

Generation R onderzoekt **de nieuwe generatie Rotterdammers**

Waarom ontwikkelt het ene kind zich goed en heeft het andere kind daar meer moeite mee? Om daar inzicht in te krijgen is in 2001 de Generation R studie van start gegaan; een Rotterdams cohort waarbij bijna 10.000 zwangere vrouwen en hun kinderen langdurig worden gevolgd. Inmiddels is Generation R uitgegroeid tot een kenniscentrum voor de groei, ontwikkeling en gezondheid van kinderen in Nederland.

TEKST DRS. ROB VAN BERKEL EN DR.IR. TRUDY VOORTMAN (ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM)

ILLUSTRATIE DANNES WEGMAN FOTO'S MICHEL CAMPFENS





In 2001 is in Rotterdam de Generation R studie gestart, een wereldwijd bekende multi-etnische studie die een groep mensen volgt in de tijd (prospectief) vanaf foetale tot jongvolwassen leeftijd.¹ Deelnemers waren in eerste instantie 9.778 vrouwen die tussen april 2002 en januari 2006 een kind verwachtten. Het merendeel van deze vrouwen (91%, n= 8.879) stroomde in toen ze zwanger waren, de overige vrouwen vanaf het moment dat hun kind geboren was. Uit de groep vrouwen zijn 9.749 kinderen geboren die (exclusief uitvallers van de studie) in ieder geval tot jongvolwassen leeftijd worden gevolgd. De onderzoekers hopen de groep nog langer te kunnen volgen.



abnormaal), ontwikkeling en gezondheid van een mens. De Generation R studie draagt daarmee bij aan het verbeteren van de gezondheid van zwangere vrouwen en opgroeiende kinderen, en aan hun gezondheidszorg.

Het doel van de studie is om vroege omgevings- en genetische factoren in kaart te brengen

Uitgebreide dataverzameling

De belangrijkste gebieden waar de studie zich op richt zijn de gezondheid van moeder en kind en de groei en ontwikkeling van het kind, zowel lichamelijk als op het gebied van gedrag en cognitie. Hiervoor is gekeken naar zowel bekende als nieuwe risicofactoren voor ziekten zoals hart- en vaatziekten, diabetes type 2, obesitas en astma. Daarnaast is het onderzoek gericht op onder andere hersenontwikkeling, gehoorschade, allergieën, en cariës en naar factoren die hierop mogelijk van invloed zijn (zie tabel 1). Het resultaat van de Generation R studie is een omvangrijke verzameling van gegevens, die bruikbaar is voor uiteenlopende onderzoeksvragen. Het doel van de studie is om vroege omgevings- en genetische factoren in kaart te brengen, inclusief de mechanismen, die invloed hebben op de groei (normaal en

Onderzoeksfasen

De kinderen en hun moeders zijn niet alleen lang, maar ook regelmatig gevolgd. Generation R behelst verschillende onderzoeksfasen waarin uitgebreide leeftijds-specifieke vragenlijsten zijn ingevuld en metingen zijn verricht. Iedere leeftijdsfase is namelijk anders en kent verschillende factoren die van invloed zijn op de ontwikkeling van moeder en kind. Door data te verzamelen in alle verschillende onderzoeksfasen kan de ontwikkeling zo goed mogelijk worden gevolgd.

Zwangerschap

Wat de Generation R studie zo bijzonder maakt is dat al tijdens de vroege zwangerschap is gestart met het verzamelen van data. Er zijn een groot aantal omstandigheden tijdens de zwangerschap die van invloed kunnen zijn op de latere ontwikkeling en gezondheid van het kind. Om meer inzicht te verkrijgen, hebben zwangere vrouwen in het eerste, tweede en derde trimester van de zwangerschap vragenlijsten ingevuld en zijn er verschillende metingen gedaan en echo's gemaakt.

0-4 jaar

Deze onderzoeksfase is gericht op ouders en kinderen vanaf de geboorte van het kind tot het vierde levensjaar. Op verschillende momenten zijn metingen gedaan en vragenlijsten ingevuld, waaronder een uitgebreide voedingsvragenlijst toen de kinderen ongeveer een en twee jaar oud waren. In deze periode zijn ook gegevens opgevraagd van consultatiebureaus waarmee de groei van de kinderen goed in kaart is gebracht.

