

Probiotica en vitamine D

**Invloed op de
gezondheid
van moeder en kind**

Inleiding

- Veel nieuw onderzoek
- Tijdens de zwangerschap al invloed op moeder én kind
- Toepassing bij pasgeborenen

Zwangeren

- Vroeggeboorte
- Preeclampsie
- Ontwikkeling immuunsysteem kind
- Vitamine D en schizofrenie

Vroeggeboorte

- Tijdens zwangerschap fysiologisch verhoogde ontstekingsactiviteit in het lichaam
- Hogere cortisolproductie
- Verhoogde ontstekingsactiviteit wordt in verband gebracht met vroeggeboorte

Vroeggeboorte

- Gezond dieet heeft positieve invloed op darmflora
- vezels zijn belangrijkste voedingsbron voor darmbacteriën
- Verklaart kleinere kans op vroeggeboorte bij een dergelijk voedingspatroon

Vroeggeboorte

- Bacteriële vaginale infectie bij moeder is een andere veel voorkomende oorzaak
- Bacteriën kunnen placenta infecteren
- Ontstekingsreactie leidt tot vroeggeboorte

Probiotica en vroeggeboorte

- Onderzoek laat zien dat een hogere consumptie van probiotica een lagere kans geeft op vroeggeboorte
- Hoogste inname van zuivelproducten met probiotica geeft 18% lagere kans

Vitamine D en vroeggeboorte

- Vitamine D heeft een grote invloed op de weerstand tegen bacteriële infecties
- Stimulatie van de vorming van antibacteriële eiwitten zoals cathelicidine en defensinen

Vitamine D en vroeggeboorte

- Bij vrouwen in het eerste trimester van de zwangerschap bleek een bacteriële vaginose ruim twee maal vaker voor te komen bij een serumspiegel <20 nmol/L ten opzichte van vrouwen met een serumspiegel van 80 nmol/L of hoger

Vitamine D en vroeggeboorte

- Zwangere vrouwen met een tekort aan vitamine D (< 50 nmol/L) hadden in een ander onderzoek een bijna drie maal hogere kans op een bacteriële vaginose
- In een ander onderzoek bleek de kans bij een serumspiegel < 30 nmol/L zelfs ruim vijf maal hoger te zijn

Vitamine D en vroeggeboorte

- Spontane vroeggeboorte kwam 20 tot 30% vaker voor bij vrouwen met een donkere huid die minder dan 30 nmol/L vitamine D in het bloed hadden t.o.v. de vrouwen met een serumspiegel > 75 nmol/L

Vitamine D en zwangerschap

- Recente review: bloedspiegel < 75 nmol/L gaat gepaard met:
- 49% hogere kans op zwangerschapsdiabetes
- 79% meer kans op preeclampsie
- 85% meer kans op de geboorte van een kind dat te klein is voor de zwangerschapsduur

Dosering tijdens zwangerschap

- Zwangere vrouwen kunnen tot 6400 IU (160 μg) per dag nodig hebben om een tekort te voorkomen of op te heffen
- Onderzoek heeft geen enkel negatief effect laten zien van gebruik van doseringen tot 6000 IU (150 μg) vitamine D per dag door zwangere vrouwen

Preeclampsie en probiotica

- 3 tot 8 procent van de zwangerschappen
- De centrale kenmerken zijn een verhoogde bloeddruk en eiwitverlies met de urine

Preeclampsie en probiotica

- Treedt op na de 20e week van de zwangerschap
- Kan leiden tot ernstige complicaties bij de moeder (HELLP-syndroom, bloedingen of ruptuur van de lever, longoedeem, ARDS, nierfalen en overlijden)

Preeclampsie en probiotica

- Complicaties bij het kind: o.a. overlijden voor de bevalling, vroeggeboorte en groeiachterstand
- Vrouwen hebben na het doormaken van preeclampsie hogere kans op verhoogde bloeddruk, hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, neurologische aandoeningen en vroegtijdig

Preeclampsie en probiotica

- Meerdere factoren spelen een rol in het ontstaan
- Verhoogde ontstekingsreactie in het lichaam
- Meer dan normaal in de zwangerschap het geval is

Preeclampsie en probiotica

- Leidt tot o.a. endotheeldysfunctie, activatie van leukocyten, bloedplaatjes en de stollingscascade
- Verhoogde productie van vrije radicalen
- Insulineresistentie

Preeclampsie en probiotica

- 33.399 moeders tijdens hun eerste zwangerschap gevolgd tussen 2002 en 2008
- Consumptie van zuivelproducten met probiotica bepaald
- Twee producten:

Preeclampsie en probiotica

- L. acidophilus LA-5, B. lactis Bb12, en L. rhamnosus GG
- L. acidophilus LA-5 en B. lactis Bb12
- De kans op het ontwikkelen van preeclampsie was 21% lager bij dagelijks gebruik

