

De Barker-hypothese

Realiteit of nog hypothese?

Y. Vandenplas, B. Hauser, J. Vanbesien, J. De Schepper

Pediatrie, Academisch Ziekenhuis - Vrije Universiteit Brussel

Eind jaren tachtig lanceerde Barker zijn hypothese dat een foetale groeiachterstand als gevolg van een toestand van ondervoeding van de moeder het risico op chronische aandoeningen op volwassen leeftijd vergroot. Wat blijft er bijna twintig jaar later over van deze hypothese?

Cardiovasculaire aandoeningen zijn in de westerse wereld de belangrijkste doodsoorzaak en leggen een zware druk op de volksgezondheid. Overgewicht, hypercholesterolemie en hoge bloeddruk behoren tot de belangrijkste risicofactoren. Een glucose-intolerantie, roken en te weinig fysieke activiteit hebben eveneens een negatieve invloed. Eind jaren tachtig vond nog een andere theorie over mogelijke risicofactoren voor vooral coronaire ischemie ingang. Barker lanceerde de hypothese dat de voedingstoestand van een baby prenataal en tijdens het eerste levensjaar de incidentie van chronische aandoeningen op latere leeftijd kan beïnvloeden.

Barker-hypothese

In 1989 publiceerden D.J.P. Barker en collega's in het tijdschrift "The Lancet" een ophefmakend artikel met als titel



Foto: Gettyimages

"Weight in infancy and death from ischaemic heart disease" (1). De onderzoekers stelden vast dat jongens met een geboortegewicht lager dan 3,4 kg op volwassen leeftijd meer risico liepen op een ischemische hartaandoening. Zij baseerden zich hiervoor op het geboorteregister van 5654 mannen die geboren waren tussen 1911 en 1930 in het graafschap Hertfordshire, een gebied in het oosten van Engeland en ten noorden van Groot-Londen. Behalve over de geboortegegevens konden de onderzoekers ook beschikken over de gewichtgegevens tijdens het eerste levensjaar van de onder-

zochte mannen. De werkhypothese van de onderzoekers omvatte ook het idee dat omgevingsfactoren die de groei tijdens de eerste levensjaren vertraagden, tevens de oorzaak waren van een verhoogd risico op ischemisch hartlijden. Mannen met het laagste geboortegewicht en het laagste lichaamsgewicht op de leeftijd van één jaar vertoonden de hoogste incidentie van overlijden als gevolg van ischemisch hartlijden. Het risico op overlijden verminderde met meer dan 50% als het lichaamsgewicht op de leeftijd van één jaar 12,3 kg of meer bedroeg in vergelijking met 8,2 kg of minder. Met

Barker lanceerde eind jaren tachtig de hypothese dat de voedingstoestand van een baby prenataal en tijdens het eerste levensjaar de incidentie van chronische aandoeningen en in het bijzonder van hart- en vaatziekten op latere leeftijd kan beïnvloeden. Hoewel de oorspronkelijke bevindingen van de groep van Barker intussen achterhaald zijn, boden zij wel voer voor verder onderzoek. Op basis van meer recent experimenteel prospectief onderzoek blijkt dat de voeding wel degelijk permanent van invloed is op het organisme en dat het de

gezondheid op latere leeftijd kan beïnvloeden. Goed opgezette studies moeten nu verder uitzoeken in hoeverre en op welke manier de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap en de voeding van de zuigeling de aanzet tot aandoeningen op latere leeftijd kan programmeren. De resultaten zullen echter geen afbreuk doen aan het belang van de huidige preventiecampagnes, zoals gewichtscontrole en voldoende fysieke activiteit, die de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen verder moeten helpen terugdringen.

SAMENVATTING

andere woorden, het lichaamsgewicht tijdens het eerste levensjaar zou volgens Barker een sleutelrol spelen in het ontwikkelen van hartziekten.

