

De associatie tussen de maternale voedingsinname van vrouwen met hyperemesis gravidarum en de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed van de nakomelingen

Een onderzoek naar de associatie tussen maternale energie-, eiwit-, koolhydraat-, vet-, en verzadigde vetinname van moeders met hyperemesis gravidarum en de cardio-metabole markers totaal cholesterol, HDL, LDL, triglyceriden, Apolipoproteïne A en B, glucose, fT4 en c-peptide in het navelstrengbloed van de nakomelingen.

Hogeschool

Hogeschool van Amsterdam

Faculteit: Sport, bewegen en voeding

Opleiding: Voeding en Diëtetiek



Opdrachtgever

Organisatie: Amsterdam UMC, Locatie AMC

Praktijkbegeleider: Kelly Nijsten



Auteur

Naam: Roos de Jong

Studentnummer: 500755351

E-mailadres: roosannadejong@gmail.com

Afstudeerproject

2021125

De associatie tussen de voedingsinname van vrouwen met hyperemesis gravidarum en de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed van de nakomelingen

Datum: 04-01-2021 (versie 1)

Docentbegeleider

Viyan Rashid

Examinator

Annemarie Waal

Voorwoord

Beste lezer,

Voor u ligt de afstudeeropdracht 'De associatie tussen de maternale voedingsinname van vrouwen met hyperemesis gravidarum en de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed van de nakomelingen'. Deze scriptie is geschreven in opdracht van het Amsterdam UMC en ter afronding van de bacheloropleiding Voeding en Diëtetiek aan de Hogeschool van Amsterdam. Ik hoop met deze scriptie een bijdrage te kunnen leveren aan het gebrek aan informatie over de gevolgen van maternale hyperemesis gravidarum op de neonaten.

Tijdens dit onderzoek ben ik begeleid door Kelly Nijsten. Mede dankzij haar is dit onderzoek tot stand gekomen. Ik wil haar bedanken voor haar uitgebreide feedback, motivatie en haar vermogen om mij uit te dagen. Daarnaast wil ik mijn docentbegeleider Viyan Rashid bedanken. Zij heeft gedurende het proces altijd met mij meegedacht en mij voorzien van feedback. Ook bood zij een luisterend oor.

Ik heb de afgelopen periode als zeer leerzaam ervaren. Ik heb veel kennis opgedaan en groei doorgemaakt. Ik kan zeggen dat ik mij verder heb ontwikkeld als beginnend beroepsbeoefenaar. Ondanks dat de afgelopen periode soms hectisch was, ben ik trots op het eindresultaat.

Ik wens u veel leesplezier!

Samenvatting

Doel: Het onderzoeken van mogelijke associaties tussen de maternale voedingsinname (energie, eiwit, koolhydraten, vet en verzadigd vet) van vrouwen met hyperemesis gravidarum en de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed van de nakomeling.

Achtergrond: Hyperemesis gravidarum (HG) treft zo'n 0,2-3,6% van de zwangere vrouwen. Deze aandoening heeft een grote invloed op de maternale voedingstoestand tijdens de zwangerschap. Deze vrouwen krijgen vaak minder dan 50% van de energiebehoefte binnen. Er is bewijs dat maternale HG en ondervoeding invloed hebben op de cardio-metabole gezondheid van de nakomeling op latere leeftijd. Echter is er nog veel onbekend over de exacte voedingsinname van deze vrouwen en de mogelijke effecten hiervan op de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed van de nakomelingen.

Methode: 81 vrouwen opgenomen met HG werden geïnccludeerd. Bij moment van inclusie werden maternale gegevens gerapporteerd. De onderzoeksgroep hield 14 weken lang één dag per week een voedingsdagboek bij. Bij de geboorte werd het navelstrengbloed afgenomen en de cardio-metabole markers totaal cholesterol, HDL, LDL, triglyceriden, Apolipoproteïne A en B, glucose, fT4 en c-peptide bepaald. De data werd geanalyseerd aan de hand van univariabele en multivariabele lineaire regressieanalyses.

Resultaten: Er werden geen significante associaties gevonden tussen de maternale calorie-, eiwit-, koolhydraat-, vet-, en verzadigde vetinname en de totaal cholesterol, HDL, LDL, triglyceriden, Apolipoproteïne A en B, glucose, fT4 en c-peptide waarden in het navelstrengbloed. De mediane maternale voedingsinname op moment van inclusie bedroeg 435 calorieën, 15 gram eiwit, 65 gram koolhydraten, 15 gram vet en 6 gram verzadigd vet. Maternaal roken tijdens de zwangerschap werd significant geassocieerd met de Apo-B en LDL waardes in het navelstrengbloed. Maternale BMI voor de zwangerschap werd significant geassocieerd met de c-peptide waarde in het navelstrengbloed.

Conclusie: Er kon geen associatie worden aangetoond tussen de maternale voedingsinname van moeders met HG en de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed van de nakomelingen.

Trefwoorden: hyperemesis gravidarum; cardio-metabole markers; navelstrengbloed; voeding

Inhoudsopgave

1. Inleiding	5
2. Methode	
2.1 Studieopzet	7
2.1 Onderzoeksgroep	7
2.2 Gegevensverzameling	7
2.3 Uitkomstmaten	9
2.4 Statistische analyse	9
3. Resultaten	10
3.1 Studiepopulatie en karakteristieken	10
3.2 Maternale voedingsinname	11
3.3 Confounders en risicofactoren	12
3.4 Associaties tussen maternale voedingsinname en cardio-metabole markers	14
4. Discussie	16
4.1 Belangrijkste bevindingen	16
4.2 Interpretatie	16
4.3 Sterktes en limitaties	17
5. Conclusie	18
6. Aanbevelingen	19
Literatuur	20
Bijlagen	23
Bijlage 1 Eetdagboekje	23

Inleiding

Braken en ochtendmisselijkheid zijn veelvoorkomende klachten bij zwangere vrouwen. Ongeveer 50-80% van de zwangere vrouwen heeft hier last van tijdens het eerste trimester (1). Meestal gaan deze klachten over na de 16^e-20^e week van de zwangerschap (2). Wanneer er sprake is van ernstig misselijkheid en braken, wordt er gesproken van de zwangerschapsziekte hyperemesis gravidarum (HG) (3). Deze aandoening treft zo'n 0,2-3,6% van de zwangere vrouwen (4-5). Bij vrouwen met HG kan de misselijkheid persisteren tot na de 20^e week van de zwangerschap (4). HG kan leiden tot dehydratie, gewichtsverlies en een slechte voedingstoestand (4). Deze klachten kunnen een grote impact hebben op de algehele gesteldheid van de moeder (2). Een ziekenhuisopname kan noodzakelijk zijn (4).

Er is weinig bekend over de pathofysiologie van HG (6). Literatuur suggereert dat het ontstaan van HG te maken heeft met de stijging van het hormoon hCG in het bloed (6,7). Naast hCG houden de hormonen prolactine, thyroxine, oestrogeen, leptine en placentale growth hormone ook verband met het ontstaan van HG (7). Ook zou een *Helicobacter pylori* infectie mee kunnen spelen bij het ontstaan van HG (8). Bovendien is aangetoond dat het ontstaan van HG ook genetisch bepaald en familiair is (9). Een RCT van Frejzo et al. (9) toont ook een verband aan tussen het ontstaan van HG en het GDF-15 gen.

Vrouwen met HG hebben een sterk verminderde energie-inname (4,10). Zowel de macro- als micronutriënten worden minder ingenomen. Vaak krijgen vrouwen minder dan 50% van de energiebehoefte binnen (10). Daarnaast toont de cohort van Birkeland et al. (10) dat de ernst van het braken ook geassocieerd wordt verminderd innemen van multivitaminen supplementen.

