



**Briefrapport 350020011/2009**

M.J. Tijhuis | S.W. van den Berg | E. van Mulwijk | J.M.A. Boer

# Onderzoek naar de relatie tussen geboortegewicht en chronische ziekten in het Maastricht cohort

RIVM Briefrapport 350020011/2009

## **Onderzoek naar de relatie tussen geboortegewicht en chronische ziekten in het Maastricht cohort**

*Vertrouwelijk totdat artikelen gepubliceerd zijn*

M.J. Tijhuis  
S.W. van den Berg  
E. van Muilwijk  
H.B. Bueno-de-Mesquita  
J.M.A. Boer

Contact:  
J.M.A. Boer  
Centrum voor Voeding en Gezondheid  
jolanda.boer@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in het kader van Kennisvraagnummer 5.4.17

© RIVM 2009

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

## Inhoud

<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>5</b>
1.1	Inleiding op het briefrapport	5
1.2	Eerder onderzoek in het kader van de kennisvraag	5
<b>2</b>	<b>Toelichting op het verrichte onderzoek</b>	<b>7</b>
2.1	Inleiding	7
2.2	Methoden	8
2.3	Resultaten	11
2.4	Discussie	13
2.5	Conclusie	15
<b>3</b>	<b>Beleidsrelevantie</b>	<b>16</b>
	<b>Referenties</b>	<b>18</b>
	<b>Bijlage 1: conceptartikel geboortegewicht en kanker</b>	<b>21</b>
	<b>Bijlage 2: conceptartikel geboortegewicht en coronaire hartziekten</b>	<b>37</b>
	<b>Bijlage 3: geboortegewicht en gewicht</b>	<b>55</b>
	<b>Bijlage 4: geboortegewicht en bloeddruk</b>	<b>56</b>
	<b>Bijlage 5: geboortegewicht en cholesterol</b>	<b>57</b>
	<b>Bijlage 6: geboortegewicht en diabetes</b>	<b>58</b>



# 1 Inleiding

## 1.1 Inleiding op het briefrapport

Dit briefrapport is onderdeel van kennisvraag 5.4.17 'Voeding en Zwangerschap'. Eerder onderzoek in dit kader heeft laten zien dat de voeding, die de foetus in de baarmoeder krijgt, van invloed kan zijn op het geboortegewicht van het kind (zie 1.2). Er zijn vanuit de literatuur aanwijzingen dat een te laag of te hoog geboortegewicht van invloed is op het risico op chronische ziekten in het latere leven. Hierover is echter nog onvoldoende bekend.

In dit briefrapport stellen we ons daarom de vraag: wat is de relatie tussen geboortegewicht, zowel laag als hoog, en gezondheidseffecten op de langere termijn in een onderzoekspopulatie uit Nederland? Door middel van prospectief epidemiologisch onderzoek worden de volgende gezondheidseffecten onderzocht: kanker, coronaire hartziekten, overgewicht/obesitas, (hoge) bloeddruk, (ongunstig) cholesterolgehalte en diabetes. Ook cerebrovasculaire aandoeningen zouden relevant zijn in dit kader. Deze zijn echter hier niet onderzocht omdat ze te weinig voorkwamen om er gefundeerde uitspraken over te doen. Onderzoek in Nederland op dit terrein betrof tot nu toe kleine aantallen of was speciaal gericht op de effecten van een laag geboortegewicht (bijvoorbeeld het hongerwintercohort). Een grotere studie onder de algemene Nederlandse bevolking, naar zowel laag als hoog geboortegewicht, voegt dus nieuwe informatie toe.

In 1.2 vatten we het onderzoek, dat in voorgaande jaren in het kader van de kennisvraag heeft plaatsgevonden, kort samen. In Hoofdstuk 2 lichten we het huidige onderzoek geïntegreerd toe, in de wetenschappelijke structuur van een inleiding, methoden, resultaten en discussie. In Hoofdstuk 3 maken we een vertaalslag naar beleid: kan de preventie van chronische ziekten al in de prenatale fase beginnen? De resultaten van het daadwerkelijke onderzoek, vervat in 2 conceptartikelen en 4 tabellen, zijn opgenomen als bijlagen.

## 1.2 Eerder onderzoek in het kader van de kennisvraag

In 2007 is door het RIVM een literatuurstudie uitgevoerd naar de effecten van de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap op het geboortegewicht van het kind (RIVM rapport 350020009/2009).<sup>1</sup> Het rapport laat zien dat sommige voedingsfactoren, zoals foliumzuur en visvetzuren, het geboortegewicht mogelijk beïnvloeden.

In het vervolgonderzoek in 2008 is in het PIAMA geboortecohort nader onderzocht of consumptie van vis, groenten en fruit en het gebruik van foliumzuursupplementen door de moeder tijdens de zwangerschap van invloed is op het geboortegewicht en de gewichtsonwikkeling van het kind tot 8-jarige leeftijd (RIVM briefrapport 350020006/2009).<sup>2</sup> Uit dit onderzoek bleek dat vergeleken met zwangere vrouwen die geen vis consumeerden, moeders die vis consumeerden tijdens de zwangerschap een

lager risico leken te hebben op een baby met een geboortegewicht <2500 gram of >4000 gram. Er werd geen verband gevonden tussen de consumptie van vis door de moeder tijdens de zwangerschap en de verdere gewichtsontwikkeling van het kind tot 8 jarige leeftijd.

## 2 Toelichting op het verrichte onderzoek

### 2.1 Inleiding

De inleiding van de conceptartikelen bestaat uit een beschrijving van de achterliggende hypothesen voor het onderzoek, de bevindingen die op dit gebied al door anderen zijn gerapporteerd en de specifieke vraagstellingen voor het huidige onderzoek, op het gebied van kanker en coronaire hartziekten. Deze informatie en relevante informatie uit de wetenschappelijke literatuur over de invloed van geboortegewicht op overgewicht, diabetes mellitus type 2, bloeddruk en cholesterolgehalte wordt hieronder kort beschreven

De relaties tussen geboortegewicht en chronische ziekten worden veelal als lineaire of u-vormige verbanden beschreven. Bij een lineair verband geldt over het gehele onderzochte spectrum van geboortegewichten dezelfde mate van risicoverandering per kg toename in geboortegewicht. Een u-vormig verband geeft aan dat er zowel voor de lage als de hoge geboortegewichten een hoger risico wordt gevonden ten opzichte van de gewichten daar tussenin. Om een totaal-schatting te maken van de sterkte van de relatie voegen onderzoekers soms de gegevens uit meerdere studies samen, in een zogenaamde meta-analyse. Op een rijtje gezet zijn de bevindingen uit de wetenschappelijke literatuur:

- Kanker: Het Wereld Kanker Onderzoek Fonds (WCRF) heeft na het samenvoegen van de tot dan beschikbare onderzoeken in 2007 geconcludeerd dat een hoger geboortegewicht een “waarschijnlijk verhoogd” risico geeft op premenopausale borstkanker.<sup>3</sup> Voor andere kankersoorten is er meer onduidelijkheid, maar de onderzoeken laten over het algemeen de trend zien dat een hoger geboortegewicht gepaard gaat met een hoger kankerrisico (een positief verband).
- Coronaire hartziekten: De studies naar geboortegewicht en coronaire hartziekten zijn door Huxley et al. samengebracht in een meta-analyse. De resultaten geven per kg extra geboortegewicht met 10-20% verminderd risico op coronaire hartziekte (een invers lineair verband).<sup>4</sup> Het is nog onduidelijk via welke mechanismen het verband met coronaire hartziekten verloopt. Mogelijk spelen overgewicht, hoge bloeddruk, verstoord vetmetabolisme of diabetes mellitus type 2 een rol.
- Overgewicht/obesitas: Er lijkt geen invloed te zijn van een laag geboortegewicht. Een hoog geboortegewicht lijkt een hoger risico op overgewicht te geven.<sup>5</sup>
- Bloeddruk: Een meta-analyse laat een invers verband zien tussen geboortegewicht en hoge systolische bloeddruk, met een hoog risico bij een laag geboortegewicht en een afnemend risico naarmate het geboortegewicht toeneemt. Dit verband verschilt echter voor mannen en vrouwen.<sup>6</sup> Bij vrouwen lijkt het risico op een hoge systolische bloeddruk bij een geboortegewicht van meer dan 4 kg weer toe te nemen (u-vormig verband), terwijl dit bij mannen niet het geval is (lineair verband).
- Cholesterolgehalte: Uit een meta-analyse wordt geconcludeerd dat er voornamelijk inverse verbanden worden gevonden tussen geboortegewicht en



ongunstig cholesterolgehalte. De sterkte van de verbanden is echter niet groot genoeg om een relevante invloed te hebben op het optreden van hart- en vaatziekten.

- Diabetes type 2: Relatief kort na elkaar zijn 2 meta-analyses gepubliceerd waarin de beschikbare gegevens rondom geboortegewicht en diabetes mellitus type 2 gecombineerd zijn.<sup>7 8</sup>. Beide rapporteren een hoger risico op diabetes bij een laag geboortegewicht, maar geven een ander beeld over de invloed van hogere geboortegewichten: volgens de ene studie gaat het risico op diabetes weer omhoog<sup>7</sup>, terwijl dit volgens de andere studie niet het geval is.<sup>8</sup>

Concluderend: Hoewel er geen zekerheid is over de oorzaken, geeft de beschikbare literatuur aanwijzingen dat de omstandigheden tijdens het verblijf in de baarmoeder van invloed zijn op het optreden van ziekte op latere leeftijd.

In een Nederlandse studiepoppulatie zijn de volgende vragen onderzocht:

- Kan het in de literatuur gerapporteerde positieve verband tussen geboortegewicht en het risico op kanker in een Nederlandse studie bevestigd worden?
- Kan het in de literatuur gerapporteerde inverse verband tussen geboortegewicht en het risico op coronaire hartziekte in een Nederlandse studie bevestigd worden?
- Is er een verband tussen geboortegewicht en de risicofactoren voor coronaire hartziekten en/of kanker (overgewicht, hoge bloeddruk, hoog cholesterolgehalte of diabetes)?

## 2.2 Methoden

In het methoden-gedeelte van de artikelen wordt een aantal zaken toegelicht, die belangrijk zijn voor de uitvoering van het onderzoek en later voor de interpretatie van de bevindingen: de achtergrond van de onderzoekspopulatie, de manier waarop geboortegewicht en andere relevante variabelen gemeten zijn en de manier waarop de statistische analyses zijn uitgevoerd. Deze toelichting geldt ook voor de in de tabellen beschreven resultaten, en wordt daar waar nodig aangevuld.

### *Onderzoeksopzet*

Het betreft hier een prospectief epidemiologisch onderzoek. Dit betekent dat leefstijlfactoren in een groep mensen zijn gemeten en dat vervolgens op een later moment in de tijd is bepaald bij wie ziekte is opgetreden. De prospectieve onderzoeksopzet is de krachtigste onderzoeksopzet in observationeel onderzoek.

### *Basismeting*

Het onderzoek is uitgevoerd onder de Maastrichtse deelnemers (n=21.148) aan het Peilstationsproject en het MORGEN-project van het RIVM. Deze projecten liepen tussen 1987 en 1997. Elk jaar is een nieuwe steekproef getrokken van mensen tussen de 20 en 59 jaar. Deze mensen hebben een lijst met vragen over algemene kenmerken en gezondheid ingevuld. Zo konden deelnemers bijvoorbeeld aangeven of ze diabetes hadden. Verder is bij hen bloed afgenomen waarin (totaal en HDL-) cholesterol werd gemeten en is bij hen de (systolische en diastolische) bloeddruk, lengte en gewicht gemeten. Het gewicht en de lengte zijn gecombineerd tot de BMI (kg/m<sup>2</sup>).

*Vervolgmeting: vragenlijst*

In 1998 is een vervolgvragenlijst ingevuld door ruim 15.000 deelnemers. Hierin is onder andere het geboortegewicht van de deelnemers nagevraagd. Het geboortegewicht kon ingevuld worden in grammen of in categorieën, te weten '< 4 pond', '4-5 pond', '6-7 pond', '>7 pond' of 'weet niet'. Ongeveer 9000 deelnemers hebben deze informatie ingevuld. Bijna 3000 van hen hebben hun exacte geboortegewicht gerapporteerd. Om de gegevens van de hele groep op eenzelfde wijze te kunnen gebruiken, zijn de exacte gegevens en de categorie-gegevens gecombineerd tot 4 categorieën: gewichten onder de 2000 gram, gewichten tussen de 2500 en 2750 gram (dit bevat de categorie 4-5 pond), gewichten tussen de 2750 en 3500 gram (dit bevat de categorie 6-7 pond) en gewichten boven de 3500 gram. In de vragenlijst zijn ook het huidige gewicht, de huidige lengte, de diabetes-status en het medicijngebruik van de deelnemers nagevraagd.

*Vervolgmeting: koppeling met registratiesystemen*

De informatie over het optreden van *kanker* is verkregen via koppeling met de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). De NKR registreert de gegevens van alle patiënten met kanker die in een ziekenhuis zijn opgenomen of waarvan de ziekte door middel van weefselonderzoek is vastgesteld (ruim 95 procent van alle gevallen van kanker in Nederland).

