

RIVM Rapport nr. 650250 003

Voeding en Voortplanting

AH Piersma

Juni 1999

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in het kader van het project Gezondheidsbevorderende componenten van voeding; projectnummer 650250

Verzendlijst

1. Dr. H.J.Schneider, Directeur Generaal Volksgezondheid
2. Dr.W.H. van Eck, wnd. directeur Directie Gezondheidsbeleid
3. Prof.dr.J.J.Sixma, vz Gezondheidsraad
4. Ir. R. Top
5. S.M.C. Potting
6. Drs. N.B. Lucas Luyckx
7. Dr.ir. M.W.J. Wolfs
8. Dr.ir. P.C. Bragt
9. Dr.ir. G. Kleter
10. Depot Nederlandse Publicaties en Nederlandse Bibliografie
11. Directie RIVM
12. Dr.G.Elzinga
13. Dr. A. Opperhuizen
14. Dr. E.H.J.M. Jansen
15. Drs. M. Siemelink
16. E. Schenk
17. Drs. M.Q.I. Spanjersberg
18. A. Verhoef
19. Dr.ir. J.C. Seidell
20. Prof.dr.ir. D. Kromhout
21. Prof.dr.P.W.J. Peters
22. Mw.J.M.Garbis-Berkvens
23. Auteur
24. Hoofd bureau Voorlichting en Public Relations
25. Bureau Rapportenregistratie
- 26-42. Bureau Rapportenbeheer
43. Bibliotheek
- 44-67. reserve-exemplaren

Inhoud

SAMENVATTING	4
SUMMARY	5
1. INLEIDING	6
2. INCIDENTIES VAN AANDOENINGEN ROND ZWANGERSCHAP EN GEBOORTE	7
3. VOEDINGSBEHOEFTE TIJDENS ZWANGERSCHAP EN LACTATIE	8
4. DE NOTA: NEDERLAND: GOED GEVOED? (VWS/LNV)	9
5. CAPITA SELECTA	10
5.1 VITAMINE A	10
5.2 FOLIUMZUUR.....	11
5.3 ZINK.....	12
5.4 METHIONINE	13
5.5 CERVONZUUR.....	14
6. AANBEVELINGEN VOOR ONDERZOEK	16
7. ACKNOWLEDGEMENTS	18
8. REFERENTIES	19

Samenvatting

Deze notitie bespreekt een aantal aspecten van de specifieke voedingssituatie van zwangeren, zogenden en zuigelingen, en bediscussieert het belang van specifieke aandacht voor deze groep in de zin van gericht wetenschappelijk onderzoek ten behoeve van het voedingsbeleid.

Zwangeren en zogenden vertonen een relatief hoge behoefte aan nutriënten. Tegelijkertijd is er sprake van een relatief hoge gevoeligheid bij ongeborenen en zuigelingen voor het ontstaan van afwijkingen en aandoeningen. Beide factoren tezamen maken deze groep relatief kwetsbaar voor deficiënties, overdoseringen en disbalansen van voedingscomponenten.

Aandoeningen die bij de geboorte aanwezig zijn, variërend van een te laag geboortegewicht tot structurele aangeboren afwijkingen, hebben een belangrijke invloed op de kwaliteit van het gehele leven. De kans op het ontstaan van aandoeningen op latere leeftijd wordt mede bepaald door de gezondheidsstatus op zuigelingenleeftijd. Dat betekent dat bevordering van de gezondheid rond de zwangerschap en de zoogperiode een grote bijdrage kan leveren aan de volksgezondheid in het algemeen.

Met enkele actuele voorbeelden wordt het belang geïllustreerd van specifieke aandacht voor de voeding van zwangeren en zogenden. Wat betreft vitamine A, foliumzuur, zink, methionine, en cervonzuur is specifieke aandacht voor de zwangerschap al noodzakelijk gebleken.

Uit deze notitie komt naar voren dat epidemiologisch en experimenteel onderzoek met betrekking tot de voeding van zwangeren en zogenden een belangrijke bijdrage zal kunnen leveren aan de volksgezondheid, niet alleen op jonge leeftijd maar gedurende het gehele leven. Er wordt gepleit voor het definiëren van specifiek onderzoek op dit gebied, ter ondersteuning van het voedingsbeleid met betrekking tot toelating, voorlichting en preventie.

Summary

This report addresses various aspects of the specific nutritional requirements of pregnant and lactating women and their offspring, and discusses the importance of specific scientific research in support of nutrition policy.

Pregnant and lactating women are characterized by a relatively high requirement for nutrients. At the same time, the unborn and newborn are relatively prone to the development of defects and diseases. Both these factors together make this group relatively vulnerable to deficiencies, overdosing and imbalances of nutrients.

Disorders which are present at birth, varying from low birth weight to structural congenital malformations, considerably affect the quality of the entire life period. The risk of acquiring diseases later in life is partly determined by health status at infant age. It follows that health promotion around pregnancy and lactation can contribute considerably to public health in general.

With several current examples the importance of specific concern for nutrition in pregnancy and lactation is illustrated. For vitamin A, folic acid, zinc, methionine, and cervonic acid specific concern for pregnancy has already proved necessary.

Epidemiologic and experimental research with regard to nutrition in pregnancy and lactation will be able to contribute significantly to public health, not only at young age, but during the entire life period. Specific research in this area should be defined, in support of nutrition policy with regard to admission, public information and prevention.