Later, op basis van bijkomende onderzoeken, zwakten Barker en medewerkers hun hypothese omtrent de foetale oorsprong van cardiovasculaire risicofactoren af. Bij jongens bleek uiteindelijk alleen het lichaamsgewicht op één jaar een risicofactor, en niet het geboortegewicht (2). Bij meisjes was dan weer het geboortegewicht bepalend, maar niet het gewicht op de leeftijd van één jaar (3). De hypothese van de invloed van het lage geboortegewicht hield bovendien maar stand omdat werd gecorrigeerd voor de BMI (body mass index of gewicht/lengte²) op volwassen leeftijd. Vrouwen die een laag geboortegewicht hadden maar obees waren op volwassen leeftijd, vertoonden het minst gunstige risicoprofiel. De BMI is positief gerelateerd met het geboortegewicht en bij volwassenen is het een beter voorspellende factor voor insulineconcentraties - geassocieerd met cardiovasculair risico - dan het lichaamsgewicht. De insulineconcentratie correleert ook veel beter met de BMI van de volwassene dan met het geboortegewicht.

Mogelijke verklaringen

Na de waarnemingen werden er ter ondersteuning van de hypothese verklaringen gezocht. Barker en medewerkers stelden dat de voeding die de baby krijgt vóór de geboorte en tijdens het eerste levensjaar en in het bijzonder de evolutie van het lichaamsgewicht en de -lengte tijdens het eerste levensjaar, het individu programmeert om risicofactoren voor een ischemische hartziekte te ontwikkelen. De risicofactoren zijn: hoge bloeddruk, hypercholesterolemie, fibrinogeen- en factor VII-concentraties en glucose-intolerantie. Een hoger gewicht bij de geboorte en tijdens de eerste levensjaren kwam overeen met lagere incidenties van elk van de risicofactoren. Bij volwassenen met een laag geboortegewicht werd frequenter een insulineresistentie vastgesteld. De onderzoekers vermoedden dat dit te wijten was aan een maternale ondervoeding tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, die een negatieve invloed heeft op de synthese van hormonen en de perifere gevoeligheid ervoor (4).

Wetenschappelijke onderbouwing?

Hoe overtuigend is de wetenschappelijke onderbouwing van de Barker-hypothese?

De opzet van het onderzoek was retrospectief. Het is algemeen bekend dat prospectief onderzoek meer valabel is. Bij een retrospectieve analyse is de uitkomst immers al vooraf bepaald.

Om zijn hypothese te staven, ging Barker terug naar de periode 1911-1930. De redenen waarom een kind toen een laag geboortegewicht had of onvoldoende bijkwam tijdens het eerste levensjaar zijn wellicht sterk verschillend van de huidige oorzaken van een beperkte foetale en postnatale groei. Bovendien is het zeer waarschijnlijk dat kinderen die zo'n negentig jaar geleden een laag geboortegewicht hadden veel zwakker waren en dus ook significant meer risico liepen op (ernstige) infecties. Socio-economische risicofactoren speelden toen een belangrijker rol. Hoewel vrijwel elk epidemiologisch onderzoek een correlatie vindt tussen het geboortegewicht en het lichaamsgewicht op één jaar enerzijds en de socio-economische klasse anderzijds, konden Barker en collega's dit verband niet aantonen. Mogelijk wijst dit op een selectiebias. Het feit dat de gegevens werden verzameld bij een populatie die vanaf de geboorte in dezelfde regio (Hertfordshire) is blijven wonen, bevestigt dit vermoeden. Mogelijk zijn diegenen die zijn gebleven en onderzocht, gebleven omdat zij zich lichamelijk of sociaal-economisch in een zwakkere positie bevonden. Ten slotte blijkt dat in veel studies omtrent de Hertfordshire-cohort enkel de sociale klasse wordt gebruikt om voor mogelijke invloeden van de socio-economische status te corrigeren.

