

## Artikelen

### *Het opgroeiende kind in deze wereld*

HET BELANG VAN DE VOEDING IN DE EERSTE LEVENSJAREN

P.W.V.J. KOLSTEREN EN H.K.A. VISSER

#### SAMENVATTING

De groei en ontwikkeling van het kind wordt bepaald door een samenspel van genetische factoren en omgevingsfactoren. De grote uitdaging voor de toekomst is het onderzoek naar de samenhang tussen erfelijke factoren en omgevingsfactoren en de invloed hiervan op de normale en abnormale groei en ontwikkeling van de mens. Een nieuwe analyse van de oude 'nature-nurture'-vraag. Door de komst van de moderne DNA-technologie zijn wij nu in staat de betekenis van de genetische factoren beter te bestuderen. Op grond van de thans beschikbare gegevens kunnen we met grote voorzichtigheid stellen dat de groei en ontwikkeling van het kind voor ongeveer de helft bepaald worden door de erfelijke aanleg en voor de andere helft door omgevingsfactoren. Op welke leeftijd zijn deze omgevingsfactoren van grote betekenis? Alles wijst erop dat dit vooral in het laatste gedeelte van de zwangerschap en de eerste jaren na de geboorte is. De intra-uteriene periode en de eerste jaren na de geboorte zijn kritieke perioden in het leven van de mens: periodes waarin een stimulerende of remmende factor blijvend effect heeft.

#### SUMMARY

The growth and development of children is determined by a complex interaction of genetic and environmental factors. Investigating how the environmental factors interact with genetics and so influence the normal growth and development of children, will be the big challenge for the future. With the advent of the modern DNA technologies, we are now in a better position to investigate the influence of certain genetic factors on growth. The present research results seem to indicate that about half of the growth and development achievement of children is determined by genetics and half by environmental factors. Some crucial questions remain as to when these environmental factors exercise their main effect. We are now more inclined to think that pregnancy, and in particular the last trimester and the first year of life, have the highest effect on the child's growth potential. These periods are critical in so far that environmental effects can have a lasting negative effect. In the present article an overview is given of the factors that affect child's growth with particular reference to nutrition as a cause. The situation in both developing and developed countries is described.

#### INLEIDING

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de invloed van omgevingsfactoren in het bijzonder de voeding op de groei en ontwikkeling van het kind. De situatie in welvaartslanden en ontwikkelingslanden is uiteraard geheel verschillend. De gevolgen van groei-beperkende factoren, met name ondervoeding, zijn het meest uitgesproken bij het jonge kind. Er is niet alleen een verhoogd risico op ziekte en sterfte rond de geboorte en in het eerste levensjaar, er zijn ook duidelijke aanwijzingen voor een blijvend effect op latere leeftijd. Er is met grote waarschijnlijkheid een verband tussen ondervoeding op jonge leeftijd en het optreden van bepaalde ziekten op oudere leeftijd.

#### DIEREXPERIMENTEEL ONDERZOEK ALS BASIS VAN DE BEVINDINGEN BIJ DE MENS

De eerste waarnemingen over 'kritieke perioden' in de groei en ontwikkeling zijn gedaan in dierexperimenten. De Engelse onderzoekers Widdowson en McCance waren in 1960 de eersten die systematisch bij het proefdier het effect van ondervoeding op verschillende leeftijden onderzochten.<sup>1</sup> In hun nu klassieke studies lieten zij zien dat ondervoeding bij de rat gedurende een relatief korte tijd (3 weken) na de geboorte een blijvend effect had. De ratten bleven uiteindelijk kleiner. Bij ondervoeding op latere leeftijd trad wel groeivertraging op, doch afhankelijk van de duur en de ernst van de ondervoeding bleek volledige inhaalgroei mogelijk. De periode van de eerste weken na de geboorte bij de rat werd later een kritische of kwetsbare periode genoemd.

De oorspronkelijke waarnemingen van McCance en Widdowson zijn bij vele diersoorten bevestigd. Illustratief is een experiment bij kuikens.<sup>2</sup> Wanneer jonge kuikens vanaf de geboorte met een eiwitarm dieet worden gevoed, blijven ze in gewicht achter en halen ze deze achterstand later niet in. Hoe langer de eiwitarme periode duurt, hoe groter de uiteindelijke achterstand. Tezelfdertijd verandert ook de leeftijd waarop ze geslachtsrijp zijn; hoe langer de eiwitarme voeding na de geboorte duurt, des te later zijn de dieren geslachtsrijp. Vertalen we dit naar de mens,

dan zouden we zeggen de puberteit treedt later op. Ook de groei in utero kan men bij het proefdier experimenteel beïnvloeden; de achterstand in groei wordt later niet geheel ingehaald.<sup>3</sup>

Inmiddels zijn in talrijke dierexperimentele studies duidelijke aanwijzingen gevonden voor late en blijvende veranderingen in de functie van verschillende organen en orgaansystemen na ondervoeding op jonge leeftijd. Zo zijn er afhankelijk van het tijdstip, de ernst en de duur van de ondervoeding blijvende effecten gevonden op de bloeddruk, de immunorespons, de insulineafgifte uit het pancreas en het centrale zenuwstelsel.<sup>4</sup> Met behulp van verschillende tests zijn bij dieren blijvende afwijkingen in de cognitieve ontwikkeling en gedragsontwikkeling gevonden ten gevolge van ondervoeding op jonge leeftijd. Ondervoeding bij de zwangere rat leidt tot een verminderde immunorespons bij de nakomelingen, niet alleen in de eerste doch ook in de tweede generatie.<sup>5</sup>

Hoe is het te verklaren dat ondervoeding tijdens een bepaalde 'kritieke periode' in de groei en ontwikkeling een permanent effect kan hebben? Hoe registreert het organisme deze ervaring en hoe komt dat later in het leven tot uiting? Verschillende mechanismen zijn denkbaar. Allereerst is er de mogelijkheid dat de expressie van bepaalde genen wordt beïnvloed. Tijdens groei en ontwikkeling worden voortdurend genen in- en uitgeschakeld en men kan zich voorstellen dat wanneer een gen op een bepaald moment niet wordt ingeschakeld, dit enige tijd later niet meer mogelijk is. Het kritieke moment is dan voorbij. Een andere mogelijkheid is dat tijdens een bepaalde periode het proces van snelle celdeling wordt gestoord. De fase van snelle celdeling valt voor verschillende organen en orgaansystemen op verschillende tijdstippen in de ontwikkeling. Winick en medewerkers hebben in de jaren '70 deze theorie krachtig verdedigd: wanneer de periode van snelle celdeling is gepasseerd, kan geen volledige inhaalgroei meer optreden.<sup>6</sup> Een stoornis in het proces van celdeling kan mogelijke gevolgen hebben voor de structuur en de bouw van organen waardoor de functie blijvend verandert. Er is geen twijfel dat 'kritieke perioden' samenvallen met perioden van de grootste groeisnelheid.

