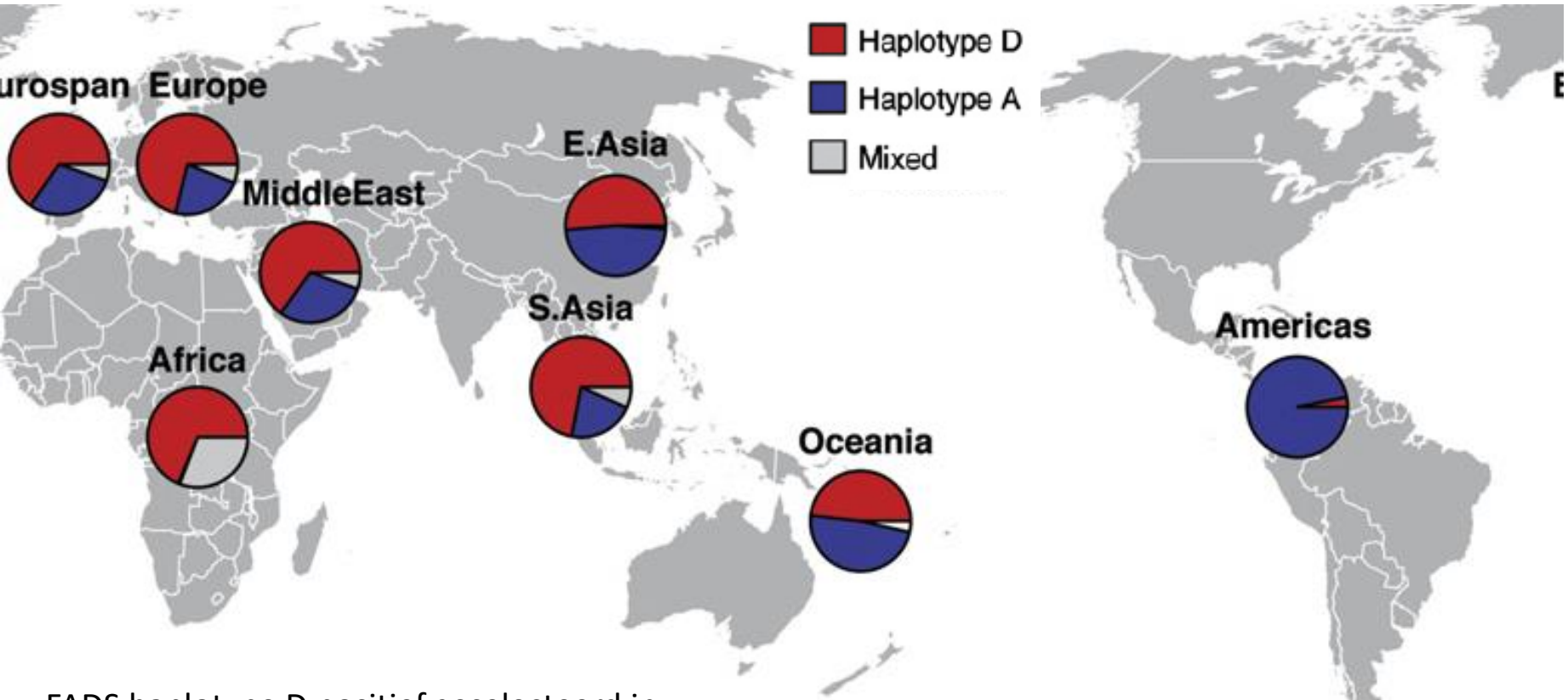


FADS2 gene



FADS: vetzuurdesaturatie

FADS haplotype D verloren door relaxatie van selectiedruk bij hoge inname van visveturen