Preeclampsie en probiotica

- Kans op **ernstige** preeclampsie was 25% lager bij wekelijks gebruik van een van deze producten en bij dagelijks gebruik zelfs 39% lager

Preeclampsie en probiotica

- In een andere studie is gekeken naar de invloed van yoghurt met *L. acidophilus* LA-5 en *B. lactis* Bb12 op insulineresistentie
- Hierbij bleek dat vrouwen die deze probiotica gebruikten minder toename hadden van de hoeveelheid insuline in het bloed

Preeclampsie en vitamine D

- Vrouwen met een vitamine D-spiegel < 50 nmol/L en een verhoogde hoeveelheid bijschildklierhormoon in het bloed (een gevolg van vitamine D-insufficiëntie) hadden een bijna drie maal hogere kans om preeclampsie te ontwikkelen

Preeclampsie en vitamine D

- Vrouwen die een vroeg optredende, ernstige preeclampsie ontwikkelen hebben lagere vitamine D-spiegels dan gezonde vrouwen
- Bij een vroeg optredende, ernstige preeclampsie gaat een tekort aan vitamine D gepaard met een grotere groeiachterstand bij het kind

Preeclampsie en vitamine D

- Een tekort aan vitamine D (<75 nmol/L) gaat gepaard met een hogere systolische en diastolische bloeddruk bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes

Probiotica tijdens de zwangerschap

- Recent onderzoek laat zien dat toepassing van probiotica ook invloed heeft op de ontwikkeling van het immuunsysteem van het kind voor de geboorte

Probiotica tijdens de zwangerschap

- B. bifidus met of zonder Lactobacillus GG (LGG) gegeven aan zwangere vrouwen gedurende 14 dagen voor een geplande keizersnede
- Na de bevalling werden de placenta en de eerste ontlasting van het kind (meconium) onderzocht

Probiotica tijdens de zwangerschap

- DNA van de probiotica was in alle geteste placentas aanwezig, evenals in het vruchtwater
- In het meconium bleek dat er een toename was van de expressie van genen voor Toll-like receptoren

Probiotica tijdens de zwangerschap

- Deze receptoren zijn aanwezig in o.a. macrofagen en dendritische cellen
- Herkennen bacteriële eiwitten
- Spelen een belangrijke rol in de verdediging tegen infecties in het specifieke immuunsysteem

Probiotica tijdens de zwangerschap

- Er vindt dus al voor de geboorte contact plaats met micro-organismen
- Dit contact heeft een duidelijke invloed op de ontwikkeling van met name het specifieke immuunsysteem van het kind

Schizofrenie en vitamine D

- Een van de meest voorkomende en ook meest invaliderende, psychiatrische aandoeningen
- Herhaaldelijk psychotische episodes, waarbij het functioneren van de patiënt na iedere episode afneemt

Schizofrenie en vitamine D

- Uiteindelijk kan het beeld van de 'restschizofreen' ontstaan, waarbij vrijwel de volledige persoonlijkheid verloren kan gaan
- De huidige behandeling met antipsychotica heeft veel nadelen

Schizofrenie en vitamine D

- Variatie tot een factor 10 voor diverse geografische locaties, waarbij een hogere breedtegraad (verder van de evenaar) gepaard ging met meer gevallen van schizofrenie

Schizofrenie en vitamine D

- Link gelegd tussen de kans op het ontstaan van schizofrenie en een tekort aan vitamine D op zeer jonge leeftijd
- Concentratie vitamine D in het bloed (hielprik) van 424 personen met schizofrenie vergeleken met 424 controlepersonen

Schizofrenie en vitamine D

- Hierbij bleek dat de kans op het ontwikkelen van schizofrenie twee maal zo hoog was bij kinderen die een serumspiegel < 40 nmol/L hadden

Schizofrenie en vitamine D

- In 2004 is een studie gepubliceerd naar de effecten van suppletie met vitamine D in het eerste levensjaar en de kans op het optreden van schizofrenie
- Suppletie met vitamine D verlaagde de kans op het optreden van schizofrenie bij jongens tot de leeftijd van 31 jaar met 92%

Schizofrenie en vitamine D

- Onderliggend mechanisme onbekend
- Tekort aan vitamine D voor de geboorte kan leiden tot blijvende veranderingen in de hersenen
- O.a. in het dopaminerge systeem dat in verband wordt gebracht met schizofrenie

Ontwikkeling darmflora

- Voor geboorte darm kind steriel
- Tijdens de bevalling komt kind voor het eerst in aanraking met bacteriën, via de flora van moeder
- Twee belangrijke factoren die ontwikkeling darmflora van een pasgeborene kunnen beïnvloeden: de wijze van bevallen en de voeding na de geboorte

