

Prenatal exposure to polyunsaturated fatty acids and child health

Citation for published version (APA):

Stratakis, N. (2018). *Prenatal exposure to polyunsaturated fatty acids and child health: a population-based approach*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20180302ns>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180302ns](https://doi.org/10.26481/dis.20180302ns)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

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

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

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Thesis summary

Rates of childhood obesity and allergy are increasing at alarmingly across the globe, with severe long-term consequences. Hence, there is an urgent need to identify early-life modifiable determinants that can be targeted for preventive interventions. In this context, there has been an increasing interest in the potential role of prenatal polyunsaturated fatty acid (PUFA) status. Animal and in vitro studies have shown that n-3 PUFAs can inhibit inflammation, and decrease adipose tissue deposition, while those of the n-6 family have been suggested to exhibit opposite effects. However, findings from human studies on the association of prenatal PUFA status with childhood outcomes including obesity and allergic disease symptoms remain largely inconsistent. Likewise, prospective studies assessing prenatal fish intake, which constitutes the primary dietary source of n-3 long-chain fatty acids, have produced mixed results. Limitations of prior studies not allowing firm conclusions to be drawn include the relatively short duration of follow-up, heterogeneity in exposure and outcome definition, and lack of replicated findings across populations with different characteristics and behaviors. Studies in this thesis were designed to address these limitations, and to provide an overall picture on the role of prenatal PUFA exposures in later growth, cardiometabolic health and allergy-related phenotypes. In **Chapter 1**, we summarized the background and hypotheses of the studies included in this thesis.

Chapters 2 to 5 include our studies on PUFA exposures. Specifically, in **Chapter 2**, we conducted a systematic review and meta-analysis according to the Cochrane methodology and the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines in order to evaluate whether maternal n-3 long-chain PUFA in pregnancy and/or lactation exerts a beneficial effect on adiposity status in childhood. Studies were eligible for inclusion if they were randomized controlled trials (RCTs) of supplementation with n-3 long-chain PUFAs, as compared with a control regimen, to pregnant and/or lactating women and reported data on BMI, body fat mass, waist circumference, and/or sum of skinfold thicknesses in childhood. A total of six RCTs (9 publications) involving 2847 participants were identified. Overall, we found no evidence to support that maternal supplementation exerts a favourable programming effect on childhood adiposity. However, most of the trials reviewed were prone to limitations including small sample sizes and selective attrition, thereby, limiting generalizability of findings. In **Chapter 3**, we pooled individual data of two birth cohorts from West (the Dutch MEFAB cohort) and South Europe (the Greek RHEA cohort) involving a total of 529 participants to assess whether n-3 and n-6 PUFAs concentrations in cord blood phospholipids, reflecting fetal exposure in late pregnancy, are associated with rapid infant growth, childhood obesity and cardiometabolic risk at 6-7 years of

age. Such pooled analyses of diverse populations with different characteristics and behaviors constitute an important step towards more generalizable conclusions. We defined rapid infant growth as a weight gain z-score > 0.67 from birth to 6 months. We analysed body mass index (BMI) as continuous and in categories of overweight/obesity at 4 and 6 years. We also derived a mid-childhood cardiometabolic risk score as the sum of waist circumference, non-high-density lipoprotein cholesterol and blood pressure z-scores. Our results did not support an association of cord blood PUFA levels with obesity outcomes and cardiometabolic risk profile in childhood.

It is well established that individuals experience different rates of growth over time- some individuals have a low growth rate in early childhood but experience accelerated growth later in childhood. Examining the long-term effects of early-life exposures at different ages, preferably on the child to adult transition, is important for accurate identification of modifiable risk factors and for understanding when these factors exhibit their maximum influence. Hence, in **Chapter 4**, we used long-term longitudinal data of the MEFAB birth cohort to assess whether cord blood phospholipid PUFA levels are associated with height and body mass index (BMI) from 6 months to 23 years of age. For 250 (45.2% females) participants, we collected a total of 1770 (n= 802 for females) repeated growth measurements from infancy to young adulthood. We found sex-specific, not clinically relevant associations of cord blood PUFA levels with infant length, and these associations did not persist later in childhood and young adulthood. No associations of cord blood PUFAs with BMI from infancy till young adulthood were observed in either sex. In **Chapter 5**, we studied mid-childhood symptoms of allergic disease in relation to prenatal PUFA status in a pooled analysis of the MEFAB and RHEA birth cohorts involving a total of 524 mother-child pairs. Information on wheeze, asthma, rhinitis, and eczema prevalence at age 6-7 years was collected using validated questionnaires. We found that higher EPA and DHA levels and a corresponding higher n-3:n-6 fatty acid ratio in cord blood were associated with lower risk of child wheeze and asthma.