1. Inleiding

Goede voeding is van groot belang voor het in stand houden van de gezondheid en de preventie van ziekten. De gevolgen van een niet optimaal voedingspatroon zullen zich primair uiten in groepen binnen de bevolking met een relatief hoge gevoeligheid voor het ontstaan van specifieke aandoeningen en met een relatief hoge behoefte aan specifieke nutriënten. Deze beide aspecten zijn ook relevant voor de zwangerschap en lactatie, waar sprake is van een relatief hoge behoefte aan nutriënten en een relatief kwetsbare ongeborene of pasgeborene. In deze notitie wordt ingegaan op de positie van zwangeren en zogenden met betrekking tot hun specifieke voedingsbehoeften, en op de mogelijke gevolgen van afwijkende inname van nutriënten. Andere componenten in het voedsel, waaronder natuurlijke toxinen, additieven en contaminanten vallen buiten het onderwerp van deze notitie.

Aan de hand van gegevens uit onder meer de Volksgezondheid Toekomst Verkenning, de Nederlandse Voedingsnormen en de recente nota "Nederland: Goed Gevoed?" (VWS/LNV) wordt de specifieke situatie van zwangeren en zogenden in het kort toegelicht. Vervolgens wordt in een aantal case studies ingegaan op enkele nutriënten die wat betreft de doelgroep recentelijk al speciale aandacht hebben gevraagd. Daaruit komen voor moeder en kind specifieke risico's naar voren van deficiënties, van overmatige inname, en van disbalans tussen nutriënten onderling.

Uitgaande van deze situatie wordt het belang onderstreept van specifiek onderzoek met betrekking tot voeding en voortplanting. Dergelijk onderzoek zal in belangrijke mate het beleid gericht op verbetering van de voedingstoestand van zwangeren en zogenden kunnen ondersteunen. Gezondheidswinst kan daarbij geboekt worden door het terugdringen van aandoeningen als spontane abortus, ondergewicht en aangeboren afwijkingen bij pasgeborenen en achterblijvende ontwikkeling bij zuigelingen. Daarnaast kan een belangrijke bijdrage verwacht worden aan de preventie van ziekten en aandoeningen die zich op latere leeftijd voordoen.

2. Incidenties van aandoeningen rond zwangerschap en geboorte

Bij de mens leidt naar schatting slechts 25% van alle bevruchte eicellen tot de geboorte van een kind (Kline & Stein 1985). De overige vruchten gaan voor het grootste deel in een vroeg stadium verloren, nog voordat de vrouw beseft dat ze zwanger is. Daarbij komt habituele abortus voor, waarbij overigens gezonde vrouwen minimaal drie maal een herkenbare spontane abortus krijgen. Over de incidentie van habituele abortus zijn geen gegevens bekend, wel is vastgesteld dat de kans op een levendgeborene in de zwangerschap die volgt op drie abortussen slechts 50% bedraagt (Poland et al, 1977).

Pasgeborenen hebben naar schatting in 2-5% van de gevallen een aangeboren afwijking, die bij 2% van alle geboortes een ernstige handicap tot gevolg heeft (VTV). Aangeboren afwijkingen zijn verantwoordelijk voor ongeveer 36% van de sterfte in het eerste levensjaar. Van 80% van de gevallen van aangeboren afwijkingen is de oorzaak onbekend. Dat wil zeggen dat van de meeste congenitale aandoeningen geen genetische of omgevingsfactoren aangewezen kunnen worden als oorzaak. Aangeboren afwijkingen kunnen levenslang de kwaliteit van leven aanzienlijk beperken. Wanneer aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel, hart en vaten, en vroeggeboorte samengenomen worden, komt deze groep in de top tien terecht van aandoeningen met het hoogste aantal verloren levensjaren (VTV).

Van zeer-vroeggeboorte (zwangerschapsduur <32 weken) is naar schatting sprake bij 6% van de geboortes. Van deze zuigelingen sterft 34%, van de overlevenden heeft 23% een fysieke beperking op de leeftijd van 5 jaar (VTV). Personen met een ernstige tot zeer ernstige langdurige lichamelijke beperking beslaan 16.9% van de bevolking. Binnen deze groep zijn met name afwijkingen van het bewegingsapparaat en de zintuigen prominent. Opvallend is dat 5-20% van deze afwijkingen vanaf de geboorte aanwezig zijn. Voor spraakstoornissen betreft dit zelfs 50% van de gevallen (VTV).

Deze gegevens wijzen erop dat er aanzienlijke gezondheidswinst behaald zou kunnen worden door terugdringing van aandoeningen die verband houden met de zwangerschap.

3. Voedingsbehoefte tijdens zwangerschap en lactatie

De deficiëntie voor een nutriënt zal vooral naar voren komen in relatief kwetsbare groepen waarin de behoefte het grootst is. Aan de hand van de adequate niveaus van inneming per dag zoals aangegeven door de Voedingsraad (1989) blijkt dat juist tijdens de zwangerschap en de lactatie de energie- en vetbehoefte alsook de behoefte aan een reeks van vitaminen en mineralen het hoogst is. De vitaminen A, D en E, thiamine, riboflavine, foliumzuur, B12 en C, de mineralen calcium, fosfor en magnesium, en de spoor-elementen ijzer en zink worden juist tijdens zwangerschap en lactatie in de hoogste mate verbruikt. Daaruit vloeit voort dat zwangerschap en lactatie specifieke risico's met zich mee brengen in verband met de voeding. Het ligt alleen al vanuit deze situatie voor de hand om gericht onderzoek te doen en beleid te voeren m.b.t. deze doelgroep.

