

Impact van eerste levensjaren op ontwikkeling van obesitas en cardio-metabole ziekten

Dr. Romy Gaillard

Afdeling Kindergeneeskunde, Erasmus Universitair Medisch Centrum
Maastricht, 24 September 2019



Impact van de eerste levensjaren op obesitas en cardio-metabole ziekten

Prevalentie op de kinderleeftijd

Gevolgen van obesitas

Risicofactoren in de vroegste fase van het leven

Mogelijkheden voor preventie?



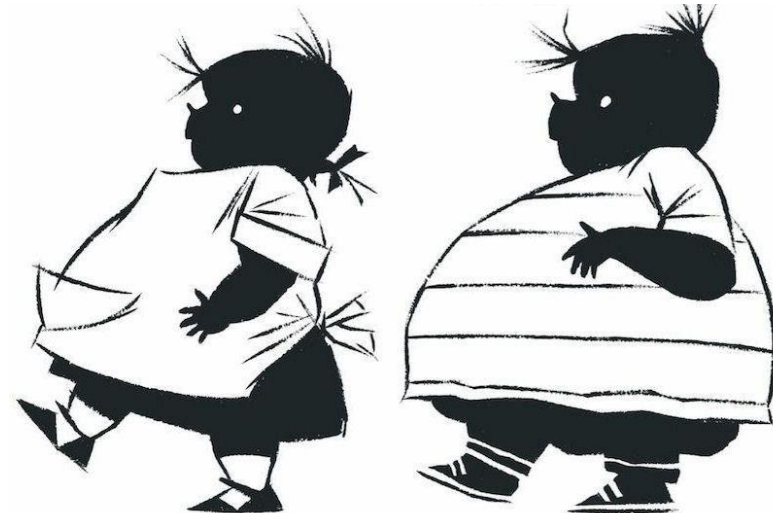
Impact van de eerste levensjaren op obesitas en cardio-metabole ziekten

Prevalentie op de kinderleeftijd

Gevolgen van obesitas

Risicofactoren in de vroegste fase van het leven

Mogelijkheden voor preventie?

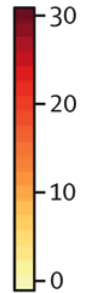


Wereldwijd voorkomen van obesitas op kinderleeftijd

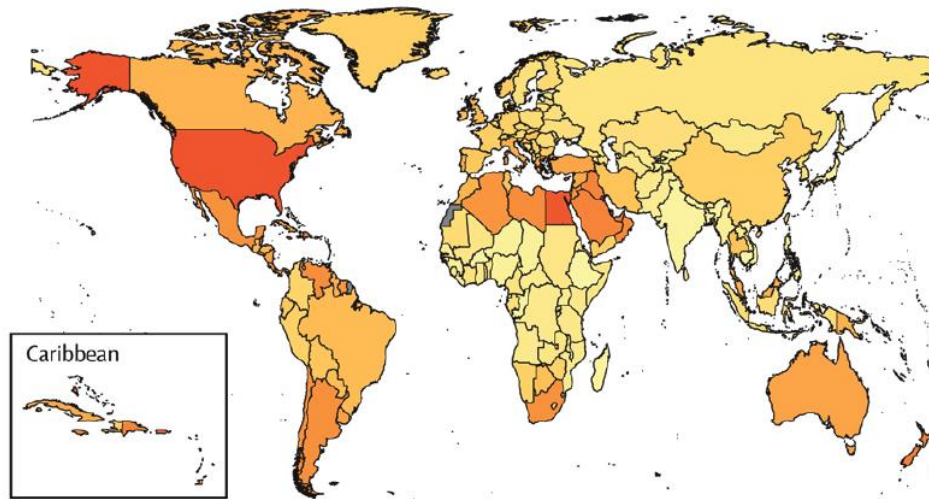
Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)*

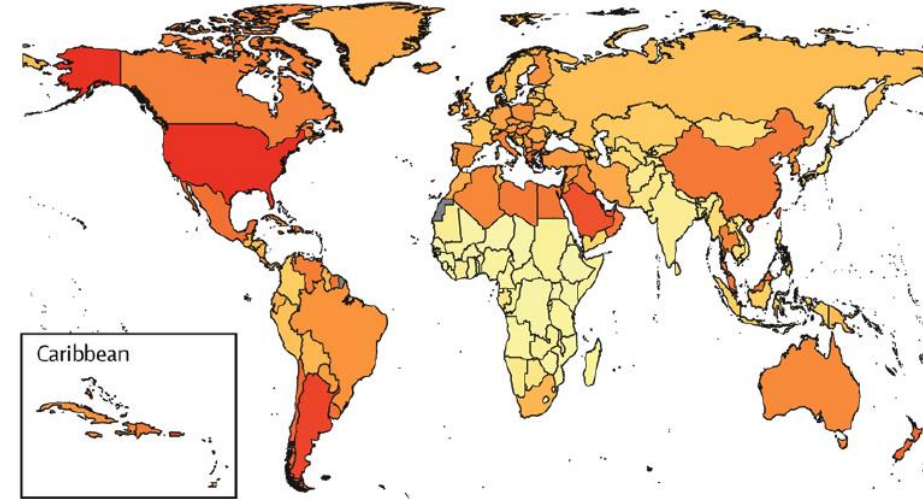
Prevalence of obesity (%)



C Obesity prevalence in girls



D Obesity prevalence in boys



In 2016, 75 (44–117) million girls and 117 (70–178) million boys worldwide were moderately or severely underweight. In the same year, 50 (24–89) million girls and 74 (39–125) million boys worldwide were obese.

Interpretation The rising trends in children's and adolescents' BMI have plateaued in many high-income countries, albeit at high levels, but have accelerated in parts of Asia, with trends no longer correlated with those of adults.

Erasmus MC



Overgewicht en obesitas bij kinderen in Nederland

Hoe hoog is percentage overgewicht en obesitas onder de jeugd in Nederland?

A) 8.5%

B) 12%

C) 15%

D) 20%

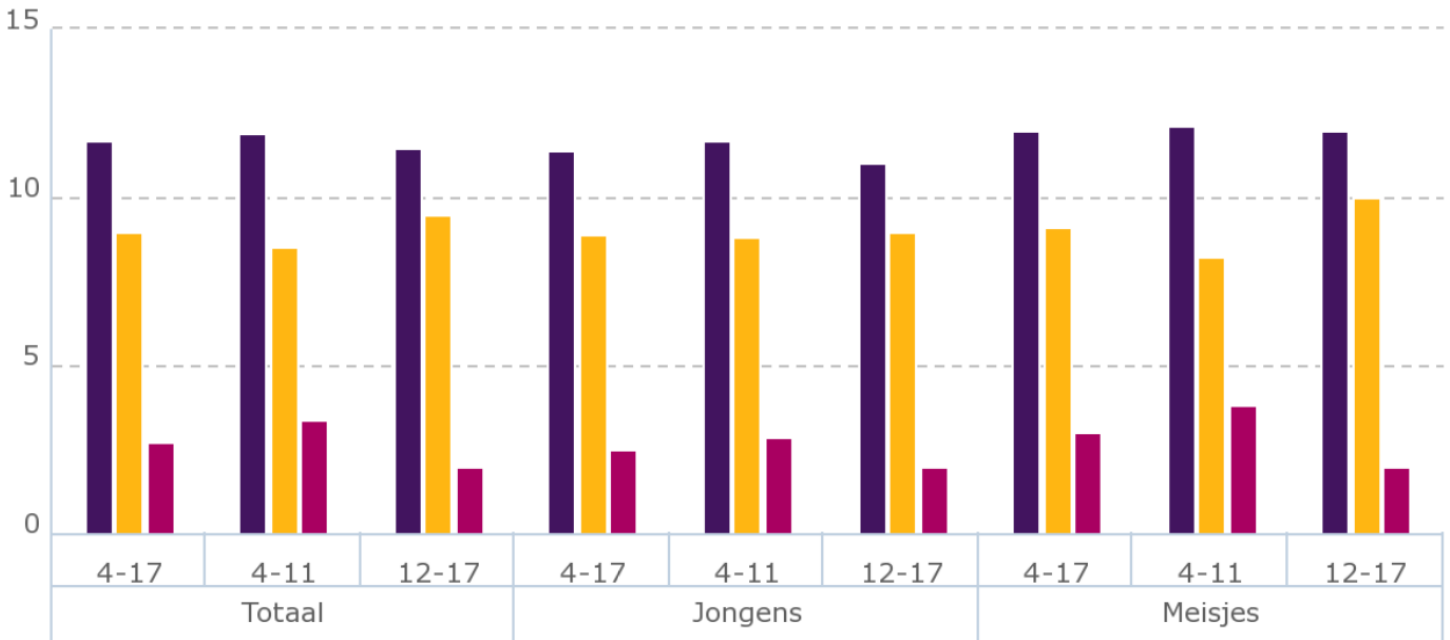
Overgewicht en obesitas bij kinderen in Nederland

Hoe hoog is percentage overgewicht en obesitas onder de jeugd in Nederland?