In **Chapters 6 to 8**, the focus of the thesis is shifted to fish consumption in pregnancy. Fish is the major dietary source of n-3 long-chain PUFAs, but is also a common route of human exposure to environmental pollutants. Thus, the effect of fish intake by pregnant women remains an important issue, especially in populations that consume fish frequently. In **Chapter 6**, we summarized prior findings on the association of fish consumption during pregnancy with child health outcomes including obesity and allergic diseases, and found largely inconsistent evidence. In utero exposure to fatty acids and toxicants found in the same fish might act on the exact same end points at an opposite direction, resulting

in confusion concerning the place of fish in a healthy prenatal diet. Hence, we harmonized and pooled individual data of mother-child pairs participating in a large network of European and US cohort studies to assess the strength and consistency of the associations of fish intake during pregnancy with growth and the risk of asthma and allergic rhinitis in childhood. In **Chapter 7**, we analysed individual data of follow-ups 2-year intervals, until the age of 6 years, from 26184 pregnant women and their children participating in 15 European and US cohort studies. We found that women who ate fish more than 3 times/week during pregnancy gave birth to offspring with higher BMI values from infancy through middle childhood compared with women with lower fish intake (3 times/week or less). High maternal fish intake during pregnancy (>3 times/week) was associated with increased risk of rapid growth in infancy and increased risk of childhood overweight/obesity up to 6 years of age, as compared with an intake of once per week or less. These findings are in line with the fish intake limit proposed by the US Food and Drug Administration and Environmental Protection Agency. In **Chapter 8**, we examined maternal fish intake during pregnancy in relation to childhood symptoms of wheeze, asthma and allergic rhinitis up to 8 years of age among 60774 mother-child pairs participating in 18 European and US birth cohort studies. We found no evidence supporting a protective association between maternal fish consumption and offspring symptoms of wheeze, asthma and allergic rhinitis from infancy to mid-childhood. Finally, **Chapter 9** provides a general overview and interpretation of our study findings, and suggests directions for future research.

To conclude, findings from this thesis suggest that a modification of prenatal PUFA status in late gestation towards higher levels of n-3 long-chain PUFAs might assist in the prevention of childhood asthma, but not in tackling the obesity epidemic in children. Pregnant women should adhere to current fish consumption guidelines, and not exceed recommended intakes as a means of improving n-3 PUFA status. Further studies are needed to establish causality and to examine the interplay between fatty acids and pollutants found in fish.

Samenvatting

Wereldwijd stijgt de aanwezigheid van obesitas en allergie bij kinderen in alarmerende mate, wat ernstige lange termijn problemen met zich mee brengt. Daarom is er een dringende behoefte om inzicht te krijgen in beïnvloedbare determinanten in het vroege leven, welke kunnen worden aangepakt met preventieve interventies. In deze context is er een groeiende interesse naar de mogelijke rol van de prenatale meervoudig onverzadigde vetzuur (MOV) status. Uit dierstudies en in vitro studies is gebleken dat omega-3 vetzuren inflammatie kunnen afremmen en de afzetting van vetweefsel kunnen beperken, terwijl omega-6 vetzuren het omgekeerde effect lijken te hebben. De bevindingen uit humane studies over de associatie tussen prenatale meervoudig onverzadigde vetzuurstatus en kinderaandoeningen zoals obesitas en allergische symptomen zijn echter overwegend inconsistent. Prospectieve studies op het gebied van prenatale visinname, de voornaamste bron van omega-3 vetzuren in het dieet, laten ook gemengde resultaten zien. Tekortkomingen van eerdere studies waardoor er geen sterke conclusies getrokken kunnen worden zijn onder andere een korte duur van de studie, heterogeniteit in de blootstelling en de definitie van de uitkomst en een gebrek aan replicerbare bevindingen over verschillende populaties met variatie in gedrag en andere kenmerken. De studies in dit proefschrift zijn opgezet om deze tekortkomingen aan te pakken, en om een compleet beeld te schetsen over de rol van prenatale meervoudig onverzadigde vetzuur blootstelling in groei in het latere leven, cardiometabole gezondheid en allergie gerelateerde fenotypes. In **hoofdstuk 1** worden de achtergrond en hypothesen van de studies in het proefschrift beschreven.