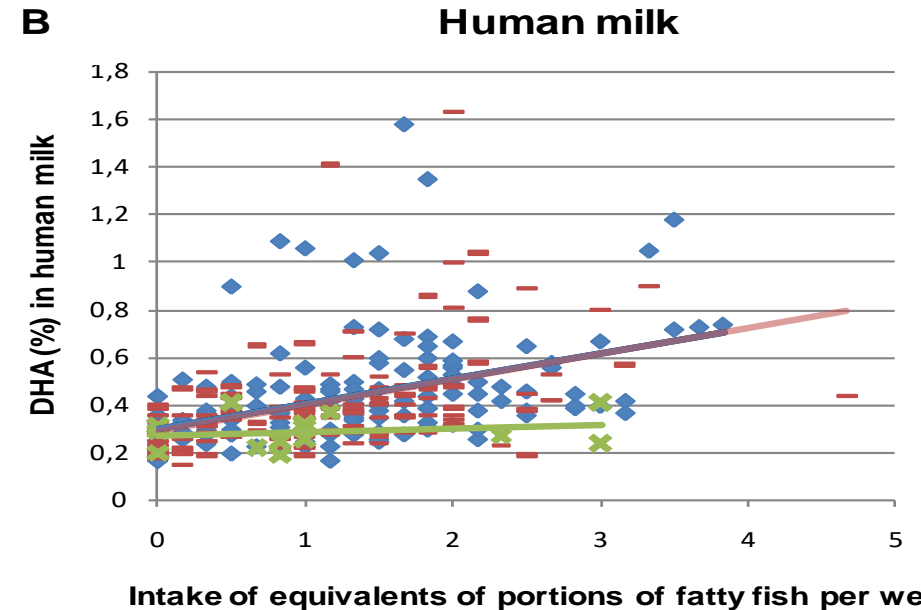
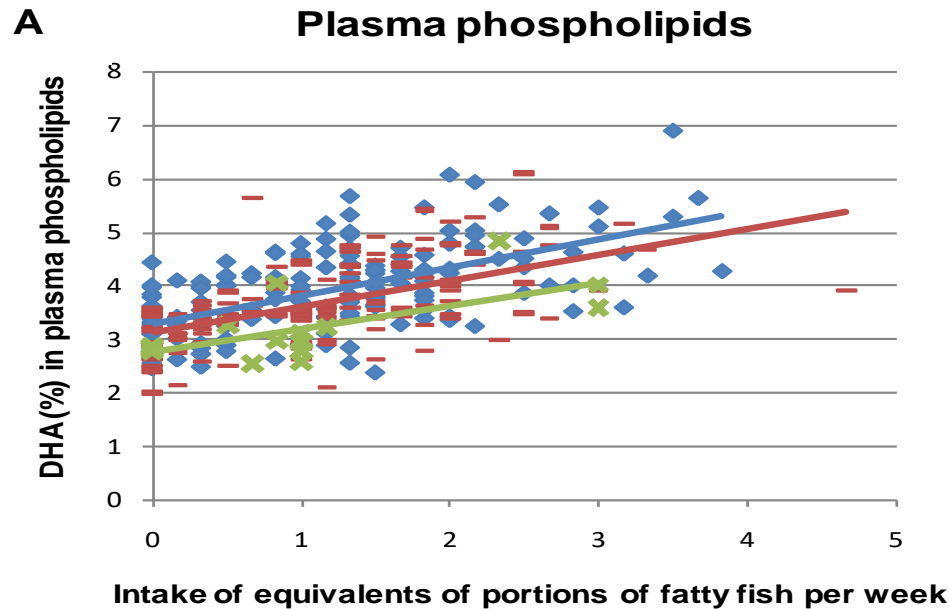


FADS haplotype D positief geselecteerd in Africa door blijvend hoge selectiedruk

Haplotypes A en D dateren van <200.000 jaar BP = vóór Out-of-Africa

FADS haplotype D: hoge vetzuurdesaturase-activiteit: hoge endogene synthese van AA en DHA, lage voedingsafhankelijkheid van AA (rood vlees) en DHA (vis)

FADS – DHA in bloed en moedermelk



AA homozygous for the major allele

Aa heterozygous

aa homozygous for the minor allele

DHA in moedermelk - allergie en astma

KOALA

Allergic sensitisation at age 1 year

Fatty acid quartiles (wt%)*	Cases, no. (%) (<i>n</i> = 28)	Total, no. (<i>n</i> = 220)	OR (95% CI)†
Main n-3 LCPUAs			
Lowest 0.30–0.56	8 (16.3)	49	1.00 (reference)
0.56–0.65	6 (13.3)	45	0.80 (0.21–3.08)
0.65–0.78	9 (15.5)	58	0.68 (0.21–2.20)
Highest 0.78–2.55	5 (7.4)	68	0.17 (0.04–0.77)
Total	28	220	<i>P</i> -value for trend 0.029

DHA in moedermelk - allergie en astma

KOALA

Allergic sensitisation at age 1 year

Fatty acid quartiles (wt%)*	Cases, no. (%) (<i>n</i> = 28)	Total, no. (<i>n</i> = 220)	OR (95% CI)†
Main n-3 LCPs			
Lowest 0.30–0.56	8 (16.3)	49	1.00 (reference)
0.56–0.65	6 (13.3)	45	0.80 (0.21–3.08)
0.65–0.78	9 (15.5)	58	0.68 (0.21–2.20)
Highest 0.78–2.55	5 (7.4)	68	0.17 (0.04–0.77)
Total	28	220	<i>P</i> -value for trend 0.029

Atopic dermatitis at age 2 years (UK working party)

Fatty acid quartiles (wt%)*	Cases, no. (%) (<i>n</i> = 31)	Total, no. (<i>n</i> = 207)	OR (95% CI)†
Main n-3 LCPs			
Lowest 0.30–0.56	10 (23.3)	43	1.00 (reference)
0.56–0.65	7 (15.9)	44	0.66 (0.19–2.32)
0.65–0.78	8 (14.8)	54	0.80 (0.24–2.71)
Highest 0.78–2.55	6 (9.1)	66	0.24 (0.07–0.91)
Total	31	207	<i>P</i> -value for trend 0.024