Kinderen met overgewicht en obesitas naar leeftijd 2018

4 t/m 17 jaar

Percentage



Overgewicht totaal

Matig overgewicht

Ernstig overgewicht (obesitas)
volksgezondheidszorg.info

A) 8.5%

B) 12%

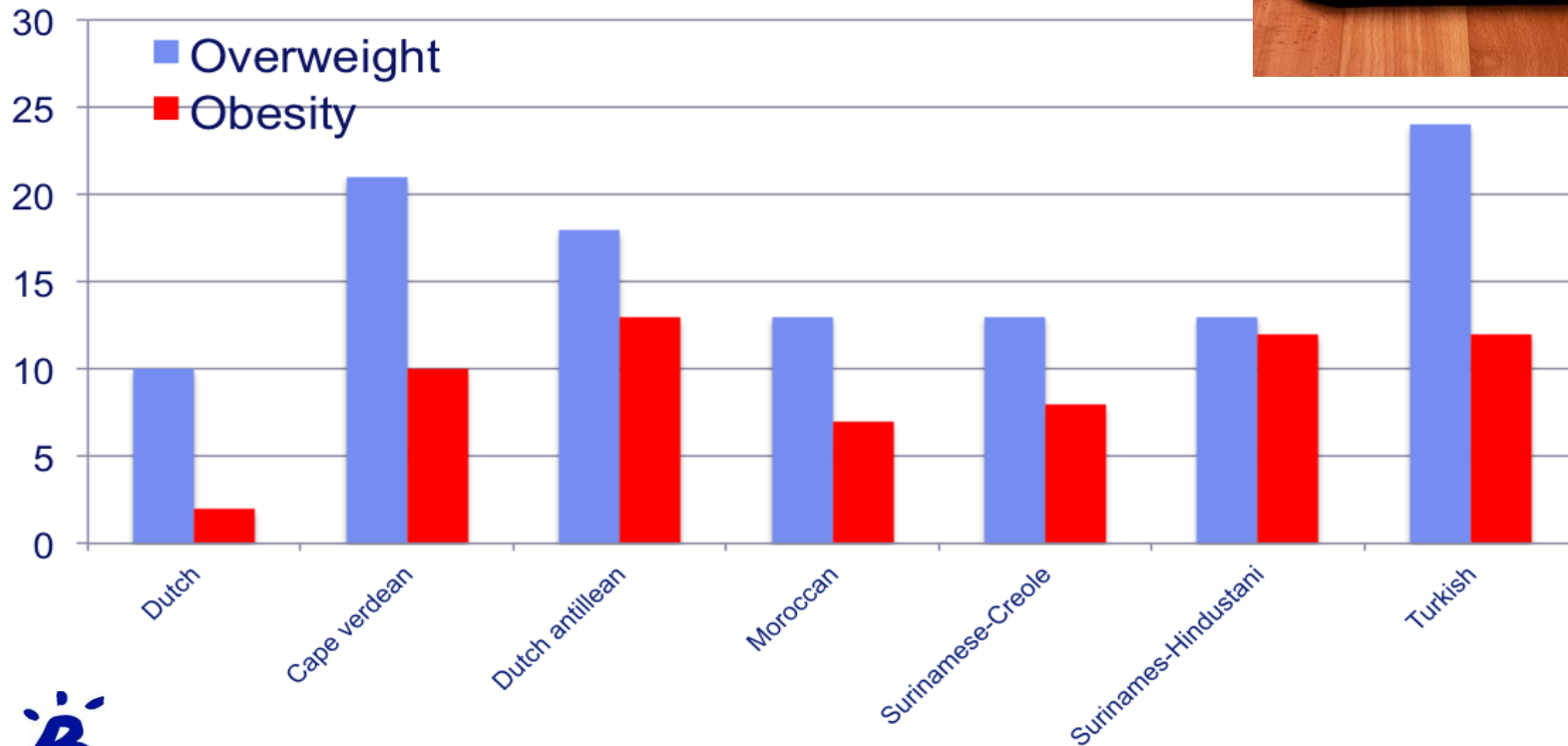
C) 15%

D) 20%



Obesitas bij kinderen in Rotterdam

Obesitas op 6 jaar onder verschillende etnische groepen



Impact van de eerste levensjaren op obesitas en cardio-metabole ziekten

Prevalentie op de kinderleeftijd

Gevolgen van obesitas

Risicofactoren in de vroegste fase van het leven

Mogelijkheden voor preventie?



Gevolgen van obesitas op de kindertleeftijd

Overgewicht op volwassen leeftijd

Hypertensie

Hart en vaatziekten

Type 2 diabetes

Leververvetting

Dyslipidemie



Psychische problemen

Astmatische klachten

Slaapproblemen

Maligniteit

Gewrichtsklachten

Gevolgen van obesitas op de kinderleeftijd

Overgewicht op volwassen leeftijd

Hypertensie

Hart en vaatziekten

Type 2 diabetes

Leververvetting

Dyslipidemie

Psychische problemen

Astmatische klachten

Slaapproblemen

Maligniteit

Gewrichtsklachten



Cardio-metabole metingen in Generation R

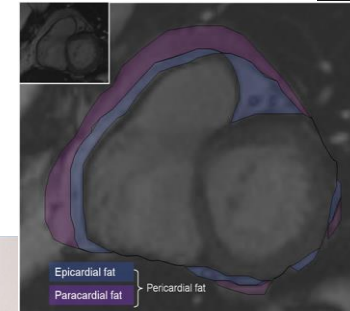
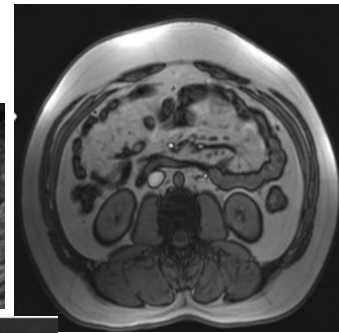
Vanaf foetale periode t/m 13 jarige leeftijd

Lichaamssamenstelling metingen gericht op:


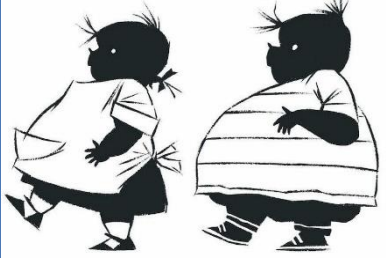
- Groei
- Totale vetmassa
- Vetverdeling
- Orgaanvet

Cardio-metabole metingen:

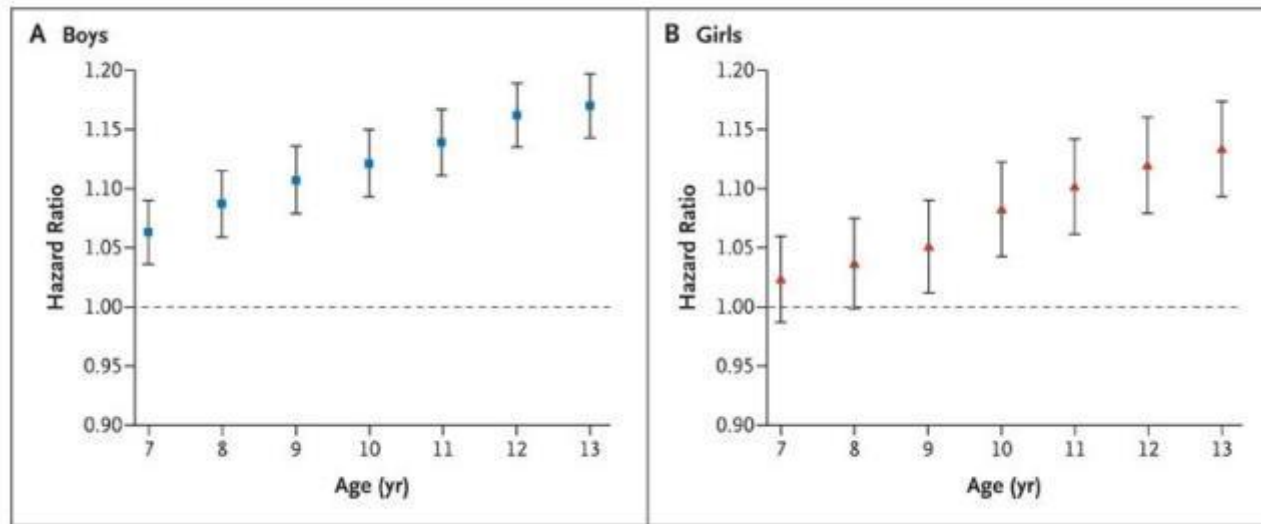
- Bloeddruk
- Cardiale ontwikkeling
- Microvasculatuur
- Glucose/insuline/Lipiden



BMI en cardio-metabole risicofactoren op kinderleeftijd

	Normaal gewicht (n=5027)	Obesitas (n= 294)	Vershil
			
Systolische Bloeddruk (mmHg)	102 (7.9)	108.4 (9.2)	+ 5%
Linkerventrikelmassa (g/m ²)	52.5 (11.0)	64.3 (12.6)	+ 10%
Cholesterol (mmol/L)	4.2 (0.6)	4.4 (0.6)	+ 5%
Insuline (U/L)	108 (16,372)	148 (29, 537)	+ 40%
Clustering van meerdere risicofactoren (%)	6.7 (0.3)	42.2 (0.5)	6x meer

BMI op de kinderleeftijd en risico op hart-en vaatziekten als volwassenen



- 270,000 schoolgaande kinderen in Denemarken (7-13 jaar)
- BMI op iedere leeftijd geassocieerd met verhoogd risico op hart en vaatziekten
- Hoger risico op oudere leeftijd

Als kind overgewicht en type 2 diabetes als volwassenen

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes

Lise G. Bjerregaard, Ph.D., Britt W. Jensen, Ph.D., Lars Ängquist, Ph.D.,
Merete Osler, D.M.Sc., Thorkild I.A. Sørensen, D.M.Sc.,
and Jennifer L. Baker, Ph.D.

BMI als kind

- Alleen op 7 jaar niet gerelateerd aan T2D
- Vanaf 13 jaar onafhankelijk van BMI op latere leeftijd gerelateerd aan T2D

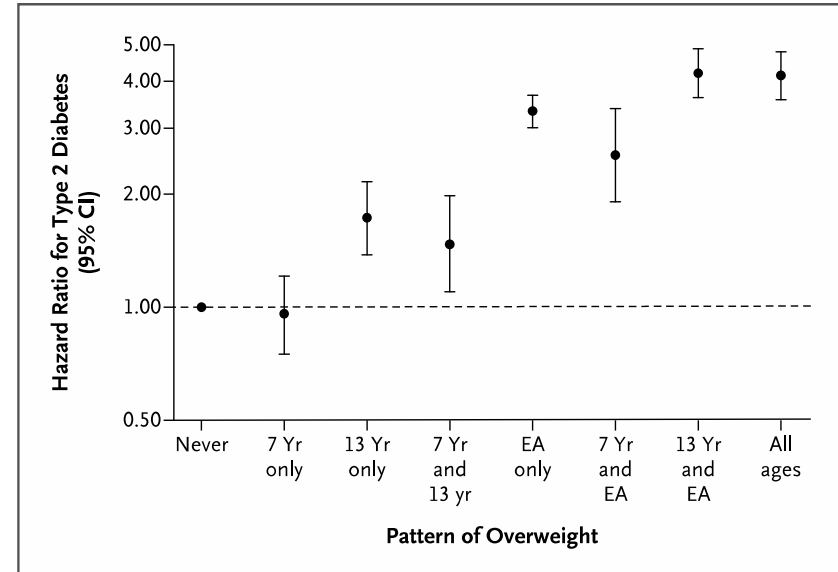


Figure 1. Patterns of Overweight at 7 Years of Age, 13 Years of Age, and Early Adulthood (EA) and the Risk of Type 2 Diabetes at 30 to 60 Years of Age.

In the calculation of hazard ratios for the development of type 2 diabetes, men who had not been overweight at any of the ages examined were used as the reference group. When Bonferroni corrections were applied, overweight only at the ages of 7 and 13 years was no longer significantly associated with an increased risk of type 2 diabetes (unadjusted $P=0.01$; number of tests, 7; $P=0.07$ with Bonferroni correction applied [7×0.01]), whereas all other significant associations remained significant. CI denotes confidence interval.