4. De Nota: Nederland: Goed Gevoed? (VWS/LNV)

Het belang van specifieke aandacht voor de voeding van zwangeren, zogenden en jonge kinderen komt ook naar voren uit de recente nota "Nederland: Goed Gevoed", waarin een reeks van aandachtspunten voor deze doelgroep wordt aangegeven.

De nota maakt melding van een toegenomen behoefte aan ijzer en foliumzuur tijdens de zwangerschap. Foliumzuursuppletie kan leiden tot een reductie tot 50% van de prevalentie van neuralebuisdefecten bij pasgeborenen. Aanbevolen wordt dan ook om de foliumzuurvoorziening van vrouwen met zwangerschapswens te verbeteren.

Moedermelk wordt aangemerkt als de meest geschikte voeding voor zuigelingen. In dit verband worden genoemd de preventie van maagdarfstoornissen, oorontsteking, luchtweginfecties, jeugdanker, en borstkanker bij de moeder. Daarbij moet bedacht worden dat de zogende moeder een verhoogde behoefte heeft aan veel micronutriënten.

Goede voeding op jonge leeftijd voorkomt gezondheidsproblemen op oudere leeftijd. Als voorbeeld wordt genoemd de relatie tussen inname van calcium op jeugdige leeftijd (via zuivelproducten) en de preventie van osteoporose op oudere leeftijd.

Disbalans in de samenstelling van het voedselpakket kan met name voor jonge kinderen problemen opleveren. Zo wordt vermeld dat macrobiotisch gevoede peuters een relatief lage inname hebben van sommige essentiële micronutriënten.

In Nederland is suppleren van voedingsmiddelen voor de meeste micronutriënten toegelaten. Naast de gunstige effecten van verrijkte voedingsmiddelen kan echter ook een disbalans optreden in essentiële micronutriënten. Door competitie van micronutriënten onderling bij de opname uit voedsel kunnen deficiënties ontstaan. Daarnaast is de mogelijkheid van overdosering aanwezig met mogelijk toxische effecten als gevolg.

De nota onderstreept het belang van programma's voor kwetsbare groepen. Daarbij wordt aandacht besteed aan preventie, bevordering van goede voeding, bevordering van veiligheid van producten en voorlichting. Vervolgens wordt de noodzaak van epidemiologisch onderzoek naar voedingsgewoonten en hun samenhang met determinanten van gezondheid genoemd. Voorts wordt fundamenteel onderzoek van belang geacht om de samenhang tussen verschillende gezondheidsdeterminanten in kaart te brengen. Dergelijk onderzoek wordt mede als basis genoemd voor het aanscherpen van beleidsmaatregelen op het gebied van de voeding.

5. Capita Selecta

Aan de hand van een vijftal actuele voorbeelden wordt in dit hoofdstuk geïllustreerd dat de periode van zwangerschap en lactatie bij uitstek in het geding is als het gaat om overdosering, deficiëntie en disbalans in nutriënten. Dit hangt samen zowel met de specifieke behoefte aan voedingsstoffen in zwangerschap en lactatie, als met de specifieke gevoeligheid van de zich ontwikkelende vrucht in deze periode.

5.1 Vitamine A

In de tachtiger jaren werd een verband gevonden tussen het gebruik in de zwangerschap van supplementen met hoge doses vitamine A en het optreden van ernstige aangeboren afwijkingen. Het betrof met name afwijkingen van aangezicht, oren en gehemelte, waarbij in een aantal gevallen ook hersenen, ogen, hart, urogenitaalstelsel, darmen en/of longen misvormingen vertoonden (Olling et al., 1992). Rosa (1986) beschreef 18 casus, waarbij sprake was van inname van minimaal 8000 RE (retinol equivalent) per dag gedurende met name de tweede tot de vijfde week na de conceptie. De aanbevolen hoeveelheid voor zwangeren bedraagt 1000 RE per dag (Voedingsraad, 1989), en de maximaal onschadelijke dosis wordt vrij algemeen op 4000 RE geschat.

In middelen tegen ernstige acne, die als zalf toegepast worden, wordt gebruik gemaakt van aan vitamine A verwante stoffen. Gebruik van deze middelen in de zwangerschap leidde tot een vergelijkbaar patroon van aangeboren misvormingen bij het nageslacht (Lammer et al., 1985).

Ook via de voeding kan een hoge inname van vitamine A plaatsvinden. Consumptielever en leverproducten kunnen hoge concentraties vitamine A bevatten. Dit wordt veroorzaakt doordat in het lichaam de lever als opslagplaats voor vitamine A fungeert, en doordat aan slachtvee een verrijkte voeding wordt aangeboden. Onderzoek heeft uitgewezen dat de biologische beschikbaarheid van vitamine A uit lever veel lager ligt dan die uit supplementen (Buss et al., 1994). De Voedingsraad en Gezondheidsraad hebben geadviseerd dat een zwangere zich zou moeten beperken tot één portie lever of leverproducten per twee weken (Voedingsraad en Gezondheidsraad, 1994).

Veel producenten hebben de vitamine A gehaltes in supplementen inmiddels teruggebracht tot de aanbevolen dagdosis en hebben waarschuwingen voor gebruik in de zwangerschap toegevoegd. Daarnaast mogen vitaminesupplementen niet meer dan 1,5 maal de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid bevatten. Niettemin zijn er nog steeds preparaten verkrijgbaar waarin zeer hoge, voor de ongeborene schadelijke hoeveelheden vitamine A aanwezig zijn. Aanvullende maatregelen op dit punt zijn wellicht noodzakelijk.

