

VU Research Portal

Outcomes 8 years after preterm birth

Ruys, C.A.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Ruys, C. A. (2019). *Outcomes 8 years after preterm birth: the effect of nutrition after discharge*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl



Nederlandse samenvatting

ACHTERGROND

In 2016 werden in Nederland 169.136 kinderen geboren; hiervan werden 11.622 kinderen prematuur ofwel te vroeg geboren (na minder dan 37 weken zwangerschap) en 2.295 extreem prematuur (na minder dan 32 weken zwangerschap). De afgelopen decennia is het aantal (extreem) prematuur geboren kinderen toegenomen maar zijn ook de overlevingskansen steeds beter geworden. Desalniettemin ondervinden veel prematuur geboren kinderen gevolgen van het te vroeg geboren worden. Kort na de geboorte uit zich dit bijvoorbeeld in slechte groei (groeirestrictie) als gevolg van een disbalans tussen vraag naar en aanbod van voeding. Na een periode van slechte groei kan als compensatie een periode met versnelde groei optreden die vaak samengaat met een minder gunstige lichaamssamenstelling (meer vetmassa). De gevolgen hiervan kunnen merkbaar zijn tot op volwassen leeftijd; er bestaat een hoger risico op onder andere overgewicht, diabetes en hart- en vaatziekten. Andere gevolgen op de langere termijn zijn stoornissen in de cognitieve ontwikkeling (zoals spraak/taal, aandacht en IQ) en in de motorische ontwikkeling (groe en fijne motoriek). Het is daarom steeds belangrijker geworden om inzicht te krijgen in de langetermijntuitkomsten van prematuur geboren kinderen en op welke manier deze uitkomsten positief te beïnvloeden zijn. Slechte groei en onvoldoende voeding of voeding met een niet toereikende samenstelling (met name teveel energie en/of onvoldoende eiwit) in de eerste weken tot maanden na vroeggeboorte zijn belangrijke risicofactoren die mogelijk te beïnvloeden zijn. Dit is kort samengevat de achtergrond van dit proefschrift die we in **Hoofdstuk 1** meer in detail beschrijven.

DOEL EN OPZET VAN DIT PROEFSCHRIFT

In **Hoofdstuk 2** beschrijven we het doel, de opzet en de indeling van dit proefschrift. Met het idee van voeding als belangrijke beïnvloedbare factor hebben we onderzoek gedaan naar de effecten van een eiwitverrijkte voeding bij prematuren na ontslag uit het ziekenhuis. In dit proefschrift beschrijven we de uitkomsten op de leeftijd van 8 jaar. Het oorspronkelijke gerandomiseerde voedingsonderzoek is uitgevoerd met 152 prematuren. Zij werden geboren na een zwangerschapsduur van 32 weken of minder en/of hadden een geboortegewicht van 1500 g of minder. Op de à terme leeftijd (de uitgerekende datum) werden de kinderen die op dat moment kunstvoeding kregen gerandomiseerd (willekeurig ingedeeld) in twee voedingsgroepen: 1) eiwitverrijkte voeding ('postdischarge formula' – PDF) en 2) standaardvoeding zoals voor op tijd geboren zuigelingen ('term formula' – TF). Daarnaast waren er ook kinderen die moedermelk kregen ('human milk' – HM). Deze voeding werd gegeven tot de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden (gerekend vanaf de uitgerekende datum).

SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN

In het eerste deel van dit proefschrift beschrijven we de uitkomsten van de follow-up van het onderzoek op de leeftijd van 8 jaar.

In **Hoofdstuk 3** vergelijken we de voedingsgroepen (d.w.z. PDF, TF en HM) wat betreft groei, lichaamssamenstelling, botmineralisatie en metabole variabelen. In geen van deze uitkomsten vinden we verschillen, mogelijk mede omdat de groepen hiervoor te klein zijn.

In **Hoofdstuk 4** vergelijken we de cognitieve en motorische ontwikkeling op de gecorrigeerde leeftijd van 24 maanden en op 8 jaar tussen de voedingsgroepen. PDF heeft niet geleid tot een verbetering van deze uitkomsten vergeleken met TF. Op beide leeftijden blijkt dat de HM-groep beter scoort op de cognitieve maten. De correlatie tussen de uitkomsten op de verschillende leeftijden was matig, dit bevestigt het belang van lange termijn follow-up van prematuur geboren kinderen.

In **Hoofdstuk 5** onderzoeken we of vroege groei van prematuren verbeterd is over de tijd en of de relatie tussen vroege groei en ontwikkeling is veranderd. We vergelijken twee groepen prematuren; een groep geboren in 1983 en een groep geboren tussen 2003 en 2006. Het aantal kinderen met een nadelig groeipatroon voor en/of na de geboorte is verminderd. De negatieve gevolgen van deze groeipatronen op ontwikkelingsuitkomsten blijken daarentegen onveranderd. We concluderen dat het nastreven van adequate vroege groei cruciaal kan zijn voor de latere ontwikkeling, met name voor kinderen die bij geboorte te klein waren voor de zwangerschapsduur.

Het volgende deel van dit proefschrift richt zich op de hormonale regulatie van en hormonale invloed op diverse uitkomsten, waaronder groei, lichaamssamenstelling en risicofactoren voor o.a. diabetes en hart- en vaatziekten op latere leeftijd.