FADS-genvarianten- eczeem en astma

KOALA-LISA (Mendelian randomisation study):

eczeem eerste 2 jaar

	<i>LISA</i>			
Allelen*	n	OR (95%CI)		
C/C	155	1.0 (reference)		
C/G	138	2.0 (1.0 – 4.2)		
G/G	33	4.1 (1.6 – 10.8)		
P for trend		P = 0.003		

*results for rs174545, adjusted for sex, maternal education level, maternal smoking during pregnancy, and exclusive breastfeeding for at least 3 months

Rzehak 2010

FADS-genvarianten- eczeem en astma

KOALA-LISA (Mendelian randomisation study):

eczeem eerste 2 jaar

	<i>LISA</i>		<i>KOALA</i>	
Allelen*	n	OR (95%CI)	n	OR (95%CI)
C/C	155	1.0 (reference)	237	1.0 (reference)
C/G	138	2.0 (1.0 – 4.2)	219	1.2 (0.9 – 1.8)
G/G	33	4.1 (1.6 – 10.8)	59	0.9 (0.5 – 1.7)
P for trend		P = 0.003		P = 0.95

*results for rs174545, adjusted for sex, maternal education level, maternal smoking during pregnancy, and exclusive breastfeeding for at least 3 months

Rzehak 2010

DHA in moedermelk - allergie en astma

COPSAC trial met visvetzuren-supplementen tijdens zwangerschap en borstvoeding- astma /wheeze 4 jr

HR 0.69 (95%BI 0.49-0.97)

sterkste effecten bij de zeldzamere FADS genvariant
en bij laagste tertiel van visvetzuren in bloed

HR 0.46 (95%BI 0.25-0.83)

omgerekend naar NL → helft van alle zwangeren

Langetermijneffecten

PIAMA-onderzoek

- visvetzuren in moedermelk – astma 14 jaar
OR 0.5 (95%BI 0.3-0.7)

van Elten 2015

Visinname – asthma en allergie

gepoolde analyse van 18 geboortecohorten

- totaal >60.000 moeder-kind paren
- uitkomsten: wheeze, astma, allergische rhinitis tot leeftijd 8 jr
- mediane inname van vis (porties/w): 0.4 in NL - 4.5 in Spanje

RR per portie/w

astma: 1.01 (0.97-1.05)

allergic rhinitis 1.01 (0.99-1.03)

Essentiële vetzuren

omega-6

omega-3 PUFAs

FADS SNPs affect enzyme activity

C18:2 n-6

linolzuur



AA

EPA

leukotrienen
prostaglandinen



DHA

neuroprotectinen

C18:3 n-3



C18:4 n-3



C20:4 n-3



C20:5 n-3



C22:5 n-3



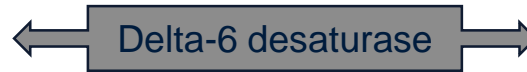
C24:5 n-3



C24:6 n-3



C22:6 n-3



FADS2 gene



FADS1 gene



FADS2 gene

Resumé visvetzuren – atopische aandoeningen

RCT's

- handvol 'negatieve' trials
- één overtuigende trial (COPSAC)

genetische bewijs

- Mendelian randomisation: inconsistent
- gen-voedingsinteractie consistent
- (nog) geen epigenetisch bewijs

observationeel onderzoek

- lange termijneffecten, incl. astma
- visinname: geen groot effect; in subgroepen niet uitgesloten
- visvetzuren in moedermelk: afhankelijk van visinname en FADS

Vis

nutritional – toxicological conflict

- vette vis is bron van vetzuren, jodium, vitD
- maar ook van **dioxines, PCB's, kwik**

Voedingscentrum: 2x/w (vette) vis, geen roofvis

oplossingen:

- voedselzekerheid: voldoende vis
- voedselveiligheid: geen gif, kweekvis
- substitutie: vetzuren uit algen (voedingssupplement)
(net als gejodeerd zout, vitD supplementen)

Discussie – aanpak preventie

1. gepersonaliseerde aanpak

- voorspellen (meten / genetisch informatie)

medicalisering, commercie, tweedeling,

laisser-faire, stuurloos, korte termijn

2. collectieve aanpak

- bijv. zorgen dat borstvoeding voor iedereen voldoet

- bijv. veilige vis en alternatieven

collectieve verantwoordelijkheid, solidariteit, bereikbaar,

duurzaam, lange termijn

MINC

Is een beetje vies gezond?

28 november 17:45-21:30

Hotel van der Valk Maastricht

http://www.minc.eu/Symposia_4_Programma.html

of google op 'minc vies gezond'