#### ONDERVOEDING EN GROEI BIJ KINDEREN. HET BELANG VAN DE EERSTE LEVENSJAREN

De grootste groeisnelheid vindt bij de mens plaats voor de geboorte en in het eerste levensjaar. In de welvaartslanden weegt het kind na 27 weken zwangerschap ongeveer 1000 gram, na 40 weken, bij de geboorte, is het gewicht circa 3500 gram. Bij de geboorte is de lengte circa 50 cm, 1 jaar later circa 76 cm en op de tweede verjaardag heeft het kind al bijna de

helft van zijn volwassen lengte bereikt. Het gewicht van de hersenen is bij de geboorte circa 475 gram, 1 jaar later circa 1450 gram. We zien hieruit dat de groei van het centrale zenuwstelsel, tenminste wat betreft het gewicht, vooral plaatsvindt voor de geboorte en in het eerste levensjaar.

#### GROEIVERTRAGING VOOR DE GEBOORTE

In de welvaartslanden komt ongeveer 3 procent van de pasgeborenen ter wereld met een geboortegewicht dat te laag is voor de zwangerschapsduur: groeivertraagde kinderen. Er kunnen vele oorzaken zijn: de voedingstoestand van de moeder, de functie van de placenta, ziekten van de moeder zoals verhoogde bloeddruk, ziekten van het kind zoals aangeboren afwijkingen en infecties en het gebruik van alcohol en drugs door de moeder. De meest belangrijke oorzaak is ondervoeding tijdens de zwangerschap. In de welvaartslanden komt dat uiteraard niet door ondervoeding van de moeder, doch door stoornissen in de toevoer van voedingsstoffen via de placenta van moeder naar kind.

Zoals ook in dierexperimenten is aangetoond, zien we bij de mens dat het tijdstip en de duur van de ondervoeding verschillende gevolgen voor de groei hebben. Begint de ondervoeding al vroeg in de zwangerschap, dan is de pasgeborene proportioneel symmetrisch klein. Is de ondervoeding beperkt tot het laatste gedeelte van de zwangerschap, dan zien we ook bij de mens het zogenaamde 'hersenensparend' effect: het hoofd is relatief groot ten opzichte van de romp, asymmetrische groeivertraging. De intra-uteriene groei van het kind kan tegenwoordig goed bestudeerd worden met behulp van echografisch onderzoek.

De gevolgen van ernstige ondervoeding tijdens de zwangerschap werden duidelijk tijdens de hongervinter 1944-1945 in West-Nederland. De daling in geboortegewicht was gemiddeld 240 gram, 8-9% van het normale geboortegewicht.<sup>7</sup> Tijdens de belegering van Leningrad van 1941-1943, met zeer ernstige en langdurige ondervoeding van de bevolking, was de daling van het geboortegewicht 500-600 gram, dat is 15-20%.<sup>8</sup> Na de bevrijding van Nederland in mei 1945 kregen de zwangere vrouwen met voorrang extra voedsel; eind 1945 was het gemiddelde geboortegewicht weer 200 gram gestegen.

#### FOLLOW-UP VAN KINDEREN NA GROEIVERTRAGING IN UTERO

Wat zijn de gevolgen van groeivertraging voor de geboorte op de verdere groei en ontwikkeling? De resul-

taten van talrijke follow-upstudies hebben aange-  
toond dat, individueel gezien, gedeeltelijke tot volle-  
dige inhaalgroei optreedt in het bijzonder wat betreft  
de hoofdomtrek – het hersenensparend effect treedt  
kennelijk ook tijdens de inhaalgroei op – maar dat  
deze kinderen als groep wat betreft lengte en  
hoofdomtrek achterblijven bij kinderen met een nor-  
maal geboortegewicht. In enkele studies werd ook  
een effect op de intellectuele ontwikkeling aange-  
toond.<sup>9-14</sup>

Belangrijk zijn de vervolgstudies van de kinderen  
geboren in West-Nederland tijdens en direct na de  
hongerwinter 1944-1945. Een Amerikaanse onder-  
zoeksgroep kon 18 jaar later bij de mannen, toen zij  
gekeurd werden voor de militaire dienst, geen ver-  
schillen met controlepersonen vinden wat betreft  
lengte en intellectuele ontwikkeling.<sup>15,16</sup> Wel werd  
een verschil in gewicht gevonden. Wanneer de onder-  
voeding was opgetreden in het eerste deel van de  
zwangerschap was er meer kans op overgewicht op  
18-jarige leeftijd. In een recente studie werd hetzelfde  
gevonden bij vrouwen die in 1944-1945 in Amster-  
dam waren geboren.<sup>17</sup> Zulke waarnemingen zijn  
ook in dierexperimenten gedaan, onder andere door  
McCance en Widdowson. Belangwekkend is dat een  
deel van de pasgeborenen van moeders, geboren in of  
na de hongervinter 1944-1945, ook een laag geboor-  
tegewicht ten opzichte van de zwangerschapsduur  
heeft.<sup>18</sup> Het is denkbaar dat ondervoeding voor de  
geboorte een blijvend effect heeft op de baarmoeder  
van de vrouwelijke pasgeborene, zodat later bij een  
zwangerschap een onvoldoende adaptatie van het  
'uteriene milieu' leidt tot een laag geboortegewicht.

Zoals eerder in dierexperimenten was aangetoond,  
zijn ook bij kinderen met groeivertraging voor de ge-  
boorte op latere leeftijd aanwijzingen voor functie-  
stoornissen van organen of orgaansystemen gevon-  
den: verlaagde bloedspiegels van groeihormoon en  
insulin-like growth factor (IGF-I),<sup>19</sup> een relatie  
tussen geboortegewicht en bloeddruk<sup>20</sup> en het 'één se-  
conde-uitademingsvolume'.<sup>21,22</sup> Zulke studies zijn  
sterk gestimuleerd door de bevindingen van Barker  
en medewerkers in Engeland, die in 1986 en volgende  
jaren aantoonde dat er een verband bestond tussen  
groei voor de geboorte en in de eerste levensjaren en  
bepaalde ziekten op oudere leeftijd.