De informatie over het optreden van coronaire hartziekten is verkregen via koppeling met de doodsoorzakenstatistiek van het Centraal Bureau voor de Statistiek en met het Cardiologisch Informatie Systeem (CIS) van de afdeling Cardiologie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht, een registratie waarin alle ziekenhuisopnamen, onderzoeken, polikliniekbezoeken en behandelingen van de afdeling staan. De diagnose van coronaire hartziekte werd hier uit overgenomen. Met de toevoeging van deze informatie heeft de studie voor deze deelvraag een nieuwe naam gekregen: CAREMA, d.w.z. "Cardiovascular Registry Maastricht". In dit onderzoek zijn *coronaire hartziekten* gedefinieerd als incident acuut myocard infarct (hartinfarct), instabiele angina pectoris (pijn op de borst), CABG (coronary artery bypass grafting oftewel een coronaire bypass operatie) of PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty oftewel dotteren), zowel fataal als niet-fataal. Het voordeel van het CIS is dat deze registratie het aantal ziektegevallen beter weergeeft dan wanneer alleen naar ontslagdiagnoses en sterftecijfers wordt gekeken zoals normaliter vaak gedaan wordt.<sup>9</sup>

Tot en met december 2003 zijn de gegevens over eventuele ziekte en sterfte per deelnemer compleet. Wat betreft het eindpunt kanker ontbreken de gegevens over 1987 en 1988, omdat het NKR pas vanaf 1989 registreert. Dit zal neerkomen op ongeveer 5 gemiste gevallen, waardoor de resultaten mogelijk iets, maar niet significant, zullen veranderen.

*Gebruikte eindpunten*

Het cholesterolgehalte en de bloeddruk zijn gemeten ten tijde van de basismeting (1987-1997). Ook BMI, en daarmee de indeling in overgewicht en obesitas, is bepaald ten tijde van de basismeting. Voor het optreden van diabetes is gebruik gemaakt van de gegevens uit 1998. Voor coronaire hartziekten en kanker is gebruik gemaakt van de gegevens verkregen uit registratie-systemen (waarbij voor deze onderzoekspopulatie gegevens t/m 2003 beschikbaar zijn).

### *Uitsluitingen*

Een aantal deelnemers aan de studie is uitgesloten van een bepaalde analyse als benodigde informatie ontbrak of als inclusie mogelijke vertekening van de resultaten zou kunnen opleveren.

Ongeveer 400 deelnemers rapporteerden dat ze vóór 36 weken zwangerschap, dus niet volledig voldragen, geboren zijn. Zij werden uitgesloten van verdere analyse, omdat bij hen een lager geboortegewicht mogelijk toe te schrijven is aan een korter verblijf in de baarmoeder en niet aan verstoorde foetale groei.

Van een aantal deelnemers ontbrak de informatie over bloeddruk (2), cholesterolgehalte (106) en diabetes (113). Deze deelnemers zijn niet meegenomen in het onderzoek naar coronaire hartziekten.

Deelnemers met coronaire hartziekte (145) of kanker (131) ten tijde van instroom in de studie werden uitgesloten. Dit is gedaan omdat de gegevens van deze personen een vertekening van de resultaten zouden kunnen opleveren; het is juist de kracht van prospectief onderzoek dat eerst de (postnatale) risicofactoren gemeten worden en daarna pas het optreden van ziekte, zodat naar oorzaak-gevolg relaties gekeken kan worden.

Er is dus gekeken naar nieuw gediagnosticeerde (incidente) ziekte.

Uiteindelijk waren er ongeveer 8600 deelnemers beschikbaar voor het onderzoek naar overgewicht, cholesterolgehalte, bloeddruk en diabetes; ongeveer 8500 voor het onderzoek naar coronaire hartziekte en ongeveer 7600 voor het onderzoek naar kanker.

### *Statistische analyses*

Tijdens de volgperiode, dat wil zeggen tussen hun deelname aan het peilstationsproject of het MORGEN project en 2003, kregen 279 mensen een vorm van coronaire hartziekte en kregen 347 mensen kanker. Ten tijde van de basismeting hadden 3107 mensen overgewicht, 636 mensen obesitas en 226 mensen rapporteerden diabetes in de vervolgvragenlijst uit 1998.

Verschillen in het optreden van kanker en coronaire hartziekte tussen groepen mensen met verschillende geboortegewichten zijn bepaald met behulp van een zogenaamde hazard ratio. Deze geeft het risico op kanker of coronaire hartziekte weer voor de groepen mensen in de lagere en hogere geboortegewicht-categorieën ten opzichte van de categorie 2750-3500 gram. Deze categorie is als referentiecategorie gekozen, omdat dit de meest voorkomende geboortegewichten omvat. Er is ook onderzocht of een deel van de relatie met ziekte aan andere variabelen toegeschreven moet worden dan aan geboortegewicht. De relevante variabelen zijn hiervoor ook in het statistische model opgenomen.

Wat betreft cholesterol en bloeddruk zijn steeds de gemiddelde waarden binnen de geboortegewichtscategorieën met elkaar vergeleken om te zien of een van de categorieën afweek van de anderen. In het geval van overgewicht/obesitas en diabetes is per categorie de kans op het krijgen van overgewicht/obesitas en diabetes ten opzichte van de referentie-categorie weergegeven.

## 2.3 Resultaten

### *Geboortegewicht*

Ruim 5% van de deelnemers rapporteerde een geboortegewicht onder de 2000 gram en ruim 20% rapporteerde een geboortegewicht boven de 3500 gram. Het percentage mensen met een laag geboortegewicht lijkt door de jaren heen af te nemen en het percentage met een hoog geboortegewicht toe te nemen (zie tabel 1 in bijlage 1). In percentages uitgedrukt: van de deelnemers die tussen 1928 en 1937 geboren zijn had 10% een laag geboortegewicht en van de deelnemers die tussen 1968 en 1976 geboren zijn had 4% een laag geboortegewicht. Het percentage deelnemers met een hoog geboortegewicht ging in die tijd van 16% naar 30%.

### *De relaties tussen geboortegewicht en aandoeningen samengevat*

De relaties tussen zelf-gerapporteerd geboortegewicht en de gezondheidsparameters kanker, coronaire hartziekten, overgewicht/obesitas, bloeddruk, cholesterolgehalte en diabetes mellitus type 2 zijn onderzocht. Het resultaat hiervan staat samengevat in tabel A. Een verdere uitwerking van deze resultaten volgt in de verdere tekst. Samengevat kunnen we zeggen dat in de huidige studie een *laag* geboortegewicht het risico op coronaire hartziekten en kanker verhoogt en dat een *hoog* geboortegewicht het risico op overgewicht en obesitas verhoogt. Er waren geen verschillen tussen de geboortegewicht-categorieën in bloeddruk, cholesterolgehalte of het vóórkomen van diabetes.

*Tabel A: Schematische weergave van de relatie tussen geboortegewicht het risico op chronische ziekte*

Uitkomstmaat	Categorieën van geboortegewicht (grammen)				Locatie in briefrapport
	<2000 'laag'	2000-2750	2750-3500	>3500 'hoog'	
Kanker	+	0	ref	0	Bijlage 1 (artikel)
Coronaire hartziekten	+*	0	ref	0	Bijlage 2 (artikel)
Overgewicht	-*	-	ref	+	Bijlage 3 (tabel)
Obesitas	0	0	ref	+	Bijlage 3 (tabel)
Bloeddruk <sup>^</sup>	0	0	0	0	Bijlage 4 (tabel)
Cholesterolgehalte <sup>^</sup>	0	0	0	0	Bijlage 5 (tabel)
Type 2 Diabetes	0	0	ref	0	Bijlage 6 (tabel)

Ref: referentiegroep

+: hoger risico op de uitkomstmaat dan de referentiegroep

-: lager risico op de uitkomstmaat dan de referentiegroep

0: geen verschil met de referentiegroep

\*: net niet statistisch significant

<sup>^</sup>: geen vergelijking ten opzichte van een referentiegroep, maar vergelijking van groepsgemiddelden

### *Uitwerking van de bevindingen*

De conceptartikelen, waarin de relaties tussen geboortegewicht en enerzijds kanker en anderzijds coronaire hartziekte zijn uitgewerkt, zijn opgenomen als respectievelijk bijlage 1 en 2.

In beide conceptartikelen zijn tabellen opgenomen die de algemene kenmerken en gezondheidsparameters per geboortegewicht-categorie weergeven (tabel 2 in bijlage 1 en tabel 1 in bijlage 2). Dit zijn ruwe verdelingen, wat betekent dat sommige van de verschillen die te zien zijn verklaard zouden kunnen worden door verschillen in andere kenmerken. Zo zijn er bijvoorbeeld meer mannen in de hoogste geboortegewicht-categorie en meer personen met een hoge bloeddruk of een hoog cholesterolgehalte. Dit zou kunnen komen omdat mannen een hogere kans op een hoge bloeddruk of een hoog cholesterolgehalte hebben dan vrouwen. De beste schatting van de aard en de sterkte van de relaties kan gemaakt worden door de relevante factoren mee te nemen in een statistisch model, in andere woorden: door te corrigeren voor relevante factoren.

Het risico op *kanker* is significant hoger (51%) bij een laag geboortegewicht (<2000 gram) ten opzichte van de referentiecategorie met een “normaal” geboortegewicht (2750-3500 gram), in een model waarin leeftijd, geslacht en onderliggende studie (Peilstation of MORGEN) zijn meegenomen (Bijlage 1, tabel 3). Dit verandert nauwelijks als ook bekende risicofactoren voor kanker, namelijk BMI, sociaal economische status, rookgedrag, lengte, hormonale factoren, fruitconsumptie, groenteconsumptie, vleesconsumptie en vetconsumptie, worden meegenomen (het risico is dan 55% hoger).

Het risico op *coronaire hartziekte* is ook significant hoger (51%) bij een laag geboortegewicht (<2000 gram) ten opzichte van de referentiecategorie met een “normaal” geboortegewicht (2750-3500 gram), in een model waarin leeftijd, geslacht, onderliggende studie (Peilstation of MORGEN) en sociaal economische status worden meegenomen (Bijlage 2, tabel 2). Als aan het model ook andere risicofactoren voor het krijgen van coronaire hartziekte (BMI, systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk, gebruik van bloeddrukverlagende middelen, totaal cholesterolgehalte, HDL-cholesterolgehalte, gebruik van cholesterolverlagende middelen en diabetes) worden opgenomen, veranderen de resultaten enigszins: het verhoogde risico bij een laag geboortegewicht neemt iets af (tot 43%) en is dan net niet meer statistisch significant.

In bijlage 3 is te zien dat een hoog geboortegewicht samengaat met een groter risico op *overgewicht*, en met name obesitas, op volwassen leeftijd. Zo is bijv. de kans om obesitas te ontwikkelen 80% hoger bij een hoog geboortegewicht (categorie >3500 gram) ten opzichte van een “normaal” geboortegewicht (categorie 2750-3500 gram). Bij deze inschatting is geprobeerd rekening te houden met factoren die ook een deel van het risico op overgewicht zouden kunnen verklaren: leeftijd, geslacht, onderliggende studie (Peilstation of MORGEN), sociaal-economische status, rookgedrag, lengte, groente- en fruitconsumptie, vetconsumptie, lichamelijke inspanning tijdens het werk en lichamelijke inspanning in de vrije tijd (model 3). Het risico op overgewicht lijkt (ongeveer 20%) verlaagd te zijn bij een geboortegewicht onder 2750 gram. Voor de laagste gewichtscategorie is dit net niet statistisch significant. Dit wordt niet gevonden voor het risico op obesitas.

In bijlagen 4 en 5 zijn respectievelijk *bloeddruk* en *cholesterolgehalte* beschreven in relatie tot geboortegewicht, rekening houdend met leeftijd, geslacht, onderliggende studie (Peilstation of MORGEN), sociaal-economische status en rookgedrag (model 3). Er bleken geen verschillen te zijn in bloeddruk of cholesterolgehalte tussen de geboortegewicht-categorieën.

Ook wat betreft het risico op *diabetes type 2* bleek er geen verschil tussen de geboortegewicht-categorieën (zie bijlage 6). Het betrof hier gevallen van diabetes zoals door de deelnemers zelf gerapporteerd. Het is voor deze mensen dus niet bekend is of er ook sprake is van een diagnose door een arts. Bij de risico-schatting is rekening gehouden met leeftijd, geslacht, onderliggende studie (Peilstation of MORGEN), sociaal-economische status, BMI, rookstatus en verzadigd vetconsumptie (model 2).

## 2.4 Discussie

In de discussie van de conceptartikelen worden de resultaten voor coronaire hartziekten en voor kanker nog eens kort samengevat en in een bredere context geplaatst. Verder worden de sterke en zwakke punten van de studie besproken. Dit alles wordt hier kort beschreven en aangevuld met relevante informatie over overgewicht, bloeddruk, cholesterolgehalte en diabetes mellitus type 2.

### *Sterkte van de studie: informatie over postnatale risicofactoren*

Een sterk punt van deze studie is het feit dat er informatie verzameld is over vele factoren die een deel van het risico op chronische ziekte kunnen verklaren, bijv. rookgedrag, BMI en lengte op volwassen leeftijd, sociaal economische status en voedingsgewoonten. Door rekening te houden met deze factoren, kan een betere schatting gemaakt worden van de invloed van geboortegewicht zelf. Deze factoren bleken echter van weinig belang; toevoeging aan de statistische modellen veranderde weinig tot niets aan de resultaten. Dit suggereert dat er een onafhankelijk effect is van geboortegewicht. Ook voor biologische factoren, te weten bloeddruk en cholesterol, kwam geen verband naar voren met geboortegewicht, en correctie ervoor in de statistische modellen had geen effect. Dit lijkt er op te wijzen dat deze factoren geen intermediaire rol hebben in de relatie tussen geboortegewicht en coronaire hartziekte. Met andere woorden, het risico op coronaire hartziekten wordt niet verklaard doordat mensen met een laag geboortegewicht een hogere bloeddruk en een ongunstiger cholesterol-gehalte hebben dan mensen die geen laag geboortegewicht hadden. Ook BMI en diabetes type 2 leken geen rol te spelen in de relatie tussen geboortegewicht en coronaire hartziekten (hoewel geboortegewicht wel invloed had op het optreden van overgewicht/obesitas).