Daarnaast is het wrang te constateren dat juist vrouwen die bewust gezond zwanger wilden zijn, en daartoe extra vitaminepreparaten tot zich namen, ten prooi gevallen zijn aan de schadelijke effecten van vitamine A voor hun ongeboren kinderen. In deze situatie kan voorlichting ter preventie van aangeboren afwijkingen een belangrijke functie hebben. Aangezien de schadelijke effecten van vitamine A al zeer vroeg in de zwangerschap optreden moet voorlichting hierover al voor de conceptie plaatsvinden.

5.2 Foliumzuur

Verschillende epidemiologische studies hebben laten zien dat het herhalingsrisico op het krijgen van een kind met een neurale buis defect (NBD, vooral "open ruggetje") met 60% of meer verminderd werd wanneer een foliumzuur supplement van 4 of 5 mg per dag gegeven werd in de periode voor de conceptie tot het einde van het eerste trimester (Smithells et al., 1980, Laurence et al., 1981, UK MRC Study, 1991). Daarnaast vonden Czeizel & Dudas (1992) aanwijzingen dat een multivitaminenpreparaat met onder meer foliumzuur (0.8 mg per dag) de kans op het krijgen van een eerste kind met een neuralebuisdefect aanzienlijk verminderde. De Voedingsraad heeft naar aanleiding van deze bevindingen geadviseerd dat vrouwen met kinderwens die een herhalingsrisico hebben voor een NBD kind dagelijks 4-5 mg foliumzuur als supplement innemen (Voedingsraad, 1992). Vrouwen zonder herhalingsrisico kunnen volgens het advies volstaan met goede voeding volgens de bestaande richtlijnen, wat tot een voldoende inname aan foliumzuur geacht wordt te leiden. De aanbevolen hoeveelheid foliumzuur in de zwangerschap en lactatie bedraagt 400-600 microgram per dag (Voedingsraad, 1989). De periode van zwangerschap en lactatie is daarmee de levensfase waarin de hoogste behoefte bestaat aan foliumzuur.

De aanbevolen dosis van 4-5 mg bij herhalingsrisico op NBD is ingegeven door bovengenoemde studies. Er is discussie over de noodzaak van deze dosis die hoog is ten opzichte van de aanbevolen hoeveelheid voor de zwangerschap in het algemeen. Hoge doses foliumzuur kunnen een vitamine B12 deficiëntie maskeren (Voedingsraad 1992). Vitamine B12 deficiëntie leidt tot een reversibele megaloblastische anemie, die gevolgd kan worden door irreversibele neurologische afwijkingen. Foliumzuur gaat de anemie tegen waardoor een vitamine B12 deficiëntie in een aantal gevallen pas duidelijk zal worden wanneer al irreversibele neurologische schade is opgetreden.

Behalve met vitamine B12 is ook een interactie van foliumzuur met de zinkstatus beschreven. Deficiënties van zink en foliumzuur versterken elkaars teratogene potentie (Bremert JC et al., 1988). Uit dierstudies is tevens bekend dat foliumzuursuppletie bij zinkdeficiënte ratten leidt tot een toename van aangeboren afwijkingen (Quinn PB et al., 1990).

De te gebruiken dosis heeft ook consequenties voor de vraag of foliumzuur via supplementen dan wel via voedselverrijking aangeboden moet worden aan de bevolking. Het gebruik van supplementen strookt niet met de bevordering van het gebruik van goede voeding als basis voor de inname van voldoende nutriënten, maar is wellicht

onvermijdelijk als een hogere dosis nodig is dan die welke via optimale voeding verkrijgbaar is. Fortificaties anderzijds maken dat de gehele bevolking en niet alleen de risicogroep een verhoogde dosis inneemt, terwijl fortificaties kunnen leiden tot een disbalans tussen verschillende micronutriënten met mogelijke schadelijke gevolgen zoals hiervoor beschreven. De afweging die in dit verband wellicht gemaakt moet worden is of de opbrengst van foliumzuursuppletie in de zin van het aantal kinderen waarbij een neuraalbuusdefect wordt voorkomen opweegt tegen de incidentie van mogelijke schadelijke effecten van foliumzuur bij bijvoorbeeld deficiënties van vitamine B12 en zink. Bij deze afweging speelt ook de ernst van de effecten een rol. De Gezondheidsraad bereidt inmiddels een advies voor over foliumzuurfortificaties.

5.3 Zink

Een adequate zinkstatus tijdens zwangerschap en lactatie is noodzakelijk voor normale groei en ontwikkeling van de foetus en de pasgeborene. Zinkdeficiëntie in deze periode kan leiden tot verstoorde botontwikkeling en verminderde immuunrespons, vertraagde groei, en achterblijvende ontwikkeling van het mannelijk geslachtsapparaat. Complicaties tijdens zwangerschap en bevalling worden vaker gevonden bij zwangeren met een lagere zinkstatus (Keen 1992). In verband met de groei en ontwikkeling van de vrucht is de behoefte aan zink het grootst tijdens zwangerschap en lactatie. De Nederlandse Voedingsnormen (Voedingsraad 1989) schatten de adequate niveaus van inname op 9-15 mg per dag voor zwangeren en 16-20 mg per dag voor zogenden. De actuele zinkinname in Nederland is geschat op 8,4 resp. 13,6 mg per dag, afhankelijk van de gebruikte berekeningsmethode (RIVM, 1992). Deze getallen geven aan dat van een adequaat innameniveau niet altijd sprake zal zijn. Daarnaast hebben verschillende studies laten zien dat de zinkconcentratie in moedermelk afneemt met de duur van de lactatieperiode (Moran et al., 1983). Bij de huidige innameniveaus worden echter geen nadelige effecten verwacht (RIVM 1992, Gezondheidsraad 1997).