De behandeling van HG bestaat vaak uit rehydratie door middel van intraveneuze vochtdoening en anti-emetica. De focus ligt op het herstellen van de elektrolyten- en vochtbalans (10). Daarnaast kan een diëtist hulp bieden met welke voedingsmiddelen wel of niet verdragen worden en welke houding het beste kan worden aangenomen tijdens het eten (12). Indien de moeder onvoldoende vocht en voeding binnenhoudt, kan er gestart worden met sondevoeding. Echter wijst onderzoek uit dat vroege sondevoeding slecht verdragen wordt en dat het geen bijkomende voordelen heeft voor moeder of kind (13).

Er zijn vele onderzoeken die uitwijzen dat maternale ondervoeding tijdens de zwangerschap een negatief effect heeft op de gezondheid van de kinderen op latere leeftijd (14-20). Zo lieten studies van de Nederlandse hongerwinter zien dat maternale ondervoeding tijdens de zwangerschap geassocieerd is met een verhoogde kans op overgewicht, verstoorde glucosewaarden en een hoger risico op hart- en vaatziekten bij de neonat op latere leeftijd (14-16). Er is nog weinig bekend over de precieze gevolgen van HG voor de neonat (17). Een systematische review wees uit dat baby's van moeders met HG vaker een laag geboortegewicht hebben en vaak te vroeg geboren worden (17). Ook zijn de baby's vaak klein voor de zwangerschapsduur (1). Er is echter nog weinig bekend over de lange termijn gezondheid. Een eerder gepubliceerd onderzoek wijst uit dat HG geen effect heeft op de cardio-metabole markers (bloedglucose, lipide profiel en bloeddruk) in het bloed van de nakomeling bij een leeftijd van 16 jaar (18) en andere onderzoeken die suggereren dat HG resulteert in hogere bloeddruk en een verminderde insulinegevoeligheid (19-20). Dit zou mogelijk kunnen leiden tot het ontwikkelen van diabetes (19-20). Literatuur wijst uit dat de inname en verdeling van de macronutriënten effect heeft op verschillende cardio-metabole markers in het eigen bloed (21-31). Deze onderzoeken zijn echter niet toegespitst op vrouwen met HG. Om die reden is gekozen om de energie-inname en inname van de macronutriënten te achterhalen in dit onderzoek. Bovendien heeft eerder onderzoek naar navelstrengbloed aangetoond dat er een associatie bestaat tussen roken tijdens de zwangerschap en maternale BMI bloedprofiel en cardio-metabole markers in het navelstrengbloed (32-33). Echter blijft het onduidelijk wat het precieze effect is van de maternale voedingsinname op de cardio-metabole

markers in het navelstrengbloed. Het doel van dit onderzoek is om te achterhalen of er een associatie is tussen de voedingsinname (energie, eiwit, koolhydraten, vet en verzadigd vet) van moeders met HG en de cardio-metabole markers (plasma lipiden (totaal cholesterol, High Density Lipoproteïne, Low Density Lipoproteïne, Triglyceriden, Apolipoproteïne A en B), glucose, fT4 en c-peptide) in het navelstrengbloed van de nakomelingen. Mijn hypothese is dat er associaties bestaan tussen de maternale voedingsinname van vrouwen met HG en de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed van de nakomelingen.

Onderzoeksvraag en deelvragen

Onderzoeksvraag: Wat is de associatie tussen de voedingsinname van vrouwen opgenomen met hyperemesis gravidarum en cardio-metabole markers in het navelstrengbloed van de nakomelingen?

Deelvragen: 1. Wat is de voedingsinname (energie, eiwit, koolhydraten, vet en verzadigd vet) van moeders met hyperemesis gravidarum?

2. Welke andere maternale en perinatale factoren kunnen van invloed zijn op cardio-metabole markers in navelstrengbloed van neonaten die intra-uterien zijn blootgesteld aan hyperemesis gravidarum zoals roken en maternale BMI?

Methode

Studieopzet

Voor dit onderzoek werd data gebruikt van de MOTHER (Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding) randomized controlled trial (RCT) en cohort (13). Na het verkrijgen van informed consent werden de deelnemers gerandomiseerd in twee groepen: sondevoeding als toevoeging aan standaard behandeling en standaard behandeling alleen. De reguliere zorg bestond uit een vocht- en vitamine-infuus, anti-emetica en voedingsadvies (11-12). De vrouwen die niet wensten deel te nemen aan de RCT werden gevraagd om deel te nemen aan een observationeel cohortonderzoek. In totaal werden 115 vrouwen geïnccludeerd in de RCT en 100 vrouwen in het observationeel cohort. De MOTHER trial wees uit dat er geen significante verschillen waren tussen de interventie- en controlegroep op het gebied van het gebruik van anti-emetica, duur van de ziekenhuisopname, aantal heropnames, ernst van braken en kwaliteit van leven (13). Aangezien er geen significante maternale of perinatale verschillen werden aangetoond tussen de twee groepen, konden voor deze studie de RCT en het cohort worden gecombineerd tot één studiepopulatie.

Onderzoeksgroep

Er werden 215 vrouwen geïnccludeerd die opgenomen waren in het ziekenhuis vanwege HG met een zwangerschapsduur van 5 tot 19 weken. De diagnose HG werd gesteld wanneer er sprake was van ernstig braken met als gevolg een ziekenhuisopname. Hierbij was het van belang dat andere oorzaken voor het braken, zoals medicijngebruik of infectie, werden uitgesloten. Ernstig gewichtsverlies, elektrolyten verstoring en uitdroging waren geen vereiste voor het participeren aan het onderzoek. Vrouwen die jonger waren dan 18, die een mola-zwangerschap of miskraam hadden of leden aan een HIV infectie werden geëxcludeerd. Ook was het niet mogelijk om te participeren aan het onderzoek indien er een contra-indicatie was voor het plaatsen van een neus-maagsonde (13,34). Voor het huidige onderzoek werden ook vrouwen waarvan geen navelstrengbloedsample beschikbaar was en vrouwen met een meerlingzwangerschap geëxcludeerd.

Gegevensverzameling

Voedingsinname

De deelnemers vulden gedurende een periode van 14 weken één dag in de week een eetdagboek in (bijlage 1). De patiëntes vulden voor deze desbetreffende dag in welke voedingsmiddelen er over een periode van 24 uur werd gegeten. Omwille van veel missende eetdagboekjes naarmate de weken vorderden is gekozen om enkel analyses te maken van de voedingsinname op moment van inclusie. Voor het berekenen van de voedingswaarde van de ingevulde eetdagboekjes (energie en macronutriënten) werd gebruikt gemaakt van de NEVO-online database versie 2019 6.0 uitgegeven door het RIVM, portie-online en de Voedselconsumptiepeiling (VCP) 2012-2016. Er werd voor elk product eerst gezocht in NEVO-online of er een gemiddelde NEVO-code beschikbaar was van het product. Dit was bijvoorbeeld het geval voor de producten 'zoet beleg' en 'vleeswaren'. Indien deze ontbrak werd er gebruik gemaakt van de VCP. Hiervoor werden twee documenten opgevraagd bij het RIVM: de VCP van vrouwen van 19-30 jaar en de VCP van vrouwen van 31-50 jaar. Voor dit onderzoek werden deze twee documenten gecombineerd aangezien de leeftijd van de deelnemers varieert tussen de 19 en 43 jaar. In dit samengevoegde document werden alle producten van de eetdagboekjes opgezocht. Deze documenten bevatten alle voedingsmiddelen die geconsumeerd werden met bijpassende NEVO code. Daarnaast stond aangegeven wat de gemiddelde consumptie van deze producten per dag in grammen was. Van alle producten die werden ingevuld, werden de vijf meest gegeten producten volgens de VCP genoteerd en gecorrigeerd voor producten die zwangere vrouwen niet mogen consumeren. Van deze vijf producten werd de ratio waarin ze geconsumeerd werden berekend. Vervolgens werden de producten opgezocht in NEVO en Portie-online. Aan de hand van de voedingswaarde volgens NEVO, de berekende ratio van de producten en de gegeven portie volgens Portie-online werd de gemiddelde voedingswaarde per portie berekend. Als

er minder dan vijf verschillende soorten van een bepaald product in de VCP te vinden waren, werd de voedingswaarde berekend met de hoeveelheid verschillende soorten die er wel te vinden waren in de VCP. Indien er verschillende porties voor de vijf NEVO-codes aan werden gegeven in Portie-online, werd er een gemiddelde portie berekend aan de hand van de ratio waarin de vijf producten geconsumeerd werden.