Gevolgen van obesitas op de kinderleeftijd

Overgewicht op volwassen leeftijd

Hypertensie

Hart en vaatziekten

Type 2 diabetes

Leververvetting

Dyslipidemie

Psychische problemen

Astmatische klachten


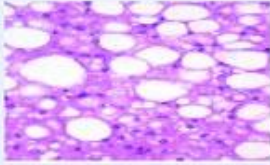
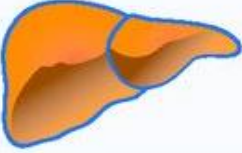
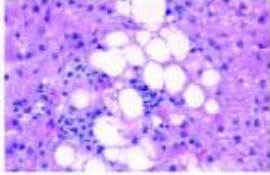
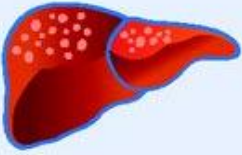
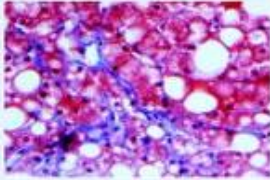

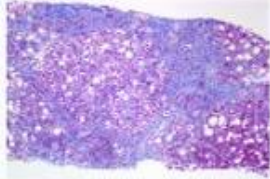
Slaapproblemen

Maligniteit

Gewrichtsklachten



Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

	Image	Histopathology
Non-alcoholic fatty liver (hepatic steatosis)		
Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)		
Fibrosis		
Cirrhosis		

5% vet in hepatocyten

Inflammatie

Cel schade

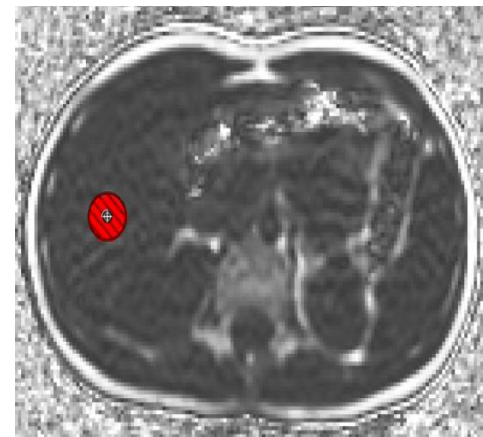


Leverfalen

Leververvetting in Generation R

MRI gericht op levervetfractie op 9 jarige leeftijd:

- Levervetfractie gemeten over gehele range
- $\geq 5\%$ levervetfractie = leververvetting



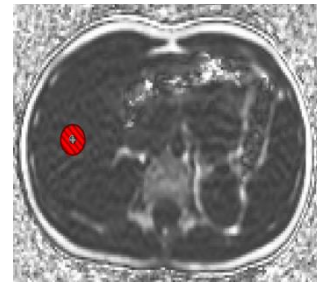
	Ondergewicht	Normaal gewicht	Overgewicht	Obesitas
Levervet over de gehele range, % (95% range)	1.8% (1.1, 3.1)	2.0% (1.2, 4.1)	2.5% (1.4, 8.7)	3.1% (1.7, 17.9)
Leververvetting, n (%)	1 (0.5%)	26 (1.0%)	41 (9.1%)	23 (25%)

Leververvetting in Generation R

Cardio-metabolic risk factors at 10 years in Standard Deviation Scores
Difference (95% Confidence Interval)

Liver fat fraction					
	Systolic blood pressure	HOMA-IR	Total – cholesterol	Triglycerides	C-reactive protein
Normal weight group	0.09 (0.04;0.13)	0.07 (0.02;0.13)	0.07 (0.01;0.12)	0.15 (0.10;0.21)	0.07 (0.02;0.12)
Overweight group	0.13 (0.07;0.20)	0.14 (0.07;0.22)	0.13 (0.05;0.21)	0.20 (0.12;0.27)	0.20 (0.11;0.29)

- Hogere levervetfractie gerelateerd aan nadelige cardio-metabole risicofactoren
- Sterker effect in kinderen met overgewicht



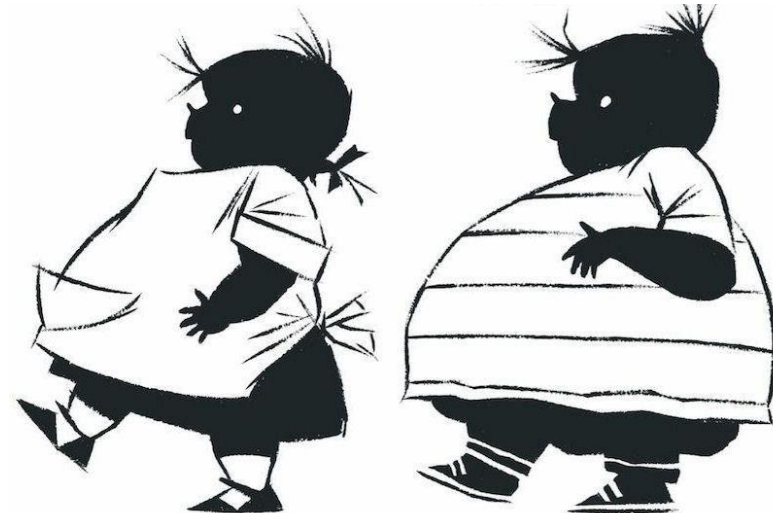
Impact van de eerste levensjaren op obesitas en cardio-metabole ziekten

Prevalentie op de kinderleeftijd

Gevolgen van obesitas

Risicofactoren in de vroegste fase van het leven

Mogelijkheden voor preventie?



Oorzaken?

Hoe hoog is het percentage kinderen bij wie we onderliggende medische pathologie vinden als oorzaak van obesitas?

A) 2%

B) 5%

C) 7%

D) 10%

Oorzaken?

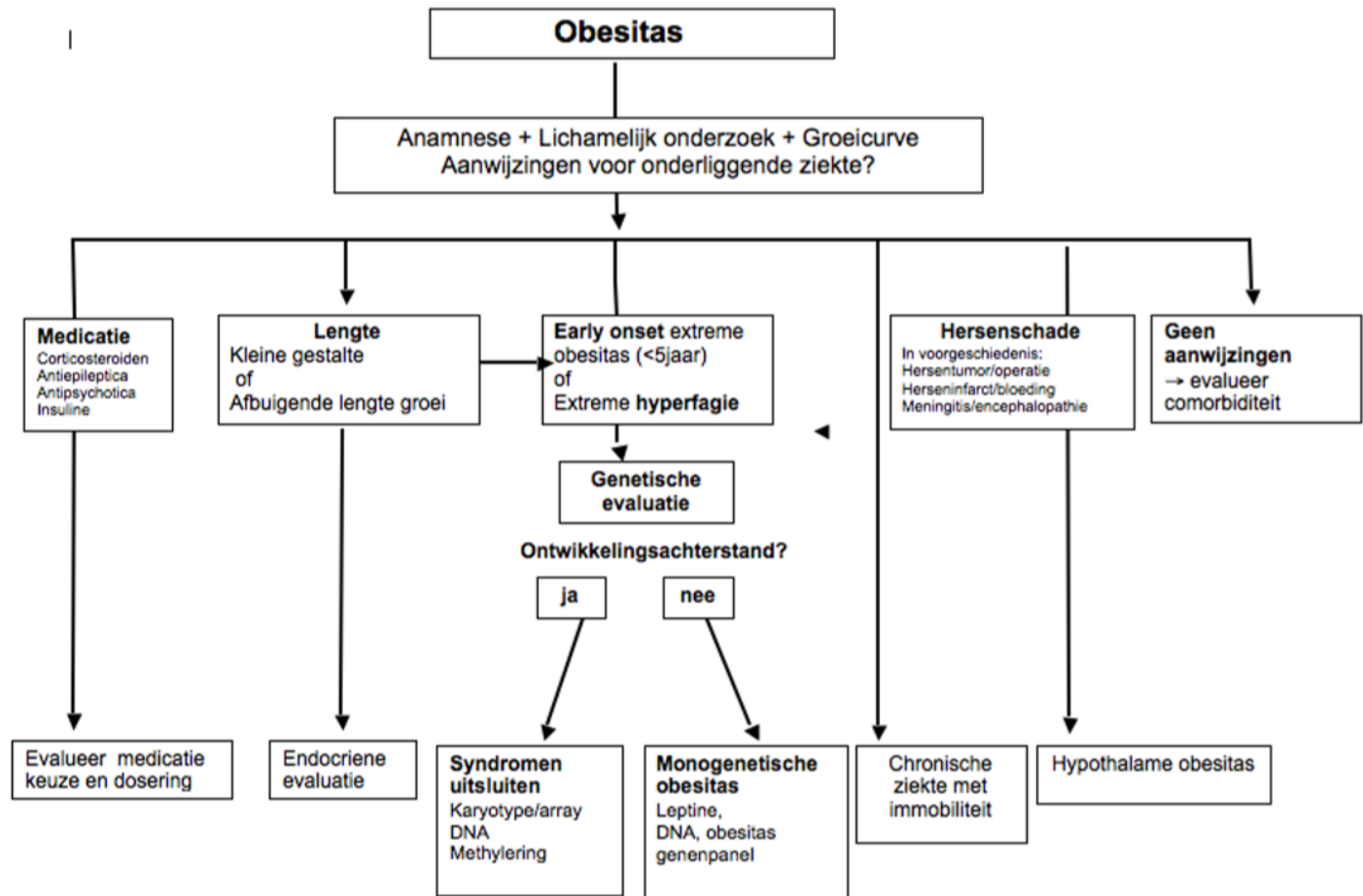
Hoe hoog is het percentage kinderen bij wie we onderliggende medische pathologie vinden als oorzaak van obesitas?

