

Endocrinologie

Evolutionaire geschiedenis van type 2-diabetes

In sommige populaties is een disproportioneel groot aantal mensen gevoelig voor het krijgen van diabetes type 2. Twee belangrijke theorieën proberen de grotere gevoeligheid van sommige etnische groepen te verklaren. Het gaat om de theorie van het 'thrifty genotype' en die van het 'thrifty phenotype'. In dit artikel lichten we beide theorieën toe.

N.S Karamali
P.J.M Uitewaal

Redactionele coördinatie:
K. Van de Velde

EXPRESINFORMATIE

De prevalentie van diabetes neemt toe als de fysieke inspanning afneemt, er meer calorierijk voedsel gegeten wordt en/of wanneer er sprake is van stress. Deze factoren zijn geassocieerd met toenemende welvaart en urbanisatie. Bij sommige etnische groepen blijkt diabetes ongewoon vaak voor te komen na een verandering in levensstijl, zoals na migratie.

Prevalentie

De prevalentie van diabetes mellitus type 2 (DM2) verschilt tussen landen, etnische groepen binnen een land en leden van dezelfde etnische groep na interne of externe migratie.¹ De prevalentie van diabetes neemt toe als de fysieke inspanning afneemt, er meer calorierijk voedsel gegeten wordt en/of wanneer er sprake is van stress. Deze factoren zijn geassocieerd met toenemende welvaart en urbanisatie.

De prevalentie varieert van minder dan 0,5% in arme Afrikaanse landen als Angola en Burundi (beide 0,3%) tot circa 3% in Europese landen als Finland (3%), Duitsland (3,2%), Zweden (3,2%) en Nederland (2,7%). In sommige wel-

varende landen, zoals de Verenigde Staten (7,8%) en Italië (7,3%), ligt de prevalentie van diabetes nog hoger.²

De prevalentie van diabetes is in de steden van ontwikkelingslanden tweemaal zo hoog als op het platteland. Het mechanisme dat hier achter steekt, hangt samen met bovengenoemde factoren.³

Bij sommige etnische groepen blijkt diabetes disproportioneel vaak voor te komen na een verandering in levensstijl, zoals na migratie. Zo kwam diabetes bijvoorbeeld vrijwel niet voor bij de traditioneel levende Indianen in Amerika, terwijl deze groepen in 2004 een prevalentie van 15,3% vertoonden.⁴ Ook mensen van Indiase oorsprong blijken na migratie uitzonderlijk vaak diabetes te krijgen. Zo bedraagt de prevalentie van diabetes in een Amerikaans-Indiase gemeenschap 18,3% en laat een Zuid-Afrikaans onderzoek een prevalentie van 21% zien.^{5,6} Ook Nederlands onderzoek toont een hoge prevalentie van diabetes bij Hindoestanen (ca. 25%).⁷

De stijgende prevalentie van diabetes hangt onder meer samen met de stijging van het aantal mensen met overgewicht. Bij Europeanen bestaat er een stijgende prevalentie vanaf een

BMI (*body mass index*) van 25, maar bij Indiase populaties is dit verband er al vanaf een BMI van 15.⁸ Sommige etnische groepen zijn onder bepaalde omstandigheden gevoeliger voor het krijgen van diabetes.

EXPRESINFORMATIE

De theorie van het 'thrifty genotype' probeert de hoge prevalentie van DM2 bij bepaalde etnische groepen te verklaren uit metabole aanpassingen door de eeuwen heen. Deze aanpassingen bieden hen grotere overlevingskansen op plekken van schaarste, maar maken hen extra gevoelig voor overgewicht en diabetes in een omgeving van overvloed. Europeanen zouden een lagere incidentie van diabetes hebben omdat zij als een van de eerste populaties beschikten over een constanter koolhydraatrijk dieet. Dat heeft geleid tot een grotere gevoeligheid voor insuline.