De Barker-hypothese negeert het concept waarbij de invloed van omgevingsfactoren wordt beperkt door de vastgelegde genetische achtergrond. De genetische achtergrond bepaalt in welke mate een individu zich kan aanpassen aan metabole veranderingen (bv. cholesterol, gewicht, bloeddruk). Eenmaal de genetische grens is overschreden, ontwikkelt de ziekte zich.

De initiële Barker-hypothese werd nooit getoetst op meerlingen, van wie bekend

is dat ze tijdens het laatste trimester van de zwangerschap een groeiachterstand ontwikkelen.

De auteurs hebben zich ten slotte niet beperkt tot een beschrijving van hun vaststellingen. Zij hebben steeds geprobeerd causale verbanden tussen hun gegevens te vinden, vooral ook met betrekking tot de voeding. Dat de placenta in volume toeneemt als er te weinig voedingsstoffen beschikbaar zijn voor de foetus is een bekend fenomeen. Op basis van het beschikbare placentagewicht besloten Barker en medewerkers dat een hoge ratio voor placentagewicht over geboortegewicht een risicofactor was voor coronair hartlijden. Het gewicht van de placenta wordt echter niet alleen door de foetale voedingstoevoer bepaald, maar ook door een maternale diabetes, roken en de leeftijd van de zwangere vrouw. Men kan veronderstellen dat als de moeder tijdens de zwangerschap rookt, zij ook na de bevalling blijft roken. Kinderen waarvan de ouders roken, roken als volwassene zelf ook frequenter dan kinderen die opgroeien in een rookvrij gezin. Dit kan een verhoogd risico voor coronair hartlijden met zich meebrengen.

Is voeding de oorzaak?

Barker en collega's hadden in het kader van het onderzoek geen informatie over de voedingsinname van de moeders en de kinderen. Zij correleerden de antropometrische gegevens met de nutritionele toestand. De groei wordt echter niet alleen door de voeding maar ook door verschillende niet-voedingsgebonden factoren beïnvloed. Het is dan ook niet duidelijk of het vastgestelde lage geboortegewicht of een te geringe gewichtstoename tijdens het eerste levensjaar een nutritionele oorzaak kent. Bovendien zouden alleen extreme maternale voedingstekorten, zoals tijdens een hongersnood en in het bijzonder in het derde trimester van de zwangerschap, een relevante groeiachterstand bij de foetus veroorzaken.

Lucas-hypothese

Lucas en medewerkers hebben wel specifiek onderzoek verricht naar de invloed van de babyvoeding op de ontwikkeling van cardiovasculaire risicofactoren. Zij stellen voorop dat de voeding het orga-

nisme tijdens kritische ontwikkelingsperiodes als het ware programmeert waardoor het een belangrijke impact kan hebben op de ontwikkeling van chronische aandoeningen op volwassen leeftijd. Dit geldt niet alleen voor aandoeningen van het cardiovasculaire systeem maar ook van de cognitieve functie en de botmineralisatie (5,6). De gegevens van Lucas omtrent de invloed van de voeding tijdens de zuigelingenperiode beperken zich evenwel tot prematuren.

Barker versus Lucas

De groep rond Barker concludeerde dat de bevordering van de groei tijdens het eerste levensjaar het risico op overlijden door hartfalen significant doet afnemen (1). Deze aanbeveling staat dwars op de aanbeveling van Lucas en medewerkers die stellen dat een versnelde groei tijdens het eerste levensjaar het risico op cardiovasculaire aandoeningen verhoogt (7). Volgens Lucas en collega's heeft een zogenaamde inhaalgroei tijdens het eerste levensjaar nefaste gevolgen voor de gezondheid op volwassen leeftijd. Dit valt mogelijk te verklaren vanuit het feit dat een hoger geboortegewicht later doorgaans samengaat met meer vetvrije massa. Daarentegen wordt een lager geboortegewicht bij voldragen baby's geassocieerd met een hogere ratio van vetmassa over vetvrije massa en meer centraal vet en insulineresistentie. Kinderen met een laag geboortegewicht als gevolg van een te beperkte foetale groei die postnataal sneller in gewicht gaan toenemen, zetten mogelijk meer centraal vet af (8). Lucas en medewerkers vonden dat een relatieve ondervoeding bij prematuren tijdens hun eerste levensjaar het risico op een insulineresistentie op volwassen leeftijd verlaagt (9). Deze bevindingen worden bevestigd in interventioneel dieronderzoek (10). Gezien de complexiteit van deze materie is meer onderzoek op mensen nodig.