Hoofdstukken 2 tot en met 5 beschrijven studies met betrekking tot de blootstelling aan meervoudig onverzadigde vetzuren. Specifiek beschrijft **hoofdstuk 2** de door ons uitgevoerde systematische review en meta-analyse volgens de Cochrane methode en de PRISMA richtlijnen (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) met als doel inzicht te krijgen in de vraag of blootstelling aan lange keten omega-3 vetzuren tijdens de zwangerschap en/of de periode van borstvoeden een voordelig effect heeft op de mate van vetzucht bij kinderen. Studies waren geschikt voor inclusie als het een randomised controlled trial (RCT) betrof over omega-3 vetzuur supplementatie in vergelijking met een controle groep bij zwangere of borstvoedende vrouwen waarvan informatie bekend was over BMI, vetmassa, taille omtrek, en/of huidplooiemeting van het kind. Er werden zes RCTs geïnccludeerd (beschreven in negen publicaties), met in totaal 2847 participanten. We hebben geen bewijs gevonden voor de bewering dat supplementatie bij de moeder een voordelig effect heeft op vetzucht bij het kind. Echter, de meeste geïnccludeerde studies hadden limitaties zoals een kleine groep deelnemers en selectieve uitval van deelnemers, waardoor de bevindingen maar

beperkt te generaliseren zijn. In **hoofdstuk 3** hebben we individuele data van twee geboortecohorten samengevoegd, uit West (het Nederlandse Mefab cohort) en Zuid Europa (het Griekse RHEA cohort) waarin bij 529 participanten werd onderzocht of omega-3 en omega-6 MOV concentratie in fosfolipiden uit het navelstrengbloed, waarmee blootstelling van de fetus tijdens de laatste fase van de zwangerschap wordt bepaald, is gerelateerd aan snelle groei van het kind, obesitas bij het kind, en risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij 6 tot 7-jarigen. Deze gepoolde analyse van verschillende populaties, met verschillende kenmerken en gedragingen zijn een belangrijke stap in de richting van een meer generaliseerbare conclusie. Snelle groei van het kind werd gedefinieerd als een stijging in gewicht met een z-score >0.67 in de eerst zes maanden van het leven. BMI (Body Mass Index) werd geanalyseerd als een continue variabele en in categorieën voor overgewicht en obesitas bij de leeftijd van vier tot zes jaar. Een cardiometabole risicoscore voor de midden-kindjaren is bepaald door de som van de z-scores van de tailleomtrek, niet hoge dichtheid lipoproteïne cholesterol en bloeddruk. Onze bevindingen vonden geen steun voor de associatie tussen MOV in het navelstrengbloed en obesitas gerelateerde uitkomsten en cardiometabole risicoprofiel in de kindertijd. Het is reeds bekend dat individuen verschillende groeisnelheden ervaren gedurende het leven; sommige individuen hebben een lage groeisnelheid tijdens de vroege kindertijd, maar ervaren een versnelling van de groei tijdens de latere kindertijd. Onderzoek naar de lange termijn effecten van blootstelling tijdens het jonge leven op verschillende leeftijden, vooral in de overgang tussen de kindertijd en het volwassen leven, is van belang voor de accurate identificatie van wijzigbare risicofactoren en voor het begrip wanneer deze factoren de grootste invloed hebben. Daarom hebben we in **hoofdstuk 4** gebruik gemaakt van de lange termijn longitudinale data uit het MEFAB geboorte cohort om onderzoek te doen naar de vraag of het niveau van MOV in fosfolipiden in het navelstrengbloed samenhangen met lengte en BMI vanaf zes maanden tot 23-jarige leeftijd. Van 250 participanten (45,2% vrouwelijk) hebben we 1770 ($n=802$ voor vrouwen) herhaalde metingen met betrekking tot groei, tussen de kindertijd en de jong volwassen leeftijd geanalyseerd. We hebben geslachtsspecifieke, niet klinisch relevante, associaties gevonden tussen het MOV niveau in navelstrengbloed met lengte van het jonge kind, en deze associaties bleven niet bestaan in het latere leven en de vroege volwassenheid. Er werd geen samenhang gevonden tussen MOV in navelstrengbloed en BMI tijdens de kindertijd en de jong volwassen leeftijd, voor zowel mannen als vrouwen. In **hoofdstuk 5** hebben we gekeken naar symptomen van allergie tijdens de midden-kindertijd in relatie tot prenatale MOV status in een gepoolde analyse van het MEFAB en het RHEA cohort waarbij 524 moeder-kind paren zijn onderzocht. Informatie over astma-, hooikoorts-,