Keizersnede vs. natuurlijke bevalling

- Bij een vaginale bevalling komt het kind in aanraking met de vaginale flora en darmflora van de moeder
- Bij keizersnede met bacteriën uit omgeving

Keizersnede vs. natuurlijke bevalling

- Flora gezien die meer lijkt op de huidflora van de moeder en het medisch personeel
- Beduidend minder bifidobacteriën en bacteriën van het geslacht Bacteroides gevonden, maar meer mogelijk schadelijke bacteriën zoals E. coli en C. difficile

Keizersnede vs. natuurlijke bevalling

- Keizersnede: hogere kans op het ontstaan van allergie, astma, coeliakie, diabetes type I, luchtweginfecties en overgewicht
- Al deze risico's worden in verband gebracht met de afwijkende ontwikkeling van de darmflora van kinderen na geboorte via een keizersnede

Borstvoeding vs. flesvoeding

- Bij een kind dat borstvoeding krijgt zijn na een week duizend maal meer bifidobacteriën dan enterobacteriën in de ontlasting aanwezig
- Bij kinderen die flesvoeding krijgen worden tien maal meer enterobacteriën gevonden

Borstvoeding vs. flesvoeding

- Na een maand overheersen bij zowel borst- als fles gevoede kinderen de bifidobacteriën
- Het aantal van deze micro-organismen is ongeveer 10 maal hoger bij kinderen die borstvoeding krijgen

Rol darmflora in gezondheid kind

- Barrièrefunctie van het darmslijmvlies
- Normale ontwikkeling van de structuur van het darmslijmvlies
- Ontwikkeling van het immuunsysteem

Toepassing van probiotica bij zuigelingen

- Darmkrampjes
- Diarree (Rota virus, antibiotica)
- Voedselallergieën
- Allergie en eczeem

Darmkrampjes

- Een van de meest voorkomende problemen bij zuigelingen
- 10 tot 40%
- Diagnose: regel van 3
- Een zuigeling van minder dan 3 maanden oud, die meer dan 3 uur per dag huilt gedurende meer dan 3 weken

Darmkrampjes

- Colibacteriën vormen gas, wat de darmkrampjes kan verergeren
- Lactobacillen blijken de vermenigvuldiging van deze colibacteriën af te kunnen remmen

Darmkrampjes

- Toediening van een combinatie van Bifidobacteriën en Streptococcus thermophilus resulteerde in vermindering van darmkrampjes bij baby's

Lactobacillus en kinderen

- Lange tijd is gesteld dat Lactobacillen niet geschikt zijn voor zuigelingen
- Kunnen lactose (melksuiker) omzetten in melkzuur
- Dit melkzuur zou juist irriterend kunnen werken op de darm van zuigelingen
- Lactobacillus GG vormt echter geen melkzuur uit lactose, zodat dit probleem bij deze stam niet zal optreden

Diarree

- Rotavirus
- Antibioticagebruik
- Voedselallergieën

Rotavirus

- Meest voorkomende verwekker
- Zeer besmettelijk
- Binnen en buiten ziekenhuis
- Probiotica kunnen preventief en tijdens infectie worden ingezet

Rotavirus

- Bifidobacterium BB-12, met of zonder toevoeging van *S. thermophilus* TH-4, verminderde de kans op een rotavirusinfectie bij kinderen
- Bifidobacterium lactis BB-12, toegevoegd aan zuigelingenvoeding, reduceerde de kans op diarree bij zuigelingen tot 8 maanden met bijna de helft

Rotavirus

- Toevoeging van BB-12 en *S. thermophilus* aan de voeding verminderde het aantal gevallen van diarree (31% placebo, 7% probiotica) en afscheiding van rotavirus in de ontlasting (39% placebo, 10% probiotica) in een ziekenhuis bij kinderen van 5 tot 24 maanden

Rotavirus

- Ook van LGG is een preventief effect op virale darminfecties zoals rotavirusinfecties aangetoond
- Ook bij bestaande infectie zinvol
- Vooral LGG lijkt hierbij effectief in het verminderen van de duur en / of ernst van de infectie

Rotavirus

- De effecten van LGG bij virale diarree lijken te berusten op het voorkomen en bestrijden van overgroei van slechte bacteriën door de diarree en de daardoor verstoorde darmflora en het stimuleren van de vorming van specifieke (IgA-) antilichamen tegen het virus

Antibiotica

- Diarree is meest voorkomende bijwerking
- LGG laat in onderzoek zien dat het diarree bij oraal antibioticagebruik bij kinderen kan verminderen