Thrifty genotype

In 1962 postuleerde Neel dat samenlevingen die onderhevig zijn aan periodes van voedselschaarste overle-



vingsvoordelen bieden aan mensen met een 'thrifty genotype' (zuinig genotype). Dit zou het geval zijn in traditionele samenlevingen van jagers en verzamelaars en vroeg agrarische gemeenschappen. Mensen met een zuinig genotype slaan in periodes van overvloed vet gemakkelijker op.⁹ Deze eigenschap wordt een nadeel in een omgeving waar calorierijk voedsel altijd in overvloed aanwezig is en waar de noodzaak van veel lichaamsbeweging is afgenomen. Mensen met een zuinig genotype zouden volgens Neel sneller obesitas en diabetes krijgen in een leefomgeving van overvloed. In de jaren tachtig modificeerde Neel zijn hypothese en relateerde hij hem enkel aan diabetes mellitus type 2.

Het volgend voorbeeld lijkt te bevestigen dat problemen kunnen ontstaan bij populaties die in korte tijd een snelle modernisering ervaren hebben. Indiërs hebben een hoger percentage visceraal vet dan Europeanen met dezelfde BMI. Bij een vergelijking van Indiërs en Europeanen werd alleen bij de Indische vrouwen een iets hogere BMI gevonden dan bij de Europese vrouwen (26,6 versus 25,8). Bij een vergelijking van de gemiddelde hoeveelheid lichaamsvet werd echter bij zowel Indiase mannen als vrouwen een veel hoger vetpercentage gevonden dan bij de Europeanen (vrouwen: 40,1% versus 33,6%; mannen: 21,6% versus 17,6%).¹⁰

Koolhydraatrijk dieet

In een andere, maar verwante hypothese wordt beschreven hoe veranderingen van het dieet door de eeuwen heen geleid hebben tot metabole aanpassingen.¹¹ Het aanbod van koolhydraten en de mate van insulineresistentie spelen hier een sleutelrol. Europeanen zouden een lagere incidentie van diabetes hebben omdat zij als een van de eerste populaties landbouw bedreven. Daardoor beschikten

ze over een constanter koolhydraatrijk dieet. Dat heeft geleid tot een grotere gevoeligheid voor insuline. Uit onderzoek is gebleken dat een koolhydraatarm dieet toename van de insulineresistentie veroorzaakt.

EXPRESINFORMATIE

Diabetes type 2 heeft een genetische basis. Calpain-10 is het enige gen waarvan bekend is dat het polygenetische DM2 veroorzaakt. PPAR- γ -deficiëntie werkt beschermend bij de ontwikkeling van diabetes.

Genetische basis

Uit tweeling- en familiestudies en onderzoek met genetisch gemengde populaties blijkt dat type 2-diabetes een genetische basis heeft. Studies van het genoom bij mensen uit verschillende etnische groepen, hebben geleid tot de identificatie van een aantal chromosoomgebieden met genen die gevoelig zijn voor DM2.

Het was niet gemakkelijk om een diabetesgen aan te wijzen dat aan de basis ligt van polygenetische DM2. Dat komt onder meer omdat vergelijkend onderzoek bij populaties met en zonder diabetes niet zuiver is. De populatie mensen zonder diabetes omvat immers personen die het diabetesgen wel kunnen hebben, maar bij wie de ziekte nog niet tot expressie is gekomen.

Uiteindelijk blijkt Calpain-10 het enige gen waarvan bekend is dat het polygenetische DM2 veroorzaakt.¹² Bij een vergelijking van verschillende bevolkingsgroepen blijken er tussen de populaties inderdaad verschillende variaties van Calpain-10 te bestaan die verband houden met de ontwikkeling van DM2.¹³

Het was eenvoudiger om een monogenetische vorm van DM2 aan te wijzen. Een voorbeeld hiervan is

MODY (*maturity onset diabetes of the young*).¹⁴

PPAR- γ

PPAR- γ (*peroxisome proliferative activated receptor*) speelt een sleutelrol bij de differentiatie van vetcellen op moleculair niveau. Een afname van de activiteit van PPAR- γ biedt bescherming tegen de gevolgen van te hoge vetinname, zoals adipocytenhypertrofie, overgewicht en insulineresistentie.¹⁵ PPAR- γ -deficiëntie werkt beschermend bij de ontwikkeling van diabetes. In populaties met een hoge prevalentie van diabetes komt relatief weinig deficiëntie van PPAR- γ voor.