Producten die niet in NEVO stonden en niet terug te vinden waren in de VCP werden in intern overleg besproken (KN, LJ, HK, JB, NS en RJ). Hier werd besproken of er online informatie over de producten vindbaar was of welke NEVO-code het meest in de buurt kwam. Een voorbeeld hiervan is het product 'KFC burger'. Na intern overleg werd de voedingswaarde genomen die de fabrikant op de website presenteert.

Voor de warme maaltijd was er op het eetdagboekje geen optie om specifieke producten in te vullen. Er kon enkel 'warme maaltijd' of '1/2 warme maaltijd' worden ingevuld. De voedingswaarde hiervan werd ook berekend aan de hand van de VCP. De VCP beschreef dat 34.1% van de energie per dag werd geconsumeerd tijdens het diner (35). Van de gemiddelde hoeveelheid van 1898 kCal per dag geconsumeerd door vrouwen van 18 tot 50 jaar kwam dit neer op 647 kCal per diner. De VCP beschreef ook de percentages macronutriënten per eetmoment (35). Deze percentages werden gebruikt om te achterhalen wat de gemiddelde inname van macro- en micronutriënten was bij het diner.

Bloedafname

Afhankelijk van het desbetreffende ziekenhuisprotocol werd bij aanvang van de studie wel of geen bloed afgenomen en urine verzameld om de volgende waarden te bepalen: ketonen in de urine, elektrolyten, ASAT/ALAT, ureum, creatinine, TSH en hemoglobine. De afgenomen maternale bloedsamples werden met toestemming ingevroren en opgeslagen in een verloskundige biobank (de Preeclampsia and Non-preeclampsia Database (PANDA), AMC, Nederland). De samples zijn gecodeerd en niet herleidbaar tot de patiënt opgeslagen.

Bij de geboorte werd het navelstrengbloed afgenomen. De navelstrengbloedsamples werden eveneens met toestemming opgeslagen in een verloskundige biobank (de PANDA, AMC, Nederland). Voor deze huidige studie werden de samples in augustus 2019 ontdooid en werden de volgende waardes bepaald: plasma lipiden (cholesterol, HDL, LDL, Triglyceriden, Apolipoproteïne A en B), glucose, fT4 en c-peptide.

CRF

Bij aanvang van het onderzoek werden de volgende gegevens van de deelnemers verzameld en genoteerd in een Case Report Form: leeftijd, graviditeit, pariteit, zwangerschapsduur, medische voorgeschiedenis, het gewicht voor de zwangerschap, huidige gewicht en lengte. Deze gegevens werden verzameld vanuit medische en diëtetische gegevens. Afkomst en opleidingsniveau werden door de deelnemers zelf gerapporteerd. Het gewichtsverloop tijdens de zwangerschap werd gebaseerd op het gemeten gewicht bij aanvang van de studie en het gewicht dat de deelnemers zelf invulden bij de vragenlijsten. De deelnemers vulden vragenlijsten in over de ernst van de symptomen van HG, de Pregnancy Unique Quantification of Emesis and nausea score (PUQE). Indien de PUQE scores lager dan 13 waren, was er sprake van matige misselijkheidsklachten en overgeven. Indien de PUQE score hoger dan 13 was, werd er gesproken van ernstige misselijkheidsklachten en overgeven.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn:

1. Cardio-metabole markers: lipide profiel (cholesterol, HDL, LDL, triglyceriden, Apolipoproteïne A en B), glucose, c-peptide en fT4 in het navelstrengbloed
2. Maternale voedingsinname (energie, eiwit, koolhydraten, vet en verzadigd vet)

Secundaire uitkomstmaten

De cardio-metabole markers (cholesterol, HDL, LDL, triglyceriden, Apolipoproteïne A en B, fT4) in het maternale bloed, maternaal gewichtsverlies, maternale BMI, maternale leeftijd, maternale etniciteit, maternale opleidingsniveau, maternaal roken tijdens de zwangerschap, zwangerschapsduur, PUQE score, neonatale geboortegewicht en neonatale sekse.

Statistische analyse

De data is geanalyseerd in IBM SPSS Statistics versie 26.

Normaal verdeelde baseline karakteristieken en uitkomstmaten werden weergegeven als gemiddelden en standaarddeviaties. Variabelen die niet normaal verdeeld waren werden weergegeven in medianen en interquartile ranges. Uitkomstmaten die niet normaal verdeeld waren werden gelogtransformeerd om normaliteit te verkrijgen. Dit was het geval voor de triglyceride waarde in het navelstrengbloed.

Er werden verschillende maternale en perinatale factoren getest op associaties met de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed. Dit gebeurde aan de hand van univariabele lineaire regressieanalyses. Indien $P < 0.20$ zijn deze meegenomen als confounder. Bij $P < 0.05$ spraken we van een risicofactor. Univariabele lineaire regressieanalyses werden uitgevoerd om associaties aan te tonen tussen de maternale inname van energie, eiwit, koolhydraten, vet en verzadigd vet en de cardio-metabole markers totaal cholesterol, HDL, LDL, triglyceriden, Apolipoproteïne A en B, glucose, c-peptide en fT4 in het navelstrengbloed. Om deze te corrigeren voor confounders zijn multivariabele lineaire regressieanalyses uitgevoerd.

Variabelen die normaal verdeeld waren werden in B waarden en 95% betrouwbaarheidsintervallen gepresenteerd. De gelogtransformeerde variabele werd terug getransformeerd en gepresenteerd in % verschil en 95% betrouwbaarheidsinterval.

Resultaten

Studiepopulatie en karakteristieken

Van de 215 geïnccludeerde vrouwen zijn er 81 navelstrengbloedsamples beschikbaar die werden geïnccludeerd in deze studie.

In tabel 1 worden de karakteristieken van de geïnccludeerde vrouwen en nakomelingen weergegeven. De gemiddelde BMI van de vrouwen voor de zwangerschap was 25.5. Bij meer dan de helft van de onderzoeksgroep (58%) was er sprake van gewichtsverlies bij moment van opname met een gemiddelde gewichtsafname van 3 kilogram. De meerderheid van de onderzoeksgroep had een PUQE score van minder dan 13 (54.3%). Het grootste gedeelte van de onderzoeksgroep was Westers (67.9%) en laagopgeleid (46.9%). De deelnemers bevielen vaker van een meisje dan een jongen (56.8% versus 43.2%).

Tabel 1. Maternale en perinatale karakteristieken.

