



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Geboortegewicht en chronische ziekten

Resultaten van de EPIC-NL studie

Briefrapport 350020014/2010

S.W. van den Berg et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Geboortegewicht en chronische ziekten

Resultaten van de EPIC-NL-studie

Briefrapport 350020014/2010

S.W. van den Berg et al.

Geboortegewicht en chronische ziekten

Resultaten van de EPIC-NL-studie

S.W. van den Berg| F.J.B. van Duijnhoven| H.B. Bueno-de-Mesquita| J.M.A. Boer

Contact:

Dr. Ir. J.M.A. Boer

Centrum voor Voeding en Gezondheid

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

Jolanda.Boer@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in het kader van kennisvraag 5.4.17. 'Voeding en zwangerschap'

Het RIVM heeft onderzoek gedaan naar de samenhang tussen geboortegewicht en het optreden van chronische ziekten op latere leeftijd. Hieruit blijkt dat mensen in de laagste geboortegewichtscategorie een hoger risico op obesitas en diabetes hebben vergeleken met de referentiegroep met een 'normaal' geboortegewicht. Het risico op kanker is hoger voor mensen in de op één na laagste geboortegewichtscategorie. Mensen in de hoogste geboortegewichtscategorie hebben een verhoogd risico op overgewicht en (abdominaal) obesitas. Deze resultaten zijn gebaseerd op gegevens van ongeveer 18.000 Nederlandse mannen en vrouwen die deelnamen aan de EPIC-NL-studie.

Achtergrond

Er komen steeds meer aanwijzingen dat het ontstaan van ziekte al op heel jonge leeftijd, mogelijk al voor de geboorte, beïnvloed kan worden (1, 2). Een foetus wordt in de baarmoeder namelijk blootgesteld aan allerlei factoren. Hierbij valt te denken aan leefstijlfactoren zoals de voeding (hoeveelheid en samenstelling), rookgedrag en alcoholgebruik van zwangere vrouwen, maar ook fysieke kenmerken van de moeder zoals overgewicht en diabetes voor en tijdens de zwangerschap spelen een rol. Blootstelling aan dergelijke factoren beïnvloedt onder andere de groei van de foetus, de groei en ontwikkeling van organen en de gevoeligheid van weefsels voor hormonen. Hierdoor wordt uiteindelijk de gevoeligheid voor ziekten op latere leeftijd mede bepaald. Geboortegewicht wordt in onderzoek op dit gebied vaak gebruikt als indicator voor foetale groei.

Wat heeft het RIVM al eerder op dit gebied gedaan?

Dit onderzoek is onderdeel van kennisvraag 5.4.17 'Voeding en Zwangerschap'. In 2007 is het RIVM gestart met een literatuurstudie naar de effecten van de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap op het geboortegewicht van haar kind (3). Hieruit bleek dat sommige voedingsfactoren, zoals de inneming van foliumzuur en visvetzuren door zwangere vrouwen, het geboortegewicht mogelijk beïnvloeden. In vervolgonderzoek is binnen het PIAMA-geboortecohort nader onderzocht of de consumptie van vis, groenten en fruit en het gebruik van foliumzuursupplementen door de moeder tijdens de zwangerschap van invloed is op het geboortegewicht van het kind en de gewichtsontwikkeling tot 8-jarige leeftijd (4). In dit onderzoek hadden vrouwen die vis consumeerden tijdens de zwangerschap een lager risico op een baby met een ongunstig geboortegewicht (< 2500 gram of > 4000 gram) vergeleken met zwangere vrouwen die geen vis consumeerden. Daarnaast hadden kinderen van wie de moeder tijdens de zwangerschap vis of dagelijks groente consumeerde een lager risico op obesitas. Vervolgens is onderzoek gestart naar de mogelijke langetermijngevolgen van een laag of hoog geboortegewicht voor de gezondheid. Hiervoor zijn gegevens geanalyseerd van ongeveer 9.000 mannen en vrouwen afkomstig uit Maastricht en omgeving (CAREMA-studie). In dit onderzoek hadden de deelnemers met een geboortegewicht lager dan 2000 gram een verhoogd risico op coronaire hartziekten en kanker. De deelnemers met een geboortegewicht groter dan 3500 gram hadden een verhoogd risico op overgewicht en obesitas (5). In 2010 is geprobeerd om de resultaten uit de CAREMA-studie te bevestigen met gegevens uit de EPIC-NL-studie. Naast het feit dat dit een grotere studie is dan de CAREMA-studie, bevat deze studie gegevens over abdominaal obesitas en kwalitatief betere gegevens over het voorkomen van diabetes.