#### ZIEKTEN OP LATERE LEEFTIJD IN RELATIE TOT DE GROEI IN DE EERSTE LEVENSJAREN

In 1986 publiceerde de Engelse epidemioloog Barker  
een belangrijke waarneming. Het was hem opgeval-  
len dat de sterfte door hartziekten in Engeland en  
Wales gedurende de periode 1968-1978 tweemaal zo

hoog was in gebieden met een bevolking met overwe-  
gend een laag gezinsinkomen. Er bleek een duidelijk  
verband te zijn met de zuigelingensterfte gedurende  
de periode 1900-1925 in dezelfde gebieden. De corre-  
latiecoëfficiënt voor het verband tussen de gestan-  
daardiseerde sterftecijfers voor coronaire hartziekten  
gedurende de periode 1968-1978 en de zuigelingen-  
sterfte gedurende de periode 1921-1925 in Engeland  
en Wales was voor mannen 0,69 en voor vrouwen  
0,73.<sup>23</sup> De associatie bleek nog duidelijker met de zo-  
genaamde neonatale sterfte, de sterfte in de eerste le-  
vensmaand, en dit suggereerde een mogelijke invloed  
van het intra-uteriene milieu. Het bleek mogelijk in  
verschillende districten in Engeland, in het bijzonder  
Hertfordshire, de gegevens over geboortegewicht en  
de groei van zuigelingen in het eerste levensjaar, met  
het gewicht op 1-jarige leeftijd, vanaf 1911 te achter-  
halen. Zowel bij mannen als vrouwen bleek het risico  
voor sterfte door hart- en vaatziekten duidelijk ver-  
band te hebben met het geboortegewicht. Bij mannen  
was er ook een verband met het gewicht op 1-jarige  
leeftijd.<sup>24,25</sup> Deze bevindingen van Barker en mede-  
werkers wijzen erop dat de intra-uteriene groei en  
de groei in het eerste levensjaar verband houden  
met het optreden van hart-vaatziekten op latere leef-  
tijd, 50 à 60 jaar later. Barker veronderstelt dat de  
slechte sociaal-economische omstandigheden in En-  
geland en Wales aan het begin van deze eeuw een on-  
gunstige invloed hadden op de voedingstoestand van  
de zwangere moeder en haar kind voor de geboorte.  
Ook de groei van het kind in het eerste levensjaar  
werd hierdoor ongunstig beïnvloed.

Sinds 1986 is een groot aantal studies van Barker  
en medewerkers verschenen. Er is een associatie ge-  
vonden tussen de groei van het kind voor de geboorte  
en gedurende de eerste levensjaren met verschillende  
ziekten op latere leeftijd, hoge bloeddruk, diabetes  
mellitus, chronische bronchitis, en ook met ver-  
hoogde bloedspiegels van cholesterol en bepaalde  
stollingsfactoren, die een verhoogd risico voor hart-  
en vaatziekten betekenen.<sup>26</sup> Het onderzoek van  
Barker en medewerkers heeft wereldwijd velen aan  
het denken gezet en op talloze plaatsen wordt nu der-  
gelijk onderzoek verricht. Onderzoekers in India  
vonden een verband tussen hart- en vaatziekten,  
longfunctie, ouderdomsdiabetes en de foetale  
groei.<sup>27-29</sup> De prevalentie van angina pectoris op  
oudere leeftijd daalde van 11% bij personen met  
een geboortegewicht van minder dan 2500 gram tot  
3% bij personen met een geboortegewicht van meer  
dan 3100 gram. Er werd ook een hoger risico gevon-  
den wanneer de moeder tijdens de zwangerschap een  
lager gewicht had. De hoogste prevalentie van angina  
pectoris werd gezien bij die groep ouderen die een

laag geboortegewicht had (onder 2500 gram) en bij wie de moeder minder dan 45 kg woog.

In sommige studies werd een verband aangetoond tussen de bloeddruk op de kinderleeftijd en het geboortegewicht,<sup>20,30</sup> in andere niet.<sup>31,32</sup> De verschillen in bloeddruk gerelateerd aan het geboortegewicht zijn op de kinderleeftijd klein, doch nemen op latere leeftijd toe. Een toeneming van het geboortegewicht met 1 kg leidt tot een daling van de systolische bloeddruk op de kinderleeftijd van 1-2 mmHg; op latere leeftijd neemt deze daling toe tot 5 mmHg.<sup>33,34</sup> Dit lijkt weinig, doch een vermindering van de hoeveelheid zout in de dagelijkse voeding van circa 6 gram tot 2,5 gram leidt tot een daling van de systolische bloeddruk van 2 mmHg.<sup>35</sup> Bijzonder belangrijk zijn de bevindingen van Barker en medewerkers wat betreft type 2-diabetes, de ouderdomsdiabetes.

In het district Hertfordshire werd bij 64-jarige mannen een duidelijk verband gevonden tussen verminderde glucosetolerantie of diabetes en een lager geboortegewicht, alsook een lager gewicht op 1-jarige leeftijd.<sup>36</sup> Het zogenaamde insulineresistentiesyndroom (verminderde glucosetolerantie of diabetes mellitus, hypertensie en hyperlipidemie) werd in de Hertfordshire-studie gevonden bij 30% van de mannen met een geboortegewicht van 2,5 kg of minder, en bij 6% van de mannen met een geboortegewicht van 3,8 tot 4,3 kg.

Bij de pasgeborene met groeivertraging in utero is een verminderd aantal bètacellen in de pancreas aangetoond.<sup>37</sup> Verhoogde concentraties van pro-insulinen, voorstadia van insuline, zijn een maat voor disfunctie van de bètacellen. Bij de 64-jarige mannen in de Hertfordshire-studie was de concentratie van een bepaald type pro-insuline in het bloed hoger wanneer het gewicht op 1-jarige leeftijd lager was. Bij een studie bij 7-jarige kinderen werd een verhoogde pro-insulineconcentratie in het bloed gevonden wanneer de lengte bij de geboorte kleiner was.<sup>38</sup> Het lijkt erop dat er bij groeivertraging voor de geboorte een verhoogd risico is op het ontstaan van diabetes mellitus op latere leeftijd. Zolang het ouder wordende individu mager blijft, is de glucosetofwisseling aangepast. Bij overvoeding met overgewicht ontstaat een relatief tekort aan insuline of resistentie voor insuline en krijgt de persoon diabetes mellitus. Dit verklaart de hoge prevalentie van type 2-diabetes mellitus bij de 'aboriginals' de oorspronkelijke bewoners van Australië, de Noord-Amerikaanse indianen en de immigranten uit Azië en Afrika in de Westelijke landen.<sup>39-42</sup> Bij verschillende van deze bevolkingsgroepen is de prevalentie van type 2-diabetes mellitus 30% of meer. Bij deze bevolkingsgroepen was tientallen jaren geleden sprake van een hoog percentage pasgeborenen

met laag geboortegewicht en op latere leeftijd een vrij plotselinge overgang naar westerse voedingsgewoonten, met een hoog percentage aan vet en koolhydraten en het ontstaan van overgewicht. De talrijke studies van Barker en medewerkers leiden tot dezelfde conclusie: er is een verband tussen de groei voor de geboorte en de eerste jaren na de geboorte (we hebben dit eerder de 'kritieke periode' genoemd) en bepaalde ziekten op latere leeftijd.