	N=81	Missing
Maternale karakteristieken		
- Leeftijd	28.3± 4.2	0%
- Gewicht voor de zwangerschap (kg)	73.4± 15.2	2.5%
- BMI voor de zwangerschap	25.5± 4.8	2.5%
- Gemiddeld gewichtsverlies bij moment van opname (kg)	-3± 3.8	2.5%
- Gewichtsverlies bij moment van opname 1-5%	30.9%	19.8%
- Gewichtsverlies bij moment van opname 6-10%	22.2%	19.8%
- Gewichtsverlies bij moment van opname >10%	4.9%	19.8%
- Roken tijdens zwangerschap		2.5%
Ja	8.6%	
Nee	88.9%	
- Opleidingsniveau		19.8%
Laagopgeleid	46.9%	
Hoogopgeleid	33.3%	
- Etniciteit		9.9%
Westers	67.9%	
Niet westers	22.2%	
- PUQE score		23.5%
<13	54.3%	
>13	22.2%	
Perinatale karakteristieken		
- Geslacht		0%
Jongen	43.2%	
Meisje	56.8%	
- Geboortegewicht (g)	3315.2± 512.7	0%
- Zwangerschapsduur bij geboorte nakomeling (weken)	39.2± 1.5	0%

Maternale voedingsinname

Tabel 2 geeft zowel de gemiddelde of mediane maternale en navelstrengbloedwaarden weer als de maternale voedingsinname. Op moment van inclusie was de mediane voedingsinname 435 calorieën, 14.9 gram eiwit, 65 gram koolhydraten, 14.6 gram vet en 6.3 gram verzadigd vet. Naarmate de weken vorderden was er een toename zichtbaar van de inname van energie en macronutriënten. Eén week na inclusie bleek de gemiddelde energie-inname 986 calorieën, twee weken na inclusie 1133 calorieën en drie weken na inclusie 1219 calorieën. Tabel 2 illustreert daarnaast de hoeveelheid missende eetdagboekjes. De hoeveelheid missende eetdagboekjes steeg naarmate de weken vorderden.

Tabel 2. Gemiddelde waarden van het maternale bloed en navelstrengbloed en maternale voedingsinname gemeten op vier momenten.

	N=81	Missing
Maternale bloedwaarden		19.8%
Apo-A1 (g/L)	1.43± 0.31	
Apo-B (g/L)	0.80± 0.25	
HDL (mmol/L)	1.33± 0.33	
LDL (mmol/L)	2.43± 0.83	
Totaal cholesterol (mmol/L)	4.21± 1.07	
Triglyceriden (mmol/L)	1.00± 0.53	
fT4 (mmol/L)	19.79± 5.81	
Navelstreng bloedwaarden		
Apo-A1 (g/L)	0.90± 0.18	7.4%
Apo-B (g/L)	0.28± 0.14	7.4%
HDL (mmol/L)	0.85± 0.22	8.6%
LDL (mmol/L)	0.95± 0.48	13.6%
Totaal cholesterol (mmol/L)	1.98± 0.66	11.1%
Triglyceriden (mmol/L)	0.35 (0.21-0.54)	9.9%
fT4 (mmol/L)	17.48± 2.07	24.7%
C-peptide (mmol/L)	0.20± 0.14	4.9%
Glucose (mmol/L)	4.70± 1.26	8.6%
Maternale voedingsinname		
Moment van inclusie		17.3%
Energie-inname (kCal)	435 (168.35-1008.66)	
Eiwit-inname (g)	14.9 (4.38-33.39)	
Koolhydraat-inname (g)	65.0 (32.38-148.17)	
Vet-inname (g)	14.6 (3.60-36.47)	
Verzadigd vet-inname (g)	6.3 (1.19-13.11)	
Week 1		39.5%
Energie-inname (kCal)	986± 583.59	
Eiwit-inname (g)	36.8± 22.35	
Koolhydraat-inname (g)	145.7± 80.80	
Vet-inname (g)	33.7± 35.01	
Verzadigd vet-inname (g)	13.3± 8.52	
Week 2		42.0%
Energie-inname (kCal)	1133± 682.26	
Eiwit-inname (g)	39.4± 24.75	
Koolhydraat-inname (g)	145.5 (92.72-205.70)	
Vet-inname (g)	34.5 (17.76-54.58)	
Verzadigd vet-inname (g)	14.3 (6.37-20.82)	
Week 3		46.9%
Energie-inname (kCal)	1219± 793.56	
Eiwit-inname (g)	38.6± 25.76	

Koolhydraatinname (g)	172.2± 117.64
Vetiname (g)	40.8± 28.88
Verzadigd vetiname (g)	14.8± 10.19

Maternale en perinatale factoren geassocieerd met cardio-metabole markers

Zoals zichtbaar in tabel 3 werd de corresponderende maternale bloedwaarde gevonden als confounder voor de HDL en triglyceride waarde in het navelstrengbloed. Maternale BMI voor de zwangerschap werd significant geassocieerd met de c-peptide waarde en dus beschouwd als risicofactor. Roken tijdens de zwangerschap bleek een risicofactor voor de Apo-B waarde en LDL waarde. Daarnaast werd roken tijdens de zwangerschap gevonden als confounder voor de totaal cholesterol waarde en fT4 waarde. Etniciteit bleek een confounder voor de HDL, LDL en totaal cholesterol waarde. Opleidingsniveau werd gevonden als confounder voor de fT4 waarde. Voor de Apo-A1 en glucose waarde werden geen risicofactoren of confounders gevonden.

Tabel 3. Confounders en risicofactoren voor cardio-metabole markers in het navelstrengbloed.

	Apo-A1			Apo-B			HDL		
	B	95%CI	P-waarde	B	95%CI	P-waarde	B	95%CI	P-waarde
- Corresponderende maternale bloedwaarde*	0.02	-1.00;0.15	0.70	-0.05	-0.14;0.04	0.27	0.13	-0.02;0.28	0.10
- Maternale BMI voor de zwangerschap	0.00	-0.01;0.01	0.97	0.00	-0.01;0.01	0.62	-0.00	-0.01;0.01	0.78
- Roken tijdens de zwangerschap	0.02	-0.14;0.17	0.82	0.13	0.01-0.25	0.03	-0.03	-0.22;0.17	0.77
- Ethniciteit	-0.05	-0.15;0.06	0.37	-0.04	-0.13;0.04	0.30	-0.09	-0.21;0.04	0.16
- Opleidingsniveau	0.02	-0.08;0.12	0.62	-0.02	-0.10;0.06	0.66	0.04	-0.09;0.16	0.55
- Geslacht van de foetus	-0.02	-0.10;0.06	0.65	-0.00	-0.07;0.06	0.90	-0.03	-0.13;0.08	0.59
	LDL			Totaal cholesterol			Triglyceriden**		
	B	95%CI	P-waarde	B	95%CI	P-waarde	B	95%CI	P-waarde
- Corresponderende maternale bloedwaarde	-0.02	-0.12;0.07	0.64	-0.05	-0.16;0.06	0.33	-22.51	-0.61;0.10	0.15
- Maternale BMI voor de zwangerschap	0.01	-0.02;0.04	0.41	0.01	-0.03;0.05	0.59	0.00	-0.03;0.03	0.79
- Roken tijdens de zwangerschap	0.46	0.06;0.87	0.03	0.48	-0.08;1.04	0.09	13.54	-0.39;0.65	0.63
- Ethniciteit	-0.20	-0.50;0.10	0.18	-0.32	-0.71;0.08	0.11	-4.02	-0.38;0.30	0.81
- Opleidingsniveau	-0.09	-0.37;0.21	0.56	-0.09	-0.48;0.29	0.62	-5.64	-0.38;0.26	0.72
- Geslacht van de foetus	0.02	-0.21;0.26	0.84	-0.04	-0.36;0.27	0.78	-3.44	-0.32;0.25	0.81
	fT4			C-peptide			Glucose		
	B	95%CI	P-waarde	B	95%CI	P-waarde	B	95%CI	P-waarde
- Corresponderende maternale bloedwaarde	-0.04	-0.17;0.09	0.53	-	-	-	-	-	-
- Maternale BMI voor de zwangerschap	-0.05	-0.16;0.06	0.37	0.01	0.00;0.01	0.04	0.00	-0.06;0.07	0.90
- Roken tijdens de zwangerschap	-1.31	-3.06;0.45	0.14	-0.05	-0.17;0.07	0.39	-0.30	-1.32;0.71	0.55
- Ethniciteit	-0.81	-2.08;0.46	0.21	-0.02	-0.11;0.06	0.57	-0.01	-0.75;0.72	0.97
- Opleidingsniveau	0.95	-0.28;2.17	0.13	-0.01	-0.08;0.07	0.91	0.13	-0.58;0.85	0.71
- Geslacht van de foetus	0.01	-1.07;1.10	0.98	0.03	-0.04;0.09	0.44	-0.12	-0.71;0.47	0.68