De EPIC-NL-studie

De EPIC-NL-studie bestaat uit twee individuele cohorten die tegelijkertijd zijn opgezet (1993-1997) en vervolgens in 2007 zijn samengevoegd. Het Prospect-cohort van het Universitair Medisch Centrum Utrecht omvat 17.357 vrouwen in de leeftijd 49-70 jaar en het MORGEN-cohort van het RIVM bestaat uit 22.654 mannen en vrouwen in de leeftijd 20-64 jaar (6). Van ongeveer 18.000 deelnemers is het geboortegewicht bekend. 45 procent van deze deelnemers rapporteerde hun geboortegewicht in grammen. De overige deelnemers wisten alleen aan te geven in welke van vier vooraf gedefinieerde categorieën hun geboortegewicht viel. Deze categorieën verschilden tussen het Prospect- en het MORGEN-cohort. Sommige deelnemers hadden zowel hun geboortegewicht in grammen ingevuld als ook een categorie aangekruist. Hieruit konden we afleiden hoe de verschillende gegevens over geboortegewicht het beste gecombineerd konden worden tot 4 categorieën (zie Tabel 1). In de analyses is gecorrigeerd voor de verschillen in de manier van navragen van het geboortegewicht tussen de twee cohorten. De risico's op de verschillende aandoeningen zijn weergegeven ten opzichte van de mensen in de derde categorie (referentiegroep). Zij worden in het onderzoek beschouwd als mensen met een 'normaal' geboortegewicht.

Tabel 1. Indeling van geboortegewicht in categorieën voor het Prospect-cohort en het MORGEN-cohort.

EPIC-NL*	Prospect-cohort		MORGEN-cohort	
Categorie	Categorie	Gram	Categorie	Gram
1	Extreem licht	≤ 2000	< 4 pond	≤ 2000
2	Licht	2001-2999	≈ 4-5 pond	2001-2750
3	Gemiddeld	3000-3999	≈ 6-7 pond	2751-3500
4	Zwaar	≥ 4000	≥ 7 pond	> 3500

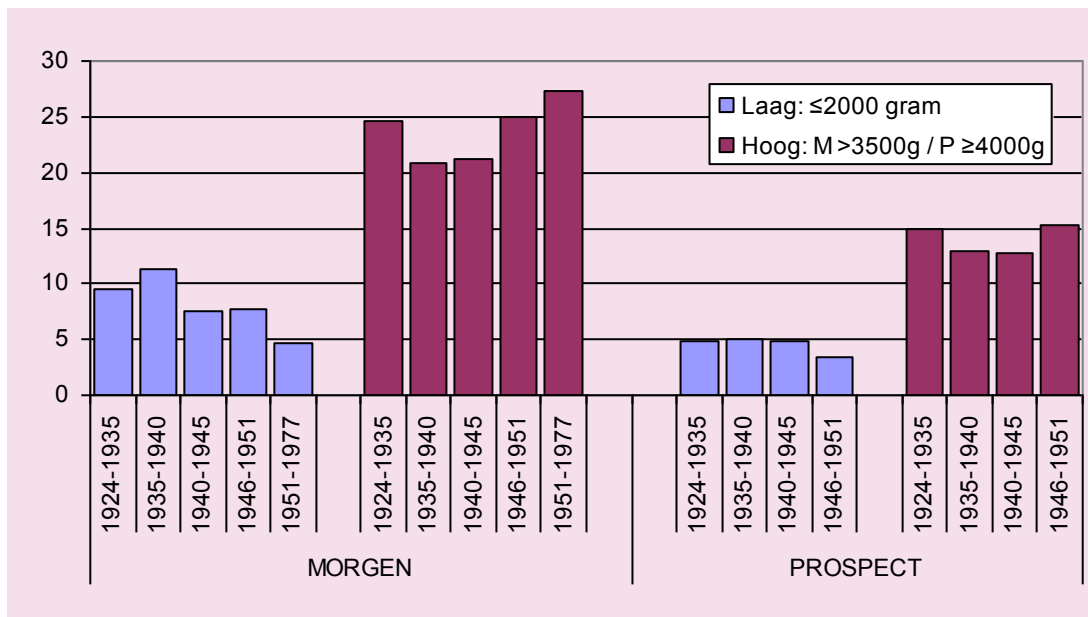
*gecombineerde geboortegewichtscategorie op basis van het Prospect-cohort en MORGEN-cohort