Er is van epidemiologische kant kritiek gekomen op de hypothese van Barker.<sup>43,44</sup> Men stelt hierbij dat onvoldoende rekening gehouden is met het voortduren van slechte sociaal-economische factoren; deze hebben niet alleen tijdens de eerste levensjaren geleid tot hoge zuigelingensterfte en groeiremming voor de geboorte en in het eerste levensjaar, doch hebben ook daarna een rol gespeeld bij het ontstaan van ziekten als hart- en vaatziekten. Barker en medewerkers menen dat ze met deze factoren voldoende rekening hebben gehouden; bovendien blijkt de relatie met de groeiremming in de eerste levensjaren specifiek voor bepaalde later optredende ziekten. Het lijkt waarschijnlijk dat beide opvattingen correct zullen blijken. Barker heeft de aandacht gevestigd op het belang van omgevingsfactoren – in het bijzonder voeding – tijdens de eerste levensjaren; bij het ontstaan van ziekten op latere leeftijd zullen ook tijdens het verdere leven omgevingsfactoren een rol spelen.<sup>45,46</sup>

#### GROEIVERTRAGING BIJ HET KIND IN ONTWIKKELINGSLANDEN. DE BETEKENIS VAN VOEDING EN INFECTIES

Terwijl in de Westerse landen de gevolgen van intra-uteriene groeivertraging vanaf de geboorte door optimale voeding worden bestreden en ziekten van het jonge kind adequaat worden behandeld, is de situatie in de ontwikkelingslanden veelal anders. De slechte sociaal-economische situatie waarin veel jonge kinderen daar na de geboorte opgroeien, doet verwachten dat de gevolgen op langere termijn ernstig zullen zijn. Talrijke studies in de ontwikkelingslanden hebben dit bevestigd.<sup>47</sup> In deze landen zijn ondervoeding en infecties de belangrijkste groeibeperkende factoren, met als gevolg dat veel kinderen een achterstand in lengte of gewicht hebben. De groeiachterstand betekent een duidelijk verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit.<sup>48</sup> Er is interactie tussen ondervoeding en infecties bij het jonge kind: ondervoeding verhoogt de kans op infecties, bij infecties gaat de voedings-toestand achteruit. Ondervoeding is ook duidelijk geassocieerd met vertraagde psychologische ontwikkeling. Kinderen met ernstige ondervoeding hebben vaak een ontwikkelingsscore die slechts 20% van

het normale bedraagt. Ook na 3 maanden behandeling en psychosociale stimulatie is de score nog laag. Kinderen met groeiachterstand hebben overwegend lagere ontwikkelingscores en slechtere schoolresultaten.<sup>49</sup> Suppletiestudies tonen aan dat het directe effect van voeding moeilijk gescheiden kan worden van andere omgevingsfactoren.<sup>50</sup> Wel is duidelijk dat voedingstekorten effecten hebben op de ontwikkeling van kinderen. Ernstige ondervoeding in de eerste twee levensjaren, in samenhang met slechte sociaal-economische omstandigheden, is geassocieerd met geremde ontwikkeling op langere termijn.<sup>51</sup> Winick en medewerkers hebben de groei van de hersenen gedurende het eerste levensjaar bij normale en ondervoede kinderen onderzocht. Gewicht, eiwitgehalte en cel aantal van de hersenen werden bepaald. De hoofdomtrek bleek direct gerelateerd aan het totale cel aantal. Bij ernstig ondervoede kinderen was de hoofdomtrek verminderd, evenals gewicht, eiwitgehalte en cel aantal van de hersenen. Deze afwijkingen zijn zeer waarschijnlijk blijvend.<sup>52</sup>

Een kleinere gestalte betekent voor de volwassene een verminderde werkcapaciteit en voor de vrouw een verhoogd risico op complicaties bij de partus.<sup>53,54</sup> Een kleine gestalte werd vroeger gezien als een aanpassing aan de omstandigheden waarin het individu opgroeit. Kleinere volwassenen hebben een verminderde energiebehoefte en zouden dus beter overleven in een omgeving waar voedsel schaars is.<sup>55</sup> Met deze redenering ziet men over het hoofd dat een kleine gestalte de resultante is van een groeiproces waarin veel voedingstekorten en ziekteperiodes zijn opgetreden, die niet alleen de lengtegroei hebben beïnvloed, maar ook de kwaliteit van leven hebben verminderd en veel levens hebben gekost. Groeiachterstand is een uiting van de erbarmelijke en risicovolle omstandigheden waarin veel kinderen in de ontwikkelingslanden moeten opgroeien.<sup>56</sup> Dat alleen maakt de hoge prevalentie al zo belangrijk. De groei van kinderen in de ontwikkelingslanden is reeds in belangrijke mate bepaald bij de geboorte, waarbij gemiddeld 20% van de pasgeborenen een laag geboortegewicht heeft. Ondervoeding van de zwangere is een van de belangrijkste oorzaken van sterfte bij moeder en kind en leidt tot intra-uteriene groeivertraging, vroeggeboorte en congenitale afwijkingen bij het kind. Prematuur geboren kinderen en kinderen met intra-uteriene groeivertraging hebben een sterk verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit in de eerste levensjaren.<sup>11,57-60</sup> Geschat wordt dat jaarlijks ongeveer 30 miljoen kinderen te vroeg geboren worden, waarvan 90% in de ontwikkelingslanden.

Interventiestudies waarbij voedingssupplementen aan zwangere vrouwen werden toegediend, hebben wisselende resultaten opgeleverd. Het geboortege-

wicht nam in geringe mate toe. Toch zijn wel positieve resultaten gezien. Een studie in Gambia is hiervan een goed voorbeeld.<sup>61</sup> Gedurende 4 jaar kregen zwangere vrouwen een energiesupplement van 430 kcal per dag. Tijdens het regenseizoen met een grote werkbelasting op het land en voedseltekorten nam het geboortegewicht toe van 2810 tot 3010 gram, terwijl de prevalentie van laag geboortegewicht daalde van 14% naar 7,5%. Tijdens het droge seizoen nam het geboortegewicht nauwelijks toe. Belangrijke metabole energiebesparende aanpassingen zijn blijkbaar mogelijk en suppleties lijken slechts effect te hebben onder een bepaalde drempel. Niet alleen energie en eiwit zijn belangrijk voor de voeding van de zwangere, wellicht meer nog mineralen en vitaminen. IJzer en jodium zijn de belangrijkste. Deficiënties zijn wijd verbreid en de gevolgen zijn van groot belang.<sup>51</sup> IJzerdeficiëntie is het meest voorkomende voedingstekort in de wereld. De Wereldgezondheidsorganisatie schat dat ijzeregebreksanemie verantwoordelijk is voor 20% van de sterfte van de moeder tijdens de zwangerschap. Er is een duidelijk verband met vroeggeboorte, laag geboortegewicht en perinatale mortaliteit.<sup>51</sup>

Schildklierhormoon is essentieel voor de normale hersenontwikkeling. Jodiumdeficiëntie bij de zwangere leidt tot foetale hypothyreoïdie, met ernstige gevolgen na de geboorte: mentale retardatie, doofheid, cretinisme.<sup>62</sup> De Wereldgezondheidsorganisatie schat dat 20 miljoen mensen in de wereld ernstige hersenbeschadiging hebben tengevolge van jodiumdeficiëntie tijdens de zwangerschap.