EXPRESINFORMATIE

De theorie van het 'thrifty phenotype' gaat ervan uit dat foetusfenomenen op basis van de omstandigheden in de baarmoeder een inschatting maken van de postnatale omgevingsfactoren. Ze ontwikkelen vervolgens een metabolisme dat inspeelt op die verwachtingen. Als er een discrepantie bestaat tussen de verwachtingen en de werkelijkheid, zullen de pasgeborenen een verhoogd risico van ziekte hebben.

Thrifty phenotype

Voor type 2-diabetes bestond oorspronkelijk de hypothese dat ondervoeding leidt tot een beperkte ontwikkeling van de β -cellen en de eilandjes van Langerhans. Zolang de insulinebehoefte laag is, doen zich geen problemen voor. Als de insulinebehoefte toeneemt bij overvoeding, overgewicht en het hiermee geassocieerde insulineresistentiesyndroom, kan de insulineproductie bij deze mensen tekortschieten en kan diabetes ontstaan.¹⁶

Mortaliteitsonderzoeken in Engeland doen vermoeden dat er een verband bestaat tussen een laag geboor-

tegewicht en het ontwikkelen van chronische ziekten op latere leeftijd. In gebieden waar aan het begin van de twintigste eeuw de zuigelingensterfte het hoogst was, bleek decennia later het sterftecijfer gerelateerd aan coronaire ziekten het hoogst te zijn. Een laag geboortegewicht was de meest geregistreerde doodsoorzaak voor zuigelingen.

Onderzoeken in Hertfordshire en Sheffield bevestigen dit verband: hoe lager het geboortegewicht, hoe hoger de sterfte aan coronaire hartziekten. Tabel 1 laat deze relatie zien. De resultaten werden inmiddels bevestigd door onderzoek in andere landen. Ook zijn er associaties gevonden tussen een laag geboortegewicht en risicofactoren voor het ontwikkelen van coronaire hartziekte: hypertensie, hyperlipidemie, hyperinsulinemie en insulineresistentie.^{17,18}

Aan de hand van deze bevindingen stelden Barker en Hales de ‘thrifty phenotype’-hypothese op. Deze hypothese stelt dat de foetus als reactie op maternale ondervoeding een ‘thrifty’ (zuinig) metabolisme ontwikkelt in de vorm van blijvende veranderingen in de structuur en functie van bepaalde organen en weefsels. Als de baby na de geboorte terecht komt in een omgeving waar voldoende voedingsstoffen zijn, zullen deze onverwachte omstandigheden het risico van chronische ziekten op latere leeftijd vergroten.

EXPRESINFORMATIE De ‘thrifty phenotype’-hypothese veranderde in de ‘Developmental Origins of Disease’-hypothese. Ook omgevingsinvloeden in het postnatale leven kunnen immers leiden tot een verhoogd risico van chronische ziekten in het volwassen leven. Ontwikkelingsplasticiteit ligt hier aan de basis.

Tabel 1

Mortaliteitscijfers als gevolg van coronaire hartziekten onder 15.726 mannen en vrouwen geboren in Hertfordshire naar geboortegewicht

Geboortegewicht (g)	Standardized mortality ratio	Aantal sterfgevallen
≤ 2.500	100	57
– 2.950	81	137
– 3.410	80	298
– 3.860	74	289
– 4.310	55	103
> 4.310	65	57
Totaal	74	941

Referentie: Barker DJP, Clark PM. Fetal undernutrition and disease in later life. Rev Reprod 1997; 2:105-12.

Developmental Origins of Disease

De hypothese van Barker en Hales werd in de loop van de tijd aangepast op basis van nieuwe inzichten. Het huidige werkmodel stelt dat negatieve invloeden in de vroege ontwikkeling – in het bijzonder tijdens het foetale leven – kunnen leiden tot blijvende veranderingen in de fysiologie en het metabolisme. Deze veranderingen leiden tot een verhoogd risico van chronische ziekten in het volwassen leven.