Voedselallergieën

- Kunnen leiden tot diarree
- Regelmatig met bloed en slijm bij de ontlasting
- Allergeen natuurlijk vermijden (aanpassen voeding)
- LGG versnelt het herstel van de darm (slijmvlies) i.c.m. aangepaste voeding, sneller dan alleen aangepaste voeding geven

Allergie en eczeem

- Duidelijke verschillen tussen de darmflora van gezonde kinderen en die van kinderen met allergische klachten of eczeem
- Bij kinderen met allergieën minder bifidobacteriën aangetroffen, zelfs al voordat de klachten zich openbaren

Allergie en eczeem

- Bij kinderen met eczeem worden andere soorten bifidobacteriën aangetroffen: meer *B. adolescentis* en minder *B. bifidum*
- De bifidobacteriën die bij allergische kinderen worden aangetroffen leiden in het lichaam tot de vorming van meer ontstekingsbevorderende cytokines

Allergie en eczeem

- Probiotica: preventie van allergische klachten en behandeling
- Toediening van LGG aan pasgeborenen leidde tot een lagere kans op het optreden van eczeem op de leeftijd van 2 en 4 jaar

Allergie en eczeem

- Toediening van een mengsel van LGG, B. lactis BB-12 en L. acidophilus LA-5 aan moeders 4 weken voor tot 3 maanden na de bevalling gedurende de periode van borstvoeding liet eveneens een lagere kans op het optreden van eczeem bij het kind zien

Allergie en eczeem

- In een onderzoek bij 27 kinderen (gemiddelde leeftijd 4.6 maanden) die atopische klachten hadden terwijl zij uitsluitend borstvoeding kregen werd de borstvoeding vervangen door hypoallergene voeding, al dan niet aangevuld met *Bifidobacterium lactis* BB-12 of *Lactobacillus* GG

Allergie en eczeem

- De SCORAD-score (scorelijst voor ernst van atopische klachten) aan het begin van de studie was gemiddeld 16
- Na twee maanden was dit gemiddelde gedaald tot 13.4 in de controlegroep, tot 1 in de groep die voeding + LGG kreeg en tot 0 in de groep die voeding plus Bifidobacterium lactis BB-12 kreeg

Allergie en eczeem

- Toediening van LGG aan zuigelingen met een voedselallergie toonde een vermindering van eczeemklachten aan

Allergie en eczeem

- Verschillende mechanismen kunnen verantwoordelijk zijn voor de gevonden positieve effecten
- Toegenomen productie van het ontstekingsremmende interleukine-10 (IL-10), een verbeterde barrièrefunctie van het darmslijmvlies en een verhoogde productie van het antiallergisch werkende interferon-gamma na toediening van LGG

Invloed van probiotica op het immuunsysteem

- Toediening van LGG en B. lactis Bb-12 leidt tot een toename van de vorming van immunoglobuline A (IgA)
- Belangrijk verdedigingsmechanisme tegen ongewenste organismen
- Dezelfde combinatie bleek ook te beschermen tegen luchtweginfecties in het eerste levensjaar na toediening aan zuigelingen

Invloed van probiotica op het immuunsysteem

- Toediening van LGG vermindert de kans op maagdarminfecties en luchtweginfecties bij kinderen in een ziekenhuis
- Lagere kans op luchtweginfecties na toediening van LGG aan kinderen die een kinderdagverblijf bezochten

Infecties

- Kolonisatie met *Candida* in de darm van vroeggeboren baby's nam af wanneer in de eerste maand na de geboorte LGG werd toegediend
- Behandeling van jonge kinderen met LGG bleek eveneens effectief in het bestrijden van infectie met *Clostridium difficile*, een bacteriestam die tot problemen kan leiden na gebruik van antibiotica

Infecties

- LGG heeft ook effect op de aanwezigheid van antibioticaresistente enterococcon
- De schadelijke bacteriën waren na twee weken verdwenen uit de ontlasting van 20 van 32 kinderen na toediening van LGG
- In de controlegroep bij 7 van 29 kinderen

Veiligheid

- In alle genoemde onderzoeken met LGG bij a terme en te vroeg geboren kinderen is geen enkel negatief effect gemeld
- Ook *B. lactis* BB-12 en *S. thermophilus* TH-4 zijn bij zowel te vroeg als a terme geboren kinderen zonder problemen toegepast
- Bewezen veilig naast effectief

Samenvatting

- LGG heeft in afgelopen jaren bewezen effectief te zijn in toepassing bij kinderen
- 'Normale darmflora'
- Darmkrampjes, allergische klachten, diarree (infectie of antibioticagebruik)

Samenvatting

- Weerstand tegen infecties verbeteren door ondersteuning ontwikkeling immuunsysteem
- Veilig toegepast, zelfs bij te vroeg geboren kinderen, in meerdere studies