### *Beperking van de studie: zelf-rapportage*

Geboortegewicht is nagevraagd bij de deelnemers zelf, en niet afkomstig uit een medisch dossier. Uit studies waarin zelf-gerapporteerde en uit dossiers afkomstige gewichten zijn vergeleken komt naar voren dat hierin verschillen kunnen zitten.<sup>10</sup> Dit kan voor onze studie betekenen dat niet alle deelnemers in de juiste geboortegewicht-categorie terecht zijn gekomen. Ondanks de beperking door deze mogelijke misclassificatie, is het echter bij zelfrapportage wel aannemelijk dat categorieën

minder fouten geven dan absolute getallen. Geboortegewicht werd in de Maastricht studie als een absoluut getal nagevraagd, maar als men dit niet wist, kon men een categorie kiezen. Ongeveer 70% van de mensen koos voor het invullen van een categorie. Het analyseren in categorieën heeft als voordeel dat de aard van het verband beter zichtbaar wordt (bijvoorbeeld u-vormig of lineair), maar het blijft jammer dat de onderliggende absolute getallen ontbreken. Zo kan geen extra inzicht verkregen worden in bijvoorbeeld het gemiddelde gewicht per categorie. Ook kan er niet meer afgeweken worden van de in de vragenlijst gedefinieerde categorieën. Dit is jammer, omdat bijvoorbeeld de WHO andere definities hanteert; waar de WHO een geboortegewicht onder 2500 gram als laag karakteriseert, is de grens hiervoor in het Maastricht cohort 2000 gram. En waar de WHO een geboortegewicht boven de 4000 gram als hoog karakteriseert, is de grens hiervoor in het Maastricht cohort 3500 gram. Dit betekent dat de verbanden met een laag geboortegewicht in het Maastricht cohort waarschijnlijk sterker zijn, omdat de laagste categorie van lichter is dan in studies die de definitie van de WHO hanteren. Dit betekent verder dat voor de hoge categorie, de resultaten van het Maastricht cohort wat lastig te interpreteren zijn. Het is denkbaar dat de hoogste categorie in het Maastricht cohort een vrij grote groep met een geboortegewicht tussen de 3500 en 4000 gram omvat, wat niet erg hoog te noemen is. De vergelijkbaarheid met andere studies wordt hierdoor ook beperkt.

Ook diabetes-status is nagevraagd met een vragenlijst en niet medisch bevestigd. Het is bekend dat deze zogenaamde zelfgerapporteerde diabetes-gegevens minder valide zijn dan klinische diagnoses. Een deel van de mensen die diabetes gerapporteerd heeft zal dit in werkelijkheid niet hebben en ten onrechte in de categorie diabetes mee gaan. In EPIC- NL, een grote cohort studie van 40.000 deelnemers, is de validiteit van zelfgerapporteerde gegevens onderzocht. Naar schatting 80% van de zelfgerapporteerde diabetes-gevallen kon door middel van medische diagnoses geverifieerd worden. Dit kan een reden zijn voor het gegeven dat we geen invloed van geboortegewicht op diabetes mellitus type 2 vonden, terwijl in de literatuur substantiële risico's genoemd worden. Daarbij is het aantal diabetes-gevallen in deze studie beperkt en dit beïnvloedt de mate waarin een goede schatting van de risico's gemaakt kan worden; de schatting is omgeven met meer onzekerheid.

#### *De resultaten in vergelijking met bevindingen in andere studies*

We vinden een verhoogd risico op kanker voor de lage geboortegewichten. Een Deense<sup>11</sup> en twee Zweedse<sup>12 13</sup> studies laten alleen een verhoogd risico op kanker zien voor de *hogere* geboortegewicht-categorieën. Deze studies verschillen echter in een aantal opzichten van de huidige studie, hetgeen een vergelijking sterk bemoeilijkt. Zo is er gebruik gemaakt van geboortegewichten uit verloskundige dossiers, wordt de laagste geboortegewicht categorie als referentie gebruikt en verschilt de volgduur van de deelnemers). In de Deense studie is wel gekeken naar een effect van een laag geboortegewicht, maar dit werd niet gevonden. Het door ons gerapporteerde hogere effect zou een toevallsbevinding kunnen zijn of het gevolg van een vertekening. Een punt van aandacht is de zwangerschapsduur. We wilden de babies onderzoeken bij wie het gewicht laag was voor hun bijbehorende zwangerschapsduur (dysmaturiteit) en niet babies bij wie het gewicht klopte bij hun bijbehorende zwangerschapsduur maar laag was omdat ze te vroeg geboren waren (prematuuriteit). Om zoveel mogelijk uit te sluiten dat een laag geboortegewicht het gevolg was van vroeggeboorte hebben we de deelnemers uitgesloten die geboren zijn voor 36 weken zwangerschapsduur. Gegevens over de exacte zwangerschapsduur ontbraken echter.

Dat betekent dat de groep bestaat uit personen geboren na zwangerschapsduren van 36 t/m 42 weken. De deelnemers geboren na kortere zwangerschapsduren zijn daarom mogelijk meer vertegenwoordigd in de lagere geboortegewichten. Het kan dus zijn dat we toch deels naar de invloed van de mate van voldragenheid kijken in plaats van naar de invloed van geboortegewicht.

Net als in de wetenschappelijke literatuur vinden we een verhoogd risico op coronaire hartziekten bij een laag geboortegewicht. Een Deense studie naar sterfte aan circulatoire hartziekten geeft aanwijzingen dat het risico weer toeneemt bij een hoger gewicht (ruim 4000 gram).<sup>14</sup> Of het risico vanaf een bepaald geboortegewicht weer toeneemt, kunnen we op basis van onze studie niet zeggen, omdat in onze studie alle geboortegewichten >3500 gram in de 'hoog geboortegewicht' categorie zitten. Omdat de groep mensen in deze studie relatief jong was, zijn er relatief weinig gevallen van coronaire hartziekte opgetreden (het aantal gevallen neemt toe met de leeftijd). Maar deze gevallen zijn door de koppeling met het cardiologisch informatie systeem wel heel accuraat gemeten.

#### *Werkingsmechanisme*

Over de manier waarop geboortegewicht bij zou kunnen dragen aan het ontstaan van chronische ziekte is nog geen duidelijkheid. Het idee bestaat dat een gebrekkige voeding of een teveel aan voeding in de baarmoeder kan leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor latere ziekte, doordat dit programmeert tot permanente nadelige aanpassingen in het metabolisme en in biologische reacties op omgevingsinvloeden later in het leven.

Aan de andere kant zou geboortegewicht ook een reflectie kunnen zijn van het gedrag van moeder en kind, waarbij het kind het gedrag van de moeder overneemt en het gedrag zowel invloed heeft op het geboortegewicht als op latere ziekte, een vorm van zogenaamde "sociale erfelijkheid".

Op basis van ons epidemiologisch onderzoek kunnen we niet zeggen of de risicoverandering veroorzaakt wordt door een fysiologisch mechanisme dat zich in de baarmoeder voltrekt en zich uit in geboortegewicht, of dat geboortegewicht een marker zou kunnen zijn voor overgedragen leefstijl, of beide.

## 2.5 Conclusie

Het lijkt er op dat er een optimum in geboortegewicht is waarbij er geen verhoogd risico op chronische ziekten is. Uit deze studie kan echter niet worden afgeleid waar de afkappunten voor dit optimum zitten. Verder is dit type studie niet geschikt om een werkingsmechanisme aan te tonen. Hiervoor is meer onderzoek nodig.



### 3 Beleidsrelevantie

Het hiervoor beschreven onderzoek geeft aan dat een laag geboortegewicht het risico op coronaire hartziekten en kanker verhoogt. De relaties tussen geboortegewicht en beide chronische ziekten zijn onafhankelijk van hun belangrijkste risicofactoren. Het verhoogde risico op coronaire hartziekten is al langer bekend, het verhoogde risico op kanker is een nieuwe bevinding. Mogelijk wordt dit kankerrisico pas zichtbaar als er, zoals in ons onderzoek, naar relatief lage geboortegewichten van voldragen babies gekeken wordt (<2000 gram, waar de WHO <2500 gram hanteert).

De nadelige gevolgen van een laag geboortegewicht op latere leeftijd ondersteunen het belang om groeivertraging in de baarmoeder zo veel mogelijk te voorkomen. Een manier om dit te doen is het stimuleren van een gezonde voeding en leefstijl van de moeder.

Het stimuleren van gezond gedrag is een breder concept dan het eenzijdig stimuleren van een hoger geboortegewicht. Dit zou namelijk als ongunstig neveneffect kunnen hebben dat er meer babies geboren worden met een *ongunstig* hoog gewicht. Ons onderzoek geeft aanwijzingen voor een groter risico op overgewicht en obesitas op volwassen leeftijd bij een hoog geboortegewicht. Wat betreft coronaire hartziekten en kanker blijkt uit ons onderzoek geen verhoogd risico, waarschijnlijk omdat de categorie 'hoog' een relatief lage ondergrens had (vanaf 3500 gram waar de WHO 4000 gram hanteert). Vanuit ander wetenschappelijk onderzoek zijn er echter wel voldoende aanwijzingen voor een hoger risico op coronaire hartziekten en (met name borst-)kanker bij een hoger geboortegewicht.

Preventie van een te hoog geboortegewicht lijkt dus zeker ook waard om aandacht aan te geven. Dit zou vanuit volkgezondheidsperspectief wel eens relevanter kunnen zijn dan beleid gericht op het voorkomen van een te laag geboortegewicht, omdat er al geruime tijd een trend bestaat naar steeds hogere geboortegewichten. Deze trend is niet alleen in Nederland te zien, ook uit het buitenland komen geluiden van een toenemend aantal babies met een hoog geboortegewicht (onder andere Australië, Canada, Zweden, Denemarken)<sup>15-18</sup>. Uit onze onderzoeksgegevens komt naar voren dat het percentage babies met hoog geboortegewicht toenam tussen de jaren 1930 en de jaren 1970. Gegevens van het CBS laten eveneens een stijging zien tussen de jaren 1989/1991 en 2006/2008.<sup>19</sup> In 2006/2008 zat 33,6% van de babies in de categorie 3500-4000 gram, 13,2% in de categorie 4000-4500 gram en 4% in de categorie >4500 gram. Ongeveer 5% van de babies had een laag geboortegewicht (gedefinieerd als <2500 gram, inclusief de te vroeg geboren). De effecten van een hoog geboortegewicht zullen dus mogelijk de gezondheid van meer mensen raken dan de effecten van een laag geboortegewicht. Een deel van de toename in geboortegewicht wordt veroorzaakt door een toegenomen BMI bij de moeder. De gevolgen hiervan dienen verder onderzocht te worden.

Conclusie: Zowel een laag als een hoog geboortegewicht geven waarschijnlijk een verhoogd risico op chronische ziekten. De grenzen waartussen er geen verhoogd risico op ziekte is, zijn nog niet precies te definiëren.

Afsluitende opmerking: Het is aannemelijk dat een gezonde leefstijl/voeding van de moeder zal zorgen voor een optimaal geboortegewicht. De voeding van de moeder bepaalt deels de voeding van de foetus en heeft daarmee via het geboortegewicht invloed op het ziekterisico. De winst van gezonde voeding op zichzelf is echter mogelijk beperkt in de Westerse wereld als het gaat om geboortegewicht, omdat hiermee gewichtsveranderingen van 50-200 gram behaald kunnen worden<sup>1 4</sup>, die zich vertalen in kleine verschuivingen in ziekterisico. Naast de voeding van de moeder zijn ook andere factoren, zoals overgewicht en rookgedrag van de moeder, van belang voor het geboortegewicht. Hierdoor zal een gezonde leefstijl/voeding van de moeder een bijdrage kunnen leveren aan de preventie van ziekte.

# Referenties

1. Boer JMA, van Bakel AM, Hoogervorst EM, 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), 2009; RIVM report 350020009/2009.
2. van den Berg SW, Scholtens S, Wijga AH, Boer JMA. 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), 2009; RIVM briefrapport 350020006/2009.
3. WCRF/AICR Expert Report . *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. 2007.
4. Huxley R, Owen CG, Whincup PH *et al*. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5):1244-50.
5. 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.
6. Gamborg M, Byberg L, Rasmussen F *et al*. Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: meta-regression analysis of sex- and age-specific results from 20 Nordic studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166(6):634-45.  
Notes: CORPORATE NAME: NordNet Study Group
7. 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.
8. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG *et al*. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008; 300(24):2886-97.
9. Merry AH, Boer JM, Schouten LJ *et al*. Validity of coronary heart diseases and heart failure based on hospital discharge and mortality data in the Netherlands using the cardiovascular registry Maastricht cohort study. *Eur J Epidemiol* 2009; 24(5):237-47.
10. Andersson SW, Niklasson A, Lapidus L, Hallberg L, Bengtsson C, Hulthen L. Poor agreement between self-reported birth weight and birth weight from original records in adult women. *Am J Epidemiol* 2000; 152(7):609-16.
11. Ahlgren M, Wohlfahrt J, Olsen LW, Sorensen TI, Melbye M. Birth weight and risk of cancer. *Cancer* 2007; 110(2):412-9.