Indien $p < 0.20$ is de factor meegenomen als confounder en bij een $P < 0.05$ is er sprake van significantie en een risicofactor. $P < 0.05$ is rood gemarkeerd. $P < 0.20$ is oranje gemarkeerd.

*Er zijn analyses gemaakt voor, indien beschikbaar, de gelijknamige maternale bloedwaarde als die uit het navelstrengbloed. Dit was het geval voor Apo-A, Apo-B, HDL, LDL, totaal cholesterol, triglyceriden en fT4.

**Gelogtransformeerd, terug getransformeerd en gepresenteerd in % verschil.

De maternale voedingsinname en cardio-metabole markers in het navelstrengbloed

Tabel 4 geeft de associaties tussen de maternale voedingsinname en de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed van de nakomeling weer. Zoals zichtbaar in het univariabele regressiemodel is er significantie aangetoond associatie tussen eiwit-, vet- en verzadigde vetinname en de fT4 waarde in het navelstrengbloed. Na corrigeren voor confounders bleek er geen sprake meer te zijn van significantie. Er kon geen verband worden aangetoond tussen de calorie-inname en fT4 waardes in navelstrengbloed. Tevens kon er geen verband worden aangetoond in zowel de univariabele als multivariabele regressieanalyse tussen calorie-, eiwit-, koolhydraat-, vet- en verzadigde vetinname en de andere cardio-metabole markers (Apo-A1, Apo-B, HDL, LDL, totaal cholesterol, triglyceriden, glucose en c-peptide).

Tabel 4. De associatie tussen de maternale voedingsinname en cardio-metabole markers in het navelstrengbloed van de nakomelingen.

Op moment van inclusie	Apo-A1				Apo-B				HDL			
	Model 1		Model 2		Model 1		Model 2		Model 1		Model 2	
	B	95%CI	B	95%CI	B	95%CI	B	95%CI	B	95%CI	B	95%CI
- Energie-inname	-0.00	0.00;0.00			-0.00	0.00;0.00	-0.00	0.00;0.00	0.00	0.00;0.00	0.00	0.00;0.00
- Eiwitinname	-0.00	-0.00;0.00			-0.00	-0.00;0.00	-0.00	-0.00;0.00	0.00	-0.00;0.00	-0.00	-0.00;0.00
- Koolhydraatinname	0.00	-0.00;0.00			0.00	-0.00;0.00	0.00	-0.00;0.00	-0.00	-0.00;0.00	0.00	-0.00;0.00
- Vetinname	-0.00	-0.00;0.00			-0.00	-0.00;0.00	-0.00	-0.00;0.00	0.00	-0.00;0.00	0.00	-0.00;0.00
- Verzadigde vet-inname	-0.00	-0.01;0.00			-0.00	-0.01;0.00	-0.00	-0.01;0.00	0.00	-0.01;0.01	0.00	-0.01;0.01
	LDL				Totaal cholesterol				Triglyceriden *			
	Model 1		Model 2		Model 1		Model 2		Model 1		Model 2	
	B	95%CI	B	95%CI	B	95%CI	B	95%CI	B	95%CI	B	95%CI
- Energie-inname	0.00	0.00;0.00	0.00	0.00;0.00	0.00	0.00;0.00	0.00	0.00;0.00	0.00	0.00;0.00	0.00	0.00;0.00
- Eiwitinname	-0.00	-0.01;0.00	-0.00	-0.01;0.00	-0.01	-0.01;0.00	-0.00	-0.01;0.00	0.00	-0.01;0.00	0.00	-0.01;0.01
- Koolhydraatinname	-0.00	-0.00;0.00	-0.00	-0.00;0.00	-0.00	-0.00;0.00	-0.00	-0.00;0.00	0.00	-0.00;0.00	0.00	-0.00;0.00
- Vetinname	-0.01	-0.01;0.00	-0.00	-0.01;0.00	-0.01	-0.01;0.00	-0.01	-0.01;0.00	0.00	-0.01;0.00	0.00	-0.01;0.01
- Verzadigde vet-inname	-0.01	-0.03;0.00	-0.01	-0.03;0.01	-0.01	-0.03;0.01	-0.01	-0.04;0.01	-1.19	-0.03;0.01	0.00	-0.02;0.02
	fT4				C-peptide				Glucose			
	Model 1		Model 2		Model 1		Model 2		Model 1		Model 2	
	B	95%CI	B	95%CI	B	95%CI	B	95%CI	B	95%CI	B	95%CI
- Energie-inname	0.00	0.00;0.00	0.00	-0.00;0.00	-0.00	0.00;0.00	-0.00	0.00;0.00	0.00	0.00;0.00		
- Eiwitinname	0.03	0.00;0.05	0.02	-0.01;0.04	-0.00	-0.00;0.00	-0.00	-0.00;0.00	0.00	-0.01;0.02		
- Koolhydraatinname	0.01	-0.00;0.00	0.00	-0.00;0.01	-0.00	0.00;0.00	0.00	0.00;0.00	0.00	-0.00;0.01		
- Vetinname	0.03	0.00;0.06	0.02	-0.01;0.05	-0.00	-0.00;0.00	0.00	-0.00;0.00	0.00	-0.01;0.02		
- Verzadigde vet-inname	0.08	0.01;0.15	0.05	-0.03;0.13	0.00	-0.01;0.00	0.00	-0.00;0.01	0.01	-0.03;0.04		

Model 1 betreft enkelvoudige lineaire regressieanalyses om associaties tussen maternale voedingsinname en neonatale cardio-metabole markers aan te tonen. Model 2 betreft meervoudige regressieanalyses om dezelfde associaties aan te tonen gecorrigeerd voor de gevonden confounders. Rood gemarkeerd zijn de associaties waarbij $P < 0.05$.

* Gelogtransformeerd, terug getransformeerd en gepresenteerd in % verschil.

Discussie

Belangrijkste bevindingen

In deze studie werd een mediane maternale voedingsinname op moment van inclusie gevonden van 435 calorieën, 14.9 gram eiwit, 65 gram koolhydraten, 14.6 gram vet en 6.3 gram verzadigd vet. Maternaal roken tijdens de zwangerschap werd significant geassocieerd met de Apo-B en LDL waarden in het navelstrengbloed. Tussen maternale BMI voor de zwangerschap en de c-peptide waarde in het navelstrengbloed werd tevens een significante associatie gevonden. Er werd geen associatie gevonden tussen de maternale calorie-, eiwit-, koolhydraat-, vet- en verzadigde vetinname en de cardio-metabole markers Apolipoproteïne A en B, HDL, LDL, triglyceriden, totaal cholesterol, fT4, c-peptide en glucose in het navelstrengbloed van de nakomelingen.