A) 2%

B) 5%

C) 7%

D) 10%



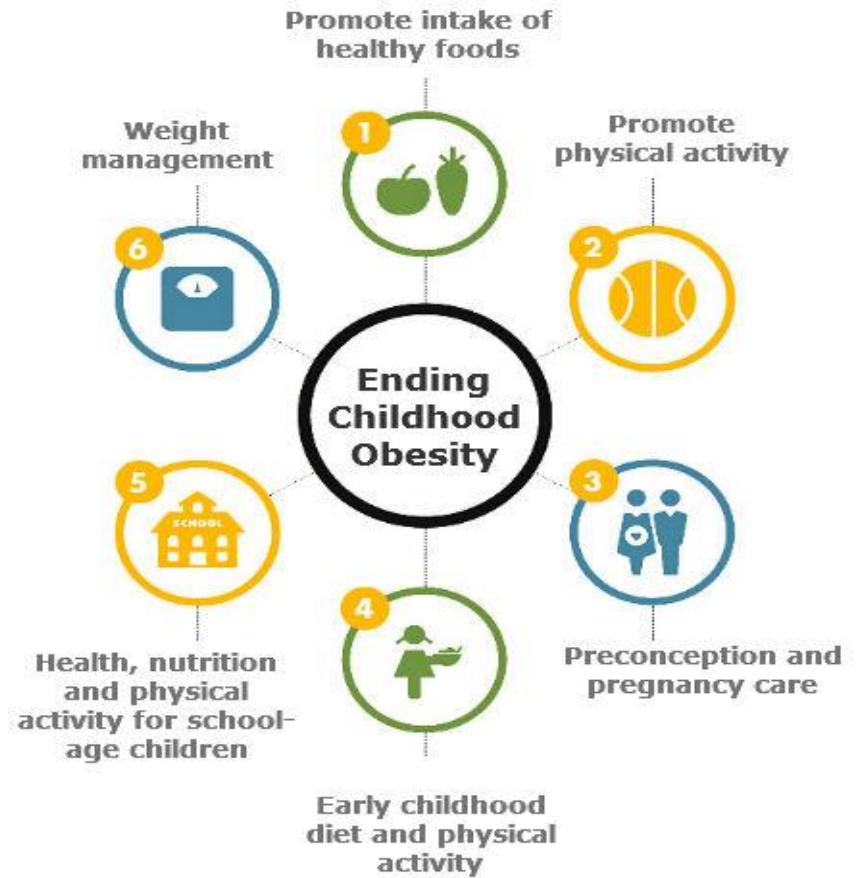
Multifactoriele etiologie

REPORT OF THE COMMISSION ON

ENDING CHILDHOOD OBESITY



World Health Organization



Erasmus MC

Erasmus

Multifactorie etologie

REPORT OF THE COMMISSION ON

ENDING CHILDHOOD OBESITY

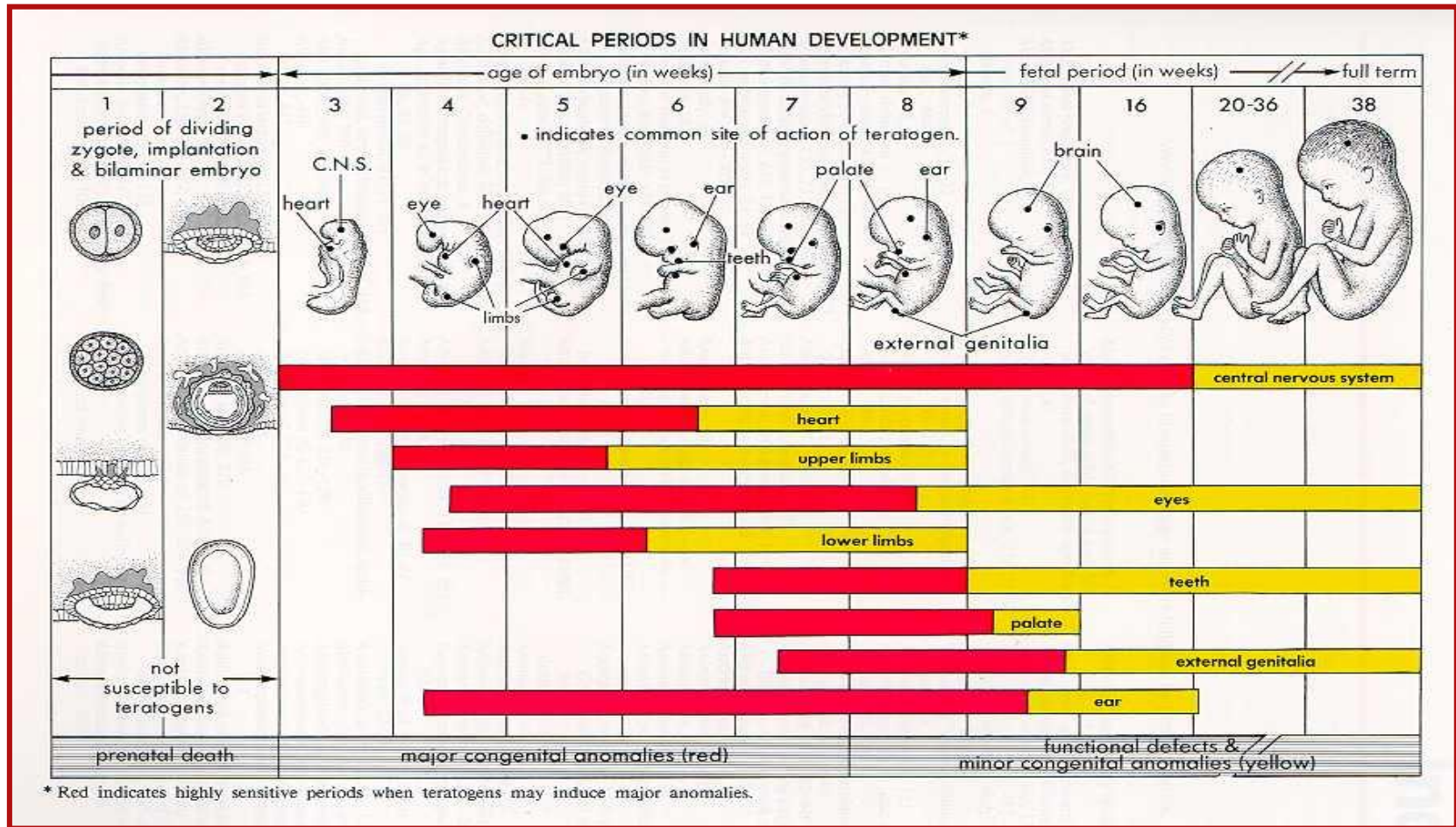


World Health Organization



Erasmus MC

Eerste trimester embryonale groei



- Snelste ontwikkelingsfase
- Kritieke periode voor orgaanontwikkeling

Nederlandse hongerwinterstudie

Vroege zwangerschap is een kritieke periode

Intra-uteriene blootstelling aan hongersnood:

- Hart- en vaatziekten
- Hypertensie
- Obesitas
- Type 2 diabetes
- Psychopathologie
- Epigenetische veranderingen

Vroege zwangerschap is de meest kritieke periode
Effecten onafhankelijk van geboortegewicht



Maternale obesitas bij aanvang van de zwangerschap

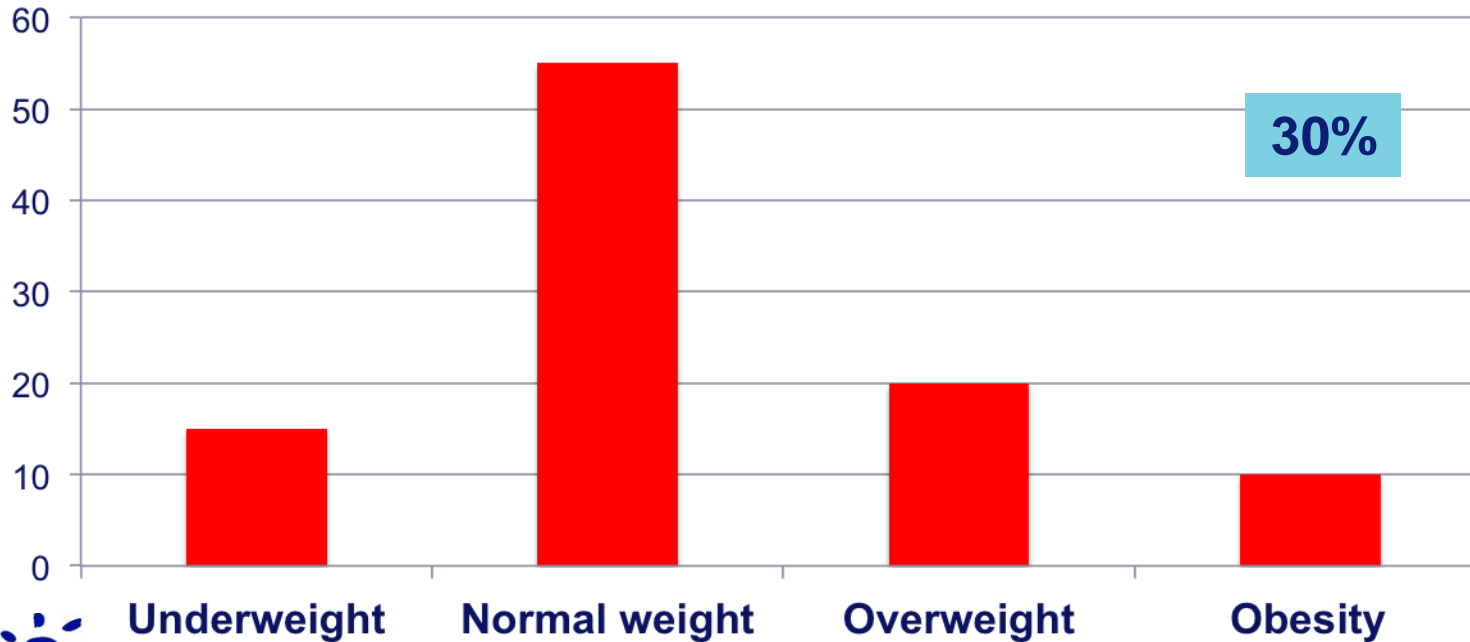
Groot gezondheidsprobleem



[Lancet Diabetes Endocrinol.](#) 2017 Jan;5(1):53-64. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30107-3. Epub 2016 Oct 12.

Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring.

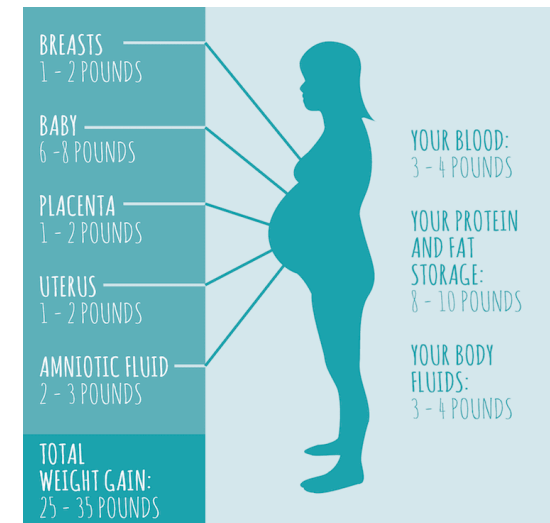
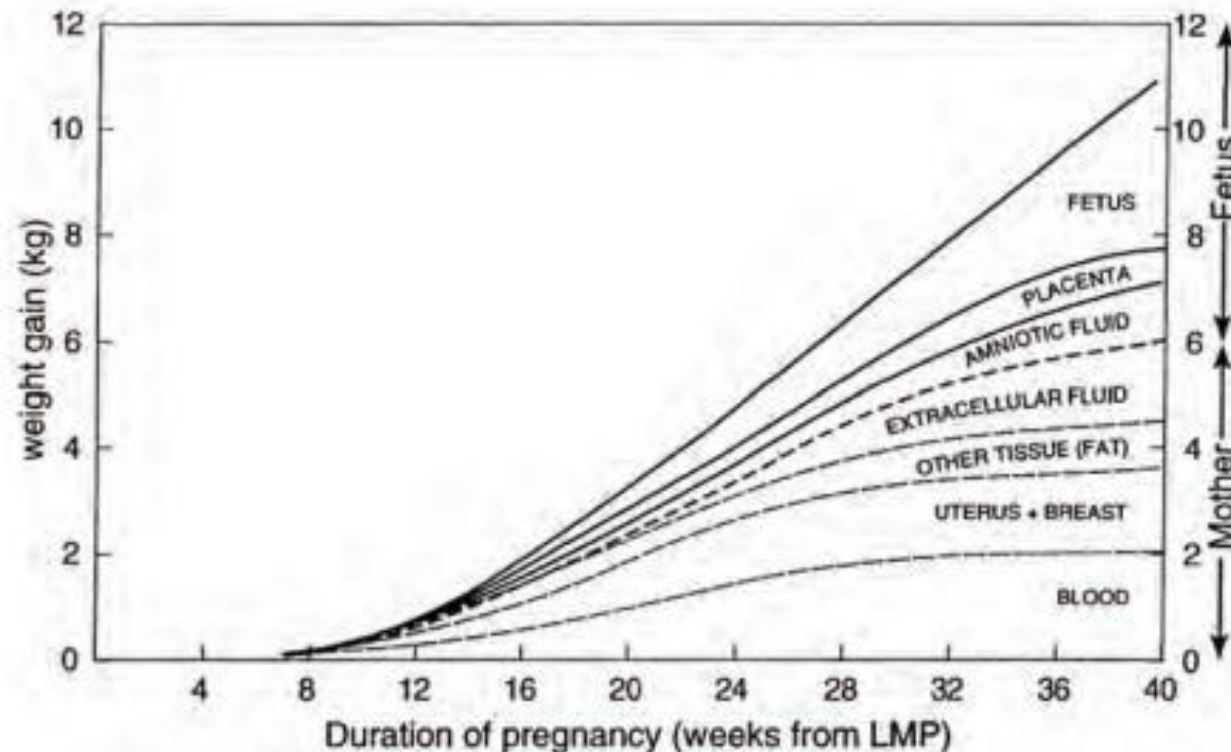
[Godfrey KM¹](#), [Reynolds RM²](#), [Prescott SL³](#), [Nyirenda M⁴](#), [Jaddoe VW⁵](#), [Eriksson JC⁶](#), [Broekman BF⁷](#).