In **Hoofdstuk 6** onderzoeken we de relatie tussen vroege groei en de ontwikkeling en activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as, produceert het stresshormoon cortisol). Onze resultaten suggereren dat nadelige groei voor en na de geboorte mogelijk een onderdrukking van de HPA-as tot gevolg heeft gedurende de kindertijd. Op de leeftijd van 8 jaar konden we dit niet meer aantonen. We weten niet wat de gevolgen van deze andere ‘instelling’ van de HPA-as zouden kunnen zijn met betrekking tot het latere risico op bijvoorbeeld diabetes en hart- en vaatziekten.

Hoofdstuk 7 beschrijft een deel van de ingewikkelde, multifactoriële regulatie van lichaamssamenstelling en botkwaliteit, met name de betrokkenheid van de hormonen leptine en IGF-1. Beide hormonen blijken gerelateerd te zijn aan lichaamssamenstelling in de vroege kindertijd en op de leeftijd van 8 jaar. Daarnaast is er een verband tussen

leptine en botparameters (zoals botmineralisatie) in de vroege kindertijd, maar niet meer op 8 jaar. Dit suggereert dat er mogelijk een verandering plaatsvindt in regulerende mechanismes over de tijd.

Er is tot nu toe weinig onderzoek gedaan naar het fenomeen 'zoutgevoeligheid van de bloeddruk' bij prematuren. In **Hoofdstuk 8** vonden we dat zoutgevoeligheid van de bloeddruk bij 16% ($n = 10$) van onze groep prematuur geboren kinderen voorkomt op de leeftijd van 8 jaar. We speculeren dat dit een deel van de verklaring zou kunnen vormen voor het verhoogde risico op o.a. diabetes en hart- en vaatziekten op latere leeftijd.

In **Hoofdstuk 9** bespreken we de literatuur die gaat over de impact van suboptimale vroege groei en voeding na premature geboorte. Ook vatten we beknopt samen wat er bekend is over de korte- en langetermijntuitkomsten van voedingsonderzoeken bij prematuren. Naar aanleiding hiervan doen we een aanbeveling voor de voedingsstrategie bij prematuren in de eerste levensmaanden.

ALGEMENE DISCUSSIE EN CONCLUSIE

In **Hoofdstuk 10** zetten we onze resultaten in perspectief en bespreken we de gevolgen van wat we gevonden hebben. We concluderen dat optimale vroege voeding, deels via verbetering van vroege groei, kan bijdragen aan het verbeteren van de cognitieve en motorische ontwikkeling en het minimaliseren van het risico op o.a. diabetes en hart- en vaatziekten op latere leeftijd. Lange termijn follow-up van voedingsonderzoeken bij prematuren is daarom van groot belang. Op die manier kunnen de effecten ook na de kindertijd worden geëvalueerd en kan dit mogelijk bijdragen aan het ontrafelen van de ingewikkelde relaties tussen prematuur geboren worden en de langetermijngevolgen daarvan.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN EN AANBEVELINGEN

Suggesties voor de optimale timing van veranderingen in energie-eiwit-samenstelling van voeding voor prematuren

Het starten van adequate voeding zo snel mogelijk na de geboorte kan het risico op groei-restrictie verkleinen. Moedermelk is daarbij de belangrijkste bron van vroege voeding, met name nu er steeds meer mogelijkheden zijn om donor-moedermelk te kunnen geven aan prematuren. Wanneer er kunstvoeding gegeven wordt is het van belang te overwegen de samenstelling al tijdens de ziekenhuisopname te veranderen van hoog-energie/hog-eiwit naar alleen hoog-eiwit. Vanaf de gecorrigeerde leeftijd van 3 maanden moet worden

afgewogen (o.a. op basis van het groeipatroon) of het nodig is om de eiwit-verrijkte voeding te blijven geven. Deze meer individuele aanpak is gebaseerd op de aanname dat een gezond groeipatroon zonder overmatige vetmassa ertoe zou kunnen leiden dat het risico op het ontwikkelen van diabetes en hart- en vaatziekten beperkt wordt. Bovenstaande aanbeveling wordt meer in detail beschreven in **Hoofdstuk 9**.

Follow-up van prematuur geboren kinderen

- Follow-up tot tenminste de leeftijd van 8 jaar, zoals wordt aanbevolen in de Nederlandse richtlijnen, inclusief de evaluatie van groei, bloeddruk en ontwikkeling wordt ondersteund door onze resultaten;
- Goede scores op cognitieve en motorische uitkomstmaten op de gecorrigeerde leeftijd van 24 maanden moeten er niet toe leiden dat er geen follow-up plaatsvindt op 8-jarige leeftijd;
- Kinderen die groeirestrictie hebben vertoond na de geboorte zouden ook gevolgd moeten worden volgens het follow-up-schema zoals dat bestaat voor andere groepen prematuren.

Suggesties voor toekomstige voedingsonderzoeken

- Om resultaten van prematuur geboren kinderen direct te kunnen vergelijken met op tijd geboren leeftijdgenoten is het aan te bevelen altijd een groep op tijd geboren kinderen te includeren;
- Aanpassingen in voedingssamenstelling zouden niet primair gebaseerd moeten worden op basis van het moment van ontslag uit het ziekenhuis, maar liever op bijvoorbeeld groeipatroon;
- Om het vergelijken van resultaten van voedingsonderzoeken te vergemakkelijken raden we aan het advies met betrekking tot het verzamelen en rapporteren van een standaard dataset te volgen zoals beschreven door Cormack et al. (2016) en Koletzko et al. (2015);
- Meer samenwerking tussen onderzoeksgroepen kan het makkelijker maken om adequate aantallen deelnemers te verzamelen binnen een beperkte tijd en daarmee betrouwbare resultaten te verkrijgen.