Een marginale zinkstatus kan niettemin overgaan in een deficiëntie onder invloed van leefstijlfactoren, ziekte en geneesmiddelengebruik. Alcoholgebruik leidt bij de mens tot verhoogde uitscheiding van zink, terwijl het risico op alcohol-gerelateerde misvormingen toeneemt naarmate de zinkstatus lager is (Keppen et al., 1985). Cadmium (roken) werkt antagonistisch ten opzichte van zink, en vermindert daarmee de activiteit van het antioxidant enzym superoxide dismutase, waarvan zink een cofactor is (Preston 1991). Dit enzym beschermt het lichaam tegen schadelijke effecten van reactieve zuurstofradicalen. Koffie leidde bij drachtige ratten tot een verlaging zowel van de zinkconcentratie in de placenta als van het foetaal gewicht (Aldrian et al., 1997). IJzersuppletie in de zwangerschap gaat gepaard met competitieve remming van de zinkopname (Solomons 1986). De biobeschikbaarheid van zink is lager bij hogere inname van plantaardig eiwit (cereals, vegetarisme) door de aanwezigheid van fytaat (Prasad 1983; Uenishi et al., 1993; Sandstrom 1995). Diabetes is geassocieerd met een verlaagde zinkstatus (Keen 1992). Daarnaast is van een groot aantal geneesmiddelen bekend, dat ze de plasma zinkconcentratie verlagen (Keen 1992) terwijl ze tevens foetotoxische eigenschappen hebben. Het samengaan van foetotoxische eigenschappen van veel stoffen

met een verlaging van de zinkstatus kan mogelijk voor een deel worden toegeschreven aan de inductie van metallothioneïne, een metaalionbindend eiwit dat de zinkstatus verlaagt (Keen 1992). Sommige onderzoekers suggereren dat zinkdeficiëntie een algemeen mechanisme is dat bijdraagt aan het ontstaan van aangeboren afwijkingen (Keen 1992).

Het is niet duidelijk of suppletie met zink rond zwangerschap en lactatie in zijn algemeenheid een gunstig effect zou hebben. Zinksuppletie leidde in een rat-diabetes model tot vermindering van de foetotoxiciteit (Uriu-Hare 1989). Een dergelijk effect van zink kon bij alcohol-geïnduceerde embryotoxiciteit echter niet worden aangetoond (Zidenberg-Cherr 1988). Maternale plasma zink concentraties dalen in de zwangerschap, en deze daling werd niet beïnvloed door suppletie met zink (Hambidge et al, 1983). Bij inname van 20 mg zink per dag was de absorptie van koper verminderd (Festa 1984), wat waarschijnlijk de oorzaak kan zijn van een verlaging van de activiteit van superoxide dismutase (Gezondheidsraad 1997). Bij hogere doseringen beïnvloedt zink bovendien het immuunsysteem en de vetstofwisseling (Gezondheidsraad 1997).

Alles wijst erop dat de zinkstatus van groot belang is bij zwangerschap en lactatie. Vervolgens blijken er veel en complexe interacties van zink te bestaan met andere voedselcomponenten en hun fysiologie. Nader onderzoek is nodig om de essentiële functies van zink bij de pre- en postnatale ontwikkeling op te helderen en mogelijke interventies te onderbouwen. In samenhang wijzen deze gegevens op het belang van een gebalanceerde samenstelling van het voedselpakket, op de risico's van suppletie van een enkele micronutriënt, en op de voordelen van een gezonde leefstijl. Het uitdragen van deze aspecten via voorlichtingsprogramma's kan mogelijk preventief bijdragen aan de gezondheid van zwangere, ongeborene en pasgeborene.

5.4 Methionine

Habituele abortus wordt gekenmerkt door het herhaald optreden van spontane abortus. Met behulp van dierexperimentele studies zijn mogelijke deficiënties van nutriënten in de moederlijke circulatie bij deze aandoening onderzocht. Serum van vrouwen met habituele abortus, gebruikt als kweekmedium voor rattenembryo's, bleek niet in staat om normale embryonale ontwikkeling in kweek te geven (Ferrari et al., 1994, Klein, 1997). Gebruik van controle humaan serum leidde wel tot normale embryogenese. Wanneer een supplement van vitamines en mineralen aan het deficiënte serum werd toegevoegd, bleek in een aantal gevallen wel normale ontwikkeling in de kweek op te treden. Nader onderzoek gaf aan, dat in de meeste gevallen methionine verantwoordelijk was voor de verbetering van de kweekresultaten. Vervolgens ontvingen vrouwen met habituele abortus een supplement met methionine, hetgeen voor een aantal van hen resulteerde in een normaal uitgedragen zwangerschap.

Methionine is een essentieel aminozuur, dat van belang is als methyl donor in verschillende biochemische processen. Over adequate innameniveaus van essentiële aminozuren wordt in de Nederlandse Voedingsnormen geen uitspraak gedaan, over de

voedingsstatus m.b.t. aminozuren zijn ook geen gegevens voorhanden. Uit een Amerikaanse studie kwam naar voren dat zuigelingen minder methionine binnenkregen dan volgens de normen van FAO/WHO nodig zou zijn (Janas & Picciano, 1986). De uitscheiding van methionine is in de zwangerschap verhoogd (Naismith et al., 1987), waardoor extra inname nodig lijkt om adequate niveaus te handhaven. De concentratie van methionine in het vruchtwater bij de mens in het eerste trimester van de zwangerschap is een aantal malen hoger dan in maternaal serum, hetgeen duidt op een belangrijke metabole rol bij de embryogenese (Steegers-Theunissen et al., 1997). De frequentie van kinderen met neuraalbuisdefecten bleek hoger te zijn bij vrouwen waarvan de dagelijkse inname van methionine in het laagste kwartiel lag (Shaw et al., 1997). In dierproeven bleek toevoeging van methionine aan het dieet de frequentie van neuraalbuisdefecten na blootstelling in de dracht aan anti-epileptici te verminderen (Nosel & Klein 1992).