piepen- en eczeemprevalentie bij 6 a 7 jarigen was verzameld met een gevalideerde vragenlijst. Onze bevindingen lieten zien dat hogere EPA en DHA niveaus en een bijbehorende hogere omega-3:omega-6 ratio in het navelstrengbloed samenhangen met een lager risico op piepen en astma voor het kind.

In de **hoofdstukken 6 tot en met 8** is de focus van het proefschrift verlegd naar visinname tijdens de zwangerschap. Vis is de grootste voedingsbron van omega-3 lange keten MOV, het is echter ook een veelvoorkomende manier van blootstelling aan milieuverontreinigende stoffen. Vandaar dat het effect van visinname door zwangere vrouwen een belangrijk onderwerp blijft, vooral in populaties met een hoge visconsumptie. In **hoofdstuk 6** hebben we de eerdere bevindingen samengevat over de associatie tussen visconsumptie tijdens de zwangerschap en gezondheidsuitkomsten bij het kind, zoals obesitas en allergische ziekten. Het bewijs hiervoor bleek grotendeels inconsistent. Blootstelling in de baarmoeder aan vetzuren en toxische stoffen afkomstig uit dezelfde vissen kunnen reageren op dezelfde eindpunten in een tegenovergestelde richting, waardoor er verwarring bestaat over de rol van vis in een gezond prenataal voedingspatroon. Daarom hebben we de individuele data van moeder-kind paren uit een groot netwerk van Europese en Amerikaanse cohort studies samengevoegd en gepoold, om de kracht en samenhang van de associaties tussen visinname tijdens de zwangerschap en het risico op astma en hooikoorts in de kindertijd vast te stellen. In **hoofdstuk 7** hebben we individuele data van follow-upmetingen met intervallen van twee jaar geanalyseerd, tot de leeftijd van zes jaar, afkomstig van 26184 zwangere vrouwen en hun kinderen die deelnamen in 15 Europese en Amerikaanse cohortstudies. We hebben hierbij gevonden dat vrouwen die tijdens de zwangerschap meer dan drie keer per week vis aten kinderen kregen met een hoger BMI dat aanhield van de jonge tot de midden kindertijd, in vergelijking met vrouwen die minder vis aten (<3 keer per week). Grote visinname van de moeder tijdens de zwangerschap hing samen met een hoger risico voor snelle groei in de kindertijd en een grotere kans op obesitas tot zesjarige leeftijd, in vergelijking met zwangere vrouwen die minder dan drie keer per week vis consumeren. Deze bevindingen komen ook overeen met de limieten voor visinname die zijn gesteld door de US Food and Drug Administration en de Environmental Protection Agency. In **hoofdstuk 8** hebben we gekeken naar de relatie tussen maternale visinname tijdens de zwangerschap en symptomen van piepen, astma en hooikoorts bij het kind tot achtjarige leeftijd, onder 60774 moeder-kindparen die deelnamen in 18 Europese en Amerikaanse geboortecohorten. We hebben geen bewijs gevonden ter ondersteuning van een positieve associatie tussen maternale visconsumptie en symptomen van piepen, astma en hooikoorts bij het kind, tussen de jonge kindertijd en de middelste kin-

derjaren. **Hoofdstuk 9** biedt uiteindelijk een algemeen overzicht en interpretatie van onze bevindingen en geeft suggesties voor vervolgonderzoek.

Ter conclusie laten de bevindingen van dit proefschrift zien dat aanpassing van de prenatale MOV status in de late zwangerschap richting een hogere inname van omega-3 vetzuren mogelijk bijdragen in de preventie van astma bij kinderen, maar niet in het oplossen van de obesitas epidemie bij kinderen. Zwangere vrouwen zouden de huidige richtlijnen met betrekking tot visconsumptie moeten naleven en deze aanbeveling niet overstijgen met als doel de omega-3 MOV inname te verhogen. Vervolgstudies zijn nodig voor het vaststellen van causaliteit en om de interactie tussen vetzuren en verontreinigende stoffen uit vis te onderzoeken.