Gewichtstoename tijdens de zwangerschap

Gewichtstoename tijdens de zwangerschap:

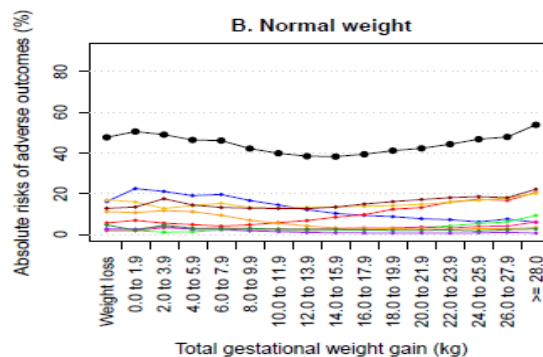
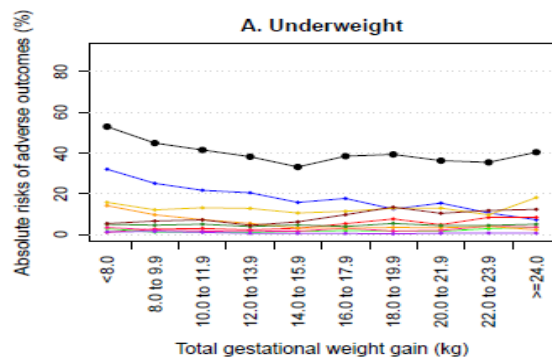
- Maat voor maternale voedingstoestand
- Weefselexpansie door vetopslag en volume expansie
- Groei van de foetus, placenta en baarmoeder
- Excessive gewichtstoename in de zwangerschap volgens IOM >40%



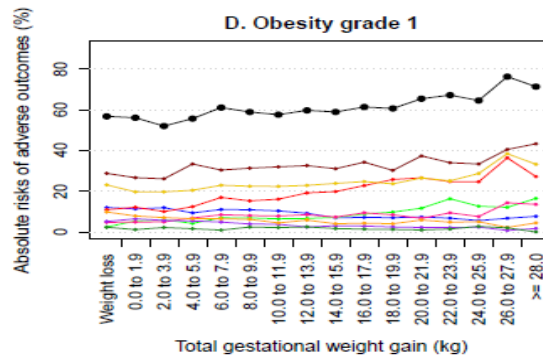
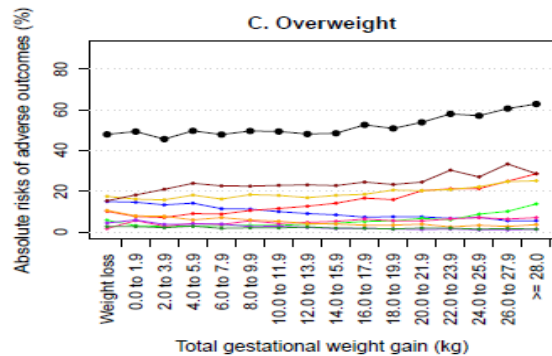
Erasmus MC



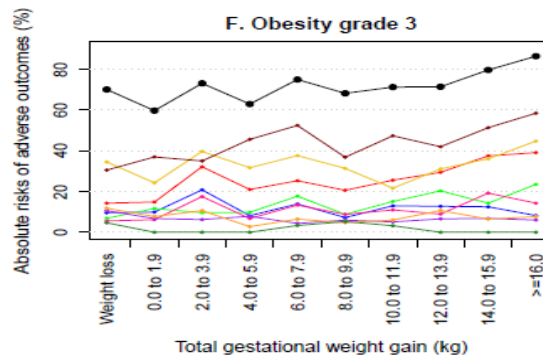
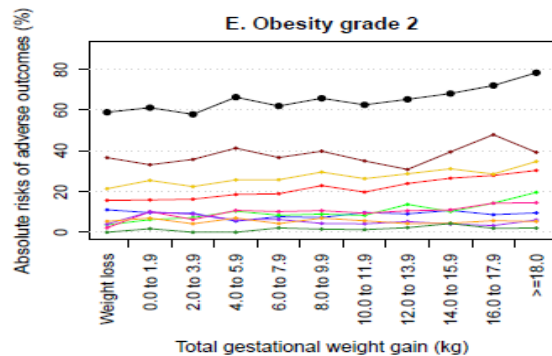
Invloed gewicht op zwangerschapscomplicaties



- Pre-eclampsia
- Gestational hypertension
- Gestational diabetes
- Preterm birth
- Small size-for-gestational age
- Large size-for-gestational age
- Caesarean section
- Childhood underweight
- Childhood overweight
- Any adverse outcome