Er zijn nu goede aanwijzingen dat foliumzuurdeficiëntie tijdens de zwangerschap kan leiden tot neuraalbuisdefecten (spina bifida). In de meeste Westerse landen wordt nu suppletie met 400 µg per dag aanbevolen van enkele weken voor de conceptie tot tenminste de 8e zwangerschapsweek.<sup>63</sup>

Gedurende de eerste zes levensmaanden is de zuigeling zeer afhankelijk van de moeder en is de groei gewaarborgd door de borstvoeding. Borstvoeding is in de ontwikkelingslanden, meer dan in de geïndustrialiseerde landen, essentieel voor het jonge kind. Niet alleen is moedermelk de beste, aan de behoefte van het kind aangepaste voeding, ze bevat een aantal componenten (eiwitten en cellen) welke bescherming geven tegen infecties, met name van het maag-darmkanaal.<sup>64</sup> Kunstmatige voeding in de ontwikkelingslanden geeft grote risico's voor besmetting en infecties. Drinkbaar water is veelal niet beschikbaar en de energie om water te koken is schaars en duur. De kosten van kunstmatige voeding kunnen gemakkelijk oplopen tot 60-80% van een maandloon. Restjes worden daarom zelden weggedaan, melk wordt vaak verdund

en gewone of gesuikerde geconcentreerde melk wordt als substituuat aan de zuigeling gegeven. Borstvoeding biedt een unieke bescherming.<sup>64</sup> Moedermelk kan in het algemeen zonder problemen tot de leeftijd van 6 maanden als enige voeding aan à terme geboren kinderen worden gegeven. Wat de lengtegroei betreft, lijkt dat kinderen in ontwikkelingslanden gedurende de eerste zes levensmaanden een achterstand op te lopen ten opzichte van kinderen in geïndustrialiseerde landen. Vanaf de leeftijd van 3 à 4 maanden groeien kinderen minder snel en uit sommige studies blijkt dat dit al aanvangt direct na de geboorte.<sup>65</sup> Men heeft de oorzaak gezocht in mogelijke tekorten aan micronutriënten en de algemene voedingstoestand van de moeder tijdens de zwangerschap.<sup>66</sup>

Recente studies in een aantal Westerse landen, waar borstvoeding nu weer meer en ook langer wordt gegeven, hebben aangetoond dat de gewichtscurven van borstgevoede kinderen nauwelijks of niet afwijken van de curven in de ontwikkelingslanden.<sup>67-70</sup> Het blijkt dat de energieopname van gezonde borstgevoede kinderen vanaf de 2e maand lager is dan de aanbevolen hoeveelheden.<sup>71</sup> De Wereldgezondheidsorganisatie geeft binnenkort nieuwe groeireferentiecurven voor borstgevoede zuigelingen uit.

Van grote betekenis voor de groei in het eerste levensjaar is de introductie en het gebruik van bijvoeding. Het tijdstip waarop ander voedsel dan borstvoeding geïntroduceerd wordt, is cultuur gebonden. Soms wordt op zeer jonge leeftijd, enkele weken na de geboorte, bijvoeding gegeven als ceremoniële voeding. Dit is veelal de periode waarin kinderen 'leefbaar' geacht worden en hun naam krijgen. Moedermelk blijft echter de belangrijkste voedingsbron. Rond de 5e tot 6e levensmaand begint bijvoeding een belangrijke plaats in te nemen. Het is een mogelijke oorzaak van tekorten aan energie, eiwit en micronutriënten en tevens een bron van infecties. Culturele verschillen spelen hierin een belangrijke rol. In West-Afrika krijgen kinderen een pap gemaakt van bloem van granen of gierst. Het probleem hierbij is dat om de pap min of meer vloeibaar te houden, veel water toegevoegd moet worden, waardoor de energiedichtheid laag blijft. In het algemeen is het moeilijk in de ontwikkelingslanden een bijvoeding met voldoende energie en eiwit te geven. Dat de leeftijdsperiode van 5 à 6 maanden een belangrijke risicoperiode is, vinden we terug in de omgangstaal. Zo zegt men in Ghana dat kinderen in de 5e à 6e maand ondervoed raken door 'boze tongen' of de achterklap van de vrouwen in de gemeenschap.

Vanaf de tweede helft van het eerste levensjaar zijn het vooral de infecties die bij het jonge kind de groei

belemmeren. Recidiverende infecties van de luchtwegen en het maagdarmkanaal en malaria zijn de meest voorkomende infecties.<sup>47</sup> Kinderen kunnen in een jaar soms 3 à 4 luchtweginfecties en 3 perioden van diarree doormaken, die elk 10-15 dagen duren. Het gewichtsverlies tijdens zulke perioden leidt gemakkelijk tot ondervoeding met vermindering van de immunologische weerstand. Zo ontstaat een vicieuze cirkel, waarbij een katabole toestand ontstaat en groeiremming optreedt. Longitudinale studies hebben aangetoond dat kinderen vanaf de geboorte bij elke infectie gewicht verliezen, dit onvoldoende inhalen tot ze weer ziek worden en zo voortdurend verder afwijken van de normale groeicurve.<sup>72,73</sup>

Jonge kinderen die opgroeien in slechte hygiënische omstandigheden (geen zuiver water, geen riolering) zijn in voortdurend contact met bacteriën en parasieten uit het milieu. Af en toe leidt dit tot acute ziekten, doch tussen zulke episoden door zijn er veelal chronische infecties zonder duidelijke klinische symptomen. Bij bloedonderzoek zijn er dan wel tekenen van infectie te vinden. Het is zeer waarschijnlijk (het blijkt ook uit dierexperimenten) dat deze 'infectiedruk' vanuit het milieu de groei nadelig beïnvloedt. De chronische immunologische stress leidt er toe dat de verschillende nutriënten eerder gebruikt worden voor de afweerreacties dan voor de groei. Met behulp van de waterstofademtest hebben verschillende onderzoekers laten zien dat de asymptomatische bacteriële-overgroei in de darm na de geboorte geleidelijk toeneemt. De mate van overgroei staat in verband met de beperking van de lengtegroei.<sup>74-76</sup>