12. 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.
13. Andersson SW, Bengtsson C, Hallberg L *et al.* Cancer risk in Swedish women: the relation to size at birth. *Br J Cancer* 2001; 84(9):1193-8.
14. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Weight at birth and all-cause mortality in adulthood. *Epidemiology* 2008; 19(2):197-203.
15. Hadfield RM, Lain SJ, Simpson 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.
16. Kramer MS, Morin I, Yang H *et al.* Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr* 2002; 141(4):538-42.
17. Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4):720-6.
18. Schack-Nielsen L, Molgaard C, Sorensen TI, Greisen G, Michaelsen KF. Secular change in size at birth from 1973 to 2003: national data from Denmark. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(7):1257-63.
19. Centraal Bureau voor de Statistiek. Bevallig, lengte en gewicht bij geboorte en borstvoeding [Web Page]. 16 2009;



## **Bijlage 1: conceptartikel geboortegewicht en kanker**

### **Low birth weight at normal gestational age is associated with an increased incidence of overall cancer in adulthood: the Maastricht cohort.**

**Contributors (dit is niet de definitieve auteurslijst)**

S.W. van den Berg, J.M.A. Boer, M.J. Tjhuis, B. Bueno-de-Mesquita. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands

*Corresponding author:*

*S.W. van den Berg*

Centre for Nutrition and Health

National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

P.O. Box 1

3720 BA Bilthoven

The Netherlands

## **Abstract**

### **Background**

A high birth weight has been associated with increased overall cancer risk, but the number of studies addressing this issue is limited. Furthermore, it is unknown whether such an association is independent of postnatal risk factors.

### **Aim**

To prospectively investigate the association between birth weight and overall cancer incidence taking into account the influence of postnatal risk factors like smoking, educational level and adult BMI.

### **Methods**

This study includes 7764 participants of the Maastricht cohort, aged between 20-60 years, born after 36 weeks of pregnancy, who were recruited in the period 1987-1997. Birth weight, lifestyle factors and reproductive variables were self-reported, whereas measured anthropometric characteristics were available. Cancer incidence was obtained through linkage with the national cancer registry. Associations between birth weight and overall cancer incidence were analyzed using Cox's proportional hazards regression models.

### **Results**

After a median follow-up time of 12.8 years, 347 incident cancer cases (4.5%) occurred. Compared to subjects with a birth weight between 2750-3500 grams, overall cancer risk was increased 1.55 times (95% CI 1.09 to 2.22) among subjects with a birth weight < 2000 grams. For subjects with a birth weight between 2000-2750 grams this was 1.25 times (95% CI 0.95 to 1.63), whereas for subjects with a birth weight >3500 grams no change in risk was observed.

### **Conclusion**

This is the first study to show an increased overall cancer risk among those with a birth weight low for normal gestational age, independent of several important postnatal risk factors. This suggests a role for (common) prenatal risk factors in the development of cancer.

## Introduction

It has been hypothesized that in utero determinants, like under or over nutrition, play a significant role in the later development of chronic diseases.<sup>1</sup> A low birth weight reflects a developmental constraint imposed by the intra-uterine environment.<sup>2</sup> To date, a considerable amount of research has been performed on the association between low birth weight and type 2 diabetes and ischemic heart disease, driven by Barker's 'fetal programming' hypothesis.<sup>3-8</sup> Recent meta analyses have reported that a low birth weight is consistently associated with an increased risk of both chronic diseases later in life.<sup>9-11</sup> For higher birth weights, however, results are not consistent. As the number of children born with a high birth weight is increasing<sup>12</sup>, it becomes increasingly important to also explore the consequences of high birth weight.

A prenatal influence on cancer risk could have a role in the current trend of increasing cancer incidence. In their 2007 report, the World Cancer Research Fund (WCRF) concluded that factors leading to a higher birth weight are a probable cause of premenopausal breast cancer.<sup>13</sup> A low birth weight, on the other hand, has been repeatedly associated with an increased risk of testicular cancer.<sup>14-15</sup> In children, there is conclusive evidence for an association between a high birth weight and the risk of leukemia<sup>16</sup>, whereas a very low birth weight is known to increase the risk of hepatoblastoma, a rare, but the most common type of, liver cancer in children.<sup>17</sup> For other cancer sites there is currently no evidence for an association with birth weight.<sup>17</sup> Although it is known that cancers at different sites have different postnatal etiologies, this does not exclude the possibility of the existence of (common) prenatal risk factors. So far, only three studies investigated the association between birth weight and risk of overall cancer in adults<sup>15-18-19</sup>. These studies were conducted in birth cohorts among residents of three major cities, one of which in women only<sup>19</sup>. All three studies found a positive association between birth weight and overall cancer incidence. However, they only marginally took into account important postnatal risk factors such as smoking, social economic status (SES), and body mass index (BMI), which may exhibit parent-offspring relations. Therefore it is unknown whether the observed positive association between birth weight and overall cancer risk is due to a true intra-uterine effect or is independent of one's own lifestyle later in life.

The aim of this study was to investigate whether birth weight is associated with overall cancer incidence in a cohort of 7764 men and women from the Netherlands with extensive information on SES, smoking behavior, female menstrual and



reproductive history, usual dietary intake and measured body weight and height during adulthood.

## **Material and methods**

### *Study design and study population*

For this study the Maastricht cohort was used, which is extensively described by Merry et al.<sup>20</sup> In short, the Maastricht cohort is composed of the participants of two large monitoring projects in the Netherlands living in the Maastricht region: the Monitoring Project on Cardiovascular Risk Factors (PPHVZ) recruited during 1987-1991<sup>21</sup> and the Monitoring Project on Chronic Disease Risk Factors (MORGEN Project) assembled during 1993-1997<sup>22</sup>, including the transition year (1992) in between. Each year, a random sample of people aged 20-59 years was selected from the municipal registries of Maastricht and surrounding communities. Between 1987 and 1997, 21,148 participants had given informed consent for linkage to disease registries. The study was approved by the relevant medical ethical committees.

### *Data collection*

At baseline (1987-1997), participants filled in a general questionnaire, which was mostly similar for the two baseline cohorts. From those questionnaires information was obtained about smoking status (current, former, never smoker), duration of smoking (years), number of cigarettes smoked per day, alcohol consumption (number of glasses per day), work related physical activity ('none to light physical activity' or 'moderate to heavy physical activity'), physical activity during leisure time ('none to light physical activity' or 'moderate to heavy physical activity'), history of cancer (ever diagnosed) and female reproductive characteristics. SES was measured as the highest education attained and then divided into three categories (low, intermediate, high). Furthermore, the participants were invited for a physical examination at the municipal health centre. Body weight and height were measured according to standardized protocols as described before.<sup>23</sup> Body mass index (BMI) was calculated as body weight divided by height squared (kg/m<sup>2</sup>).

Additionally, participants filled in a food frequency questionnaire. Between 1987 and 1991 a short semi-quantitative FFQ aimed at measuring dietary risk factors of cardiovascular diseases was used.<sup>24</sup> In the period 1993 and 1997, an extended semi-quantitative FFQ was administered to assess habitual food consumption.<sup>25</sup> Consumption frequencies for several types of meat (beef, pork), six commonly used

vegetables (cabbage, Brussels sprouts, spinach, string beans/snap beans, carrots, beetroot) and three commonly used fruits (apple, orange, mandarin) were asked for in both validated FFQ's. Daily intake of total fat and saturated fat was calculated using the Dutch food composition database.

#### *Assessment of birth weight*

In 1998, a follow-up questionnaire was sent to 19,560 participants of the Maastricht cohort who were still alive and residing in the Netherlands. In this questionnaire, participants could either report their exact birth weight in grams or indicate their birth weight in four categories of metric pounds (less than 4 pounds, about 4 to 5 pounds, about 6 to 7 pounds, more than 7 pounds) or not sure. Participants who did not respond to the follow-up questionnaire (n = 6560) or who did not know or did not fill in their birth weight (n = 3889) were excluded, resulting in 9111 participants of whom a self-reported birth weight was known. Because of extreme values in the exact reported birth weights in grams, the highest percentile (>6072 grams, n=29) was excluded. Because preterm babies often have a low birth weight due to a shorter gestational length, participants who reported that they were born before 36 weeks of pregnancy were excluded (n = 398).

Almost one third of the participants recalled their exact birth weight. We combined the birth weights reported in absolute weights (grams) and in categories (pounds) into four categories: <2000 grams (includes the category less than 4 pounds), 2000-2750 grams (includes the category 4 to 5 pounds), 2750-3500 grams (includes the category 6 to 7 pounds) and >3500 grams (includes the category more than 7 pounds).

#### *Assessment of cancer incidence*

Cancer incidence was obtained through linkage with the national cancer registry except for all the participants in 1992, who therefore have been excluded (n=920). For this study, only first incident malignant tumors were considered (regardless of site). We further excluded 118 subjects that reported a history of cancer at baseline (based on self report or information from cancer registry). Information about vital status and emigration was obtained via the municipal registry; 106 subjects (1.4%) died and 42 (0.6%) emigrated. Follow up information was available from the period 1989 to the end of 2003.

### *Statistical analysis*

In total, 7764 participants were available for data analysis. Differences in characteristics between the categories of birth weight were evaluated by one-way ANOVA for normally distributed variables, by the Kruskal-Wallis test for variables with skewed distributions and by the chi-square test for discrete variables. In addition, when significant differences in characteristics between the categories of birth weight were observed, adjustment for age, gender and baseline cohort was performed by using general linear models.

Associations between birth weight and overall cancer incidence were analyzed using Cox's proportional hazards regression models. The follow-up time was calculated as the period dating from the return of the baseline questionnaire (1987-1997) to the date of occurrence of a first incident tumor, emigration, death or 31 December 2003, whichever came first. The hazards ratio was used to compare the risk of overall cancer for participants in a given birth weight category with that of participants who weighed 2750-3500 grams at birth, which was the most common category (53%).

Besides a crude model (model 1), a second model was adjusted for age, gender and cohort to take into account differences in data collection and follow up time between the individual baseline cohorts. In the third model, BMI and height in adulthood, smoking status, dietary factors such as fruit, vegetable and meat consumption and intake of total fat and reproductive factors were added (model 3). In the fourth and final model, SES was added.

These postnatal factors may be associated with birth weight through parent-offspring relations or may explain a considerable amount of variation thus improving the model fit.

We also investigated whether a more comprehensive adjustment for smoking, by adding smoking duration and the number of cigarettes smoked to the model altered the results. Furthermore, we examined the potential bias caused by subclinical cancer cases having already changed their lifestyle at baseline measurement. To this end, the analyses were repeated after excluding the cases occurring within the first two years of follow up (n=27). Data were analyzed by using SAS software version 9.1.3. P-values of less than 0.05 were considered to be statistically significant.

## Results

Of the 7764 subjects included in this study, 521 (6.7%) reported a birth weight below 2000 grams and 1629 (21.0%) reported a birth weight higher than 3500 grams (table 1). The percentage of subjects born with a low birth weight decreased with increasing birth year, ranging from 9.9% among those born between 1928-1937 to 4.0% among those born between 1968 and 1976. The opposite was found for birth weights > 3500 grams. The percentage participants with a birth weight > 3500 grams was almost twice as high (29.5% versus 15.9%) among those born between 1968 and 1976 compared to those born between 1928 and 1937.

Table 2 shows the characteristics according to birth weight category. Participants in the lowest birth weight category were older, were lower educated, smoked more often and for a longer period of time, ate less fruit, were more often postmenopausal and less often used oral contraceptives than the other categories. On the other hand, participants in the highest birth weight category were more often men, were taller, more often obese and had a higher consumption of meat and of total fat. After adjustment for age, gender and baseline cohort, the differences in smoking status, fruit intake, gender, height and obesity remained.

After a median follow-up time of 12.8 years, 347 incident cancer cases (4.5%) occurred, of whom 137 (39.5%) were men and 210 (60.5%) were women. A total of 309 (89%) tumors could be classified as known epithelial tumors and 150 (43%) as hormone related tumors. Breast cancer was most prevalent (28.8%), followed by skin cancer (8.4%), lung cancer (6.9%) and prostate cancer (6.9), colorectal cancer (6.1%) and uterus cancer (5.2%).

The results of the analyses of birth weight in relation to overall cancer risk are presented in table 3. The crude hazard ratios (HR) showed an increased overall cancer risk for subjects in the two lowest birth weight categories compared with the reference category. After adjustment for age, gender and cohort (model 2) the hazard ratios slightly decreased and became statistically nonsignificant in the birthweight category of 2000-2750 grams. Further adjustment for BMI and height in adulthood, smoking status, dietary variables and hormonal factors (model 3) did not materially change the observed risk estimates. Neither did addition of SES (model 4) and the HR's of our final model were 1.55 (CI 1.09-2.22) for subjects in the lowest birth weight category (<2000 grams) and 1.25 (CI: 0.95-1.63) for subjects with a birth weight between 2000-2750 grams. The risk among those with a birth weight >3500 grams was close to unity and thus did not differ from subjects with a birth weight between

2750-3000 grams. Additional adjustment for smoking duration and the number of cigarettes smoked did not alter our results (data not shown). Exclusion of the cases that occurred in the first two years of follow-up slightly strengthened the hazard ratios for birth weight <2000 grams (1.60 (1.11-2.31)).

## Discussion

This study showed an increased overall cancer risk among subjects with a birth weight below 2000 g as compared to those with a birth weight between 2750 g and 3500 g, independent of several important postnatal risk factors. No difference in risk was observed for subjects with a birth weight higher than 3500 g.

A strength of this study was the extensive information about potential postnatal risk factors such as SES, smoking behavior, BMI and height in adulthood, usual dietary intake and reproductive factors. In addition, we had information about preterm birth and therefore could exclude participants with a low birth weight due to a shorter gestational length instead of reduced fetal growth.