Het geboortegewicht

Bijna 5% van de Prospect-deelnemers en 6,4% van de MORGEN-deelnemers rapporteerden een laag geboortegewicht (categorie 1). Ruim 25% van de MORGEN-deelnemers en 14% van de PROSPECT-deelnemers gaf aan een hoog geboortegewicht te hebben (categorie 4). Binnen het MORGEN-cohort is te zien dat het percentage mensen met een laag geboortegewicht afneemt door de jaren heen. Het percentage met een hoog geboortegewicht neemt juist toe (Figuur 1). Ook het CBS rapporteert dergelijke trends voor recentere jaren.¹ De geboortejaren 1924-1935 wijken enigszins af van dit beeld. Dit kan zijn, omdat er maar heel weinig deelnemers in deze categorie zitten.

Binnen het PROSPECT-cohort is de trend in het percentage mensen met een laag of een hoog geboortegewicht in de loop van de tijd minder duidelijk te zien. Dit kan komen door de categorieën waarin het geboortegewicht is nagevraagd in het PROSPECT-cohort. Deze bestonden uit de categorieën extreem licht, licht, gemiddeld en zwaar, terwijl de categorieën in MORGEN ponden weergaven.

¹ <http://statline.cbs.nl/statweb/> Bevallings, lengte en gewicht bij geboorte en borstvoeding.



Figuur 1. Het percentage laag en hoog geboortegewicht naar geboorteperiode, voor het MORGEN-cohort en het PROSPECT-cohort afzonderlijk.

De relatie met overgewicht en (abdominaal) obesitas

Tussen 1993 en 1997 zijn het gewicht, de lengte en de middelomtrek van de deelnemers gemeten. Vervolgens is de body mass index (BMI) berekend ($\text{gewicht}/\text{lengte}^2$) en is bepaald welke deelnemers overgewicht ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$), obesitas ($> 30 \text{ kg/m}^2$) of abdominaal obesitas ($> 88 \text{ cm}$ voor vrouwen; $> 102 \text{ cm}$ voor mannen) hadden. Het risico op overgewicht en obesitas was zowel verhoogd voor personen met een laag geboortegewicht als voor personen met een hoog geboortegewicht (ook wel een u-vormig verband genoemd). De resultaten staan vermeld in Tabel 2. In het merendeel van de studies op dit gebied wordt geen verhoogd risico voor obesitas gevonden voor mensen met een laag geboortegewicht (7). Dit was ook het geval in het eerdere onderzoek in het CAREMA cohort (5). Een verklaring voor deze verschillen hebben we nog niet. Dat mensen met een hoog geboortegewicht een verhoogd risico op obesitas hebben is wel veelvuldig aangetoond (7), ook in het CAREMA-cohort. Er is weinig onderzoek gedaan naar de relatie tussen geboortegewicht en het risico op abdominaal obesitas. In de EPIC-NL-studie hadden mensen met een hoog geboortegewicht een verhoogd risico. Andere onderzoeken op dit gebied geven geen eenduidige resultaten (8-10).

De relatie met type-2-diabetes

Informatie over diabetes is verkregen uit verschillende bronnen en is geverifieerd bij de huisarts of apotheek van de deelnemers. In EPIC-NL was het risico op type-2-diabetes statistisch significant verhoogd voor mensen in de twee laagste geboortegewichtscategorieën. Twee meta-analyses waarin de resultaten van verschillende studies op dit gebied worden samengevoegd, geven dit ook aan (11, 12). Er was geen verhoogd diabetesrisico voor mensen met een hoog geboortegewicht, zoals in sommige andere studies is gesuggereerd (12). In eerder onderzoek in het CAREMA-cohort werd geen verband gevonden tussen geboortegewicht en diabetes. Dit kan mogelijk verklaard worden door de kleinere aantallen mensen met diabetes in CAREMA en doordat in die studie de diabetesgegevens niet waren geverifieerd bij de huisarts.