Er zijn aanwijzingen dat de leefstijl van invloed is op de methioninehuishouding. In dierstudies is gevonden dat alcohol de opname van methionine in de darm remt (Polache et al., 1996). Drachtige ratten gevoed met een soja eiwitdieet vertoonden betere groei van moederdieren zowel als foeten wanneer 0.5% methionine aan het dieet werd toegevoegd (Mori 1993). Meer aandacht voor de rol van methionine in zwangerschap en lactatie is op zijn plaats om het belang van deze component bij de preventie van spontane abortus en neuraalbuisdefecten beter in kaart te brengen. Kennis hierover dient vervolgens ter ondersteuning van voedingsvoorlichting en voedingsbeleid.

5.5 Cervonzuur

Cervonzuur is een essentieel onverzadigd vetzuur dat van belang is voor foetale groei, visuele functies en mentale ontwikkeling (Hornstra et al., 1995). Cervonzuur is met arachidonzuur het belangrijkste vetzuur in de biomembranen in de hersenen en de retina. Metingen aan navelstrengvaten hebben uitgewezen dat de cervonzuurstatus van de menselijke foetus marginaal is. De maternale vetzuurstatus neemt af gedurende de zwangerschap, onder invloed van de grote vraag van de foetus. Er is een sterke correlatie gevonden tussen de vetzuurstatus van moeder en pasgeborene. Bovendien correleert het cervonzuurgehalte van navelstrengmateriaal met het gewicht, de hoofdomtrek en de lichaamslengte van het kind bij geboorte.

De prognose van prematuren is beter bij hogere vetzuurstatus, suggererend dat interventie tijdens de zwangerschap de prognose van prematuren wellicht kan verbeteren. In een studie met kinderen met laag geboortegewicht bleek de cervonzuurstatus in plasma fosfolipiden te correleren met de mentale ontwikkeling (Bjerve et al., 1993). Supplementering van flesvoeding met cervonzuur had een gunstig effect op de mentale ontwikkeling (Carlson & Wilson, 1994). Borstvoeding bevat cervonzuur, flesvoeding in het algemeen niet. De superioriteit van borstvoeding wat betreft de ontwikkeling van het kind lijkt onder meer toe te schrijven aan cervonzuur.

Het nut van consumptie van onverzadigde vetzuren voor verlaging van het cholesterolgehalte ter voorkoming van hart- en vaatziekten is algemeen bekend. Veel voedingsmiddelen zijn verrijkt met linolzuur, het uitgangspunt voor de synthese van de zogenaamde n-6 vetzuren. Hetzelfde enzymstelsel verzorgt uitgaande van alpha-linoleenzuur ook de synthese van de n-3 vetzurenserie, waarvan cervonzuur deel uitmaakt. Bij suppletie van zwangeren met linolzuur bleek een verhoging van arachidonzuur (n-6) en een verlaging van cervonzuur (n-3) op te treden (Hornstra et al., 1995). Visolie daarentegen, dat veel n-3 vetzuren bevat, verhoogde de n-3 vetzuurstatus en verlaagde de n-6 vetzuurstatus van pasgeborenen bij toevoeging aan in het dieet van zwangeren (vHouwelingen et al., 1993). Ook bij de vetzuren komt naar voren dat suppletie van één component kan leiden tot een relatieve deficiëntie van andere componenten. In de zwangerschap wordt een extra beroep gedaan op de reserves van de moeder voor de opbouw van de weefsels van de foetus. Idem dito geldt dit voor de groei van de zuigeling. Het is juist in deze periode van belang dat de voeding goed gebalanceerd is om de nieuwe generatie van alle essentiële componenten in voldoende mate te kunnen voorzien. Dit is niet alleen van belang voor de periode van groei en mentale ontwikkeling. Het is bekend dat de kans op sterfte op oudere leeftijd door cardiovasculaire ziekten, diabetes, en CARA verhoogd is bij mensen met een laag geboortegewicht (Hale et al., 1991; Fall et al., 1992, Barker et al., 1991). Dit benadrukt het preventief belang van goede voeding tijdens zwangerschap en lactatie.

6. Aanbevelingen voor onderzoek

De inventarisatie van de relatie tussen voeding en voortplanting zoals gegeven in bovenstaande tekst is schetsmatig en verre van volledig. Niettemin komt eruit naar voren dat zwangeren en zogenden een speciale positie innemen als het gaat om voedingsbehoefte en om aan de voeding gerelateerde gezondheidsproblematiek. Deze eerste verkenning lijkt de inzet van specifiek onderzoek voor deze doelgroep al te rechtvaardigen. Wellicht is een bredere inventarisatie zinvol om tot een meer specifieke vraagstelling te komen. In elk geval is zowel epidemiologisch als mechanistisch onderzoek in dit kader van belang. Het onderzoek dient daarbij zodanig geformuleerd te worden, dat de resultaten daarvan concrete handvatten opleveren voor het ondersteunen van beleid op dit gebied.