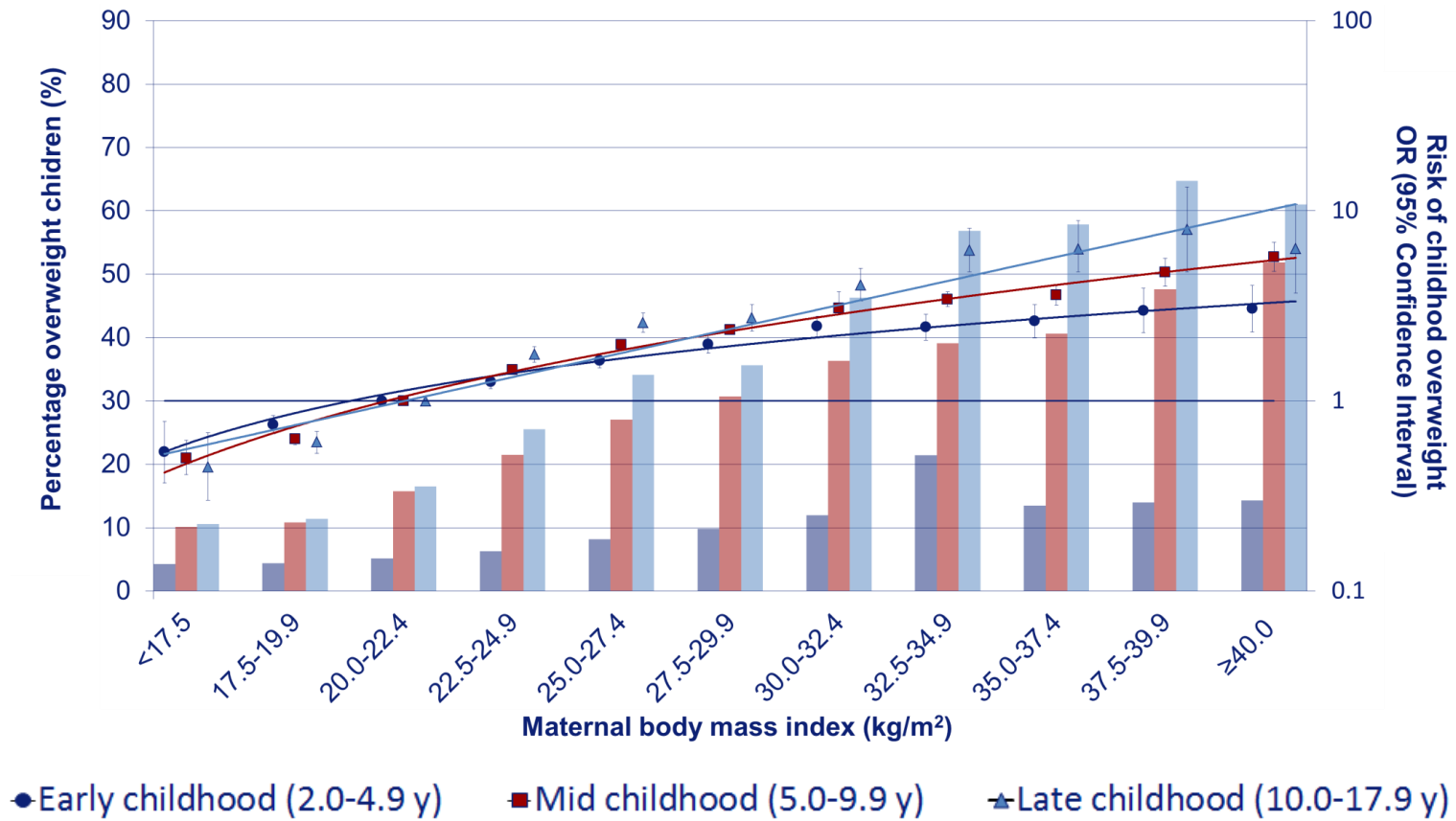


Risico op complicaties hangt sterk af van startgewicht



Maternal gewicht bij aanvang van zwangerschap

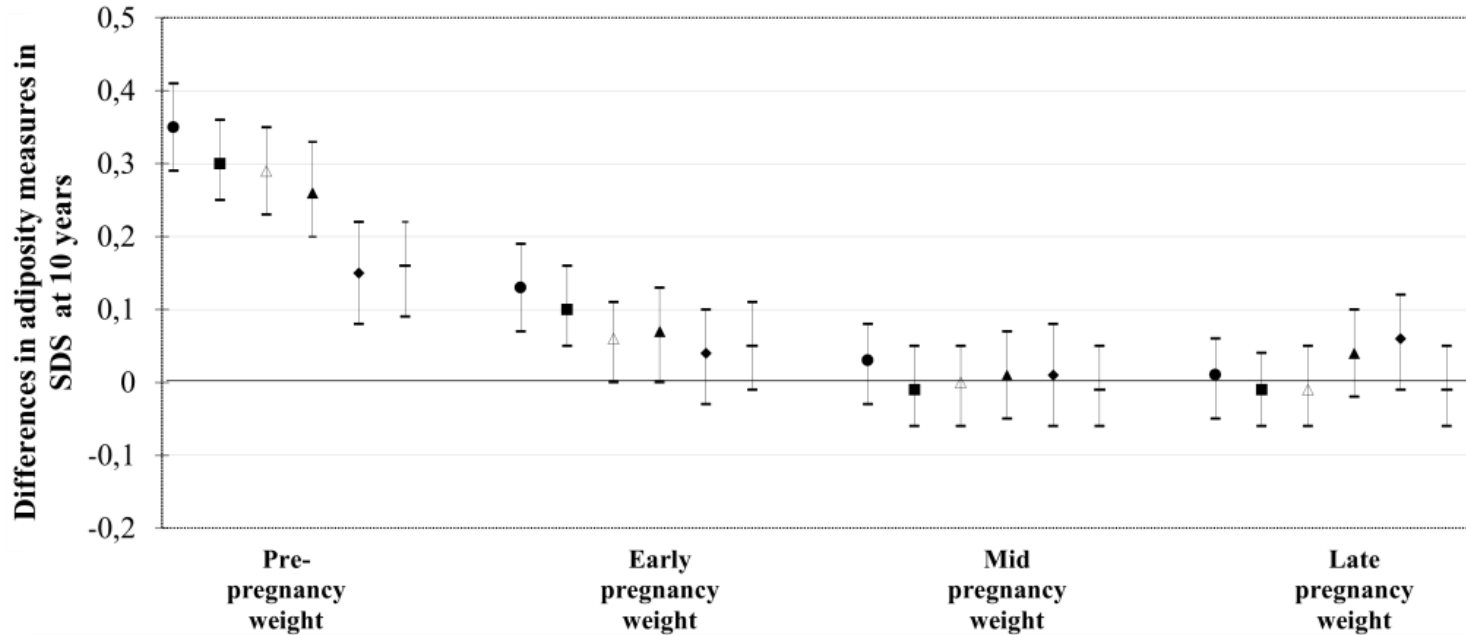
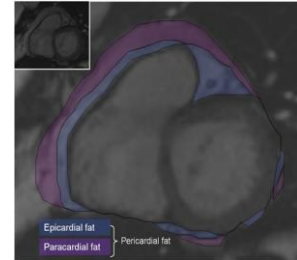
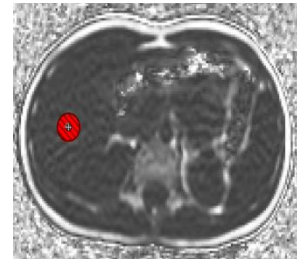
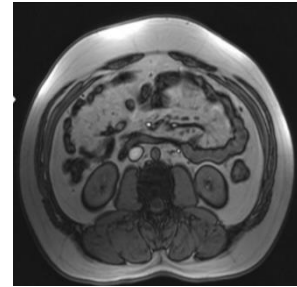
Overgewicht op kinderleeftijd



Hetzelfde maar zwakker patroon voor gewichtstoename tijdens de zwangerschap. Sterker effect op oudere leeftijd

Trimester specifieke gewichtstoename

Buikvet en orgaanvet op 9-jarige leeftijd



- Body mass index (SDS)
- Fat mass index (SDS)
- △ Subcutaneous fat index (SDS)
- ▲ Visceral fat index (SDS)
- ◆ Pericardial fat index (SDS)
- Liver fat fraction (SDS)

Gewichtstoename in de vroege zwangerschap is een kritieke factor voor cardiovasculaire uitkomsten op de kinderleeftijd



Voeding van moeder in het eerste trimester

Data from gevalideerde voedingsvragenlijsten

Analyses onder 2800 moeders en hun kinderen

In zowel gecorrigeerde analyses als ongecorrigeerde analyses:

Geen duidelijke associaties met geboortegewicht, vroeggeboorte of cardiovasculaire uitkomsten op kinderleeftijd:

- Intake van eiwitten, koolhydraten of vetten
- Micronutrienten uit het dieet zoals foliumzuur of ijzer



Voeding van moeder in het eerste trimester

Data from gevalideerde voedingsvragenlijsten

Analyses onder 2800 moeders en hun kinderen

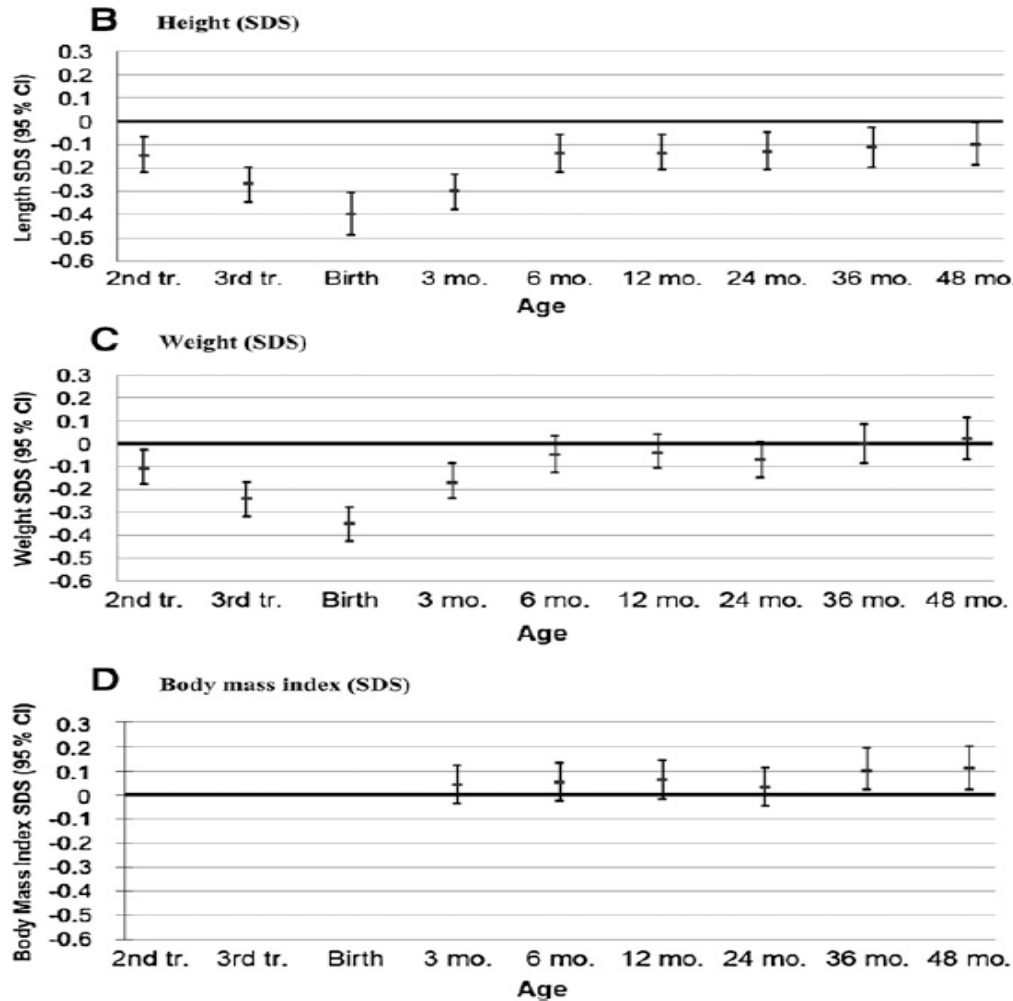
Maar wel voor **specifieke producten**:

- Hoge melk inname: hoger geboortegewicht, hogere hoeveelheid spiermassa op kinderleeftijd
- Hoge cafeïne inname: lager geboortegewicht, hogere vetmassa op de kinderleeftijd
- Visinname 1-2 keer/week: langere zwangerschapsduur en hoger geboortegewicht, geen effect op lichaamssamenstelling kind



Maternaal roken

Effecten op foetale en postnatale groei



Persisterend korte lengte

Normaal gewicht

Hogere BMI als kind en volwassenen

Hoger risico op type 2 diabetes op volwassen leeftijd

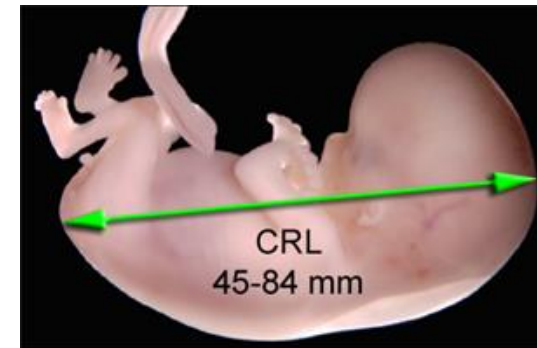
Geen associaties voor roken door vader



Generation R

Eerste trimester foetale groei in Generation R

- 1ste trimester: grootste groei en ontwikkelingsfase
- CRL Eerste foetale meting gebruikt voor datering (uniforme groei)
- CRL te gebruiken als 1ste trimester groeimeting:
 - bekende en betrouwbare eerste dag van LMP;
 - regelmatige cyclus van 24-32 dagen;
 - eerste meting voor de 13e week van zwangerschap;



Eerste trimester foetale groei

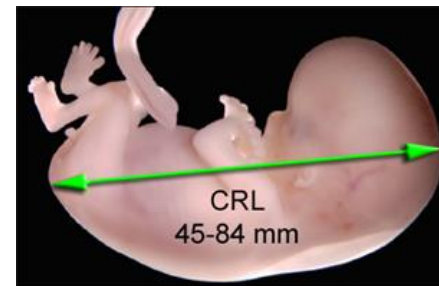
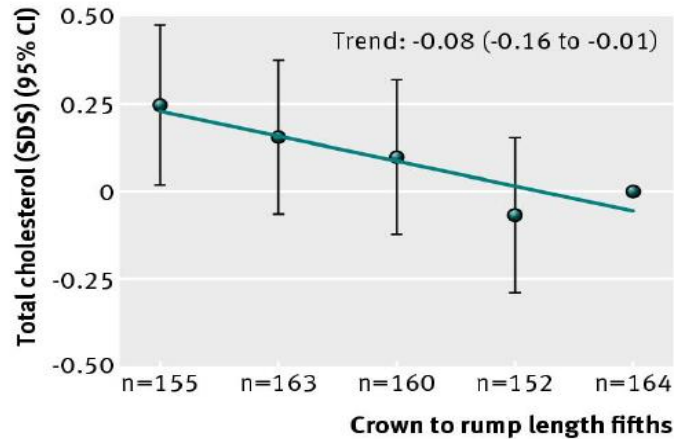
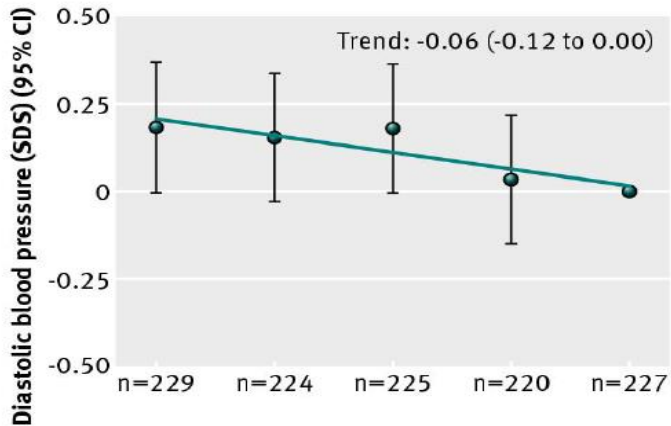
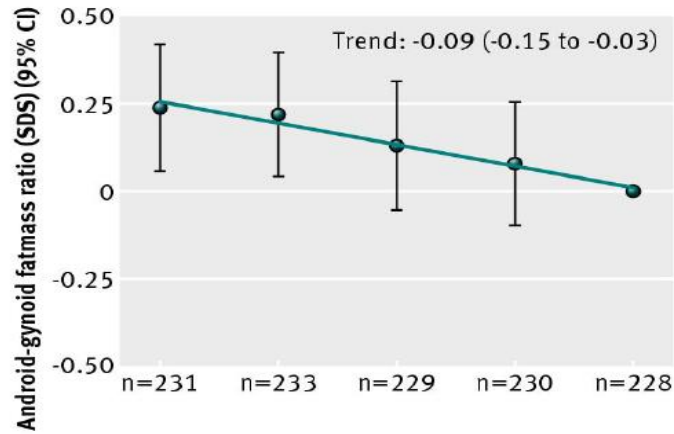
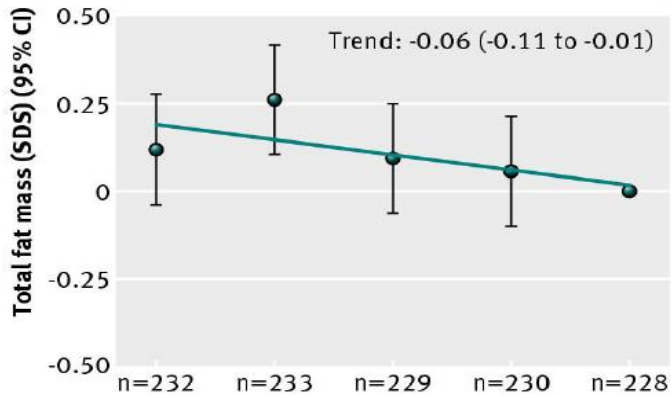
Risicofactoren