Interpretatie

De gevonden mediane energie-inname van 435 calorieën is ver beneden de gemiddeld aanbevolen 2250 calorieën voor zwangere vrouwen door het Voedingscentrum (36). De mediane inname van eiwitten van 14.9 gram is tevens veel lager dan de aanbevelingen van 0.9 gram per kilogram (37). Deze suboptimale energie- en eiwitinname komt overeen met de bevindingen van een eerder uitgevoerde systematische review over de voedingsinname van vrouwen met HG (38). Deze systematische review includeerde 4 studies en elke studie concludeerde dat vrouwen met HG een verminderde inname hadden van alle nutriënten en een sterk verminderde energie-inname (38).

Het is aannemelijk dat er bij langdurige verminderde inname sneller een effect op de cardio-metabole markers aangetoond kan worden. Aangezien enkel de maternale voedingsinname op moment van inclusie is gebruikt voor analyses is het mogelijk dat met enkel dit momentopname niet mogelijk was om al een effect op de cardio-metabole markers aan te tonen. Het is daarom ongunstig dat deze data ontbreekt. In het onderzoek van Van Stuijvenberg et al. (39) is data verzameld over de voedingsinname over de gehele periode dat de 20 geïnccludeerde vrouwen aan HG leden. Hieruit bleek dat de voedingsinname van deze vrouwen minder dan 50% dan de aanbevelingen was (39). De mediane energie-inname was 443 calorieën (39). Op grond hiervan is het aannemelijk dat er geen grote verschillen zijn tussen de rapportage van de voedingsinname op moment van inclusie en de gehele periode dat een patiënte aan HG lijdt. Echter betreft de studie van Van Stuijvenberg et al. (39) wel een kleinere onderzoeksgroep. Onderzoek van Birkeland et al. (10) onderzocht ook de voedingsinname van patiënten met HG. 38 patiënten met HG en 31 zwangere vrouwen zonder HG werden geïnccludeerd. Er werd geconcludeerd dat vrouwen met HG een significant lagere voedingsinname hadden dan vrouwen uit de controlegroep. De mediane energie-inname bleek 990 calorieën (10). Dit is ruim dan twee keer zo hoog dan de 435 calorieën die werd gevonden in dit huidige onderzoek. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat het onderzoek van Birkeland et al. (10) een kleinere onderzoeksgroep had en bijna alleen maar vrouwen van Noorweegse en Scandinavische afkomst includeerde. Naast het rapporteren van de voedingsinname zijn er verschillende maternale gegevens gerapporteerd om de ernst van de HG aan te duiden. Het mediane gewichtsverlies bleek 3 kilogram ten opzichte van het gewicht voor de zwangerschap (10). Dit komt overeen met mijn bevindingen van een gewichtsverlies bij de onderzoeksgroep van eveneens 3 kilogram.

In deze studie werd roken tijdens de zwangerschap significant geassocieerd met Apolipoproteïne A en de LDL waarde, maternale BMI werd significant geassocieerd met de c-peptide waarde. Deze resultaten worden ondersteund door eerder uitgevoerde onderzoeken naar navelstrengbloed (32-33). Er werd geconcludeerd dat er een associatie bestaat tussen roken tijdens de zwangerschap en de lipide

bloedwaardes (32). Daarnaast werd er gevonden dat er een associatie bestaat tussen maternale BMI en de insuline metabolisme bloedwaardes (33).

De hypothese was dat er een associatie zou zijn tussen de maternale voedingsinname van vrouwen met HG en cardio-metabole markers in het navelstrengbloed van de nakomelingen. Deze verwachting wordt in verschillende studies bevestigd. Reeds uitgevoerd onderzoek naar de cardio-metabole gezondheid van nakomelingen van moeders met HG concludeerde dat deze nakomelingen een hogere bloeddruk en verminderde insulinegevoeligheid hadden op achtjarige en vijf tot zesjarige leeftijd (19-20). Ook werd door eerder onderzoek aangetoond dat prenatale ondervoeding een negatief effect had op het bloedprofiel van de nakomeling op 50jarige leeftijd (16). In deze huidige studie werden echter geen associaties aangetoond tussen de maternale voedingsinname en cardio-metabole markers in het navelstrengbloed. De verschillen in gevonden resultaten tussen deze onderzoeken en onze studie kan wellicht verklaard worden door het feit dat wij enkel de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed hebben onderzocht. Het is mogelijk dat deze waardes geen goede voorspeller zijn voor de cardio-metabole gezondheid van nakomelingen van moeders met HG op latere leeftijd.

Ook was het bij onze studie geen vereiste om te lijden aan ernstige hyperemesis. Onze studie toont een onderzoekspopulatie waarvan het grootste gedeelte (54.3%) een PUQE score heeft van minder dan 13. Dit duidt op matige misselijkheidsklachten en overgeven. De studies van Ayyavoo et al. (20) en Grooten et al. (19) hanteerden andere inclusiecriteria. Zo werden bij de studie van Ayyavoo et al. (20) enkel vrouwen geïnccludeerd waarbij sprake was van ernstige HG en elektrolytendisbalans. Het onderzoek van Grooten et al. (19) includeerde enkel deelneemsters met een gewichtsverlies van meer dan vijf kilogram. Hoewel er in onze onderzoeksgroep bij 58% van de deelneemsters sprake was van gewichtsverlies met een gemiddelde van 3 kilogram, is het mogelijk dat, met oog op de PUQE scores, vooral vrouwen met matige HG zijn onderzocht. De studie van Koot et al. (18) onderzocht 62 vrouwen met HG waarbij er bij 12.9% sprake was van significant gewichtsverlies. Dit suggereert dat er een groep is onderzocht die leed aan milde HG (18). In deze studie werd geen verband tussen HG en de cardio-metabole gezondheid van nakomelingen op 16jarige leeftijd aangetoond (18). Een mogelijke verklaring voor het verschil in gevonden resultaten is dat het aannemelijk is dat bij ernstige HG er eerder een effect wordt gevonden op de cardio-metabole markers van de nakomeling. Vervolgonderzoek zou hier meer duidelijkheid in kunnen scheppen.

Sterktes en limitaties

Dit onderzoek kent meerdere sterke kanten. Ten eerste is dit, naar eigen weten, de eerste studie die de associatie tussen de maternale voedingsinname en cardio-metabole markers in het navelstrengbloed onderzoekt. Dit maakt de data zeer uniek. Daarnaast is de data-analyse van de eetdagboekjes een sterk punt. Om de voedingswaarde van de eetdagboekjes te berekenen, is gebruikt gemaakt van de VCP. Aangezien deze is toegespitst op leeftijd en geslacht (vrouwen, 19-49 jaar) waren de gegevens zoveel mogelijk van toepassing op onze onderzoeksgroep. Indien er een product niet in de VCP stond, vond er een consensus overleg plaats om te bepalen welke macronutriënten worden aangehouden voor welke specifieke producten. Dit maakt dat de eetdagboekjes zo specifiek en accuraat mogelijk zijn geanalyseerd. Bovendien is er sprake van een goed opgezet cohort met een uitgebreide dataverzameling. Zowel maternale als perinatale gegevens zijn gerapporteerd. Dit gaf te kans om te toetsen op confounding. Ten slotte is de relatief grote onderzoeksgroep een sterk punt van deze studie, aangezien we te maken hebben met een hele specifieke doelgroep.