Na het eerste levensjaar zijn groeistoornissen vooral het resultaat van een combinatie van ondervoeding en infecties. In verschillende studies in Midden- en Zuid-Amerika is gebleken dat de lengte van kinderen op de leeftijd van 1, 2 en 3 jaar aanzienlijk achterblijft bij die van kinderen in de Westerse landen. De groeisnelheid in het eerste en tweede levensjaar in een arme bevolkingsgroep in Guatemala City was resp. 50% en 60% van die van Noord-Amerikaanse kinderen. Supplementaties met energie en eiwit hebben wisselende resultaten laten zien.<sup>77,78</sup> De toeneming van lengte en gewicht is beperkt. Belangrijk is dat de extra nutriënten zeer langdurig worden gegeven. Tegenwoordig wijst men op het belang van mineralen en vitamines, zoals ijzer, zink en vitamine A. De belangrijke rol van mineralen en vitamines blijkt ook bij de pathogenese van de ernstige vormen van ondervoeding, marasmus en kwashiorkor. Kwashiorkor als ziektebeeld werd voor het eerst beschreven in 1926 door de Franse legerarts Mornet in Annam in het toenmalige Frans-Indochina als de zwellingen van Annam.<sup>79</sup> Enkele jaren later beschreef Cecile Williams een syndroom in Afrika dat zij de naam kwas-

hiorkor gaf.<sup>80</sup> De oorzaak zou een ernstig eiwittekort zijn, op basis van haar observaties dat de populatie vooral maïs at en zeer weinig dierlijke producten.

Een rapport van de Food and Agricultural Organization (FAO) in de jaren '50 wees op de hoge prevalentie van kwashiorkor in Afrika en het belangrijke eiwittekort in dit continent. Als gevolg daarvan ging men spreken over de 'proteïn gap' en werden vele interventiestudies gestart die de eiwitname moesten verhogen. Sinds de jaren '70-'80 hebben we een beter inzicht in de eiwitbehoefte van kinderen en we weten nu dat de behoeften zijn overschat. Ook hebben de auteurs van het FAO-rapport de term kwashiorkor ruim geïnterpreteerd en waren vele van de beschreven gevallen geen echte kwashiorkor. De vermaarde 'proteïn gap' blijkt dus achteraf minder ernstig te zijn geweest. Recent onderzoek heeft de rol van vrije radicalen en het tekort aan anti-oxidantia bij de pathogenese van kwashiorkor aangetoond. Ook mineralen en vitamines, als zink, koper, magnesium, selenium, vitamine A en bèta-caroteen spelen een rol bij de pathogenese van ernstige vormen van ondervoeding. Het is dus niet alleen een tekort aan energie en eiwit.

In de ontwikkelingslanden hebben veel kinderen op de leeftijd van 5 jaar een duidelijke groeiachterstand opgelopen, voornamelijk in de eerste twee levensjaren. De realiteit in deze landen toont ons dat de kinderen op 5-jarige leeftijd 'gevangen zitten in hun groeikanaal'. Longitudinale studies laten zien dat wie klein is op 5-jarige leeftijd dit ook zal zijn als volwassene.<sup>81,82</sup> Toch zijn er redenen voor optimisme. In vele ontwikkelingslanden is een 'secular trend' duidelijk zichtbaar. Het is mogelijk gebleken de schadelijke effecten van ondervoeding in de eerste levensjaren te beperken. Kinderen die uit hun milieu worden weggehaald en in optimale omstandigheden opgroeien kunnen hun achterstand inhalen. Interventieprogramma's moeten zeer waarschijnlijk wel op jonge leeftijd in de eerste twee levensjaren, plaatsvinden.<sup>83,84</sup> In een bekende studie op Jamaica kon bij 9-24 maanden oude kinderen met ernstige achterstand in groei en mentale ontwikkeling vrijwel totale inhaalgroei, ook van de mentale ontwikkeling, verkregen worden tijdens een interventieprogramma met extra voeding en psycho-sociale stimulering (speltherapie).<sup>85</sup> Anemie door ijzergebrek tijdens de eerste levensjaren kan de mentale ontwikkeling ongunstig beïnvloeden. In studies in de Verenigde Staten resulteerde behandeling van kinderen met ijzergebreksanemie in de leeftijdsperiode van 12-23 maanden in een stijging van de psychomotorische ontwikkelingsindex van circa 10 punten.<sup>86</sup>

## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Het lijkt wel zeker dat er bij mens en dier 'kritieke perioden' in de groei en ontwikkeling zijn. Dit zijn perioden waarin de grootste groeisnelheid optreedt. Bij de mens gaat het om de intra-uteriene periode en de eerste jaren na de geboorte. Groeivertraging, meestal door ondervoeding en infecties, tijdens een kritieke periode heeft blijvende gevolgen voor het latere leven. Er zijn sterke aanwijzingen voor stoornissen in de functie van organen en orgaansystemen op latere leeftijd en van verschillende ziekten op latere leeftijd. In hoeverre ook de intellectuele ontwikkeling op langere termijn wordt beïnvloed is minder duidelijk; hiervoor zijn vooral aanwijzingen in studies in ontwikkelingslanden, waar de periode met ondervoeding en infecties op jonge leeftijd veelal langdurig is.

Veel onderzoek is nog nodig, doch intussen kunnen wij gebruik maken van de kennis die wij hebben en deze toepassen in ons dagelijks handelen. De algemene preventieve zorg voor moeder en kind moet een zwaartepunt in de gezondheidszorg zijn. In de Westerse landen is de preventieve zorg tijdens de prenatale periode, rond de geboorte en in het eerste levensjaar in het algemeen goed geregeld. In grote delen van de wereld is dit niet het geval. Terecht leggen de Wereldgezondheidsorganisatie, Unicef en andere hulporganisaties de nadruk op 'primary health care' in de ontwikkelingslanden. Goed onderwijs voor aanstaande moeders, adviezen op het gebied van voeding, verbetering van de algemene hygiëne, schoon water, riolering, vaccinatie, etc. zijn hierbij van belang, naast uiteraard goede preventieve zorg voor, tijdens en na de geboorte. Het belang van goede 'primary health care' wordt nu ook door de meeste ontwikkelingslanden zelf ingezien en men is bereid de beperkte financiële middelen hiervoor in te zetten.

