



Briefrapport 350020010/2009

L.T.M. van der Ven | M.E.T. Dollé

# Effecten van perinatale blootstelling aan foliumzuur op de ontwikkeling van lichaamsgewicht

Voorstel voor een dierproef

RIVM Briefrapport 350020010

Voorstel voor een dierproef

## Effecten van perinatale blootstelling aan foliumzuur op de ontwikkeling van lichaamsgewicht

Leo van der Ven, RIVM  
Martijn Dollé, RIVM

Contact:  
Martijn Dollé  
Centrum voor Gezondheidsbeschermingsonderzoek  
Martijn.Dolle@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in het kader van Kennisvraag V/350020/08/AD "voeding en zwangerschap".

**Observatie:**

In het RIVM rapport "Effects of maternal diet during pregnancy on birth weight of the infant" (350020009 Boer et al.) wordt het effect op het geboortegewicht geïnventariseerd van maternale consumptie van een groot aantal micro- en macronutriënten. Hieruit blijkt dat bij de mens een hoge foliumzuurconsumptie tijdens de zwangerschap geassocieerd is met een hoger geboortegewicht van het kind. Of er daadwerkelijk een oorzakelijk (causaal) verband is tussen een hoge foliumzuurconsumptie en een hoog geboortegewicht is uit de humane studies niet af te leiden. Causaliteit kan wel aangetoond worden in dierexperimenten. Echter, er werden in de literatuur geen dierstudies gevonden die de veronderstelde samenhang onderzochten.

**Beleidsrelevatie:**

Overheden in en buiten Nederland adviseren vrouwen met een kinderwens foliumzuur als supplement te nemen vanaf 4 weken vóór de conceptie tot en met de tweede maand van de zwangerschap om de kans op aangeboren neurale-buisdefecten, zoals een open-ruggetje, te verkleinen. Mogelijk verkleint dit tevens de kans op een kind met een laag geboortegewicht. Overschrijding van de aanbevolen hoeveelheid zou kunnen leiden tot een verhoogd geboortegewicht. Overschrijding kan ontstaan door gebruik van multivitaminepreparaten en voedingsmiddelen waaraan foliumzuur wordt toegevoegd. Zowel een laag als een hoog geboortegewicht is vervolgens weer geassocieerd met nadelige gezondheidseffecten later in het leven, zoals overgewicht, hart- en vaatziekten en diabetes. Het veronderstelde werkingsmechanisme is dat een tekort of een overdosis foliumzuur tijdens de vroege ontwikkeling voor de rest van het leven een nadelig effect heeft op de balans tussen energie-opname en energie-verbruik, door de manier waarop genetische informatie wordt gebruikt blijvend te veranderen. Om overgewicht in de populatie tegen te gaan, kan het dus van belang zijn blootstellingen tijdens de vroege ontwikkeling nauwkeurig te reguleren.

**Voorstel:**

De dierproef in dit projectvoorstel is bedoeld om het mogelijke oorzakelijke verband tussen de consumptie van foliumzuur door het moederdier en het lichaamsgewicht van haar nakomelingen te onderzoeken. Het zal bestaan uit twee fasen. In de eerste fase is het doel om door middel van interventie aan te tonen dat suppletie van matернаal dieet met foliumzuur tijdens de vroege (pre- en postnatale) ontwikkeling leidt tot overgewicht bij het nageslacht op volwassen leeftijd. Naast een controle groep die geen foliumzuur krijgt zal één groep een lage dosering foliumzuur krijgen. Deze zal op basis van lichaamsgewicht worden afgeleid van de aanbevolen dosering voor de mens (400 microgram/dag). Omdat onbekend is of deze aanbevolen dosering tot overgewicht leidt zal eveneens een tweede veel hogere dosering worden gebruikt om het effect met meer zekerheid te induceren. Om het effect op lichaamsgewicht en toename daarvan te versterken zal de helft van de nakomelingen een hoog-energie dieet krijgen, naast gepaarde groepen met een standaard dieet.

Indien in de eerste fase inderdaad een effect op het lichaamsgewicht wordt vastgesteld, zou in een eventuele vervolgfase het doel zijn om het mechanisme te analyseren dat ten grondslag ligt aan de door foliumzuur geïnduceerde verhoogde gevoeligheid voor de ontwikkeling van overgewicht. Hierbij wordt gedacht aan niet-genetische (= epigenetische) veranderingen aan het DNA. Voor deze analyses zullen organen worden verzameld waarvan bekend is dat ze een rol spelen in de pathogenese van overgewicht.

#### **Details eerste fase:**

Nakomelingen van rondom de dracht blootgestelde moederdieren zullen worden gevolgd tot maximaal een jaar. Individuele lichaamsgewichten zullen wekelijks worden gemeten en twee keer extra in de eerste week na de geboorte. Met 14 dieren per groep per geslacht is de verwachting dat een gewichtsverschil van 10% of meer tussen de groepsgemiddelden aangetoond kan worden. Eveneens zal de individuele voerconsumptie wekelijks worden bijgehouden. Aan het eind van de proef zal een complete sectie volgen voor ieder dier waarbij de orgaangewichten bepaald worden van met name verschillende vetdepots en de lever. Een pathologische evaluatie van de levers is inbegrepen. Verschillende organen die bij de pathogenese van overgewicht betrokken kunnen zijn en serum zullen worden opgeslagen voor de eventuele tweede fase. Inclusief het schrijven van een rapport worden de kosten voor de eerste fase geschat op 128 duizend euro.

#### **Details tweede fase:**

De details van de tweede fase worden op verzoek graag nader uitgewerkt en aangegeven, maar zijn niet direct in dit voorstel opgenomen. De reden hiervoor is dat het gaat om optioneel vervolgonderzoek naar de moleculaire achtergronden dat alleen zinnig is als daadwerkelijk foliumzuur geïnduceerde gewichtsverschillen (en/of eventuele andere gezondheidsafwijkingen) geobserveerd worden.

#### **Beoogde resultaten:**

- Het aantonen van een oorzakelijk verband tussen foliumzuurinname rond de zwangerschap en de gevolgen voor het lichaamsgewicht bij de nakomelingen.
- Het verwerven van inzichten om te komen tot een optimaal advies over foliumzuursuppletie tijdens de zwangerschap, waarbij zowel het voorkomen van ontwikkelingsstoornissen als van nadelige gezondheidseffecten later in het leven betrokken worden. Als na bevestiging in andere studies blijkt dat de inname van grote hoeveelheden foliumzuur tijdens de zwangerschap het geboortegewicht van de pup en de kans op nadelige gezondheidseffecten later in het leven vergroot (of verkleint), zou deze informatie meegenomen moeten worden bij het bepalen of en in welke mate voedingsmiddelen met foliumzuur verrijkt mogen worden. Als er geen associatie wordt gevonden is er vooralsnog geen reden de mogelijke associatie tussen foliumzuur tijdens de zwangerschap en geboortegewicht in observationeel humaan onderzoek bij de beoordeling te betrekken.



**RIVM**

Rijksinstituut  
voor Volksgezondheid  
en Milieu

Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)