Table 3. Maternal Risk Factors of First-Trimester Variation in Fetal Crown to Rump Length Using

Risk Factor	Effect Size for Fetal Crown to Rump Length (95% CI), mm	<i>f</i> Value
Age at intake (1 SD = 4.68 y)	0.79 (0.41 to 1.18)	<.001
Diastolic blood pressure (1 SD= 9.52 mm Hg)	-0.40 (-0.74 to -0.06)	.02
Hematocrit level (1 SD = 2.50%) ^b	-0.52 (-0.90 to -0.14)	.006
Hemoglobin level (1 SD = 0.946 g/dL) ^b	-0.52 (-0.89 to -0.16)	.005
Smoking (no = reference)		
Yes, all	-0.98 (-1.79 to -0.16)	.02
Yes, <5/d	-0.62 (-1.67 to 0.42)	.24
Yes, 5-9/d	-0.66 (-2.09 to 0.76)	.36
Yes, ≥10/d	-1.25 (-2.87 to 0.36)	.13
Folic acid supplement use (yes = reference)		
No	-1.33 (-2.41 to -0.24)	.02
Parity (0 = reference)		
≥1	0.27 (-0.43 to 0.97)	.45

Eerste trimester foetale groei

Cardio-metabole uitkomsten op 6 jaar

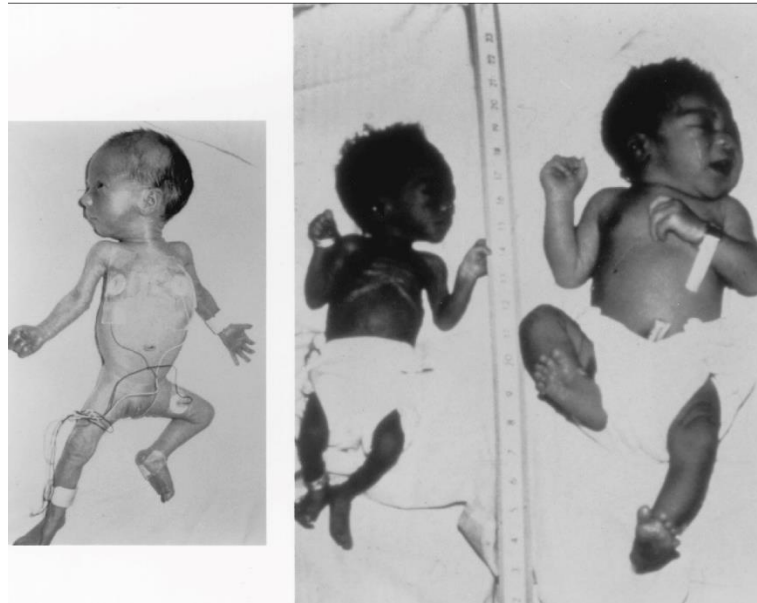


En maakt groei daarna nog uit?

Mismatch tussen foetale en postnatale groei

Overgewicht en een ongunstige vetverdeling bij

1. Kinderen met trage foetale groei en postnatale catch-up groei
2. Snelle foetale groei zonder postnatale catch down groei



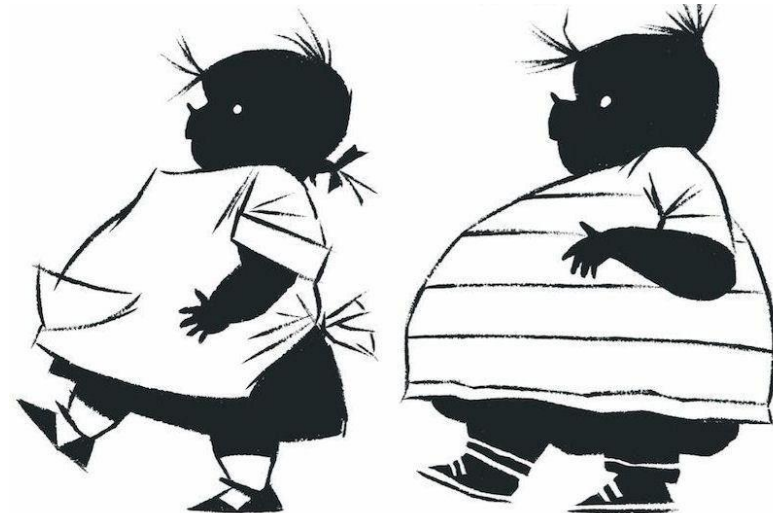
Impact van de eerste levensjaren op obesitas en cardio-metabole ziekten

Prevalentie op de kindertijd

Gevolgen van obesitas

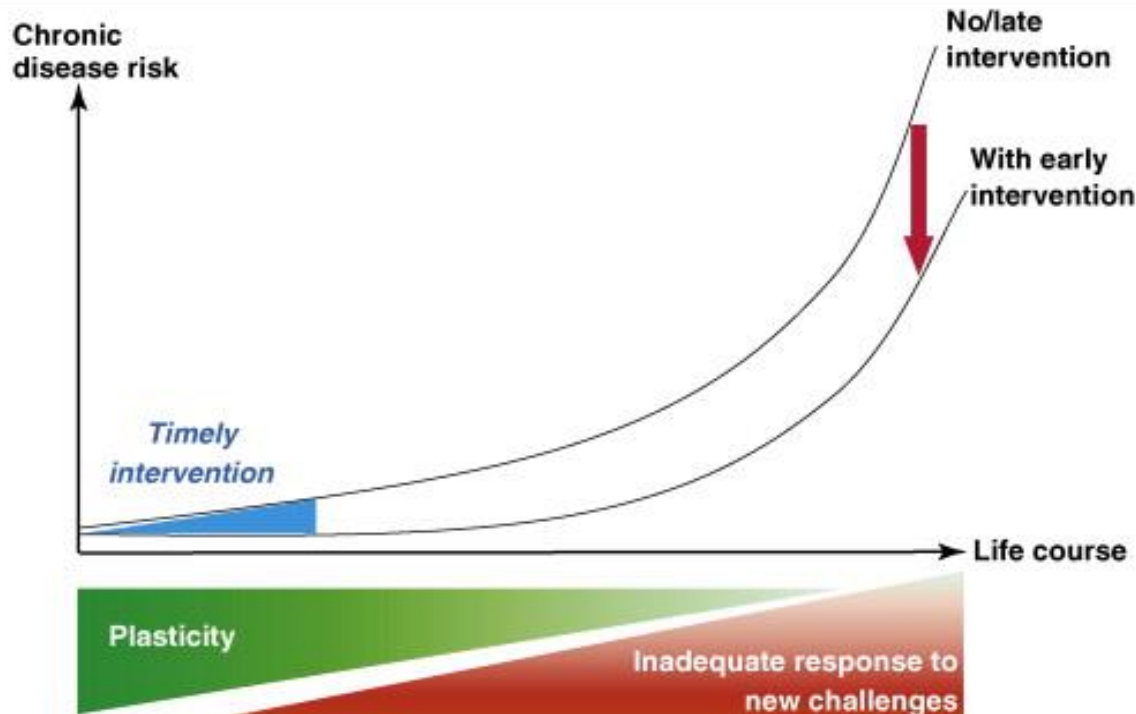
Risicofactoren in de vroegste fase van het leven

Mogelijkheden voor preventie?

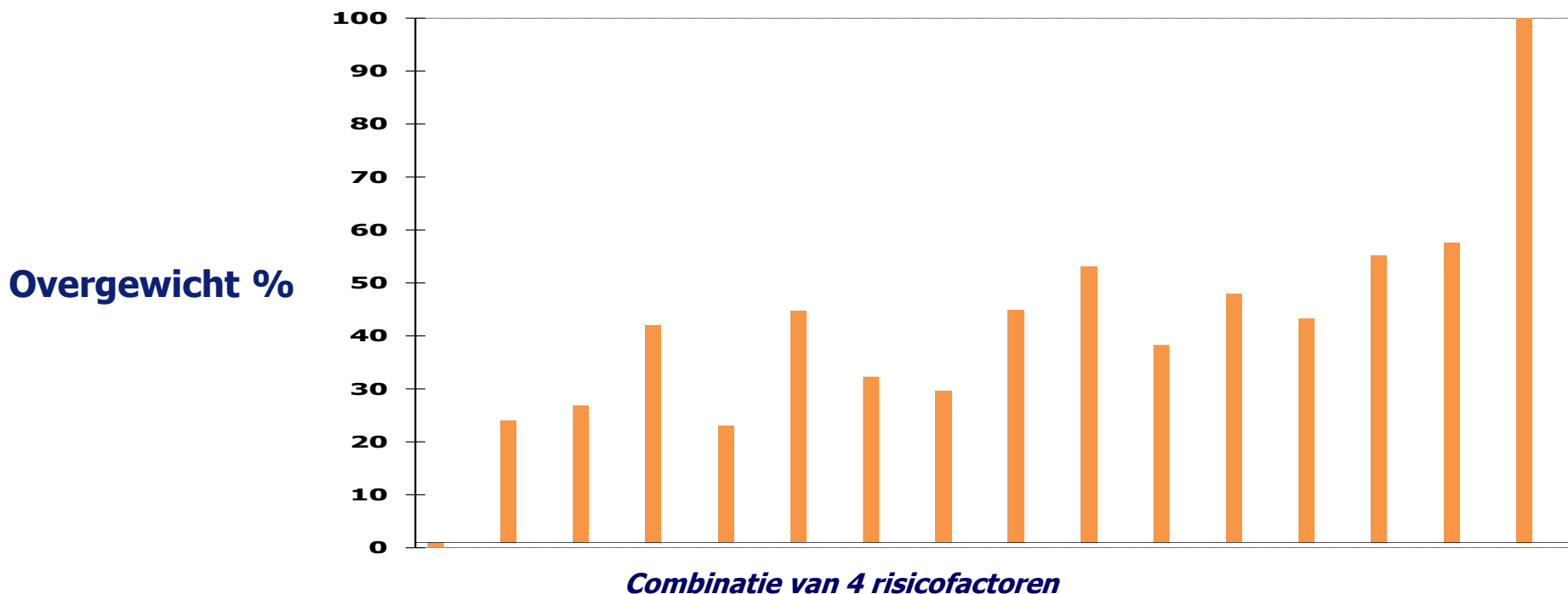


Obesitas en gevolgen op latere leeftijd

Levensloop benadering: van risicofactoren naar preventie



Risicoselectie bij geboorte op overgewicht



Laag opleidingsniveau	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+
Niet Ned. achtergrond	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+
Obesitas moeder	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+
Hoog geboortegewicht	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+