Focus op 5 jaar

Vanaf vijfjarige leeftijd zijn de kinderen en hun ouders elke vier jaar uitgenodigd om vragenlijsten in te vullen en uitgebreide metingen te doen. Deze metingen vonden plaats in het speciale Generation R onderzoekscentrum in het Sophia kindziekenhuis. Onder andere lengte, gewicht, lichaamssamenstelling, botdichtheid en de longfunctie werden daarbij gemeten. Op vijfjarige leeftijd is bij de kinderen ook de vitamine D-spiegel bepaald. Dit heeft tot verrassende inzichten geleid over vitamine D-tekort bij kinderen, dat verderop in dit artikel wordt toegelicht.

Focus op 9 jaar

Op negenjarige leeftijd zijn wederom vragenlijsten ingevuld en metingen gedaan in het onderzoekscentrum. Daarnaast werden er MRI-scans gemaakt van de hersenen en werd ontlasting verzameld om het darmmicrobioom in kaart te brengen. Rond deze leeftijd is ook uitgebreid gevraagd naar de voedingsinname en werden er meer vragenlijsten voor de kinderen zelf geïntroduceerd met vragen over bijvoorbeeld school, hobby's en gevoelens.

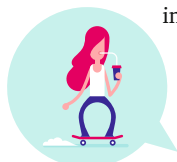


Determinanten	Voorbeelden
Hormoonstatus	Schildklierhormoonspiegels bij moeder en cortisolwaarden bij kind (haar)
Genetica, epigenetica en microbioom	DNA-methylatie bij geboorte en in de kindertijd en samenstelling microbiota bij kind (ontlasting)
Omgevingsfactoren	Blootstelling aan luchtvervuiling en BPA
Leefstijl	Rookgedrag en alcoholgebruik bij ouders
Voeding	Voedingspatroon en foliumzuurgebruik bij zwangere vrouwen
Sociale en demografische kenmerken	Etniciteit en opleidingsniveau van ouders

Tabel 1: Voorbeelden van determinanten die onderzocht worden binnen de Generation R studie.

Focus op 13 jaar

Op dit moment loopt de onderzoeksfase Focus op 13, waarvoor het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport € 4.000.000 beschikbaar heeft gesteld. Deze onderzoeksfase is vooral gericht op het verzamelen van data over onder andere gezondheid, school en sport. Ook in deze fase vinden er weer verschillende metingen plaats in het onderzoekscentrum, zoals:



- o Een longfunctie- en maximale inspanningstest
- o Een echo van de buik
- o Een gehoortest in een geluiddichte cabine
- o Een huidtest voor allergieën
- o Een meting van het zicht
- o Metingen van de bloeddruk
- o Een kleine IQ-test
- o Afname van tandplaque, bloed, ontlasting, urine en haar
- o Een MRI-scan waarmee gekeken wordt naar de hersenen, heupen en het hart
- o Een loopanalyse en een test op de springplank
- o DXA-scans voor de botdichtheid en lichaamssamenstelling.

Focus op 17 jaar

Inmiddels worden voorbereidingen getroffen voor de volgende onderzoeksfase:

Focus op 17. De oudste kinderen zijn namelijk bijna 17 jaar. Ook in deze fase zullen deelnemers uitgenodigd worden in het onderzoekscentrum.

Bij kinderen met een niet-Westerse afkomst heeft ruim de helft een vitamine D-tekort

Onderzoekresultaten

Op basis van data uit de Generation R studie zijn inmiddels al ruim 700 publicaties verschenen in toonaangevende internationale vakbladen. Een aantal voorbeelden van opvallende resultaten:

- o Vrouwen met een hoge BMI vóór de zwangerschap hebben meer kans op een kind met een hoge BMI en meer orgaanvet op tienjarige leeftijd.² Deze ongunstige verbanden werden (in mindere mate) ook gevonden bij de BMI

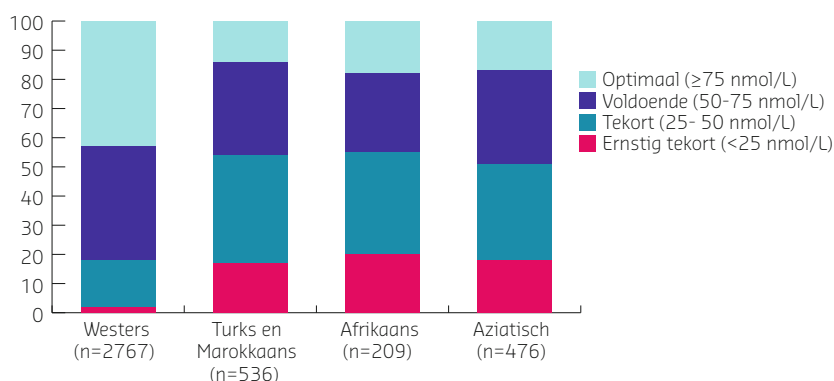
van de vader, wat aangeeft dat gemeenschappelijke leefstijlfactoren en erfelijkheid een rol kunnen spelen.