A possible weakness is that we had to rely on self-reported birth weight. As only 31% of the participants reported an exact birth weight, we were unable to analyze the association between exact birth weight and overall cancer risk. Also in other studies, only a limited part of the study population was able to report an absolute birth weight.<sup>26 27</sup> Therefore, to analyze the association between birth weight and overall cancer risk, we used the birth weight categories in the questionnaire that participants were asked to mark as an alternative to the exact numbers. To avoid selection bias by nonresponse, it is probably necessary to present such an alternative in the form of prefixed birth weight categories when research is confined to self-reported birth weight. However, birth weight obtained from original delivery records is considered the "gold standard". Despite acceptable correlations (0.7-0.8) between self-reported birth weight and birth weight obtained from original records, considerable disagreement has been found when looking at the absolute differences.<sup>26</sup> This may lead to inaccurate classification of subjects in birth weight categories. There is, however, no obvious reason to assume that misclassification would differ between cancer cases and non-cases, meaning that misclassification might lead to underestimation of the effect but not materially lead to different conclusions. Due to the above mentioned questionnaire restrictions, we were also unable to subdivide groups of birth weight according to for example WHO cut-off points for low birth weight (<2500 grams) and high birth weight (>4000 grams).

Finally, we cannot exclude residual confounding by other lifestyle factors known to be associated to cancer risk, such as alcohol, although the adjustment for SES in part takes account of such factors.

Three other studies investigated birth weight in relation to overall cancer incidence in adults.<sup>15 18 19</sup> Contrary to our findings for high birth weight, two Swedish studies reported substantially increased overall cancer risks among subjects with a high birth weight as compared to the lower birth weight categories.<sup>18</sup> These results can not easily be compared to ours, however, as both studies reported gender-specific results for overall cancer (showing the greatest risk for premenopausal women in the large study by McCormack) and used quite different birth weight categories as a reference (1600-3000 in case of Andersson et al. and <3000 grams in case of McCormack et al.). Also, follow-up was longer and relatively more cancer cases occurred, approximately 25% of the population, as in both Swedish studies participants were born between 1914 and 1930. The effect may simply be a power issue or it may be related to this particular period of time. Another difference is that in both studies information about birth weight was retrieved from original delivery records, found for 68% in case of Andersson et al. and nearly 100% in case of McCormack et al. whereas in our study birth weight was self-reported. Both Andersson et al. and McCormack et al. adjusted for gestational age and in addition McCormack excluded below 30 weeks and adjusted for social economic factors.

By far the largest study was conducted by Ahlgren et al. in 2007 among 200,000 men and women from Denmark, born between 1930 and 1975.<sup>15</sup> During follow up 12,540 incident cancer cases, i.e. approximately 6% of the population, were diagnosed. They reported slightly increased overall cancer risks of 5%, 8% and 11% among subjects with a birth weight of respectively 3500-3999, 4000-4499 and >4500 grams compared to subjects with a birth weight between 3000 and 3499 grams. In their study, they were not able to adjust for gestational age or postnatal risk factors.

Although we did not find an indication for an increased cancer risk with high birth weight, we did find a statistically significant increase in overall cancer risk of 55% among subjects with a birth weight <2000 grams and a borderline statistically significant increased risk of 25% among subjects with a birth weight between 2000-2750 grams. Only Ahlgren et al. investigated overall cancer risk in subjects with a low birth weight (500-2499 g) compared to the reference group in the normal range (3000-3499 grams) and found no risk difference in overall cancer.<sup>15</sup> When looking at low birth weights, we wanted to exclude interference by prematurity. In our study, subjects with a low birth weight due to gestation <36 weeks were thus excluded,

whereas Ahlgren et al. did not exclude preterm births nor did they adjust for gestational age. We thus may be looking at slightly different low birth weight groups. It has to be noted that we did not have information on exact gestational age, from our selection criteria we only know it must be between 36 and 42 weeks. Thus, those born at 36 weeks might be overrepresented in our lowest birth weight categories and as such we may be looking at an effect of maturity. In addition, although our findings seem robust, we cannot exclude the possibility of a chance finding.

The prenatal period has been hypothesized to be a critical time window in relation to exposures associated not only with chronic non-malignant diseases but also with cancer.<sup>15</sup> Exposures such as inadequate nutrition, maternal diabetes, maternal overweight and maternal smoking affect fetal growth, and birth weight may reflect this. A low birth weight has been found to be consistently associated with increased risk of ischemic heart disease and type 2 diabetes.<sup>9 11</sup> Apart from this study, no associations between low birth weight and overall cancer risk have been reported before. Although a clear biological explanation is lacking so far, it is tempting to speculate about a possible mechanism. It can be hypothesized that the in utero environment associated with a low birth weight influences the programming of tissues e.g. altered epigenetic regulation in genes associated with increased risk of cancer and make them more susceptible for cancer initiation by endogenous hormone levels or carcinogens later in life.<sup>1 2</sup>

In conclusion, this study showed a 55% increase in overall cancer risk among subjects with a low birth weight (<2000 g), independent of several important postnatal risk factors, whereas no association was found for subjects with a high birth weight (>3500 g). Large studies, including many cancer cases, with extensive information about birth weight and gestational age are needed to further elucidate the independent effect of birth weight on overall cancer risk. Future studies should have enough power to analyze sub groups (e.g. by sex), tumors by specific site and potential interactions with for example BMI in adulthood. Also, the role of preterm birth versus small-for-gestational-age birth needs to be further explored.

## References

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. Burdge GC, Lillycrop KA, Jackson AA. Nutrition in early life, and risk of cancer and metabolic disease: alternative endings in an epigenetic tale? *Br J Nutr* 2009; 101(5):619-30.
3. Rich-Edwards JW, Kleinman K, Michels KB *et al.* Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women. *BMJ* 2005; 330(7500):1115.
4. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ *et al.* Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999; 130(4 Pt 1):278-84.
5. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 133(3):176-82.
6. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 1996; 94(12):3246-50.
7. Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Smith GD, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation* 2005; 112(10):1414-8.
8. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993; 307(6918):1519-24.
9. 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.
10. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG *et al.* Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008; 300(24):2886-97.
11. Huxley R, Owen CG, Whincup PH *et al.* Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5):1244-50.
12. Hadfield RM, Lain SJ, Simpson 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.
13. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. 2007.



14. Michos A, Xue F, Michels KB. Birth weight and the risk of testicular cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121( 5):1123-31.
15. Ahlgren M, Wohlfahrt J, Olsen LW, Sorensen TI, Melbye M. Birth weight and risk of cancer. *Cancer* 2007; 110(2):412-9.
16. Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *Int J Cancer* 2009; 124(11):2658-70.
17. Spector LG, Puumala SE, Carozza SE *et al.* Cancer risk among children with very low birth weights. *Pediatrics* 2009; 124(1):96-104.
18. 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.
19. Andersson SW , Bengtsson C, Hallberg L *et al.* Cancer risk in Swedish women: the relation to size at birth. *Br J Cancer* 2001; 84(9):1193-8.
20. Merry AH, Boer JM, Schouten LJ *et al.* Validity of coronary heart diseases and heart failure based on hospital discharge and mortality data in the Netherlands using the cardiovascular registry Maastricht cohort study. *Eur J Epidemiol* 2009; 24(5):237-47.
21. Verschuren WMM, van Leer EM, Blokstra A *et al.* Cardiovascular disease risk factors in Th Netherlands. *Netherlands Journal of Cardiology* 1993; 6:205-10.
22. Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998; 351(9106):853-6.
23. Visscher TL, Kromhout D, Seidell JC. Long-term and recent time trends in the prevalence of obesity among Dutch men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(9):1218-24.
24. Bloemberg BPM, Kromhout D, Jansen AM, Goddijn HE. Reproducibility and validity of a short self-administered food frequency questionnaire. 1993:45-65.
25. Ocke MC, Bueno-de-Mesquita HB, Goddijn HE *et al.* The Dutch EPIC food frequency questionnaire. I. Description of the questionnaire, and relative validity and reproducibility for food groups. *Int J Epidemiol* 1997; 26 Suppl 1:S37-48.
26. Andersson SW, Niklasson A, Lapidus L, Hallberg L, Bengtsson C, Hulthen L. Poor agreement between self-reported birth weight and birth weight from original records in adult women. *Am J Epidemiol* 2000; 152(7):609-16.
27. Allen DS, Ellison GT, dos Santos Silva I, De Stavola BL, Fentiman IS. Determinants of the availability and accuracy of self-reported birth weight in middle-aged and elderly women. *Am J Epidemiol* 2002; 155( 4):379-84.

Table 1. Birth weight by categories of year of birth, the Maastricht cohort (n=7764).

Birth weight category (grams)	Year of birth				
	1928-1937 n=1247	1938-1947 n=2127	1948-1957 n=2252	1958-1967 n=1663	1968-1976 n=475
<2000	9.9% (124)	8.0% (169)	6.3% (141)	4.1% (68)	4.0% (19)
2000-2750	22.4% (279)	23.9% (509)	17.9% (404)	14.3% (238)	14.7% (70)
2750-3500	51.8% (646)	50.2% (1067)	55.1% (1240)	55.0% (915)	51.8% (246)
>3500	15.9% (198)	18.0% (382)	20.7% (467)	26.6% (442)	29.5% (140)

Table 2. Baseline characteristics according to category of birth weight, the Maastricht cohort (n=7764).

Characteristic	Birth weight categories (grams)				p-value
	<2000 (n=521)	2000-2750 (n=1500)	2750-3500 (n=4114)	>3500 (n=1629)	
Median [p25; p75] or %					
Age (yrs)	46 [37; 52]	43 [35; 51]	41 [32; 50]	38 [30; 47]	<0.0001
Gender (% male)	44.9	39.8	40.8	50.8	<0.0001
Baseline cohort (%)					
- 1987-1991	67.2	66.9	64.2	62.2	0.02
- 1993-1997	32.8	33.1	35.8	37.8	
Education (%)					
- low	69.1	63.6	50.9	49.2	<0.0001
- medium	18.7	18.7	25.7	28.2	
- high	12.1	17.7	23.4	22.6	
Prevalent cancer (%)	1.9	2.3	1.3	1.2	0.04
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.3 [22.1; 26.9]	24.0 [21.9; 26.4]	24.0 [21.8; 26.5]	24.2 [22.2; 27.1]	0.0006
BMI categories (%)					
- normal weight	56.2	60.3	61.4	57.3	0.0003
- overweight	34.6	32.0	31.4	31.9	
- obesity	9.2	7.7	7.2	10.8	
Height (cm)	167.0 [161.0; 174.0]	167.0 [161.0; 174.5]	169.5 [163.5; 176.5]	173.0 [166.5; 180.0]	<0.0001
Physical activity at work (%)					
- none to light	80.8	82.0	82.7	80.8	0.38
- moderate to heavy	19.1	18.0	17.3	19.2	
Physical activity in free time (%)					
- none to light					
- moderate to heavy for at least 3,5 hrs/wk	45.9 54.1	43.4 56.6	42.9 57.1	43.4 56.6	0.63
Smoking status (%)					
- current	41.8	37.0	35.2	33.8	0.005
- former	28.7	30.0	28.6	28.9	
- never	29.5	33.1	36.2	37.3	
Duration of smoking (yr) <sup>1</sup>	21 [13; 30]	20 [12; 28]	18 [10; 26]	17 [10; 25]	<0.0001
Number of cigarettes (day) <sup>1</sup>	15 [10; 20]	15 [9; 20]	15 [9; 20]	15 [10; 20]	0.006
<i>Dietary intake of:</i>					
Alcohol (glasses/day)	0.6 [0.0; 1.4]	0.6 [0.0; 1.4]	0.6 [0.0; 1.6]	0.7 [0.0; 1.7]	0.18
Fruit (g/day)	65.4 [24.0; 127.3]	77.9 [29.7; 128.7]	85.7 [35.6; 133.9]	77.9 [34.9; 133.1]	0.0004
Vegetables (g/day)	66.6 [45.6; 95.9]	65.2 [45.0; 94.3]	66.4 [46.2; 93.1]	65.2 [45.1; 94.3]	0.97

Characteristic	Birth weight categories (grams)				p-value
	<2000 (n=521)	2000-2750 (n=1500)	2750-3500 (n=4114)	>3500 (n=1629)	
Median [p25; p75] or %					
Meat (beef/pork) (g/day)	44.0 [30.0; 55.7]	42.6 [29.2; 55.7]	48.4 [34.0; 55.7]	52.7 [34.0; 58.6]	<0.0001
Total fat (g/day)	80.5 [63.3; 100.7]	80.2 [65.7; 98.1]	81.8 [66.7; 99.8]	83.5 [68.6; 103.3]	<0.0001
Saturated fat (g/day)	31.2 [24.4; 39.7]	30.9 [24.6; 38.5]	31.9 [25.4; 39.5]	32.0 [26.2; 40.6]	0.0004
<i>Reproductive variables</i>					
Age at menarche (yrs)	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [12; 14]	0.16
Menopausal status (%)					
- pre	56.3	64.9	69.2	75.9	<0.0001
- peri	6.7	8.8	8.6	5.3	
- post	27.5	19.1	15.4	14.0	
- surgical post	9.5	7.2	6.8	4.5	
Age at menopause (yrs)	49 [46; 52]	50 [47; 52]	50 [47; 52]	50 [46; 52]	0.58
Ever used contraceptives (%)	71.1	77.5	79.7	79.6	0.006
Currently uses contraceptives (%) <sup>2</sup>	26.2	28.0	33.5	36.5	0.002
Duration of contraceptive use (yrs) <sup>2</sup>	4 [2; 7]	5 [3;9]	4 [2; 8]	4 [3; 7]	0.04
Number of children	2 [1; 2]	2 [1; 2]	2 [1; 2]	2 [0;2]	0.0002
Age at which first child (yr) <sup>3</sup>	24 [21; 27]	25 [22; 27]	25 [22; 27]	25 [22; 28]	0.54

<sup>1</sup>Among current and former smokers.