Risicoselectie op overgewicht met risicofactoren uit het vroege leven

Steeds meer toegepast in klinische praktijk

Overgewicht bevorderende en beschermende factoren

Obesitas bevorderende factoren

Genetische predispositie (overgewicht bij ouder(s) in kinderjaren)

Obesitas moeder bij start graviditeit

Sterke gewichtstoename bij graviditeit

Dysmaturiteit (SGA) of macrosomie (LGA) bij geboorte

Snelle postnatale gewichtstoename in het eerste levensjaar

Early adiposity rebound (snelle toename overgewicht voor het 4^e jaar)

Vroege puberteitsontwikkeling

Psychomotore ontwikkelingsproblemen

Lage sociale economische status

Culturele achtergrond met specifieke gewoontes of cognities

Systeemproblematiek (waaronder pedagogisch onmacht)

Kind-factoren (psychosociaal, zoals ADHD of gepest worden)

Slaaptekort

Medicatie (corticosteroiden, anti-epileptica, antipsychotica)

Zelfredzaamheid

Gezondheidsvaardigheden

obesitas beschermende factoren

Borstvoeding

Familie zonder genetische predispositie

Gezonde leefstijl in het systeem

Goede hechting tussen ouder en kind

Identificatie van risicofactoren voor kinderen met obesitas uit de **Richtlijn:**

“Obesitas bij kinderen en adolescenten. Leidraad voor kinderartsen”

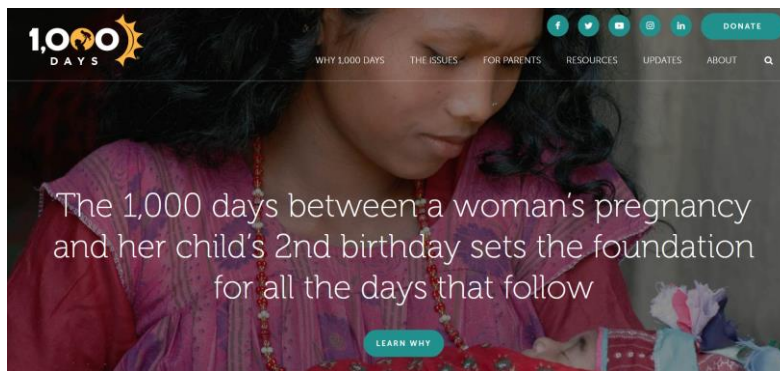
Erasmus MC



Mogelijkheden voor preventie in de preconceptionele periode en vroege zwangerschap?

We propose novel definitions of the preconception period relating to embryo development and to action at individual or population level. A sharper focus on intervention before conception is needed to improve maternal and child health and reduce the growing burden of non-communicable disease. Alongside continued efforts to reduce smoking, alcohol and obesity in the population, we call for heightened awareness of preconception health, particularly regarding diet and nutrition. Importantly health professionals should be alerted to ways of identifying women who are planning a pregnancy.

Lancet 2018



Het actieprogramma “Kansrijke start”

Op 22 mei 2018 heeft de Gezondheidsraad het advies *De ouder-kindrelatie en jeugdtrauma's* uitgebracht.¹⁶ Voor een gezonde ontwikkeling van het kind is het cruciaal dat het kind een goede start maakt in de eerste 1000 dagen, zo stelt de Gezondheidsraad. Die start bestaat uit een gezonde zwangerschap, zo min mogelijk negatieve jeugdervaringen en dat ouders in staat zijn om sensitief te reageren op het kind. Daarom moeten met name kwetsbare ouders passende ondersteuning krijgen, gericht op het wegnemen van stress en op het bevorderen van sensitief ouderschap. Daarnaast is het belangrijk om kinderen van kwetsbare ouders zo goed mogelijk te ondersteunen.

Actielijn 1: **Voor de zwangerschap**

- Meer aanstaande kwetsbare ouders starten goed voorbereid met hun zwangerschap.
- Minder ongeplande en onbedoelde zwangerschappen komen voor in kwetsbare gezinnen.

Actielijn 2: **Tijdens de zwangerschap**

- Beter signaleren van medische en sociale problemen bij (aanstaande) kwetsbare ouders.
- Meer aanstaande kwetsbare ouders krijgen eerder de juiste hulp.

Actielijn 3: **Na de geboorte**

- Meer kwetsbare ouders zijn toegerust voor het ouderschap en de opvoeding.
- Minder baby's en jonge kinderen worden uit huis of onder toezicht geplaatst.



Naast nieuwe actieprogramma's...verder onderzoek

Veel associaties beschreven tussen factoren in het vroege leven en obesitas en cardio-metabole ziekten later in het leven maar er blijven belangrijke vraagstukken liggen:

1. Oorzakelijke relaties? Of worden bevindingen verklaard door clustering van leefstijl?
2. Onderliggende mechanismen?
3. Wat zijn effectieve interventies vanaf de preconceptieperiode?

Generation R Next Studie

Focus op preconceptie, embryonale gezondheid en populatie-interventies

Prospectieve studie op populatie niveau

Vanaf **preconceptie**

Focus op **vroege embryonale ontwikkeling**

40,000 vrouwen die zwanger zouden kunnen worden

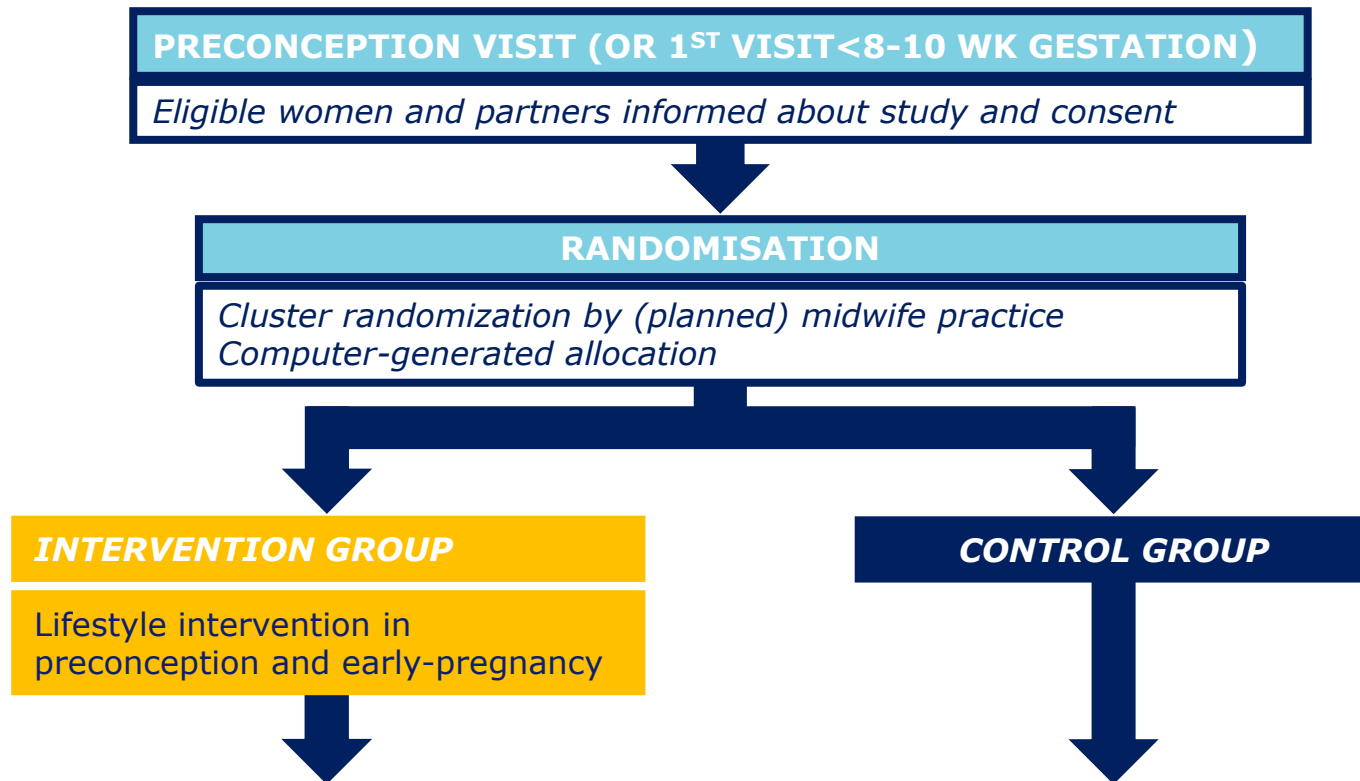
10,000 vrouwen, 5000 kinderen geboren tussen 2018 – 2020

Observationele en interventie studie

Samenwerking met veel verschillende partijen



Generation R Next Interventie



Outcomes

Primary composite outcome of clinically relevant birth outcomes

Secondary offspring outcomes: growth, body fat, cardio-metabolic profile, asthma, behavior

Secondary maternal outcomes: Adherence to lifestyle, biomarkers of lifestyle change, pregnancy complications, postpartum cardio-metabolic outcomes, mental outcomes

Take home message

Obesitas komt veel voor op de kinderleeftijd en leidt tot veel verschillende gezondheidsrisico's op de korte termijn en lange termijn

Verschillende risicofactoren vanaf de vroegste fase van het leven zijn geassocieerd met een hoger risico op obesitas en cardiometabole ziekten later in het leven

- Preconceptie en het eerste trimester zijn kritieke perioden

Vertaling naar de praktijk:

- Identificatie van hoog risicogroepen
- Preventie-strategieën vanaf de vroegste fase van het leven





Dank voor uw aandacht