- o Er is een verband gevonden tussen blootstelling aan luchtvervuiling tijdens de zwangerschap en hersenafwijkingen op zes- tot tienjarige leeftijd.³ Dit zou kunnen bijdragen aan verminderde cognitieve functies bij kinderen met schoolgaande leeftijd.
- o Kinderen met een hoge inname van zuivel en volkoren graanproducten op éénjarige leeftijd hadden op zesjarige leeftijd een hogere botdichtheid.⁴ Dit positieve verband werd niet gevonden bij kinderen die vitamine D slikten.
- o Een hogere eiwitinname op éénjarige leeftijd is gerelateerd aan een hogere lichaamsvetmassa gedurende de kindertijd (tot tien jaar). Dit was onafhankelijk van de voedingskwaliteit in de latere kindertijd en het maakte geen verschil of dit gepaard ging met een lagere inname van vet of van koolhydraten.⁵
- o Een vitamine D-tekort komt veel voor bij zowel zwangere vrouwen als kinderen, vooral bij deelnemers met een niet-Westerse afkomst.⁶ Van alle zesjarige kinderen had 30% een vitamine D-tekort (25(OH)D <50 nmol/l). Bij kinderen met een niet-Westerse afkomst (zoals van Marokkaanse, Surinaamse, Turkse en Kaapverdische afkomst) heeft ruim de helft (54,5%) een vitamine D-tekort. (Figuur 1 en 2)

Figuur 1. Vitamine D-status op zesjarige leeftijd (n=4167).



Ernstig tekort (<25 nmol/L)
Tekort (25- 50 nmol/L)
Voldoende (50-75 nmol/L)
Optimaal (≥75 nmol/L)



Figuur 2. Vitamine D-status bij kinderen van verschillende etnische afkomst.

Bron: Generation R study.



Voeding en leefstijl zijn vanaf de zwangerschap en kindertijd tot op hoge leeftijd ontzettend belangrijk voor de gezondheid in alle levensfasen. Met de langlopende Generation R studie kunnen we onderzoeken hoe voeding en leefstijl in het vroege leven bijdragen aan talloze gezondheidsaspecten. Hiermee kunnen we risicogroepen en -factoren in kaart brengen en bijdragen aan de vroege preventie van ziekten.



Dr.ir. Trudy Voortman

Universitair docent aan het Erasmus MC en onderzoeksleider Voeding & Leefstijl Epidemiologie

2011 Afgestudeerd als voedingswetenschapper met als specialisatie moleculaire voeding aan Wageningen University

2014 Afgestudeerd als epidemioloog aan het Nederlands Instituut voor Gezondheidswetenschappen

2015 Gepromoveerd op het gebied van voeding in het vroege leven aan de Erasmus Universiteit Rotterdam

Scores voedingskwaliteit

In de Generation R studie is veel aandacht voor de voedingskwaliteit bij zwangere vrouwen en kinderen en hoe die zich ontwikkelt gedurende de kindertijd. Voor zwangere vrouwen, peuters (1-4 jaar) en schoolgaande kinderen zijn specifieke scores ontwikkeld waarmee de voedingskwaliteit beoordeeld kan worden. Hierbij zijn de inname van voedingsmiddelen-

groepen vergeleken met de aanbevolen voedingsrichtlijnen. De scores voor de kinderen lopen van 0 (slecht) tot 10 (optimaal). De resultaten laten zien dat de voedingskwaliteit van zowel éénjarige als achtjarige kinderen te wensen overlaat. De gemiddelde score voor de voedingskwaliteit is 4,1 voor eenjarige en 4,5 voor achtjarige kinderen.^{7,8} Op achtjarige leeftijd was de inname van onder andere peul-

Centrum voor Zwangerschap & Kind

Binnen Generation R is het 'Centrum voor Zwangerschap & Kind' opgericht. Verschillende disciplines van het Erasmus MC, het Sophia Kinderziekenhuis en de gemeente Rotterdam werken hier nauw met elkaar samen om de gezondheid en het welzijn van kinderen vanaf het vroegste moment te verbeteren. Het centrum heeft drie taken: patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs. Voor aanstaande ouders en hun kinderen die een speciale zorgbehoefte nodig hebben, zijn bijvoorbeeld speciale programma's beschikbaar.



vruchten, noten, zuivel, en van oliën en zachte vetten lager dan aanbevolen in de voedingsrichtlijnen, terwijl de inname van suikerhoudende dranken en rood en bewerkt vlees hoger was. Dit gold met name voor kinderen die veel tijd doorbrengen achter de TV of computer, kinderen van moeders met een laag opleidingsniveau of van moeders die roken en kinderen uit huishoudens met een laag inkomen. De resultaten lieten ook zien dat kinderen die op éénjarige leeftijd gezond aten, dat vaker op achtjarige leeftijd nog steeds deden.