De relatie met coronaire hartziekten

Gegevens over coronaire hartziekten (CHD) zijn verkregen door koppelingen met de registratie van ziekenhuisontslagdiagnoses en de doodsoorzakenregistratie. In EPIC-NL is geen statistisch significante relatie tussen geboortegewicht en het risico voor CHD gevonden. Dit is in tegenspraak met onze eerdere resultaten in het CAREMA-cohort. Daar werd wel een statistisch significant hoger CHD-risico gevonden voor mensen in de laagste geboortegewichtscategorie. Ook een meta-analyse op dit gebied rapporteert een 10-20% lager CHD-risico per 1 kg toename in geboortegewicht (13). Het feit dat wij geen relatie vinden, kan mogelijk verklaard worden, doordat we het geboortegewicht hebben nagevraagd in plaats van deze uit geboortedossiers te halen. Onderzoek heeft aangetoond dat de relatie met ziekte in dat geval onderschat kan worden.

De relatie met kanker

Gegevens over kanker zijn verkregen door koppeling met de landelijke kankerregistratie. Mensen in de één na laagste geboortegewichtscategorie hadden een statistisch significant hoger risico op kanker dan mensen met een ‘normaal’ geboortegewicht. Voor mensen in de laagste geboortegewichtscategorie werd geen verschil in risico gevonden. In het CAREMA-cohort was ook het risico op kanker verhoogd voor personen in de één na laagste geboortegewichtscategorie, maar dit was niet statistisch significant. Het risico op kanker in het CAREMA-cohort was wel significant verhoogd voor personen in de laagste categorie. In het CAREMA-cohort zijn personen die te vroeg geboren zijn, uitgesloten van het onderzoek. Dit is echter niet in alle andere studies, waaronder EPIC-NL, gebeurd. Mogelijk is dit een verklaring voor de gevonden verschillen in kankerrisico voor mensen in de laagste geboortegewichtscategorie. De weinige andere studies die er zijn op dit gebied laten over het algemeen een hoger risico op kanker zien voor mensen met een hoog geboortegewicht (14-16). In de EPIC-NL-studie zijn de risico's voor personen met een hoog geboortegewicht iets verhoogd, maar deze zijn niet statistisch significant. De resultaten van de EPIC-NL-studie pleiten vooral voor meer onderzoek naar een laag geboortegewicht en het risico op kanker.

Tabel 2: De relatie tussen geboortegewicht en het risico op chronische ziekten (EPIC-NL-studie).

	Geboortegewichtscategorieën ¹			
	1 (5%)	2 (14%)	3 (62%)	4 (18%)
Overgewicht ²	1.21 (1.05-1.40)	0.91 (0.83-0.99)	1.00 (ref)	1.23 (1.13-1.34)³
Obesitas ²	1.39 (1.16-1.66)	1.00 (0.88-1.14)	1.00 (ref)	1.48 (1.32-1.65)
Abdominaal obesitas ²	1.03 (0.88-1.20)	0.94 (0.84-1.04)	1.00 (ref)	1.29 (1.17-1.42)
Type-2-Diabetes ⁴	1.64 (1.20-2.25)	1.48 (1.16-1.88)	1.00 (ref)	0.83 (0.64-1.07)
Coronaire hartziekten ⁵	1.13 (0.84-1.51)	1.15 (0.93-1.41)	1.00 (ref)	0.96 (0.79-1.17)
Kanker ⁶	0.96 (0.74-1.24)	1.19 (1.02-1.40)	1.00 (ref)	1.06 (0.91-1.23)

¹ Zie Tabel 1 voor indeling geboortegewichtscategorieën.

Alle modellen zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, cohort, opleiding en roken.

² Ook gecorrigeerd voor lichamelijke activiteit en inname van energie.

³ Effect verdwijnt na correctie voor middelomtrek.

⁴ Ook gecorrigeerd voor lichamelijke activiteit, vader of moeder met diabetes, BMI, middelomtrek, inname van energie, vezel, verzadigd vet en alcohol.

⁵ Ook gecorrigeerd voor alcohol.

⁶ Ook gecorrigeerd voor BMI, lengte, middelomtrek, lichamelijke activiteit, totaal energie, totaal vet, alcohol, fruit, groente, vlees en vis.

Rood: verhoogd risico op aandoening in desbetreffende geboortegewichtscategorie.

Groen: verlaagd risico op aandoening in desbetreffende geboortegewichtscategorie.