Wanneer de theorie van de 'kritieke periode' juist is (en alles wijst daarop) moeten de resultaten van de betere preventieve zorg voor moeder en kind sinds enkele tientallen jaren in de Westerse landen en sinds kort in vele ontwikkelingslanden zichtbaar worden. Dit lijkt ook het geval te zijn. De sterfte van moeders en zuigelingen is in vele ontwikkelingslanden aanzienlijk gedaald. De vaccinatieprogramma's zijn succesvol. De 'secular trend', het langer worden van kinderen en volwassenen en het eerder beginnen van de puberteitsontwikkeling, is volop zichtbaar in de ontwikkelingslanden en gaat ook in de geïndustrialiseerde landen nog steeds door. De ziekte- en sterftcijfers voor chronische bronchitis en hart- en vaatziekten zijn in de Westerse landen sinds enige tijd aan het

dalen en dit zou onder meer het gevolg kunnen zijn van de betere preventieve zorg voor moeder en kind na de tweede wereldoorlog. Het is mogelijk gebleken de schadelijke effecten van ondervoeding in de eerste levensjaren te beperken. Interventieprogramma's moeten wel op jonge leeftijd in de eerste twee levensjaren plaatsvinden.

---

Dr. P.W.V.J. Kolsteren, Prins Leopold Instituut voor Tropische Geneeskunde, Eenheid Voeding, Nationalestraat 155, 2000 Antwerpen, België.  
 Prof.dr. H.K.A. Visser, Emeritus Hoogleraar kindergeneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam, Ghisebrecht Bokellaan 29, 3054 CA Rotterdam.

---

#### LITERATUUR

- 1 Widdowson EM, McCance RA. The effect of finite periods of undernutrition at different ages on the composition and subsequent development of the rat. *Proc R Soc Lond* 1963;B158:329-42.
- 2 Morse K., Vohra P. The effect of early growth retardation of Coturaix (Japanese Quail) on their sexual maturity. *Poult Sci* 1971;50:283-4.
- 3 Lafeber HN. Experimental intrauterine growth retardation in the guinea pig. Thesis 1981; Erasmus University Rotterdam.
- 4 Barker DJP. Programming the baby. In: Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. Latimer, Plymouth: BMJ Publ Group 1994;2:14-36.
- 5 Chandra RK. Antibody formation in first and second generation offspring of nutritionally deprived rats. *Science* 1975;190:289-90.
- 6 Winick M, Brasel JA, Rosso P. Nutrition and cell growth. In: Winick M, Nutrition and Development. New York: J.Wiley 1972;49-99.
- 7 Smith CA. The effect of wartime starvation in Holland upon pregnancy and its product. *Am J Obstet Gynecol* 1947;53:599-608.
- 8 Antonov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. *J Pediatr* 1947;30:250-9.
- 9 Douglas JWB. Effects of early environment on later development. *J Roy Coll Phys London* 1969;3:359-65.
- 10 Babson SG, Henderson NB. Fetal undergrowth: Relation of head growth to later intellectual performance. *Pediatrics* 1974;53:890-4.
- 11 Westwood M, Kramer MS, et al. Growth and development of full-term non-asphyxiated small for gestational age infants. *Pediatr* 1983;71:376-82.
- 12 Fitzhardinge PM, Inwood S. Long-term growth in small-for-date children. *Acta Paediatr Scand* 1989;349:S27-34.
- 13 Hadders-Algra M, Touwen BCL. Body measurements, neurological and behavioural development in six-year-old children born preterm and/or small for gestational age. *Early Hum Dev* 1990;22:1-13.
- 14 Paz I, Seidman DS, Danon YL, et al. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature? *Am J Dis Child* 1993;147:337-9.
- 15 Stein Z, Susser M, et al. Famine and Human Development. The Dutch hunger winter of 1944-1945. New York: Oxford University Press, 1975.
- 16 Susser M, Stein Z. Timing in prenatal nutrition: a reprise of the Dutch famine study. *Nutr Rev* 1994;52:84-94.
- 17 Ravelle, ACJ Prenatal exposure to the Dutch famine and glucose tolerance and obesity at age 50. Thesis 1999; University of Amsterdam.
- 18 Lumey LH. Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944-1945. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992;6:240-53.
- 19 Waal WJ de, Hokken-Koelega ACS, et al. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intra-uterine growth retardation. *Clin Endocrinol* 1994;41:621-30.
- 20 Launer LJ, Hofman A, Grobbee DE. Relation between birthweight and blood pressure: longitudinal study of infants and children. *Br Med J* 1993;307:1451-4.
- 21 Chan KN, Wong YC, Silverman M. Relationship between infant lung mechanics and childhood lung function in children of very low birth-weight. *Pediatr Pulmonol* 1990;8:74-81.
- 22 Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intra-uterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *Br Med J* 1993;306:817-20.
- 23 Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;i:1077-81.
- 24 Barker DJP, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;11:577-80.
- 25 Osmond C, Barker DJP. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *Br Med J* 1993;307:1519-24.
- 26 Barker DJP. Fetal and infant origins of adult disease. London: BMJ Publ Group; 1992.
- 27 Stein CE, Kumaran K, Fall CH, et al. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax* 1997;52:895-9.
- 28 Fall CH, Stein CE, Kumaran K, et al. Size at birth, maternal weight, and type 2 diabetes in South India. *Diabet Med* 1998;15:220-7.
- 29 Stein CE, Fall CHD, Kumaran K, et al. Fetal growth and coronary heart disease in South-India. *Lancet* 1996;348:1269-73.
- 30 Levine RS, Hennekens CH, Jesse MJ. Blood pressure in a prospective population based cohort of newborn and infant twins. *Br Med J* 1994;308:298-302.
- 31 Seidman DS, Laor A, et al. Birth weight, current body weight and blood pressure in late adolescence. *Br Med J* 1991;302:1235-7.
- 32 Morley R, Lister G, et al. Size at birth and later blood pressure. *Arch Dis Child* 1994;70:536-7.
- 33 Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br Med J* 1990;301:259-62.
- 34 Law CM, de Swiet M, et al. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *Br Med J* 1993;306:24-7.
- 35 Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988;297:319-28.
- 36 Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br Med J* 1991;303:1019-22.
- 37 Assche FA van, Aerts L. The fetal endocrine pancreas. *Contrib Gynaecol Obstet* 1979;5:44-57.
- 38 Law CM, Gordon GS, et al. Thinness at birth and glucose tolerance in seven year old children. *Diabetic Med* 1995;12:24-9.
- 39 Knowle WC, Bennett PH, et al. Diabetes incidence in the Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am J Epidemiol* 1978;108:497-504.
- 40 Zimmet P, King H, et al. The high prevalence of diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and diabetic retinopathy in Nauru: the 1982 survey. *Diabetes Res* 1984;1:13-8.