Experimentele en klinische data duiden erop dat de periode waarin iemand vatbaar is voor negatieve invloeden, loopt vanaf de conceptie (mogelijk ook preconceptie) tot en met de kindertijd. Het concept ontwikkelingsplasticiteit staat hier centraal. Ontwikkelingsplasticiteit houdt in dat één genotype onder invloed van verschillende omgevingsfactoren tijdens de ontwikkeling, kan leiden tot een range van verschillende fysiologische en/of morfologische toestanden. Tijdens een bepaalde periode is de mens ‘plastisch’ en gevoelig voor zijn omgeving. Deze periode wordt gevolgd door verlies van plasticiteit en een gefixeerde functionele capaciteit.

De naam van de hypothese veranderde van ‘thrifty phenotype’-hypo-

these in de ‘Developmental Origins of Disease’-hypothese. Ook omgevingsinvloeden in het postnatale leven spelen immers een rol. Uit meerdere epidemiologische studies blijkt dat een snelle gewichtstoename in de kindertijd het risico van ziekten op latere leeftijd verhoogt. Er bestaat echter controverse over de vraag welke componenten belangrijker zijn: de pre- of postnatale componenten. Onderzoekers vragen zich ook af of deze componenten afhankelijk zijn van elkaar.¹⁹

EXPRESINFORMATIE

De foetus probeert zich zo goed mogelijk voor te bereiden op de extra-uteriene omgeving en is gedwongen om irreversibele aanpassingen te maken als de negatieve omgevingsfactoren standhouden.

Predictive Adaptive Responses

De oorspronkelijke ‘thrifty phenotype’-hypothese ging ervan uit dat de foetus de aanpassingen maakt voor directe overleving. Gluckman en Hanson hebben de theorie uitgebreid. De foetus probeert zich zo goed mogelijk voor te bereiden op de extra-uteriene omgeving, die wordt voorspeld



©Belpress

op basis van maternale informatie. Daarom is hij gedwongen om irreversibele aanpassingen te maken als de negatieve omgevingsfactoren standhouden. Gluckman en Hanson noemden dit 'predictive adaptive responses' (PAR's).

Verschillen tussen de voorspelde en de werkelijke omgeving kunnen resulteren in ziekte. De ernst daarvan hangt af van de mate van match of mismatch tussen de voorspelde en de werkelijke omgeving. Een voorbeeld van mismatch ontstaat wanneer ondervoeding in de baarmoeder wordt gevolgd door overvoeding in het postnatale leven. Uit dierstudies met ratten, cavia's en schapen is gebleken dat zowel globale maternale ondervoeding als proteïne-restrictie kan leiden tot een laag geboortegewicht, verhoogde bloeddruk en een gestoorde glucosetolerantie bij nakomelingen.^{18,19}

EXPRESINFORMATIE

Ongunstige omstandigheden tijdens de zwangerschap hebben ook een impact op de volgende generaties. Dit kan te maken hebben met een negatief beïnvloed voortplantingssysteem of met chemische modificatie van het DNA. Dat laatste kan verklaren waarom migranten en inwoners van landen met toenemende urbanisatie een hoog risico hebben van chronische ziekten als diabetes. Volgens een aantal aanwijzingen zou de 'Developmental Origins of Disease'-hypothese kunnen toegepast worden op de Indische bevolkingsgroep. Het thin-fatfenotype van deze groep speelt hier een belangrijke rol.

Invloed op volgende generaties

Ongunstige omstandigheden tijdens de zwangerschap hebben niet alleen een invloed op de vrucht van die specifieke zwangerschap, maar ook op de