<sup>2</sup>Among ever users of contraceptives.

<sup>3</sup>Among women who reported to have children.

Table 3. Crude and adjusted hazard ratios and 95% confidence interval for overall cancer risk by category of birth weight, the Maastricht cohort (n=7646).

	Birth weight categories (grams)			
	<2000 (n=511)	2000-2750 (n=1466)	2750-3500 (n=4059)	>3500 (n=1610)
First incident tumor <i>n</i> (%)	38 (7.4)	83 (5.7)	165 (4.1)	61 (3.8)
Follow up time <i>median</i> [ <i>p25;p75</i> ]	12.7 [10.1; 14.9]	13.1 [10.0; 14.9]	12.7 [10.0; 14.8]	12.6 [9.5; 14.7]
<u>Model 1</u> : Crude	1.81 (1.27-2.58)	1.36 (1.04-1.77)	1 (ref)	0.95 (0.71-1.27)
<u>Model 2</u> : adjusted for age, sex and cohort	1.51 (1.06-2.16)	1.23 (0.95-1.61)	1 (ref)	1.10 (0.82-1.48)
<u>Model 3</u> : model 2 + BMI, smoking (ex, current, never), height, ever oral contraceptive use (yes/no) + years oral contraceptive use, dietary variables (grams): fruit, vegetables, meat and total fat	1.56 (1.09-2.23)	1.25 (0.96-1.64)	1 (ref)	1.04 (0.77-1.41)
<u>Model 4</u> : model 3 + SES	1.55 (1.09-2.22)	1.25 (0.95-1.63)	1 (ref)	1.04 (0.77-1.41)

## **Bijlage 2: conceptartikel geboortegewicht en coronaire hartziekten**

### **Inverse association between birth weight and the risk of CHD is independent of postnatal risk factors in the CAREMA study**

Contributors (dit is niet de definitieve auteurslijst)

S.W. van den Berg, E van Mulwijk, J.M.A. Boer. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands

P.A. van den Brandt, Department of Epidemiology, CAPHRI School for Public Health and Primary Care, and GROW- School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands.

L.J. Schouten, Department of Epidemiology, GROW- School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands

A.P. Gorgels, Department of Cardiology, University Hospital Maastricht, Maastricht, the Netherlands

## **Abstract**

### **Introduction**

In several epidemiological studies, birth weight has been inversely associated with non fatal and fatal coronary heart disease (CHD) in adulthood. Only a few studies have investigated whether biological risk factors for CHD, i.e. obesity, hypertension, dyslipidemia and diabetes type 2, explain this association. Furthermore, it remains unclear whether birth weight interacts with BMI in the association with CHD risk.

### **Methods**

These issues were studied in a population consisting of 9111 participants, aged between 20-60 years, of the Cardiovascular Registry Maastricht (CAREMA) study. Data on birth weight, lifestyle factors and biological factors were obtained. Non fatal and fatal CHD events were ascertained by linkage to the Cardiology Information System (CIS) of the University Hospital of Maastricht and to Statistics Netherlands. Cox regression analyses were performed.

### **Results**

After adjustment for age, gender, cohort and social economic status, the hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (95%CI) for participants in the lowest birth weight category (<2000 g) compared to the reference category (2750-3500 g) was 1.51 (1.03-2.21). The HR slightly decreased to 1.43 (0.98-2.10), after adjusting for the possible mediating factors BMI, blood pressure, cholesterol and diabetes type 2. Interaction terms for birth weight and BMI, added to the adjusted model, were not statistically significant.

### **Conclusion**

The results of this study suggest an inverse association between birth weight and the risk of CHD, independent of biological risk factors for CHD.

## Introduction

Epidemiological studies have repeatedly shown an inverse association between birth weight and coronary heart disease (CHD). A meta-analysis by Huxley et al. reported an overall effect size of a 10-20% lower risk observed per 1 kg higher birth weight.<sup>1</sup> In addition, an inverse association has been found between birth weight and several risk factors for CHD, including obesity, hypertension, dyslipidemia and diabetes type 2.<sup>2-6</sup> So far, only a few studies have investigated whether these possible mediating factors can explain the association between birth weight and CHD.<sup>7 8</sup>

Some studies have reported an interaction between birth weight and body mass index (BMI) to predict risk of CHD, showing that an especially high risk exists among people who have a low birth weight and a high BMI in adulthood.<sup>9-12</sup> However, not all studies confirmed this interaction.<sup>7 13</sup> Therefore, it still remains unclear whether effect modification by BMI on the birth weight-CHD risk association exists.

The dominant hypothesis to explain the observed inverse association between birth weight and CHD and risk factors for CHD is the 'fetal origins' hypothesis, suggesting that prenatal factors, like nutrition, could affect disease later in life.<sup>14</sup> There is no consistent evidence indicating what mechanism causes growth retardation in the intrauterine environment. It has been suggested that the mother's own fetal growth, her diet and body composition before and during pregnancy plays a major role in programming the future health of her children.<sup>15</sup>

In most studies, the rates of incident non fatal and fatal CHD cases are estimated by linkage to hospital discharge records, medical records and mortality registries. The study of Merry et al., which used the Cardiovascular Registry Maastricht (CAREMA) cohort, showed that incidence rates based on hospital discharge data and mortality data may underestimate the true incidence rates of CHD.<sup>16</sup>

In the present study, we will examine the association between birth weight and the risk of CHD within the CAREMA cohort. This cohort used a linkage to the Cardiology Information System (CIS) of the University hospital of Maastricht together with the national mortality registry to estimate the incident rates of CHD, which makes the outcome more accurate.<sup>16</sup> Furthermore, we will examine whether mediating factors such as BMI, blood pressure, cholesterol and diabetes, can explain the possible association between birth weight and CHD and whether an interaction between birth weight and BMI in adulthood to predict the risk of CHD exists.



## Methods

### *Study design and study population*

For this study the CAREMA cohort was used, containing participants of two large monitoring projects in the Netherlands living in the Maastricht region: the Monitoring Project on Cardiovascular Risk Factors (PPHVZ) 1987-1991<sup>17</sup> and the Monitoring Project on Chronic Disease Risk Factors (MORGEN Project) 1993-1997<sup>18</sup>, including the transition year (1992) between these projects. Each year, a random sample of people aged 20-59 years was selected from the municipal registries of Maastricht and surrounding communities. In the CAREMA cohort, 21,662 men and women were included of whom 21,148 participants (97.6%) had given informed consent to retrieve information from the Municipal Population Registries and from their general practitioner and specialist. In the study of Merry et al. a more detailed description of the study design has been described.<sup>16</sup>

At baseline general questionnaires were sent to the participants. Furthermore, they were invited for a physical examination at the local health centre where non-fasting blood samples were retrieved to measure total cholesterol and HDL-cholesterol. The questionnaires of the PPHVZ and MORGEN project were comparable, only the questionnaire of the MORGEN project was more extended.

### *Assessment of birth weight*

In 1998, follow-up questionnaires were sent to 19,560 participants of the CAREMA cohort. In this questionnaire, participants could either report their exact birth weight in grams or indicate their birth weight in categories of metric pounds (less than 4 pounds, about 4 to 5 pounds, about 6 to 7 pounds, more than 7 pounds, not sure). In the present study, only participants were included of whom a self reported birth weight was known. Participants who did not respond to the follow-up questionnaire that included the birth weight question (n = 6560) or who did not know or did not fill in their birth weight (n = 3889) were excluded, resulting in 9111 participants of whom a self-reported birth weight was known. Because of the extreme values in the exact reported birth weights in grams, the highest percentile (>6072 g) was excluded (n = 29). Furthermore, participants who reported they were born before 36 weeks of pregnancy were excluded (n = 39).

As only 2934 participants (31%) recalled their exact birth weight, they were assigned to the birth weight categories. Participants who reported an exact birth weight between 2500-3000 g were assigned as followed: 2500-<2750 g to the 4 to 5 pounds category and 2750-3000 g to the 6 to 7 pounds category. This resulted in the following categories for data analysis: <2000 g, 2000-<2750 g, 2750-<=3500 g, >3500 g.

*Assessment of CHD*

Incident CHD (non fatal or fatal) end points were considered in this analysis. Therefore, participants with CHD at baseline (n = 145) were excluded. In April 2004, the CAREMA cohort was linked to the Hospital Information System of the University Hospital Maastricht (UHM), wherein 97.6 % of the cohort members could be found. Subsequently, these subjects were linked to the CIS of the UHM department of Cardiology.<sup>16</sup> Information about vital status, emigration or moving outside the municipality of Maastricht was obtained via the municipal registry. For participants who died, the cause of death was obtained from Statistics Netherlands. Causes of death have been coded according to the ninth revision of the International Classification of Diseases (ICD-9) until 1996, and thereafter according to the tenth revision (ICD-10). The follow-up was complete until December 31<sup>st</sup> 2003.

In this study, CHD is defined as incident acute myocardial infarction, unstable angina pectoris, Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA). Non fatal cases were defined according to the clinical diagnosis of the disease as extracted from CIS. Hence, subjects with CHD as primary or secondary cause of death were defined as cases using the ICD-codes ICD-9 410-414 and ICD-10 120-125 for CHD. When a participant had more than one CHD event, only the first event was counted.

*Assessment of possible intermediates and postnatal risk factors*

Baseline bodyweight, height, total cholesterol, HDL cholesterol and blood pressure of the participants were measured as described before.<sup>17 18</sup> BMI was calculated from measured bodyweight and height (kg/m<sup>2</sup>). Participants reported if they had diabetes, used medication for hypertension, cholesterol and/ or diabetes in the baseline questionnaires as well as in the follow-up questionnaire. In addition, the baseline questionnaires contained questions about smoking habits (smoke, used to smoke, never smoked), alcohol consumption (number of glasses per day), work related physical activity ('none to light physical activity' or 'moderate to heavy physical activity') and physical activity during free time ('none to light physical activity' or 'moderate to heavy physical activity'). Social economic status was measured as the highest education completed and then divided into three categories (low: primary school/ Koran school/ extraordinary lower education; intermediate: lower level practical skill training/ lower level high school/ first 3 years of high level high school; high: high level practical skills training/ university bachelor/ university). Furthermore, the consumption in grams per day of saturated fat and several commonly consumed fruits and vegetables were measured from the baseline food frequency questionnaires.

### *Statistical analysis*

In total, 8543 participants were available for data analysis. Differences in characteristics between the categories of birth weight were evaluated by one-way ANOVA for normally distributed variables, by the Kruskal-Wallis test for variables with skewed distributions and by the chi-square test for discrete variables.

Associations between birth weight and coronary heart disease were analyzed using Cox's proportional hazards regression models. The follow-up time was calculated as the period dating from the return of the baseline questionnaire (1987-1997) to the date of occurrence of non fatal or fatal CHD, emigration, moving outside Maastricht area, death or 31 December 2003, whichever came first. The hazards ratio was used to compare the risk of CHD for participants in a given birth weight category with that of participants who weighed 2750-3500 g at birth, which was the most common category.

Age, gender, cohort, education, physical activity, alcohol consumption, smoking history, consumption in grams per day of saturated fat, fruit and vegetables, BMI, average systole/ diastole blood pressure, hypertension according to WHO guideline, self reported medication use for hypertension and cholesterol, total cholesterol, HDL cholesterol and self reported diabetes were considered as postnatal risk factors. When the value of the  $\beta$ -coefficients for birth weight changed 10 % or more when adding them to the crude model, consequently these variables were added to the multivariate models.

Besides a crude model, the model was adjusted for age, gender, social economic status and cohort (model 2). The possible intermediates BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, use of blood pressure medication, total cholesterol, HDL cholesterol, use of high cholesterol medication and diabetes, were added to model 2 to investigate to what extent the risk factors of CHD could explain the association (model 3). Interaction terms were added to model 3 to investigate the interaction between birth weight and BMI.

Missing values were mostly present for the variables medication use for high blood pressure (n=6810) and medication use for high cholesterol (n=7858). To account for those missing values, these values were interpreted as no medication use when participants reported they had no high blood pressure or no high cholesterol or did not know whether they had high blood pressure or high cholesterol.

Data were analyzed by using SPSS software version 15.0. P-values of less than 0.05 were considered to be statistically significant.

## Results

In this study, 565 participants (6.6%) reported a birth weight below 2000 g and 1795 participants (21.0%) reported a birth weight higher than 3500 g. Table 1 shows the characteristics for the whole study population and for each birth weight category separately. Participants with a birth weight below 2000 g were older, were lower educated, smoked more often and ate less fruit than the other categories. Moreover, participants in the lowest birth weight category had more often hypertension and diabetes, a higher total cholesterol and a lower HDL cholesterol. On the other hand, participants in the highest birth weight category were more often obese than the other birth weight categories, followed by the lowest birth weight category. Furthermore, participants in the highest birth weight category were younger, were higher educated, smoked less and had a higher consumption of saturated fat compared to the other categories. As expected, the highest birth weight category included more men.

Of the study population, 279 participants had a CHD event during the follow-up period. Table 2 shows the Hazard Ratios (HR) of the different models. The crude HR for CHD in the lowest birth weight category compared with the reference category was 2.04 (CI: 1.40-2.98), showing a significant increased risk for CHD when participants had a low birth weight. The crude HR for the highest birth weight category was 0.77 (CI: 0.54-1.10). When the analysis was adjusted for age, gender, cohort and education level the HR in the lowest birth weight category decreased to 1.51 (CI: 1.03-2.21), but remained statistically significant. Adjustment for these variables had little impact on the results for the other birth weight categories. The variables smoking history, alcohol consumption, physical activity, consumption quantities of saturated fat, vegetables and fruit did not change the estimates for birth weight with more than ten percent. When the possible mediating factors were added to model 2, which are BMI, diabetes type 2, systolic blood pressure (BP), diastolic BP, use of BP medication, total and HDL cholesterol and use of high cholesterol medication, the HR of CHD risk between the lowest birth weight category compared to the reference category slightly decreased and was borderline statistically significant (HR 1.43 (CI: 0.98-2.10)). HDL cholesterol had the most impact in decreasing the association between birth weight and CHD risk.