Mijn onderzoek heeft meerdere limitaties. Er is voor de MOTHER trial geen gebruik gemaakt van een gevalideerde voedselfrequentielijst. Het eetdagboekje dat voor de MOTHER trial is opgesteld en gebruikt heeft enkele beperkingen. Zo was de warme maaltijd niet nader gespecificeerd. Het was

daarom niet te achterhalen wat de deelneemster precies hadden gegeten. Ook werden verschillende producten in de gestandaardiseerde vragenlijst gecombineerd zoals water en bouillon, terwijl deze sterk van elkaar verschillen in voedingswaarde. Een ander voorbeeld hiervan was muesli en yoghurt. Deze producten zijn gecombineerd en verschillen sterk van elkaar qua macro- en micronutriënten. Een andere limitatie was de grote hoeveelheid missende data van de eetdagboekjes. Dit nam toe naar mate de weken vorderden. Om deze reden is enkel de voedingsinname op moment van inclusie meegenomen in de analyses. Dit is een momentopname en is daarom mogelijk niet representatief voor de werkelijke voedingsinname van de vrouwen. Ook is soms door onduidelijkheid van de data een subjectieve keuze gemaakt als het aankomt op het berekenen van de voedingswaarde. Echter is dit wel in intern overleg gebeurd om subjectiviteit te verminderen. Tijdens het berekenen van de voedingswaarde is zoals beschreven de VCP gebruikt. Er is voor de berekeningen gekozen om de vijf meest gegeten producten mee te nemen. Dit dekt echter niet de volledige inname. Hierbij is wel gewaarborgd dat van alle berekende producten minstens 60% van de totaal geconsumeerde productsoort werd meegenomen. Dit hebben wij als acceptabel beschouwd. Hoewel de VCP toegespitst was op leeftijd en geslacht, is het plausibel in hoeverre dit representatief is voor vrouwen met hyperemesis gravidarum. Aangezien er veel misselijkheidsklachten zijn, is het aannemelijk dat de voorkeur voor bepaalde producten en de inname hiervan veranderd.

Conclusie

Er werd gevonden dat vrouwen met hyperemesis gravidarum een suboptimale inname hebben van energie en macronutriënten. De mediane inname van 435 calorieën en 14.9 gram eiwit is veel lager dan de aanbevelingen (36-37). Risicofactoren geassocieerd met de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed bleken matернаal roken tijdens de zwangerschap en maternale BMI voor de zwangerschap. Ondanks de suboptimale maternale voedingsinname werden, na corrigeren voor confounding, geen significante associaties gevonden tussen de maternale voedingsinname en cardio-metabole markers in het navelstrengbloed. Er kan daarom geconcludeerd worden dat er geen associaties bestaan tussen de maternale voedingsinname en cardio-metabole markers in het navelstrengbloed. Hoewel deze associaties niet konden worden aangetoond, is het niet mogelijk om harde conclusies te trekken over het effect van de maternale voedingsinname van vrouwen met HG op de cardio-metabole gezondheid van de nakomelingen. Vervolgonderzoek zal nodig zijn om hier meer duidelijkheid in te scheppen.

Aanbevelingen

Aangezien er geen associaties zijn gevonden tussen de maternale voedingsinname en cardio-metabole markers in het navelstrengbloed en er nog te veel onbekend is, is het nog niet mogelijk om al aanbevelingen te geven aan de opdrachtgever. De aanbevelingen zullen bestaan uit mogelijkheden voor vervolgonderzoek.

Op basis van de gevonden resultaten kan er geconcludeerd worden dat de voedingsinname (energie en eiwit) van vrouwen met hyperemesis gravidarum ver beneden de aanbevelingen is (36-37). Eerder onderzoek wees uit dat een neus-maag sonde slecht verdragen werd en geen bijkomende voordelen had voor moeder en kind (13). Dit biedt hiervoor dus geen oplossing. Andere therapieën zoals antiemetica bieden mogelijk wel nog ruimte om dit probleem aan te pakken. Vervolgonderzoek is nodig om vast te stellen welke interventies nuttig en werkzaam zijn bij het verbeteren van de voedingsinname van patiënten met hyperemesis gravidarum.

In deze huidige studie werden geen associaties tussen de maternale voedingsinname en cardio-metabole markers in het navelstrengbloed van de neonaten gevonden, echter vinden andere onderzoeken wel dat nakomelingen met HG een slechtere cardio-metabole gezondheid hebben. Er is nog geen duidelijkheid over het verband tussen de waarden in het navelstrengbloed en de bloedwaarden van de neonaten op latere leeftijd. Om te kunnen bepalen wat de gevonden resultaten betekenen voor de cardio-metabole gezondheid van de nakomelingen op latere leeftijd is het nodig om onderzoek te doen naar in hoeverre de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed voorspellend zijn voor de cardio-metabole gezondheid op latere leeftijd. Hiervoor zijn grotere, lange termijn studies nodig met follow up.

Ten slotte is het nuttig om onderzoek te doen naar de relatie tussen de ernst van de HG en deze cardio-metabole markers. Ook hierbij zijn grotere lange termijn studies met follow up raadzaam die naast de voedingsinname ook de ernst van de HG meenemen. Dit biedt mogelijkheid om duidelijkheid te verkrijgen over of er een mogelijk verband bestaat tussen de ernst van de HG en de cardio-metabole markers in het navelstrengbloed.

Literatuur

1. Bailit, JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:811-814
2. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol* 2000;17(4):207.
3. Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovadia J. Hyperemesis GRAVIDARUM—a review. *J Reprod Med* 1994;39(8):605
4. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010;363:1544–50.
5. Roseboom TJ, Ravelli AC, van der Post JA, Painter RC. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156:56–59.
6. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, Roseboom TJ, Leeflang NM, Painter RC: Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:150.e1-e15.
7. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):527-39.
8. Body C, Christie JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Jun;45(2):267-83. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.005. PMID: 27261898.
9. Fejzo MS, Arzy D, Tian R, MacGibbon KW, Mullin PM. Evidence gdf15 plays a role in familial and recurrent hyperemesis gravidarum. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*. 2018;78 866–870.
10. Birkeland E, Stokke G, Tangvik RJ, Torkildsen EA, Boateng J, Wollen AL, Albrechtsen S, Flaatten H, Trovik J. Norwegian PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea) identifies patients with hyperemesis gravidarum and poor nutritional intake: a prospective cohort validation study. *PLoS One*. 2015 Apr 1;10(4):e0119962. doi: 10.1371/journal.pone.0119962. PMID: 25830549; PMCID: PMC4382206.
11. Summers A. Emergency management of hyperemesis gravidarum: Anthonysummersdiscussesthecauses,signsand symptomsofsevere morning sickness, and explains how the condition should be treated in emergency care settings. (Report). *Emergency Nurse*. 2012;20(4):24.
12. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. *Auton Neurosci*. 2006;129(1-2):22-7
13. Grooten IJ, Koot MH, van der Post JA, et al. Early enteral tube feeding in optimizing treatment of hyperemesis gravidarum: the Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding (MOTHER) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(3):812-820. doi:10.3945/ajcn.117.158931.
14. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod Toxicol* 2005;20:345–52.
15. De Rooij SR, Painter RC, Phillips DIW, Osmond C, Michels RPJ, Godsland IF, et al. Impaired insulin secretion after prenatal exposure to the Dutch famine. *Diabetes Care* 2006;29:1897–901.
16. Thurner S, Klimek P, Szell M, Duftschmid G, Endel G, Kautzky-Willer A, et al. Quantification of excess risk for diabetes for those born in times of hunger, in an entire population of a nation, across a century. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:4703–7.
17. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2011;118(11):1302-1313. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03023.x