Besluit

Barker suggereerde eind jaren tachtig dat het risico op verschillende aandoeningen

op volwassen leeftijd en in het bijzonder op cardiovasculaire aandoeningen in grote mate van bij de geboorte zijn bepaald. Meer recent experimenteel prospectief opgezet onderzoek toont aan dat moleculaire, cellulaire, metabole, neuro-endocriene en fysiologische aanpassingen van het organisme aan de nutritionele omstandigheden wel degelijk permanent van invloed zijn en dat ze de gezondheid op latere leeftijd kunnen beïnvloeden (11). Maar beïnvloeden is niet hetzelfde als bepalen. Mocht dit het geval zijn, dan zou de Barker-hypothese de volwassene een goedkoop excuus bieden om preventieve maatregelen zoals gewichtscontrole en voldoende fysieke activiteit te negeren. De impact van de huidige preventiecampagnes op de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen bewijst dat de Barker-hypothese slechts een deel van het verhaal is (12).

De conclusies en de hypothese van Barker zijn gebaseerd op retrospectieve observaties van het geboortegewicht en de gewichtstoename tijdens het eerste levensjaar uit de jaren 1911-1930. Het is volkomen terecht om de vraag te stellen in welke mate deze historische vaststellingen vandaag nog gelden. Ze bieden alleszins voer om ter zake verder onderzoek te doen. Het is immers niet onmogelijk (maar zeker ook nog niet aangetoond) dat een meer evenwichtige voeding van de zwangere vrouw en een adequate voeding van de zuigeling die aanzet tot een gebalanceerde inhaalgroei (met vooral een toename van spiermassa in plaats van vetmassa), het cardiovasculaire risico op latere leeftijd kunnen verlagen. Goed opgezette voedingstudies moeten dus verder het antwoord zoeken op de vraag in hoeverre en op welke manier de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap en de voeding van de zuigeling de aanzet tot aandoeningen op latere leeftijd kan programmeren. Het lijkt erop dat er tegelijkertijd schijnbaar twee tegenstrijdige voedingsproblemen moeten worden aangepakt, namelijk ondervoeding (van de zwangere vrouw) en overvoeding (van het kind).

Literatuur

1. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2:577-580
2. Fall CH, Vijayakumar M, Barker DJ, Osmond C, Duggleby S. Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ* 1995; 310(6971):17-19
3. Fall CHD, Osmond C, Barker DJP, Clark PMS, Hales CN, Stirling Y. Fetal and infants growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ* 1995; 310:428-432
4. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301(6746):259-262
5. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition – implications for the preterm infant. *J Perinatol* 2005; 25 (Suppl 2):S2-S6
6. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998; 317: 1481-1487
7. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation* 2004; 109:1108-1113
8. Ong KK. Size at birth, postnatal growth and risk of obesity. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl 3):65-69
9. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003; 361:1089-1097
10. Brakefield PM, Gems D, Cowen T, Christensen K, Grubeck-Loebenstien B, Keller L, Oepfen J, Rodriguez-Pena A, Stazi MA, Tatar M, Westendorp RG. What are the effects of maternal and pre-adult environments on ageing in humans, and are there lessons from animal models? *Mech Ageing Dev* 2005 ;126:431-438
11. McMillen IC, Robison JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol rev* 2005; 85:571-633
12. Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, Salomaa V, Ketonen M, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. *Am J Epidemiol* 2005; 162 (8): 764-773