When interaction terms between birth weight and BMI were added to the adjusted model, these were not statistically significant ( $P \geq 0.14$ ). Stratification by BMI below and above 25 kg/m<sup>2</sup>, as is shown in table 3, shows a slightly higher risk for CHD within the two lowest birth weight categories with a BMI below 25 kg/m<sup>2</sup> compared to the two

lowest birth weight categories with a BMI above 25 kg/m<sup>2</sup>, but none of the associations is statistically significant.

## **Discussion**

The results of this study suggest an inverse association between birth weight and the risk of CHD, independent of biological risk factors for CHD. The variables BMI, blood pressure, cholesterol and diabetes type 2 explained only a small part of the observed association between birth weight and CHD. Furthermore, we did not find evidence for an interaction between birth weight and BMI in adulthood in the association with CHD.

The inverse association between birth weight and the risk of CHD are in line with the findings of the meta-analysis of Huxley et al.<sup>1</sup> In this meta-analysis, a 10-20% lower risk of non fatal and fatal CHD was observed per 1 kg higher birth weight. We found that participants with a birth weight below 2000 g have a 43% increased risk of non fatal and fatal CHD compared with participants with a birth weight between 2750-3500 g. Furthermore, participants with a birth weight above 3500 g compared with participants in the reference category may have a somewhat lower risk of CHD, but this result was not statistically significant.

It must be noted that we were unable to analyze the association between birth weight and CHD risk with exact birth weight data or to subdivide groups of birth weight according to WHO cut-off points. Only 31 % of the participants of the total study population had reported an exact birth weight. Therefore we used the birth weight categories given in the questionnaire to analyze the association between birth weight and the risk of CHD. According to the WHO, a birth weight below 2500 g is indicated as low birth weight and a birth weight above 4000 g is indicated as high birth weight.<sup>19</sup> In this study, the lowest birth weight category was below 2000 grams and the highest birth weight category was above 3500 grams. Therefore, the association between low birth weight and CHD risk we found in our study may be somewhat stronger compared to studies which used the WHO cut-off points. Furthermore, we can not exclude the possibility that participants with a high birth weight have an increased risk for CHD. One study which investigated the association between birth weight and CHD risk in a high birth weight population showed a U-shaped relation between birth size and CHD for women.<sup>20</sup> Several other studies showed an increased risk for obesity later in life when subjects had a high birth weight<sup>21 22</sup>, although not all studies found this association.<sup>23</sup> As obesity is a known risk factor for CHD<sup>24</sup> and the incidence of infants born with a high birth weight is increasing due to the increasing

incidence of gestational diabetes<sup>25</sup>, further investigation regarding the association between high birth weight and CHD risk is relevant.

We did not find any effect from the postnatal risk factors smoking, alcohol use, physical activity and consumption of saturated fat, fruit and vegetables. Adjustment for age, gender, education and cohort somewhat weakened the association between birth weight and CHD, but it still remained statistically significant. However, a possibility of residual confounding remains, as in any observational study.

In this study, biological risk factors for CHD, i.e. obesity, hypertension, dyslipidemia and type 2 diabetes, did not seem to explain the found association between birth weight and CHD completely. After adjusting for these risk factors the HR of CHD between the lowest birth weight category compared to the reference category only slightly decreased and was borderline statistically significant. This result suggests that the found association between birth weight and CHD is independent of these risk factors for CHD. The risk factors may explain only a small part of the association between birth weight and CHD risk, in which in our findings HDL cholesterol was most important. Only one study exists and has shown, however, no association between birth weight and HDL cholesterol concentration.<sup>26</sup> On the other hand, recent studies have shown a relatively strong association between birth weight and type 2 diabetes.<sup>2,3</sup> Type 2 diabetes did not explain the larger part of the association between birth weight and CHD in our study. However, only self-reported information about type 2 diabetes was available in this study and the prevalence of type 2 diabetes within the total study population was relatively low (0.7%). Therefore, the true influence of diabetes within the association birth weight – CHD risk may have been underestimated. Furthermore, it is possible that the association between birth weight and CHD might operate through other, yet unknown, mechanisms.

In this study we did not find any interaction between birth weight and BMI in adulthood indicating that there is no difference in CHD risk for participants with a low birth weight and a BMI higher or lower than 25 kg/m<sup>2</sup> in adulthood. This result is consistent with the findings of Baker et al. and Koupilova et al.<sup>7 13</sup> In contrast, the studies of Rich-Edwards et al. and Osler et al. did find an increased risk of CHD for subjects with a low birth weight and a high BMI in adulthood.<sup>9 10</sup> In the present study, the study population is relatively young; therefore the number of CHD cases in the categories after stratification was small. Future research should investigate an interaction between birth weight and BMI in the association with CHD with a longer follow-up period to increase the power of the analyses.

One important strength of this study is that the CAREMA cohort is linked to a clinical database instead of more general information, like Hospital Discharge registries. A substantial number of cases were found only in this clinical database, but were missed

or miscoded in the Hospital Discharge registry, which made the exact number of CHD cases in this study more accurate than most other studies which used only hospital discharge registries.<sup>16</sup> Furthermore, the large study population, the extended information about covariates, measurements of blood pressure, length, weight and cholesterol levels and the prospective study design with complete follow-up information for the period 1987-2003 are other important strengths of this study.

It is a limitation that this study had to rely on self reported birth weight, which could have resulted in misclassification bias. Nevertheless, other studies that have used documented birth weight data have found inverse associations of birth weight with CHD of similar magnitude.<sup>1 10 27</sup> Furthermore, the available studies about the validity of self reported birth weight showed relatively high Spearman correlations ( $r = 0.74$ ) between birth weight information obtained from state birth records and self report.<sup>28</sup><sup>29 29-31</sup> However, using birth weight from original delivery records would provide the most accurate information.<sup>31</sup> In other words, future research should use birth records instead of self reported birth weight information to aim at more accurate outcomes.

One recent study has shown that the association between low birth weight and CHD risk was entirely mediated by poor fetal growth and not by reduced gestational duration.<sup>32</sup> In this study, we excluded participants who reported that they were born before 36 weeks. By excluding these participants, we were more certain we investigated low birth weight caused by poor fetal growth than by short gestational duration. Unfortunately we had to rely on self reported information and did not have more information about gestational duration. Further research should use birth records which provide information about gestational age to be sure to investigate low birth weight caused by poor fetal growth.

In conclusion, this study showed an independent inverse association between birth weight and CHD. The risk factors of CHD, i.e. high BMI, hypertension, dyslipidemia and type 2 diabetes, could only explain a small part of the association, particularly HDL cholesterol. Furthermore, in this study we did not find evidence for an interaction between birth weight and BMI in adulthood.

Nowadays, after two decades of research, there is strong evidence that an independent inverse association between birth weight and CHD risk exists. Elucidating the determinants of this association has potential public health significance as CHD, together with stroke, are the largest sources of the burden of disease in the low- and middle-income countries of Europe, where cardiovascular diseases account for more than one quarter of the total disease burden.<sup>33</sup> A considerable amount of epidemiological studies that have found an inverse association between birth weight and CHD support the fetal origins hypothesis, which proposes that adverse conditions, such as undernutrition, during critical developmental periods cause life-long

alterations in body composition, organ structure and function that increase the risk of CHD and other adult disorders in later life.<sup>1</sup> The underlying link between intrauterine growth retardation and increased CHD risk is still unclear. One recent study showed that low birth weight predicted a greater systemic inflammation and endothelial activation in middle-aged adults, permitting speculation that fetal stressors may result in altered gene expression producing a hyper-responsive innate immune system.<sup>34 35</sup> Future research should further investigate this possible underlying mechanism between low birth weight and increased CHD risk and should focus more on how to prevent growth retardation in the intrauterine environment.



## References

1. Huxley R, Owen CG, Whincup PH *et al.* Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5):1244-50.
2. 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.
3. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG *et al.* Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008; 300(24):2886-97.
4. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the "fetal origins" hypothesis. *JAMA* 2004; 292(22):2755-64.
5. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Birth weight and blood cholesterol level: a study in adolescents and systematic review. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 1):1081-9.
6. Gamborg M, Byberg L, Rasmussen F *et al.* Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: meta-regression analysis of sex- and age-specific results from 20 Nordic studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166(6):634-45.
7. Koupilova I, Leon DA, McKeigue PM, Lithell HO. Is the effect of low birth weight on cardiovascular mortality mediated through high blood pressure? *J Hypertens* 1999; 17(1):19-25.
8. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, adult risk factors and incident coronary heart disease: the Caerphilly Study. *Public Health* 1996; 110(3):139-43.
9. Rich-Edwards JW, Kleinman K, Michels KB *et al.* Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women. *BMJ* 2005; 330(7500):1115.
10. Osler M, Lund R, Kriegbaum M, Andersen AM. The influence of birth weight and body mass in early adulthood on early coronary heart disease risk among Danish men born in 1953. *Eur J Epidemiol* 2009; 24(1):57-61.
11. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001; 322(7292):949-53.
12. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet* 1996; 348(9040):1478-80.
13. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007; 357(23):2329-37.
14. Barker DJ. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med* 1999; 31 Suppl 1:3-6.
15. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr* 2001; 4(2B):611-24.

16. Merry AH, Boer JM, Schouten LJ *et al.* Validity of coronary heart diseases and heart failure based on hospital discharge and mortality data in the Netherlands using the cardiovascular registry Maastricht cohort study. *Eur J Epidemiol* 2009.
17. Verschuren WMM, van Leer EM, Blokstra A. Cardiovascular disease risk factors in the Netherlands. *Netherlands Journal of Cardiology* 1993; (6 ):205-10.
18. Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998; 351(9106):853-6.
19. World Health Organization. Determinants and prevention of low birth weight: A synopsis of the evidence. Institute of Health Economics report. Canada, 2008.
20. Gunnarsdottir I, Birgisdottir BE, Thorsdottir I, Gudnason V, Benediktsson R. Size at birth and coronary artery disease in a population with high birth weight. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(6):1290-4.
21. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR *et al.* Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005; 330(7504):1357.
22. Panagiotakos DB, Papadimitriou A, Anthracopoulos MB *et al.* Birthweight, breast-feeding, parental weight and prevalence of obesity in schoolchildren aged 10-12 years, in Greece; the Physical Activity, Nutrition and Allergies in Children Examined in Athens (PANACEA) study. *Pediatr Int* 2008; 50(4):563-8.
23. Gunnarsdottir I, Birgisdottir BE, Benediktsson R, Gudnason V, Thorsdottir I. Association between size at birth, truncal fat and obesity in adult life and its contribution to blood pressure and coronary heart disease; study in a high birth weight population. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(5):812-8.
24. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):937-52.
25. Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 2009; 373(9677):1789-97.
26. Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, Romijn JA. Lipid profiles in middle-aged men and women after famine exposure during gestation: the Dutch Hunger Winter Families Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6):1737-43.
27. Leon DA, Lithell HO, Vagero D *et al.* Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ* 1998; 317(7153):241-5.
28. Troy LM, Michels KB, Hunter DJ *et al.* Self-reported birthweight and history of having been breastfed among younger women: an assessment of validity. *Int J Epidemiol* 1996; 25(1):122-7.
29. Allen DS, Ellison GT, dos Santos Silva I, De Stavola BL, Fentiman IS. Determinants of the availability and accuracy of self-reported birth weight in middle-aged and elderly women. *Am J Epidemiol* 2002; 155( 4):379-84.

30. Sanderson M, Williams MA, White E *et al.* Validity and reliability of subject and mother reporting of perinatal factors. *Am J Epidemiol* 1998; 147(2):136-40.
31. Andersson SW , Niklasson A, Lapidus L, Hallberg L, Bengtsson C, Hulthen L. Poor agreement between self-reported birth weight and birth weight from original records in adult women. *Am J Epidemiol* 2000; 152(7):609-16.
32. Kaijser M, Bonamy AK, Akre O *et al.* Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation* 2008; 117(3):405-10.
33. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, 2008.
34. Balci MM, Acikel S, Akdemir R. Low birth weight and increased cardiovascular risk: Fetal programming. *Int J Cardiol* 2009.
35. Pellanda LC, Duncan BB, Vigo A, Rose K, Folsom AR, Erlinger TP. Low birth weight and markers of inflammation and endothelial activation in adulthood: The ARIC study. *Int J Cardiol* 2009; 134(3):371-7.

Table 1. Characteristics of the total study population and by birth weight category, the CAREMA cohort.