Epidemiologisch onderzoek is nodig om voedingspatroon en voedingsstatus van zwangeren en zogenden in kaart te brengen. De in deze notitie besproken voorbeelden zijn min of meer bij toeval naar voren gekomen. Een systematische inventarisatie is nodig om een compleet beeld te krijgen, waaruit speerpunten voor onderzoek en beleid geformuleerd kunnen worden. Daarbij is het van belang het verloop van nutriënten gedurende de gehele zwangerschap en lactatie te volgen. Daarnaast is kennis over het verloop van de samenstelling van de moedermelk gedurende de zoogperiode van belang om de voedingstoestand van de zuigeling te kunnen volgen.

Experimenteel onderzoek zou wellicht met name gericht moeten zijn op disbalansen tussen nutriënten die tot secundaire deficiënties kunnen leiden. De voedingstoestand in Nederland is in het algemeen zodanig dat deficiënties door gebrekkige inname in de algemene populatie wellicht niet snel zullen optreden. Gebruik van supplementen en fortificaties, en vegetarisme (eventueel gecombineerd met leefstijlfactoren als roken en alcoholconsumptie) kunnen echter wel tot disbalansen leiden die met name voor ongeborene en zuigeling schadelijke gevolgen kunnen hebben. Het is daarom van belang de interactie te onderzoeken tussen verschillende verwante nutriënten (zoals zink, ijzer en koper, of n-3 en n-6 vetzuren) qua opname en biobeschikbaarheid, als basis voor de afleiding van een optimaal voedingspatroon. Dit zou met name toegespitst moeten zijn op de specifieke voedingsbehoefte van de zwangerschap en de lactatie. Daarvoor is het vanzelfsprekend nodig kennis te hebben over adequate innameniveaus van individuele nutriënten, en over de grenzen waarbuiten deficiëntie danwel overdosering optreden.

De output van voedingsonderzoek bij zwangeren en zogenden is van belang voor diverse beleidsterreinen. De toelating en doseringen van supplementen en fortificaties zullen mede afgewogen moeten worden in het licht van specifieke behoeften (vgl. foliumzuur) en risico's (vgl. vitamine A) rond zwangerschap en lactatie. De suppletie van één nutriënt waarvoor onvoldoende inname dreigt, dient daarbij mede afgewogen te worden op grond van kennis over mogelijke disbalansen tussen verwante nutriënten (vgl. ijzer en zink, of n-3 en n-6 vetzuren). Het onderzoek stuurt tevens gerichte voorlichting met betrekking tot leefstijl. Daarbij moet benadrukt worden dat een gezonde leefstijl al vóór de conceptie van belang is voor de ontwikkeling van de ongeborene. De bekende items als roken en

alcoholgebruik moeten wellicht aangevuld worden met doelgroep-specifieke voorlichting over onderwerpen als gebalanceerde voeding, mogelijke risico's van vegetarisme in de zwangerschap, en het geschikte voedingspatroon van zogenden.

Zoals in deze notitie in kort bestek is aangegeven, zal van gerichte aandacht voor voeding voor zwangeren en zogenden naar verwachting een preventieve werking kunnen uitgaan, in de eerste plaats direct voor zwangeren, zogenden en pasgeborenen zelf. Daarnaast zijn er sterke aanwijzingen dat de voeding vóór de geboorte en tijdens de eerste levensfase in hoge mate medebepalend is voor de gezondheidstoestand op latere leeftijd. Preventie van ziekten en aandoeningen op latere leeftijd is derhalve ook gediend met specifieke aandacht voor de voeding voor en na de geboorte.

7. Acknowledgements

Met dank aan Dr.A.Opperhuizen,
Prof.Dr.P.W.J.Peters,
Mw.E.Schenk,
Mw.Drs. M.Siemelink,
Mw. Drs. M.Q.I. Spanjersberg,
A.Verhoef
Voor opmerkingen en suggesties

8. Referenties

hoofdstukken 1-4

Kline J, Stein Z. Very early pregnancy. In: Reproductive Toxicology, ed. RL Dixon, Raven Press New York, pp 251-265, 1985.

Poland BJ, Miller JR, Jones DC, Trimble BK. Reproductive counselling in patients who have had a spontaneous abortion. Am. J. Obstet. Gynecol. 127: 685-691, 1977.

Volksgezondheid Toekomst Verkenning, RIVM, 1993/1997.

Nederlands voedingsnormen 1989. Voedingsraad 1989.

Nederland: Goed Gevoed? Nota gezondheid en voeding, Ministeries VWS en LNV, 1998.

hoofdstuk 5.1

Buss NE, Tembe EA, Prendergast BD, Renwick AG, George CF. The teratogenic metabolites of vitamin A in women following supplements and liver. Human and Experimental Toxicology 13: 33-43, 1994.

Lammer EJ et al. Retinoic acid embryopathy. New Engl. J. Med. 313: 837-841, 1985.

Olling M, Bode W, Bruil M, Groen K, Piersma AH. Kinetiek en teratogeniteit van vitamine A. Een literatuurstudie. RIVM rapport no. 642810001, 1992.

Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO. Teratogen update: vitamin A congeners. Teratology 33: 355-364, 1986.

Voedingsraad, Nederlandse Voedingsnormen, 1989

Voedingsraad en Gezondheidsraad, Vitamine A en Teratogeniteit, 1994

hoofdstuk 5.2

Bremert JC et al., Teratogenic interaction of folic acid and zinc deficiencies in the rat. Nutr. Rep. Intl. 39:383, 1988

Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. New Engl. J. Med. 327: 1832-1835, 1992

Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. Br. Med. J. 282: 1509-1511, 1981.

MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 338: 131-137, 1991.

Quinn PB et al., The influence of dietary folate supplementation on the incidence of teratogenesis in zinc-deficient rats. *Br. J. Nutr.* 64: 233, 1990

Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ et.al. Possible prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1: 339-340, 1980

Voedingsraad. Advies inzake foliumzuurvoorziening in relatie tot neuraalbuisdefecten. 1992

hoofdstuk 5.3

Aldrian PS, Keen CL, Lonnerdal B, Dewey KG. Effects of coffee consumption on iron, zinc and copper status in nonpregnant and pregnant Sprague-Dawley rats. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 48: 177-189, 1997.

Festa MD, Anderson HL, Dowdy RP, et al. Effect on copper excretion and retention in men. *Am. J. Clin. Nutr.* 40: 743-746, 1984.

Gezondheidsraad. Zinc, 1997.

Hambridge KM, Krebs NF, Jacobs MA, Favier A, Guyette L, Ikle DN. Zinc nutritional status during pregnancy: a longitudinal study. *Am. J. Clin. Nutr.* 37: 429-442, 1983.

Keen CL. Maternal factors affecting teratogenic response: a need for assessment. *Teratology* 46: 15-21, 1992.

Keppen LD, Pysher T, Rennert OM. Zinc deficiency acts as a co-teratogen with alcohol in fetal alcohol syndrome. *Pediatr. Res.* 19: 944-947, 1985.

Moran JR, Vaughan R, Stroop S, Coy S, Johnston H, Greene HL. Concentrations and total daily output of micronutrients in breast milk of mothers delivering preterm: a longitudinal study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2: 629-634, 1983.

Prasad AS. Zinc deficiency in human subjects. *Prog. Clin. Biol. Res.* 129: 1-33, 1983.

Preston AM. *Prog. Food Nutr. Sci.* 15: 183-217, 1991.

RIVM. Basisdocument Zink, rapport no. 710401019, 1992.

Sandstrom B. Considerations in estimates of requirements and critical intake of zinc. Adaption, availability and interactions. *Analyst* 120: 913-915, 1995.

Solomons NW. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J.Nutr.* 116:927-935, 1986.

Uenishi K, Horio H, Manabe S, Sakamoto S. Effect of dietary proteins on zinc bioavailability in pregnant rats. *Tokushima J. Exp. Med.* 40: 147-158, 1993.

Uriu-Hare JY, Stern JS, Keen CL. Influence of maternal dietary zinc intake on expression of diabetes-induced teratogenicity in rats. *Diabetes* 38: 1282-1290, 1989.
Voedingsraad, Nederlandse Voedingsnormen, 1989.

Zidenberg-Cherr S, Rosenbaum J, Keen CL. Influence of ethanol consumption on maternal-fetal transfer of zinc in pregnant rats on day 14 of pregnancy. *J. Nutr.* 118: 865-870, 1988

hoofdstuk 5.4

Ferrari DA et al. Rat embryo development on human sera is related to numbers of previous spontaneous abortions and nutritional factors. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170: 228-236, 1994.

Janas LM, Picciano MF. Quantities of amino acids ingested by human milk-fed infants. *J. Pediatr.* 109: 802-807, 1986.

Klein NA. The use of whole rat embryo cultures to identify and characterize causes of reproductive failure. *Int. J. Dev. Biol.* 41: 267-273, 1997.

Naismith DJ, Rana SK, Emery PW. Metabolism of taurine during reproduction in women. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* 41: 37-45, 1987.

Mori M, Manabe S, Uenishi K, Sakamoto S. Nutritional improvements of soy protein isolate by different levels of methionine supplementation in pregnant rats. *Tokushima J. Exp. Med.* 40:35-42, 1993.

Nosel PG, Klein NW. Methionine decreases the embryotoxicity of sodium valproate in the rat: in vivo and in vitro observations. *Teratology* 46: 499-507, 1992.

Polache A, Martin-Algarra RV, Guerri C. Effects of chronic alcohol consumption on enzyme activities and active methionine absorption in the small intestine of pregnant rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 20: 1237-1242, 1996.

Shaw GM, Velie EM, Schaffer DM. Is dietary intake of methionine associated with a reduction in risk for neural tube defect-affected pregnancies? *Teratology* 56: 295-299, 1997.

Stegers-Theunissen RP et al. Maternal and fetal levels of methionine and homocysteine in early human pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 104: 20-24, 1997.

hoofdstuk 5.5

Barker DJP et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airway disease. *Br. Med. J.* 303: 671-675, 1991.

Bjerve KS et al. Omega-3 fatty acids: essential fatty acids with important biological effects, and serum phospholipid fatty acids as markers of dietary n-3 fatty acid intake. *Am. J. Clin Nutr.* 57: 801s-806s, 1993.

Carlson SE & Wilson WE. Docosahexanoic acid supplementation of preterm infants: effect on the 12-month Bayley development. *Pediatr. Res.* 34: 20a, 1994.

Fall CHD, et al. Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischemic heart disease. *Br. Med. J.* 304:801-805, 1992.

Hale CN et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br. Med. J.* 303: 1019-1022, 1991.

Hornstra G, Al MDM, vHouwelingen AC, Foreman-van Drongelen MMHP. Essential fatty acids in pregnancy and early human development. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 61: 57-62, 1995.

Houwelingen ACv et al. Essential fatty acid composition of umbilical arteries and veins after fish oil supplementation during pregnancy. In Drevon CA et al. eds. *Omega-3 fatty acids: metabolism and biological effects*. Basel: Birkhauser, 125-129, 1993.