volgende generatie(s). Hier zijn twee mogelijke verklaringen voor. In de eerste plaats kunnen de ongunstige omstandigheden in de baarmoeder de ontwikkeling van het voortplantingssysteem van de foetus nadelig beïnvloeden. Ten tweede kunnen epigenetische mechanismen een rol spelen.¹⁸ Dit zijn erfelijke veranderingen in de genexpressie die optreden zonder verandering in de DNA-sequentie. Omgevingsfactoren kunnen leiden tot chemische modificatie van DNA.²⁰ Dat kan verklaren waarom migranten en inwoners van landen met toenemende urbanisatie een hoog risico hebben van chronische ziekten als diabetes. Zoals hierboven vermeld staat, hebben mensen van Indiase oorsprong een grotere kans op het krijgen van diabetes dan andere bevolkingsgroepen. Dit geldt zowel voor Indiërs in India als voor Indiërs die zijn geëmigreerd naar andere landen. Volgens een aantal aanwijzingen zou de 'Developmental Origins of Adult Disease'-hypothese gelden voor deze bevolkingsgroep.

Thin-fat

In de eerste plaats behoren Indiase baby's tot de kleinsten ter wereld en komt een laag geboortegewicht ook in andere landen relatief vaak voor bij Hindoestaanse baby's (waarvan de voorouders oorspronkelijk uit India komen).^{21,22} Bovendien werd in Indiase studies gevonden dat kinderen met een laag geboortegewicht op vier- en achtjarige leeftijd al een gestoorde glucosetolerantie hebben.^{23,24}

Daarnaast werd ontdekt dat Indiase baby's een veel lager geboortegewicht hebben dan Britse baby's, maar dat de huidplooidiktes bij de Indiase baby's beter gepreserveerd zijn. Het gaat om een lichte, maar vette baby. Dit fenomeen staat bekend als het thin-fatfenotype.^{25,26} In één van de studies werd aangetoond dat de thin-fatbaby's bij de

geboorte al een vorm van hyperinsuline-
mie vertonen.²⁵

Uit de *Pune Maternal Nutrition Study* is ten slotte gebleken dat de voedingstoestand van de moeder tijdens de zwangerschap invloed had op de antropometrie van haar baby. De sterkste determinanten van foetale groei waren de frequentie van inname van micronutriëntrijke voedingsgroepen, zoals bladgroenten, fruit en melk, en de concentratie foliumzuur en vitamine C in het bloed van de moeder.²⁷

Als de 'Developmental Origins of Adult Disease'-hypothese inderdaad opgaat voor de Indiase bevolkingsgroep, moet er bij de preventie van overgewicht, diabetes en hart- en vaatziekten niet alleen gefocust worden op de leefstijl tijdens het volwassen leven, maar ook aandacht worden besteed aan de foetale groei en de groei tijdens de kinderjaren (catch-upgroei). Dit kan eveneens het geval zijn voor andere etnische groepen.

Discussie

De twee besproken theorieën die het frequenter voorkomen van diabetes bij bepaalde etnische groepen kunnen verklaren, hoeven niet met elkaar in tegenspraak te zijn. Wanneer een bevolkingsgroep generaties lang in een omgeving van schaarste leeft, zijn er twee manieren van aanpassing mogelijk. De eerste theorie heeft het over de selectie van de best aangepaste individuen. Ze gaat uit van genetische variatie, waarbij mensen met 'zuinige genen' geleidelijk in de meerderheid komen. De andere theorie gaat uit van aanpassing, waarbij het fenotype of de genetische expressie verandert. Dit heeft permanente gevolgen voor individuen, maar mogelijk ook voor grotere bevolkingsgroepen als gevolg van overerving door epigenetische mechanismen. In beide gevallen levert dit een bevolking op die goed aangepast is om te overleven in een omgeving van schaarste,

maar ziek kan worden in een omgeving van overvloed.

Nasra Karamali is wetenschappelijk medewerker bij de Productgroep Epidemiologie, Maatschappelijke Zorg en Gezondheidsbevordering, GGD, Den Haag.

Paul Uitewaal is senior wetenschappelijk medewerker bij de Productgroep Epidemiologie, Maatschappelijke Zorg en Gezondheidsbevordering, GGD, Den Haag.