Drs. Anh Nhi Nguyen

Promovendus bij de Voeding & Leefstijl Epidemiologiegroep aan het Erasmus MC

2014 Afgestudeerd als gezondheidswetenschapper aan de VU Amsterdam

2016 Afgestudeerd als voedingswetenschapper met als specialisatie voeding en gezondheid aan de VU Amsterdam

2017 Afgestudeerd als epidemioloog aan de Erasmus Universiteit Rotterdam

De betrokken onderzoekers hopen dat ze de voedingskwaliteit bij kinderen kunnen blijven volgen tot de jongvolwassen leeftijd om het verband met groei en gezondheid van de kinderen verder te kunnen onderzoeken.

Generation R Next

Terwijl Generation R succesvol door gaat, is in 2017 nog een vervolg op de studie van start gegaan. Dit wordt een nieuw Rotterdams cohort onder de naam Generation R Next. Uniek aan dit nieuwe onderzoek is dat voor een deel van het cohort al data worden verzameld op het moment

dat vrouwen alleen nog maar een kindwens hebben. Daarmee kan onderzocht worden waarom bepaalde stellen makkelijk zwanger worden en andere moeilijk of helemaal niet. De deelnemende vrouwen met een kindwens bezoeken tot hun zwangerschap jaarlijks het onderzoekscentrum voor diverse metingen en vullen thuis een vragenlijst in. In de periode van de zwangerschap bezoeken de deelnemende vrouwen rond de 7^{de}, 9^{de}, 11-13^{de} en 30^{ste} week het onderzoekscentrum voor metingen, waaronder 3D-echo's. Ook wordt aan zowel de vrouw als haar partner gevraagd om vragenlijsten in te vullen. Wanneer het kind is geboren, wordt als deze 1, 6 en 12 maanden oud is, bij moeder en kind informatie verzameld.



Vrouwen die woonachtig zijn in Rotterdam kunnen zich nog steeds aanmelden om deel te nemen aan Generation R Next. Meer informatie

over het onderzoek en de voorwaarden om mee te doen, staan op www.generationr.nl/next.



“We weten dat voeding in het vroege leven erg belangrijk is. Helaas voldoet de voeding van veel kinderen niet aan de huidige voedingsrichtlijnen. Met mijn onderzoek hoop ik meer inzicht te krijgen in het voedingspatroon van kinderen, hoe we dit kunnen veranderen en wat de effecten ervan zijn op de gezondheid.”

Referenties

- 1 Koopman MN, et al. The Generation R Study: design and cohort update 2017. *Eur J Epidemiol.* 2016 Dec;31(12):1243-1264.
- 2 Santos S, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and childhood abdominal, pericardial, and liver fat assessed by magnetic resonance imaging. *Int J Obes (Lond).* 2018 Sep 19.
- 3 Guxens M, et al. Air Pollution Exposure During Fetal Life, Brain Morphology, and Cognitive Function in School-Age Children. *Biol Psychiatry.* 2018 Aug 15;84(4):295-303.
- 4 van den Hooven EH, et al. Infant dietary patterns and bone mass in childhood: the Generation R Study. *Osteoporos Int.* 2015 May;26(5):1595-604.
- 5 Jen V & Braun KVE, et al. Longitudinal association of dietary protein intake in infancy and adiposity throughout childhood. *Clin Nutr.* 2018 Jun 6. pii: S0261-5614(18)30198-5.
- 6 Voortman T, et al. Vitamin D deficiency in school-age children is associated with sociodemographic and lifestyle factors. *J Nutr.* 2015 Apr;145(4):791-8.
- 7 Voortman T, et al. The development of a diet quality score for preschool children and its validation and determinants in the Generation R Study. *J Nutr.* 2015 Feb;145(2):306-14.
- 8 van der Velde LA & Nguyen AN, et al. Diet quality in childhood: the Generation R Study. *Eur J Nutr.* 2018 Mar 7.