Characteristic	Total population			Birth weight categories (grams)			p-value
	(n=8543)	<2000 (n=565)	2000-2750 (n=1649)	2750-3500 (n=4534)	>3500 (n=1795)		
Mean age (yrs)	40.7±10.7	43.9±10.3	42.5±10.4	40.5±10.7	38.5±10.7		<0.0001
Gender (% male)	42.4	43.7	39.1	40.3	50.4		<0.0001
Cohort (% PEIL)	68.5	70.6	70.5	68.2	66.5		0.05
Education (%)							
- low	54.2	68.0	62.7	51.2	49.4		<0.0001
- medium	24.6	19.2	19.2	25.9	27.9		
- high	21.3	12.8	18.1	22.9	22.7		
Physical activity at work (%)							
- none to light	81.5	80.0	81.7	82.1	80.4		0.36
- moderate to heavy	18.5	20.0	18.3	17.9	19.6		
Physical work in free time (%)							
- none to light	42.4	46.0	42.4	42.0	42.4		0.35
- moderate to heavy	57.6	54.0	57.6	58.0	57.6		
Alcohol consumption (glasses/ day)*	0.6 [0.0;1.6]	0.4 [0.0;1.4]	0.6 [0.0;1.4]	0.6 [0.0;1.6]	0.6 [0.0;1.7]		0.15
Smoking history (%)							
- smoke	35.6	42.1	37.3	35.0	33.6		0.003
- used to smoke	28.5	27.4	29.1	28.4	28.7		
- never smoked	35.8	30.5	33.6	36.5	37.7		
Consumption quantity per day of (in grams)*:							
-saturated fat	31.5 [25.1; 39.3]	31.0 [23.9; 39.6]	30.7 [24.5; 38.3]	31.6 [25.1; 39.0]	31.9 [25.9; 40.2]		<0.0001
-fruit	83.4 [33.3; 133.1]	67.8 [24.2; 127.3]	83.9 [29.7; 133.1]	86.0 [34.6; 134.4]	79.3 [34.2; 133.2]		0.001
-vegetables	65.8 [45.5; 94.3]	65.6 [45.1; 95.9]	65.6 [45.0; 94.3]	66.8 [46.2; 93.1]	65.5 [45.0; 94.3]		0.99

Table 1 (Continued). Characteristics of the total study population and by birth weight category, the CAREMA cohort.

	Total population (n=8543)	Birth weight categories (grams)			p-value
		<2000 (n=565)	2000-2750 (n=1649)	2750-3500 (n=4534)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	24.4 [22.3; 26.9]	24.5 [22.5; 27.1]	24.3 [22.2; 26.7]	24.6 [22.5; 27.4]	0.002
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) in categories: (%)					
- normal: <25	56.8	54.0	58.6	57.5	54.4
- overweight: 25-29.9	34.2	36.5	32.8	34.6	33.9
- obesity: ≥ 30	8.9	9.6	8.6	7.9	11.6
Average systole (mmHg)	117.7±13.6	118.6±14.2	117.6±13.7	117.8±13.7	117.5±13.3
Average diastole (mmHg)	75.5±9.2	76.2±10.0	75.5±9.3	75.5±9.2	75.0±8.9
Hypertension according to WHO guideline (%)	14.0	18.8	14.0	13.7	13.1
Self reported medication use: (%)					
hypertension	4.6	7.2	5.0	4.3	4.3
high cholesterol	0.5	0.4	0.5	0.7	0.1
Total cholesterol (mmol/l)	5.3±1.1	5.5±1.1	5.4±1.1	5.3±1.1	5.2±1.0
HDL cholesterol (mmol/l)	1.29±0.3	1.26±0.4	1.29±0.3	1.30±0.3	1.27±0.3
Self reported diabetes (%)	0.7	1.2	1.2	0.6	0.4

\* Skewed distribution. Median [25<sup>th</sup>;75<sup>th</sup> percentile] are presented.

Table 2. Hazard ratios with 95% confidence intervals for the association between birth weight and non-fatal and fatal coronary heart disease (CHD).

	Birth weight categories (grams)			
	<2000 (n=565)	2000-2750 (n=1649)	2750-3500 (n=4534)	>3500 (n=1795)
Events CHD	35	67	136	41
Mean duration follow up	11.5	11.5	11.3	11.1
Model 1: Crude	2.04 (1.40-2.98)	1.25 (0.92-1.69)	1 (ref)	0.77 (0.54-1.10)
Model 2: adjusted for age, gender, cohort and SES	1.51 (1.03-2.21)	1.10 (0.81-1.50)	1 (ref)	0.78 (0.54-1.11)
Model 3: model 2 + BMI, systolic BP, diastolic BP, use of BP medication, total/HDL cholesterol, use of high cholesterol medication and diabetes	1.43 (0.98-2.10)	1.00 (0.73-1.36)	1 (ref)	0.82 (0.57-1.17)

Table 3. Hazard ratios with 95% confidence intervals and number of cases by category of birth weight and body mass index (BMI).

	Birth weight categories (grams)			
	<2000	2000-2750	2750-3500	>3500
BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	1.69 (0.96-2.98)	1.10 (0.68-1.80)	1 (ref)	0.57 (0.29-1.12)
Cases	18	26	51	12
BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	1.20 (0.71-2.02)	1.02 (0.69-1.50)	1 (ref)	0.88 (0.57-1.35)
Cases	17	41	85	29

## Bijlage 3: geboortegewicht en gewicht

Tabel: Ruwe en gecorrigeerde odds ratios (95% betrouwbaarheidsintervallen) voor overgewicht en obesitas op volwassen leeftijd per geboortegewicht-categorie, de CAREMA studie (n=8682)\*\*.

	Geboortegewicht-categorieën (grammen)			
	<2000 (n=580)	2000-2750 (n=1677)	2750-3500 (n=4605)	>3500 (n=1820)
<b>BMI ≥25 (overgewicht)</b>				
Ruw	1.15 (0.97-1.38) (n=228)	0.99 (0.88-1.11) (n=596)	1 (ref) (n=1588)	1.15 (1.03-1.29) (n=695)
Gecorrigeerd model 1	0.93 (0.77-1.12)	0.88 (0.78-1.00)	1 (ref)	1.24 (1.10-1.39)
Gecorrigeerd model 2	0.85 (0.70-1.02)	0.84 (0.74-0.95)	1 (ref)	1.22 (1.08-1.37)
Gecorrigeerd model 3	0.83 (0.68-1.02)	0.79 (0.69-0.90)	1 (ref)	1.27 (1.12-1.45)
<b>BMI ≥30 (obesitas)</b>				
Ruw	1.30 (0.96-1.76) (n=48)	1.10 (0.89-1.36) (n=116)	1 (ref) (n=296)	1.57 (1.30-1.89) (n=176)
Gecorrigeerd model 1	1.12 (0.82-1.53)	1.01 (0.77-1.18)	1 (ref)	1.76 (1.45-2.13)
Gecorrigeerd model 2	0.99 (0.72-1.36)	0.95 (0.77-1.18)	1 (ref)	1.73 (1.43-2.10)
Gecorrigeerd model 3	0.99 (0.71-1.39)	0.98 (0.78-1.23)	1 (ref)	1.82 (1.47-2.24)

\*Model 1: gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en cohort

Model 2: model 1 + SES (laag, midden, hoog)

Model 3: model 2 + rookgedrag (huidige, ex-, nooit-roker), lengte, groente en fruit consumptie (g/day), totale vet inneming (g/dag), lichamelijke activiteit tijdens het werk (geen tot licht, redelijk tot zwaar) en lichamelijke activiteit tijdens de vrije tijd (geen tot licht, redelijk tot zwaar gedurende ten minste 3,5 u/wk).

\*\* voor 2 observaties ontbreekt de BMI-waarde



## Bijlage 4: geboortegewicht en bloeddruk

Tabel: Ruwe en gecorrigeerde geometrisch gemiddelde bloeddruk per geboortegewicht-categorie, de CAREMA studie (n=8684)

	Geboortegewicht-categorieën (grammen)				p <sup>***</sup>
	<2000 (n=580)	2000-2750 (n=1677)	2750-3500 (n=4605)	>3500 (n=1820)	
<i>Systolische bloeddruk (mmHg)</i>					
Ruw	119.0 [117.9-120.1]	117.6 [117.0-118.3]	117.6 [117.2-118.0]	117.5 [116.8-118.1]	0.13
Gecorrigeerd model 1	118.4 [117.2-119.7]	118.0 [117.0-118.9]	118.6 [117.7-119.4]	118.4 [117.4-119.3]	0.39
Gecorrigeerd model 2	118.0 [116.7-119.3]	117.6 [116.7-118.6]	118.4 [117.6-119.3]	118.2 [117.2-119.1]	0.21
Gecorrigeerd model 3	118.5 [117.1-120.0]	118.1 [117.0-119.3]	118.9 [117.8-120.0]	118.7 [117.5-119.8]	0.23
<i>Diastolische bloeddruk (mmHg)</i>					
Ruw	76.4 [75.6-77.1]	75.5 [75.0-75.9]	75.4 [75.1-75.6]	74.9 [74.5-75.4]	0.02
Gecorrigeerd model 1	75.8 [74.9-76.7]	75.5 [74.8-76.2]	75.8 [75.2-76.4]	75.4 [74.8-76.1]	0.32
Gecorrigeerd model 2	75.6 [74.7-76.4]	75.3 [74.6-76.0]	75.7 [75.1-76.3]	75.3 [74.6-76.0]	0.22
Gecorrigeerd model 3	75.7 [74.7-76.6]	75.4 [74.6-76.2]	75.8 [75.0-76.5]	75.4 [74.6-76.2]	0.27

\*Model 1: gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en cohort

Model 2: model 1 + SES (laag, midden, hoog)

Model 3: model 2 + rookgedrag (huidige, ex-, nooit-roker)

\*\* voor 2 observaties ontbreekt de systolische en voor 2 observaties ontbreekt de diastolische bloeddruk

\*\*\* geeft de p-waarde weer bij de vraag of ten minste 1 van de 4 geboortegewicht-categorieën afwijkt van de andere.

## Bijlage 5: geboortegewicht en cholesterol

Tabel: Ruwe en gecorrigeerde<sup>\*</sup> geometrisch gemiddeld cholesterol-gehalte per geboortegewicht-categorie, de CAREMA studie (n=8684)

	Geboortegewicht-categorieën (grammen)				*** p
	<2000 (n=580)	2000-2750 (n=1677)	2750-3500 (n=4605)	>3500 (n=1820)	
<b>Total cholesterol (mmol/l)</b>					
Ruw	5.53 [5.35-5.52]	5.34 [5.29-5.39]	5.24 [5.21-5.27]	5.12 [5.07-5.17]	<0.0001
Gecorrigeerd model 1	5.29 [5.19-5.38]	5.26 [5.15-5.33]	5.26 [5.19-5.32]	5.21 [5.14-5.29]	0.30
Gecorrigeerd model 2	5.26 [5.16-5.35]	5.24 [5.16-5.31]	5.24 [5.18-5.31]	5.20 [5.13-5.27]	0.38
Gecorrigeerd model 3	5.25 [5.14-5.36]	5.24 [5.15-5.33]	5.24 [5.16-5.33]	5.20 [5.12-5.29]	0.46
<b>HDL cholesterol (mmol/l)</b>					
Ruw	1.22 [1.19-1.24]	1.24 [1.22-1.25]	1.26 [1.25-1.27]	1.23 [1.21-1.24]	0.002
Gecorrigeerd model 1	1.21 [1.18-1.24]	1.21 [1.19-1.24]	1.23 [1.21-1.25]	1.23 [1.21-1.25]	0.07
Gecorrigeerd model 2	1.23 [1.20-1.26]	1.23 [1.21-1.25]	1.24 [1.22-1.26]	1.24 [1.22-1.26]	0.43
Gecorrigeerd model 3	1.23 [1.19-1.26]	1.23 [1.20-1.26]	1.24 [1.21-1.26]	1.24 [1.21-1.26]	0.56

\*Model 1: gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en cohort

Model 2: model 1 + SES (laag, midden, hoog)

Model 3: model 2 + rookgedrag (huidige, ex-, nooit-roker)

\*\* voor 99 observaties ontbreekt het totale cholesterol-gehalte voor 106 observaties ontbreekt het HDL cholesterol-gehalte

\*\*\* geeft de p-waarde weer bij de vraag of ten minste 1 van de 4 geboortegewicht-categorieën afwijkt van de andere.

## Bijlage 6: geboortegewicht en diabetes

Tabel: Aantal (%) personen met zelf-gerapporteerde diabetes, en ruwe en gecorrigeerde odds ratios (95% betrouwbaarheidsinterval) voor zelf-gerapporteerde diabetes, per geboortegewicht- categorie, de CAREMA studie (n=8571)

	Geboortegewicht-categorieën (grammen)			p diff/trend <sup>***</sup>
	<2000 (n=567)	2000-2750 (n=1643)	2750-3500 (n=4561)	
Gevallen van diabetes (%)	20 (3.5)	48 (2.9)	118 (2.6)	0.32
<i>Zelf-gerapporteerde diabetes (n=226)<sup>1</sup></i>				
<i>Odds ratios</i>				
Ruw model	1.38 (0.85-2.23)	1.13 (0.81-1.59)	1 (ref)	0.86 (0.60-1.23)
Gecorrigeerd model 1	1.02 (0.61-1.67)	0.99 (0.70-1.39)	1 (ref)	0.92 (0.64-1.33)
Gecorrigeerd model 2	1.06 (0.64-1.76)	1.01 (0.71-1.44)	1 (ref)	0.80 (0.55-1.16)

<sup>1</sup>Diabetes is gedefinieerd als zelf-gerapporteerde diabetes in de vragenlijst van 1998

<sup>\*</sup>Model 1: gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, cohort en SES (laag, midden, hoog)

Model 2: model 1 + baseline BMI, rookgedrag (huidige, ex-, nooit-roker) en inneming van verzadigd vet (gram/dag)

<sup>\*\*</sup> Voor 113 personen ontbreekt de diabetes-status

<sup>\*\*\*</sup> geeft voor het aantal personen met diabetes de p-waarde weer bij de vraag of ten minste 1 van de 4 geboortegewicht-categorieën afwijkt van de andere en geeft voor de odds ratios p-waarde weer behorende bij de trend



**RIVM**

Rijksinstituut  
voor Volksgezondheid  
en Milieu

Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)