- 41 Cohen MP, Stern E, et al. High prevalence of diabetes in young adult Ethiopian immigrants to Israel. *Diabetes* 1988;37:824-8.
- 42 McKeigue PM, Shaw B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 1991;337:382-6.
- 43 Elford J, Whincup P, Shaper AG. Early life experience and adult cardiovascular disease - longitudinal and case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20:833-44.
- 44 Elford J, Shaper AG, Whincup P. Early life experience and cardiovascular disease - ecological studies. *J Epidemiol Comm Health* 1992;46:1-8.
- 45 Ben-Shlomo Y, Smith GD. Depreivation in infancy or in adult life: what is more important for mortality risk? *Lancet* 1991;337:530-4.
- 46 Robinson RJ. Is the child father of the man? Controversy about the early origins of cardio-vascular disease. *Br Med J* 1992;304:789-90.
- 47 Tomkins A, Watson F. *Malnutrition and infection*. Geneva: WHO, 1989.
- 48 Tomkins A. The risk of morbidity in a stunted child. In: Waterlow JC. *Linear growth retardation in less developed countries*. New York: Raven Press; 1988;11:185-99.
- 49 Colombo M, Andraca I de, Lopez I. Mental development and stunting. In: Waterlow JC. *Linear growth retardation in less developed countries*. New York: Raven Press; 1988;12: 201-13.
- 50 Habicht JP, Martorell R, Yarbrough C, et al. Height and weight standards for preschool children. How relevant are ethnic differences in growth potential? *Lancet* 1974;611-4.
- 51 WHO/FAO. *International conference on nutrition. Nutrition and development: a global assessment*. Rome: FAO/WHO, 1992.
- 52 Winick M, Rosso P. Head circumference and cellular growth of the brain in normal and marasmic children. *J Pediatr* 1969;74:774-8.
- 53 Camilleri AP. The obstetric significance of short stature. *Eur J Gynec reprod Biol* 1981;12:347-56.
- 54 Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 1987;65:663-737.
- 55 Seckle D, Sukhatme PV. Newer concepts in nutrition and their implications for policy. *Maharashtra association for the cultivation of science*. 1982;127.
- 56 Gopalan C. 'Small is healthy'? For the poor, not for the rich! *NFI Bull* 1983;1-5.
- 57 Stewart AL, Reynolds EOR, Lipscomb AP. Outcome of very low birthweight: survey of world literature. *Lancet* 1981;1038-41.
- 58 Brimblecombe FS, Ashford JR, Fryer JG. Significance of low birth weight in perinatal mortality. *Brit J prev soc Med* 1968;22:27-35.
- 59 Mavalankar DV, Gray RH, Trivedi CR. Risk Factors for pre-term and term low birthweight in Ahmedabad India. *Int J Epidemiol* 1992;21:263-72.
- 60 Tenovuo A, Kero P, Piekala P, et al. Growth of 519 small for gestational age infants during the first two years of life. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:636-46.
- 61 Prentice AM, Whitehead RG, Watkinson M, et al. Prenatal dietary supplementation of African women and birthweight. *Lancet* 1983;i:489-92.
- 62 Lamberge BA. Iodine deficiency disorders and endemic goitre. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:1-8.
- 63 National research council. *Recommended dietary allowances*. 10th ed. Washington DC: National academy press, 1989.
- 64 WHO. *Complementary feeding of young children in developing countries*. Geneva: WHO, 1998.
- 65 Waterlow JC. Observations on the natural history of stunting. In: Waterlow JC. *Linear growth retardation in less developed countries*. New York: Raven press, 1988;1:1-16.
- 66 Waterlow JC. Causes and mechanisms of linear growth retardation (stunting). *Eur J Clin Nutr* 1994;48:s1-4.
- 67 Whitehead RG, Paul AA. Growth charts and the assessment of infant feeding practices in the western world and in developing countries. *E Hum Dev* 1984;9:187-207.
- 68 Axelsson I, Moussa M. Growth of breast-fed infants. *Am J Dis Child* 1985;139:219.
- 69 Duncan B, Schaefer C, Sibley B, Marques Fonseca N. Reduced growth velocities in exclusively breast-fed infants. *Am J Dis Child* 1984;138:309-13.
- 70 Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, et al. Growth of breast-fed and formula-fed infants from 0-18 months: The DARING study. *Pediatrics* 1992;89:1035-41.
- 71 WHO working group on infant nutrition. *An evaluation of infant growth*. Geneva: WHO, 1994.
- 72 Mata LJ, Urrutia JJ, Lechtig A. Infection and nutrition of children of a low socioeconomic rural community. *Am J Clin Nutr* 1971;24:249-59.
- 73 Mata LJ, Kromal RA, Urrutia JJ, Garcia B. Effect of infection on food intake and the nutritional state: perspectives as viewed from the village. *Am J Clin Nutr* 1977;30:1215-27.
- 74 Khin Maung U, Bolin TD, Pereira SP, et al. Absorption of carbohydrate from rice in Burmese village children and adults. *Am J Clin Nutr* 1990;52:342-7.
- 75 Khin Maung U, Pereira SP, Bolin TD, et al. Malabsorption of carbohydrate from rice and child growth: a longitudinal study with the breath-hydrogen test in Burmese village children. *Am J Clin Nutr* 1990;52:348-52.
- 76 Pereira SP, Khin Maung U, Bolin TD, et al. A pattern of breath hydrogen excretion suggesting small bowel bacterial overgrowth in Burmese village children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:32-8.
- 77 Allen LH. Nutritional influences on linear growth: a review. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:s75-89.
- 78 Beaton GH, Ghassemi H. Supplementary feeding programs for young children in developing countries. *Am J Clin Nutr* 1982;35:864-916.
- 79 Briend A. Evolution sur les concepts sur la malnutrition de l'enfant. In: *La malnutrition de l'enfant*. Brussels: Institut Danone, 1998;1:1-15.
- 80 Williams CD. Kwashiorkor: a nutritional disease of children associated with a maize diet. *Lancet* 1935;2:1151-2.
- 81 Tanner JM. Catch-up growth in man. *Br Med Bull* 1981;37:223-38.
- 82 Martorell R, Mendoza F, Castillo R. Poverty and stature in children. In: Waterlow JC. *Linear growth retardation in less developed countries*. New York: Raven Press; 1988;4:57-73.
- 83 Martorell R, Kettel Khan L, Schroeder DG. Reversibility of stunting: epidemiological findings in children from developing countries. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:s45-57.
- 84 Golden MHN. Is complete catch-up possible for stunted malnourished children? *Eur J Clin Nutr* 1994;48:s58-71.
- 85 Grantham-McGregor S, Powell CA, et al. Nutritional supplementation, psychosocial stimulation, and mental development of stunted children: the Jamaican Study. *Lancet* 1991;338:1-5.
- 86 Iron deficiency, anaemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987;79:981-95.

Aanvaard 22 september 1999.