18. Koot MH, Grooten IJ, Sebert S, et al. Hyperemesis gravidarum and cardiometabolic risk factors in adolescents: a follow-up of the Northern Finland Birth Cohort 1986. *BJOG*. 2017;124(7):1107-1114. doi:10.1111/1471-0528.14534.
19. Grooten IJ, Painter RC, Pontesilli M, et al. Weight loss in pregnancy and cardiometabolic profile in childhood: findings from a longitudinal birth cohort. *BJOG*. 2015;122(12):1664-1673. doi:10.1111/1471-0528.13042.
20. Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, et al. Severe hyperemesis gravidarum is associated with reduced insulin sensitivity in the offspring in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3263-3268. doi:10.1210/jc.2013-2043.
21. Wan Y, Wang F, Yuan J, Li J, Jiang D, Zhang J, Huang T, Zheng J, Mann J, Li D. Effects of Macronutrient Distribution on Weight and Related Cardiometabolic Profile in Healthy Non-Obese Chinese: A 6-month, Randomized Controlled-Feeding Trial. *EBioMedicine*. 2017 Aug;22:200-207. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.06.017. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28655596; PMCID: PMC5672080.
22. Roseboom TJ, Painter RC, van Abeelen AF, Veenendaal MV, de Rooij SR. Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas*. 2011 Oct;70(2):141-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.06.017. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21802226.
23. Perry RJ, Shulman GI. The Role of Leptin in Maintaining Plasma Glucose During Starvation. *Postdoc J*. 2018 Mar;6(3):3-19. doi: 10.14304/surya.jpr.v6n3.2. PMID: 29682594; PMCID: PMC5909716.
24. Boelen A, Wiersinga WM, Fliers E. Fasting-induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Thyroid*. 2008 Feb;18(2):123-9. doi: 10.1089/thy.2007.0253. PMID: 18225975.
25. Ma Y, Li Y, Chiriboga DE, Olendzki BC, Hebert JR, Li W, Leung K, Hafner AR, Ockene IS. Association between carbohydrate intake and serum lipids. *J Am Coll Nutr*. 2006 Apr;25(2):155-63. doi: 10.1080/07315724.2006.10719527. PMID: 16582033; PMCID: PMC1479303.
26. Izadi V, Saraf-Bank S, Azadbakht L. Dietary intakes and leptin concentrations. *ARYA Atheroscler*. 2014;10(5):266-272.
27. Ullrich IH, Peters PJ, Albrink MJ. Effect of low-carbohydrate diets high in either fat or protein on thyroid function, plasma insulin, glucose, and triglycerides in healthy young adults. *J Am Coll Nutr*. 1985;4(4):451-9. doi: 10.1080/07315724.1985.10720087. PMID: 3900181.
28. Kratz M, Marcovina S, Nelson JE, Yeh MM, Kowdley KV, Callahan HS, Song X, Di C, Utzschneider KM. Dairy fat intake is associated with glucose tolerance, hepatic and systemic insulin sensitivity, and liver fat but not β -cell function in humans. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jun;99(6):1385-96. doi: 10.3945/ajcn.113.075457. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24740208; PMCID: PMC4021783.
29. Gannon MC, Nuttall FQ, Saeed A, Jordan K, Hoover H. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003 Oct;78(4):734-741. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.4.734>
30. Appel LJ, Sacks FM, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, Conlin PR, Erlinger TP, Rosner BA, Laranjo NM, Charleston J, McCarron P, Bishop LM. OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: Results of the omniheart randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2005, 294, 2455–2464.
31. Pałkowska-Goździk E, Lachowicz K, Rosołowska-Huszcz D. Effects of Dietary Protein on Thyroid Axis Activity. *Nutrients*. 2017 Dec 22;10(1):5. doi: 10.3390/nu10010005. PMID: 29271877; PMCID: PMC5793233.

32. Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani VG, Beratis NG, Flier JS. Effect of Birth Weight and Maternal Smoking on Cord Blood Leptin Concentrations of Full-Term and Preterm Newborns. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997 Sept;82(9):2856-2861. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.9.4248><https://link.springer.com/article/10.1007/s00592-019-01291-z>
33. Shokry E, Marchioro L, Uhl O. et al. Impact of maternal BMI and gestational diabetes mellitus on maternal and cord blood metabolome: results from the PREOBE cohort study. *Acta Diabetol*. 2019;56:421–430. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01291-z>
34. Koot MH, Grooten IJ, vd Post JAM, Bais JMJ, Ris-Stalpers C, Naaktgeboren CA, et al. Ketonuria is not associated with hyperemesis gravidarum disease severity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;254:315-320. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.014>
35. RIVM. Moment van inname van energie en macronutriënten. 2016. Beschikbaar via: <https://www.waateetnederland.nl/resultaten/energie-en-macronutrienten/eetmoment> Geraadpleegd 1 oktober 2020.
36. Voedingscentrum. Hoeveel calorieën heb ik nodig? Datum onbekend. Beschikbaar via: <https://www.voedingscentrum.nl/nl/service/vraag-en-antwoord/gezonde-voeding-en-voedingsstoffen/hoeveel-calorie-n-heb-ik-nodig-.aspx> Geraadpleegd 22 december 2020.
37. Voedingscentrum. Eiwitten. Datum onbekend. Beschikbaar via: <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/eiwitten.aspx> Geraadpleegd 22 december 2020.
38. Maslin K, Shaw V, Brown A, Dean C, Shawe J. What is known about the nutritional intake of women with Hyperemesis Gravidarum?: A scoping review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;ISSN 0301-2115. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.12.003>
39. van Stuijvenberg ME, Schabert I, Labadarios D, Nel JT. The nutritional status and treatment of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 May;172(5):1585-91. doi: 10.1016/0002-9378(95)90501-4. PMID: 7755076.

Bijlage 1 Eetdagboekje

Product	ontbijt		tussen- maaltijd1		lunch		tussen- maaltijd2		diner		tussen- maaltijd3	
	st	ml	st	ml	st	ml	st	ml	st	ml	st	ml
Pap												
Muesli + yoghurt												
Thee/koffie												
Suiker												
Halfvolle melk												
Karnemelk												
Chocolademelk												
Vruchtensap												
Limonade												
Frisdrank met suiker												
Water/bouillon												
Cup a soup												
Nutridrink												
Soep gebonden												
Warme maaltijd 1 portie												
Warme maaltijd ½ portie												
Jus												
Vruchtenmoes												
Yoghurt												
Vla, kwark, pudding												
Fruit												
Diversen:												
.....												
.....												

Noteer wat u de afgelopen 24 uur heeft gegeten en gedronken. U hoeft daarbij geen rekening te houden met eventueel uitgebraakt vocht/voedsel. Indien hetgeen u heeft gedronken of gegeten niet voorkomt in onderstaande lijst, noteer dit dan bij 'diversen'.

VOORBEELD:

U heeft vanochtend ontbeten met een beschuit met boter en jam. Daarbij heeft u een half kopje thee gedronken. U vult in:

Product	ontbijt		tussen- maaltijd1		lunch		tussen- maaltijd2		diner		tussen- maaltijd3	
	st	ml	st	ml	st	ml	st	ml	st	ml	st	ml
Beschuit/ cracker	1											
Margarine/ boter	1											
Zoet beleg	1											
Thee/koffie		75										

Intakelijst:

Product	ontbijt		tussen- maaltijd1		lunch		tussen- maaltijd2		diner		tussen- maaltijd3	
	st	ml	st	ml	st	ml	st	ml	st	ml	st	ml
Brood												
Krentenbol												
Beschuit/ cracker												
Ontbijtkoek												
Margarine/ boter												
Kaas												
Vleeswaren												
Zoet beleg												