De betekenis van deze resultaten

De resultaten uit de EPIC-NL-studie laten zien dat zowel een lager als een hoger geboortegewicht ten opzichte van een ‘normaal’ geboortegewicht geassocieerd is met ziekterisico's op latere leeftijd. Een lager geboortegewicht is vooral geassocieerd met een verhoogd risico op diabetes en obesitas. Het risico voor kanker is mogelijk ook verhoogd voor personen met een lager geboortegewicht. Een verhoogd risico voor obesitas voor mensen met een laag geboortegewicht wordt in het merendeel van de andere studies op dit gebied niet gevonden. Deze resultaten moeten dus voorzichtig geïnterpreteerd worden. Een hoger geboortegewicht lijkt vooral samen te hangen met een verhoogd risico op (abdominaal) obesitas. In onze studie lijkt dit zich echter niet te vertalen naar een hoger risico voor coronaire hartziekten en diabetes. De gevonden associaties zijn onafhankelijk van de belangrijkste risicofactoren voor deze ziekten. Dit maakt het aannemelijk dat prenatale factoren de gevoeligheid voor ziekten op latere leeftijd beïnvloeden. Het is duidelijk dat geboortegewicht op zichzelf niet verantwoordelijk is voor de verhoogde risico's. Verschillende factoren kunnen de groei van een baby in de baarmoeder en daarmee de ziekterisico's beïnvloeden. Voorbeelden zijn voeding, rookgedrag en alcoholgebruik van zwangere vrouwen. Het uiteindelijke geboortegewicht is een gevolg van het effect van dergelijke factoren op de foetale groei.

Preventie

De grenzen van een optimaal geboortegewicht, vanuit het oogpunt van chronischeziektepreventie, zijn nog niet precies te definiëren. De literatuur geeft in ieder geval aan dat het belangrijk is een geboortegewicht lager dan 2500 gram en een geboortegewicht hoger dan 4000 gram te voorkómen. Het stimuleren van een gezonde voeding en leefstijl van de moeder voor de conceptie en tijdens de zwangerschap is een van de manieren om dit te doen. Naast de voeding van de moeder zijn ook andere factoren, zoals overgewicht, diabetes, alcoholgebruik en rookgedrag van de aanstaande moeder van invloed op het geboortegewicht. Aangezien het niet wenselijk is om gewicht te verliezen tijdens de zwangerschap, zouden preventieprogramma's met als doel een gezond gewicht te bereiken of te behouden zich al moeten richten op vrouwen die zwanger willen worden. Op welke factoren preventiemaatregelen het beste ingezet kunnen worden, hangt af van de gezondheidswinst die men verwacht te behalen met deze maatregelen.

Te behalen gezondheidswinst

Hoe groot de te behalen gezondheidswinst voor het kind is door te interveniëren op blootstellingen bij de moeder is op dit moment onbekend. Dit hangt af van verschillende aspecten, zoals 1) de mate van vóórkomen van een laag en een hoog geboortegewicht; 2) de beïnvloedbaarheid van de determinant, 3) de grootte van de geassocieerde ziekterisico's, en 4) het vóórkomen van deze ziekten in de populatie.

Vandaag de dag komt een laag geboortegewicht steeds minder vaak voor, terwijl de frequentie van een hoog geboortegewicht toeneemt (17). Zo heeft ongeveer 20% van het aantal kinderen uit het PIAMA-cohort een hoog geboortegewicht (> 4000 gram) en slechts 1,3% een laag geboortegewicht (< 2500 gram; exclusief premature kinderen). Deze getallen komen overeen met gegevens van het CBS. Het nog verder terugdringen van een laag geboortegewicht is dus wellicht vanuit volksgezondheidsoogpunt minder zinvol. Aangezien het risico op diabetes, coronaire hartziekten en mogelijk ook kanker aanzienlijk verhoogd is voor kinderen met een laag geboortegewicht is preventie van een laag geboortegewicht vanuit klinisch oogpunt echter wel wenselijk. Aangezien één op de vijf kinderen een hoog geboortegewicht heeft, lijkt het terugdringen hiervan meer gezondheidswinst op bevolkingsniveau te kunnen opleveren. Op basis van onze resultaten zou vooral het aantal personen met overgewicht en obesitas hierdoor afnemen. Obesitas is een bekende risicofactor voor diabetes, coronaire hartziekten en kanker. In hoeverre preventie van een hoog geboortegewicht ook zal leiden tot een afname in deze chronische ziekten is moeilijk te zeggen. Voor diabetes en coronaire hartziekten wordt tot nu toe namelijk geen verhoogd risico in de literatuur gerapporteerd voor mensen met een hoog geboortegewicht. Voor kanker is dit wel het geval.