Referenties

1. P. Zimmet Type 2 (Non-Insuline-Dependent) diabetes – An epidemiological overview. *Diabetologia* 1982; 22: 399-411.
2. WHO: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diabetes prevalence among American Indians and Alaska Natives and the overall population—United States, 1994–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003 Aug 1;52(30):702-4.
5. Venkataraman R, Nanda NC, Baweja G, Parikh N, Bhatia V. Prevalence of diabetes mellitus and related conditions in Asian Indians living in the United States. *Am J Cardiol*. 2004 Oct 1;94(7):977-80.
6. Ranjith N, Pegoraro RJ, Naidoo DP. Demographic data and outcome of acute coronary syndrome in the South African Indian population. *Cardiovasc J S Afr*. 2005 Jan-Feb;16(1):48-54. Epub 2004 Nov 30.
7. SUNSET onderzoek: <http://www.zonmw.nl/nl/uitgelicht/diabetes/projectresultaten/speciale-doelgroepen.html>
8. Nakagami T, Qiao Q, Carstensen B, Nhr-Hansen C, Hu G, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K. Age, body mass index and Type 2 diabetes-associations modified by ethnicity. The DECODE-DECODA Study Group. *Diabetologia*. 2003 Aug;46(8):1063-70. Epub 2003 Jun 25.
9. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by 'progress'? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
10. Smith J, Al-Amri M, Sniderman A, Cianflone K. Leptin and adiponectin in relation to body fat percentage, waist to hip ratio and the apoB/apoA1 ratio in Asian Indian and Caucasian men and women. *Nutr Metab (Lond)*. 2006 Apr 10;3:18.
11. Hitman GA, Sudagani J. Searching for genes in diabetes and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004; 143: 3-8.
12. Tøye A, Gauguier D. Genetics and functional genomics of type 2 diabetes mellitus. *Genome Biol*. 2003;4(12):241. Epub 2003 Nov 24. Review.
13. Van der Molen J, Frisse LM, Fullerton SM, Qian Y, Del Bosque-Plata L, Hudson RR, Di Rienzo A.

Population genetics of CAPN10 and GPR35: implications for the evolution of type 2 diabetes variants. *Am J Hum Genet*. 2005 Apr;76(4):548-60. Epub 2005 Feb 4.

14. Miller JC, Colagiuri S. The carnivore connection: dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. *Diabetologia*. 1994; 37: 1280-6.

15. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komada K, Satoh S, Nakano R, Ishii C, Sugiyama T, Eto K, Tsubamoto Y, Okuno A, Murakami K, Sekihara H, Hasegawa G, Naito M, Toyoshima Y, Tanaka S, Shiota K, Kitamura T, Fujita T, Ezaki O, Aizawa S, Kadowaki T. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell* 4:597-609, 1999.

16. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601

17. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. *BMJ Publishing Group Londen* 1994

18. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(1):4-14

19. Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C. The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr* 2005; 1(3):130-41

20. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ* 2006; 174(3):341-348

21. Yajnik CS. Nutrition, growth and body size in relation to insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2003;3:108-14

22. Schulpen TWJ. Mortaliteitsverschillen tussen allochtone en autochtone kinderen in Nederland. Utrecht: Centre for Migration and Child Health, September 1996.

23. Yajnik CS, Fall CH, Vaidya U, Pandit AN, Bavdekar A, Bhat DS, Osmond C, Hales CN, Barker DJP. Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children. *Diabet Med* 1995;12:330-6.

24. Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CHD, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V, Bhavne S, Kellingray SD, Joglekar C. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children. Small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes* 1999; 48:2422-9.

25. Yajnik CS, Lubree HG, Rege SS, Naik SS, Deshpande JA, Deshpande SS, Joglekar CV, Yudkin JS. Adiposity and hyperinsulinemia in Indians are present at birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5575-80.

26. Yajnik CS, Fall CHD, Coyaji KJ, Hirve SS, Rao S, Barker DJP, Joglekar C, Kellingray S. Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. *The Pune Maternal Nutrition Study*. *Int J Obes* 2003;27:173-80.

27. Rao S, Yajnik CS, Kanade A, Fall CHD, Margetts BM, Jackson AA, Shier R, Joshi S, Rege S, Lubree H, Desai B. Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth: Pune Maternal Nutrition Study. *J Nutr* 2001;131:1217-24.