De te behalen winst met gezonde voeding is mogelijk beperkt in de westerse wereld als het gaat om geboortegewicht. Vanuit de literatuurstudie die eerder is uitgevoerd in het kader van deze kennisvraag

blijkt dat met voeding gewichtsveranderingen van 50-200 gram behaald kunnen worden. Dit zal zich vertalen in kleine verschuivingen in ziekterisico's. Er is mogelijk meer gezondheidswinst te behalen wanneer preventieve maatregelen zich richten op het voorkómen van obesitas en diabetes tijdens de zwangerschap. Steeds meer zwangere vrouwen hebben obesitas en/of diabetes (18). Deze vrouwen hebben vaker een baby met een hoog geboortegewicht.

Vervolgonderzoek zou zich kunnen richten op het berekenen van de gezondheidswinst voor het kind die te behalen is wanneer geïntervenieerd wordt bij de moeder. Deze gegevens kunnen gebruikt worden om te bepalen op welke vroege factoren kwantitatief onderbouwde, effectieve interventies gericht kunnen worden ter preventie van chronische ziekten.

Referenties

1. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61-73.
2. Wells JC, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc*. 2007;66(3):423-34.
3. Boer J, van Bakel A, Hoogervorst E, Luijten M, de Vries A. Effects of maternal diet during pregnancy on birth weight of the infant. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), RIVM report 35002009. 2009.
4. van den Berg S, Scholtens S, Wijga A, Boer J. Oplegnotitie bij conceptartikel: Associations between maternal diet during pregnancy, birth weight and overweight at 8 years of age, the PIAMA birth cohort study. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), RIVM brief report 35002006. 2009.
5. Tijhuis M, van den Berg S, van Muilwijk E, Boer J. Onderzoek naar de relatie tussen geboortegewicht en chronische ziekten in het Maastricht cohort. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), RIVM brief report 350020011. 2009.
6. Beulens JW, Monninkhof EM, Verschuren WM, Schouw YT, Smit J, Ocke MC, et al. Cohort Profile: The EPIC-NL study. *Int J Epidemiol*. 2010;39(5):1170-8.
7. Harder T, Schellong K, Stupin J, Dudenhausen JW, Plagemann A. Where is the evidence that low birthweight leads to obesity? *Lancet*. 2007;369(9576):1859.
8. Tian JY, Cheng Q, Song XM, Li G, Jiang GX, Gu YY, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes, abdominal obesity and hypertension among Chinese adults. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(4):601-7.
9. Kuh D, Hardy R, Chaturvedi N, Wadsworth ME. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(1):40-7.
10. McCarthy A, Hughes R, Tilling K, Davies D, Smith GD, Ben-Shlomo Y. Birth weight; postnatal, infant, and childhood growth; and obesity in young adulthood: evidence from the Barry Caerphilly Growth Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(4):907-13.
11. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*. 2008;300(24):2886-97.
12. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2007;165(8):849-57.
13. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Rich-Edwards J, Smith GD, et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1244-50.
14. Andersson SW, Bengtsson C, Hallberg L, Lapidus L, Niklasson A, Wallgren A, et al. Cancer risk in Swedish women: the relation to size at birth. *Br J Cancer*. 2001;84(9):1193-8.
15. McCormack VA, dos Santos Silva I, Koupil I, Leon DA, Lithell HO. Birth characteristics and adult cancer incidence: Swedish cohort of over 11,000 men and women. *Int J Cancer*. 2005;115(4):611-7.
16. Ahlgren M, Wohlfahrt J, Olsen LW, Sorensen TI, Melbye M. Birth weight and risk of cancer. *Cancer*. 2007;110(2):412-9.
17. Hadfield RM, Lain SJ, Simpson JM, Ford JB, Raynes-Greenow CH, Morris JM, et al. Are babies getting bigger? An analysis of birthweight trends in New South Wales, 1990-2005. *Med J Aust*. 2009;190(6):312-5.
18. Herring SJ, Oken E. Obesity and diabetes in mothers and their children: Can we stop the intergenerational cycle? *Curr Diab Rep*. 2010.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl