3XG

GEZONDHEID
GEMEENTEN
GEBOORTEN

Milieu en Gezondheid in Dessel, Mol en Retie

Resultaten van de eerste 150 deelnemers

3XG

GEZONDHEID – GEMEENTEN – GEBOORTEN

EINDRAPPORT HAALBAARHEIDSSTUDIE

Een studie uitgevoerd door VITO, PIH, UA en VUB
In opdracht van NIRAS en de partnerschappen
MONA en STORA
November 2013

Versie 1

Voorwoord

Op 23 juni 2006 besliste de federale ministerraad dat het laag- en middelactief kortlevend afval (het afval van categorie A) in een oppervlaktebergingsinstallatie kan worden geborgen op het grondgebied van de gemeente Dessel, in de provincie Antwerpen. NIRAS, de nationale instelling voor radioactief afval en verrijkte splijtstoffen, werkt dit project (cAt-project) uit in samenspraak met de partnerschappen STORA (Dessel) en MONA (Mol). Naast de berging van radioactief afval worden er verschillende initiatieven uitgewerkt die een positieve impact hebben op de werkgelegenheid, de welvaart en het welzijn in de regio. Één van die initiatieven is een continue gezondheidsopvolging die kijkt naar de impact van diverse milieueffecten en uiteenlopende gezondheidsgegevens verzamelt en opvolgt. Voor het uitwerken van dit gezondheidsprofiel liep in de periode 2010-2013 een haalbaarheidsstudie die 3xG wordt genoemd. 3xG staat voor '*Gezondheid – Gemeenten – Geboorten'.*

Dit rapport bevat de eerste resultaten van het Humaan Biomonitoringsprogramma dat werd uitgevoerd in de 3xG studie. De studie startte in 2010 met als doel om op een statistische manier de (milieu)gezondheid van inwoners uit de regio Dessel-Mol-Retie van bij de geboorte op te volgen.

De studieresultaten geven de impact weer van milieubelasting op de gezondheid bij het begin van het leven. Naast informatie over zware metalen, die eerder in de streek gemeten werden, gaat in de huidige biomonitoringscampagne de aandacht ook naar persistente organische stoffen en nieuwe chemische stoffen die nog maar recent in ons milieu aanwezig zijn. Deze gegevens zijn uniek voor de regio en zullen helpen om prioriteiten voor eventuele preventiemaatregelen te onderbouwen. De gegevens vormen een wetenschappelijke ondersteuning en een stimulans om de gezondheid van de inwoners te verbeteren via acties gericht op levensstijl of omgeving.

Het biomonitoringsprogramma startte bij de geboorte van een nieuwe generatie inwoners van Dessel, Mol, Retie. Het ontwikkelende en opgroeiend kind is een erg gevoelige schakel in de generatieketen en omgevingsinvloeden zullen eerst worden opgemerkt bij het meest kwetsbare deel van de bevolking.

Door het verzamelen en interpreteren van deze biomonitoringgegevens, gaat voorliggende studie de haalbaarheid na om milieugezondheid op te volgen in de regio via biomonitoring. De medewerking en interesse van moeders, en bij uitbreiding van de inwoners van de gemeenten is hierbij essentieel. Het programma kreeg vorm en focus dank zij overleg en input van inwoners bij verschillende consultatiemomenten.

Deze eerste gedetailleerd gegevens over chemische blootstelling en gezondheid in een kwetsbare populatie werden verwerkt op groepsniveau. De resultaten worden vergeleken met gegevens uit andere studies en met gezondheidsnormen voor zover die beschikbaar zijn. De collectieve gegevens zijn referentiegegevens voor de regio. Ze zullen de toetssteen vormen voor vergelijking met gegevens die in de toekomst kunnen verzameld worden waardoor trends in de tijd kunnen worden vastgelegd. Op deze manier kan de evolutie in de gezondheidssituatie worden opgevolgd en kunnen aandachtspunten en werkpunten ter verbetering van de gezondheid worden geïdentificeerd.

De studie is de aanzet tot een wetenschappelijk project dat gezondheid van de ganse bevolking van de regio ten goede wil komen. Transparantie bij gemaakte keuzes en focus, wetenschappelijke onderbouwing en een brede lokale gedragenheid zijn hierbij essentieel .

We hopen dat dit project bijdraagt en garant staat voor een duurzame gezondheid en leefomgeving voor de huidige en toekomstige generaties in de regio.

Greet Schoeters

Coördinator van 3xG

De studie werd uitgevoerd door een **onderzoeksconsortium**, bestaande uit volgende partners:

- **Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek (Vito)**, Unit Milieurisico en Gezondheid, Boeretang 200, 2400 Mol
Prof. Dr. Greet Schoeters (promotor) – greet.schoeters@vito.be – tel. 014/33.52.00
Dr. Elly Den Hond – elly.denhond@vito.be
Dr. Nathalie Lambrechts – nathalie.lambrechts@vito.be
Mevr. Daniëlla Ooms
Dhr. Stijn Van Uytsel
Mevr. Katrien Smits

- **Universiteit Antwerpen (UA)**, Faculteit Politieke en Sociale Wetenschappen, Sint-Jacobstraat 2, 2000 Antwerpen
Prof. Dr. Ilse Loots – ilse.loots@ua.ac.be
Drs. Bert Morrens – bert.morrens@ua.ac.be

- **Provinciaal Instituut voor Hygiëne (PIH)**, dienst Gezondheid, Kronenburgstraat 45, 2000 Antwerpen
Dr. Vera Nelen – vera.nelen@pih.provant.be
Els Van de Mieroop – els.vandemieroop@pih.provant.be
Dr. Melissa Paulussen – melissa.paulussen@pih.provant.be
Mevr. Daniëlle Stappers – danielle.stappers@pih.provant.be

- **Vrije Universiteit Brussel (VUB)**, Departement Analytische en Milieuchemie (ANCH), Pleinlaan 2, 1050 Brussel
Dr. Martine Leermakers – mleermak@vub.ac.be

Met speciale dank aan alle deelnemers; de directie, gynaecologen en vroedvrouwen van de kraamklinieken van Mol, Geel en Turnhout; de verantwoordelijken en het personeel van de ziekenhuislaboratoria; de directie en het personeel Kind en Gezin regio Kasterlee en regio Geel; de huisartsen van de regio Dessel, Mol, Retie; het Algemeen Medische Laboratorium (AML) voor de logistieke steun en het stalentransport; de leden van de stuurgroep van 3xG, de leden van de 3xG adviesraden; de leden van het wetenschappelijk begeleidingscomité van 3xG. Dank aan Evelyn Hooft (NIRAS), Geert Lauwen (STORA), Ingrid Vanhoof (MONA) en Kristine Verheyden (VITO) voor communicatieadvies en praktische ondersteuning.

3xG dankt ook het Vlaams Steunpunt Milieu en Gezondheid (www.milieu-en-gezondheid), waarvan de gegevens toelieten vergelijkingen met Vlaanderen te maken.

Stuurgroep:

- Rudy Bosselaers (voorzitter) en Evelyn Hooft – NIRAS
- Hugo Draulans en Geert Lauwen – STORA
- Jan Claes, Ingrid Vanhoof, War Smeyers ł – MONA
- Herman Minnen – Schepen Dessel
- Christophe Verdonck – Schepen Mol
- Kristel Pelckmans – Schepen Retie
- Leen Theunis – Logo Kempen

Wetenschappelijk begeleidingscomité:

- Dr. Fred Woudenberg (Cluster Leefomgeving - GGD Amsterdam)
- Prof .Marc Van Sprundel (Sociale geneeskunde - Universiteit Antwerpen)
- Prof. Emeritus Nick Van Larebeke (experimentele cancerologie - Universiteit Gent)
- Prof. Margot van Eck v.d. Sluijs - van de Bor. (Professor of Health and Life Sciences, VU University Amsterdam)
- Prof. Dr. Karel Hoppenbrouwers (Jeugdgezondheidszorg – Katholieke Universiteit Leuven (KUL)
- Prof. Dr. Marc Raes – kinderarts (Virga Jesse Ziekenhuis en KUL)

Inhoudstafel

Samenvatting 9

Inleiding 19

Methode 20

1. Onderzoeksgebied *20*

2. Rekrutering *20*

3. Studieprotocol *23*

4. Biomerkers *25*

4.1. Biomerkers van blootstelling 26

4.2. Biomerkers van effect 29

5. Statistische analyse *32*

5.1. Beschrijving van de steekproef en vergelijking met andere onderzoekspopulaties 32

5.2. Resultaten voor biomerkers en effectmerkers 32

Resultaten 34

1. Rekrutering *34*

1.1. Resultaten rekrutering 34

1.2. Analyse van de respons 36

2. Wie neemt deel aan 3xG: Beschrijving van de studiepopulatie *38*

2.1. Algemene kenmerken 38

2.2. Baby 38

3. Biomerkers van blootstelling *40*

3.1. Persistente gechloreerde polluenten (POP's) 41

3.2. Zware metalen 50

3.3. Verbrandingsproducten 63

3.4. Polluenten in consumptiegoederen 71

3.5. Componenten in verzorgingsproducten 83

4. Biomerkers van effect *89*

4.1. Vitamines 89

4.2. Apolipoproteïnen 94

4.3. Merkers van DNA schade 99

4.4. Geboorteparameters 102

4.5. Schildklierhormonen 108

4.6. Vruchtbaarheid en miskramen 112

4.7. Astma en allergie 115

Referenties 118

Samenvatting

Situering

3xG staat voor '*Gezondheid – Gemeenten – Geboorten*' en is een unieke gezondheidsstudie die werd opgestart in de regio Dessel-Mol-Retie als gevolg van afspraken van de partnerschappen STORA(Dessel) en MONA (Mol) met NIRAS– DE NATIONALE INSTELLING VOOR RADIOACTIEF AFVAL EN VERRIJKTE SPLIJTSTOFFEN – over het geïntegreerde project van oppervlakteberging (cAt). Het is een van de initiatieven ter bevordering van gezondheid en welzijn in de regio.
De 3xG studie onderzocht of het haalbaar is om in de regio Dessel, Mol en Retie in een periode van 3 jaar voldoende zwangere moeders te vinden die bereid zijn om in een studie te stappen, een studie die de invloed van milieu en leefomgeving op gezondheid wil opvolgen van de periode van zwangerschap tot de geboorte van hun kind, met de optie de kinderen op te volgen tot 18 jaar. Dit kan met humane biomonitoring, een techniek die de blootstelling en vroegtijdige gezondheidseffecten van milieuvervuilende stoffen in het lichaam kan meten. De studie wil voldoende aansluiting vinden bij de aandacht voor een gezonde leefomgeving in de regio en wil kansen bieden om op basis van wetenschappelijke inzichten een gezonde leefomgeving te waarborgen voor alle inwoners.
Omdat het ongeboren kind erg kwetsbaar is werd deze leeftijdsgroep als eerste opgenomen in het milieugezondheidsonderzoek.

Methode

In nauwe samenwerking met de ziekenhuizen van Mol, Geel en Turnhout werden 150 moeders gerekruteerd tijdens de zwangerschap tussen december 2010 en november 2012. De zwangere moeders werden op de hoogte gebracht van de studie bij prenatale raadplegingen, op informatieavonden georganiseerd door Kind en Gezin, op info avonden over borstvoeding en via affiche en mediacampagnes in de gemeentes. Elke zwangere moeder uit de gemeente die dit wenste kon deelnemen, zonder uitsluiting van wijken of deelgebieden. De moeders gaven een urinestaal tijdens de zwangerschap, een bloedstaal na de bevalling en bij de geboorte werd navelstengbloed verzameld. De moeders stemden toe om toegang te verlenen tot geboortegegevens van de baby in de dossiers bij de kraamkliniek en bij Kind en Gezin. Al de deelnemers vulden een vragenlijst in met informatie over algemene gezondheid, blootstelling aan verkeer, voedingsgewoontes, beroep, socio-economische gegevens, familiesamenstelling. In de stalen werd de chemische vervuiling en mogelijke effecten ervan gemeten via biomonitoring. De selectie van biomerkers voor meting op deze stalen gebeurde op basis van het belang voor de gezondheid, kennis over het voorkomen van de polluent, betrouwbaarheid van de meting, volume staal dat nodig is voor een betrouwbare meting en de beschikbaarheid van vergelijkingswaarden. Lokale adviesgroepen en lokale peilingen vervulden een belangrijke rol om de bezorgdheden over milieu en gezondheid te laten doorwerken in de uiteindelijke selectie van de biomerkers en effectmerkers. Voor elke matrix werden reststalen verzameld die bestemd zijn voor de biobank en waarop in de toekomst nog analyses kunnen worden uitgevoerd.

Wat technische achtergrond bij de verwerking van de resultaten: de gemiddelde en distributie van de biomerkerwaarden in de studiepopulatie worden gerapporteerd. Indien de biomerker-waarde gekend is in een vergelijkbare controlepopulatie uit geheel Vlaanderen, werd de **gemiddelde concentratie** in de 3xG studie statistisch vergeleken met de respectievelijke waarde in de Vlaamse controlepopulatie door middel van variantieanalyse (ANOVA). Verschillen voor proporties van voorkomen werden nagegaan door middel van een chi-kwadraat toets. De **gegevens** werden voor

deze analyse steeds **gecorrigeerd** voor niét milieu gebonden gekende invloedsfactoren die kunnen verschillen tussen de studiepopulaties zoals bijvoorbeeld de leeftijd van de deelnemers. Indien beschikbaar werden de gegevens van 3xG ook vergeleken met resultaten uit andere externe studies, bijvoorbeeld de BONK studie die in de Noorderkempen plaatsvond of Belgische gegevens. Deze vergelijkingen werden niet statistisch getest. Indien er **gezondheidkundige richtlijnen** beschikbaar zijn, werd nagekeken welk aandeel van de deelnemers een waarde boven de richtwaarde heeft. Via univariate en meervoudig regressiemodellen werd nagegaan welke factoren het gehalte van een biomerker beïnvloeden.

Resultaten

De studiedeelnemers

Tussen december 2010 en november 2011 kregen we 150 aanmeldingen van moeders die wensten deel te nemen. Bijna de helft van de deelnemers is afkomstig uit Mol (47%). Dessel en Retie zijn ongeveer even sterk vertegenwoordigd met respectievelijk 27 en 26 % van de deelnemers. Op basis van de onderzoeken en de vragenlijstgegevens werden de voornaamste karakteristieken van de moeders en baby's (leeftijdsverdeling, opleiding, roken, voeding) vergeleken met een onderzoekspopulatie uit algemeen Vlaanderen en met lokale gegevens uit de 3 gemeenten. De 3xG moeders zijn vergelijkbaar met Vlaanderen, iets jonger en meer dan de heft van de moeders bevallen van hun eerste baby. Ze eten meer vis en minder groenten dan een vergelijkbare populatie uit Vlaanderen. Als we vergelijken met statistieken uit de gemeente Dessel, Mol en Retie merken we dat de deelnemende moeders relatief hoger opleid zijn dan de gemiddelde moeder van die gemeenten.

De 3xG meetresultaten vergeleken met Vlaanderen

PCBs (polygechloreerde bifenylen) **en bestrijdingsmiddelen zoals DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) en HCB (hexachlorobenzeen)** zijn lang verboden. Ze hebben alle een hormoonverstorende werking en zijn mogelijk kankerverwekkend. PCBs zijn neurotoxisch. De stoffen zijn alle moeilijk afbreekbaar, blijven in het milieu en stapelen zich op in lichaamsvetten. Sporen van hun aanwezigheid werden gemeten in respectievelijk 90%, 75% en 100% van de navelstrengbloedstalen van de 3xG deelnemers. **De gehaltes aan PCBs en HCB zijn lager dan deze gemeten in Vlaanderen** in 2008 en volgen de dalende tijdstrend. De concentratie van **de DDT-metaboliet p,p'-DDE (**p,p'-dichloordifenyldichlooretaan) **verschilt niet significant** met de waarde in navelstrengbloed gemeten voor Vlaanderen in 2008. Dit is mogelijk een indicatie dat het gebruik van DDT in de Kempen hoger was of is dan in gemiddeld Vlaanderen, wat ook in andere landelijke gebieden werd waargenomen. De concentratie aan dioxineachtige stoffen gemeten in navelstrengbloed via de CALUX bioassay ligt ook hoger dan gemiddeld in Vlaanderen en is vergelijkbaar met wat eerder gemeten werd in landelijke gebieden. De laatste jaren dalen de emissies van dioxineachtige stoffen naar het milieu niet meer.

Zware metalen: de Noorderkempen heeft een historiek van vervuiling met **zware metalen** door non-ferro industrie. Eerdere studies toonden aan dat de gehaltes aan cadmium, arseen en lood lokaal verhoogd waren bij volwassenen en kleuters. In 3xG zijn deze metalen opnieuw gemeten, samen met thallium, koper, chroom en mangaan. Cadmium is vooral gekend omwille van zijn toxiciteit voor de nieren, sommige arseenverbindingen zijn kankerverwekkend, lood is toxisch voor het zenuwstelsel, evenals mangaan. In vergelijking met de Vlaamse studies liggen **de waarden voor arseen en cadmium hoger bij de 3xG deelnemers.** De **lood- en kopergehaltes zijn lager**. Het gehalte aan mangaan is vergelijkbaar terwijl thallium licht verhoogd is. De gemeten verhoging voor cadmium en arseen is niet alarmerend.

Verbrandingsproducten: de waarden voor de afbraakproducten van PAK's (polyaromatische koolwaterstoffen) en benzeen zijn hoger bij de 3xG deelnemers dan gemiddeld in Vlaanderen. PAK's ontstaan bij verbranding, bijvoorbeeld bij het verwarmen van de woning, in het verkeer (uitlaatgassen), in sigarettenrook, en ze zijn ook aanwezig in de voeding (gegrilde producten, BBQ). Benzeen komt ook voor in sigaretrook, in benzine en in verven. PAKs en benzeen zijn vooral gekend als kankerverwekkende stoffen. De voornaamste factor die een invloed heeft op de blootstelling bij de 3xG deelnemers is roken. Univariate analyses geven ook aan dat fietsen of wandelen langs drukke wegen een invloed heeft.

Consumptieproducten:
Naast chemicaliën die voorkomen in het milieu, kijken we in 3xG ook naar stoffen waarmee we in contact komen door het gebruik van consumptiegoederen. 3 grote categorieën die we onderzocht hebben zijn **perfluorderivaten** (stoffen met een water- en olie-afstotende werking), **ftalaten** (weekmakers in plastic) en ingrediënten van verzorgingsproducten zoals **musks** en **triclosan**.

Ftalaten zijn industriële chemische stoffen die worden toegevoegd aan polyvinyl chloride plastics als weekmakers. Ze maken plastics soepel en flexibel. Er zijn verschillende ftalaten in omloop en alleen de meest voorkomende en gekende werden gemeten. De belasting met ftalaten (di-2-ethylhexyl ftalaat DEHP, dibutyl ftalaat (DBP), diethylftalaat (DEP) en benzylbutyl ftalaat (BzBP)) werd bepaald door hun stofwisselingsproducten in urine te meten. Ftalaten worden verwerkt in zeer diverse producten en zijn detecteerbaar in vrijwel alle 3xG stalen. De DEHP-metabolieten en MBzBP komen significant minder voor in de urine van 3xG-deelnemers dan bij de gemiddelde vrouw uit de Vlaamse referentiebiomonitoringstudie. Ftalaat-metaboliet MnBP komt verhoogd voor in de 3xG studie. Ook MiBP komt meer voor dan gemiddeld in een Europese studie bij volwassen vrouwen . MnBP komt vooral voor in bepaalde verven, lijmen en cosmetica. Dit kan wijzen op een hoger gebruik van specifieke producten in de regio.

Perfluorverbindingen hebben bijzondere fysico-chemische eigenschappen en worden gebruikt voor diverse toepassingen in tal van consumentenproducten. Ze zijn persistent en stapelen zich op in het menselijk lichaam. In 3xG hebben we 4 verbindingen gemeten. Perfluoroctaansulfonzuur (PFOS) en perfluoro-octaanzuur (PFOA) zijn goed meetbaar in individuele bloedstalen van pasgeborenen. De waarden voor de perfluor-derivaten zijn lager bij de 3xG-deelnemers dan in Vlaanderen.

Bisfenol A wordt voornamelijk gebruikt als toevoegsel in de productie van polycarbonaten, en vindt zijn toepassing in de productie van onbreekbare flessen (babyvoeding), tafelbestek, voorwerpen voor microgolfovens. De Bisphenol A waarden van 3xG liggen lager dan Belgische meetwaarden .

Triclosan is een veel gebruikte antibacteriële en schimmelwerende stof die vaak wordt toegevoegd aan cosmetische en hygiënische producten. Er zijn vergelijkbare gegevens beschikbaar uit België en Europa. Alhoewel we dit niet statistisch kunnen testen, zijn de gehaltes in 3xG goed vergelijkbaar met deze externe waarden.

Synthetische musk componenten worden frequent gebruikt als geurstoffen, onder andere in detergenten, wasverzachters, schoonmaakmiddelen, zepen, shampoo, make-up en parfum. De polycyclische musks galaxolide en tonalide konden in practisch alle stalen gemeten worden, de reeds in de EU verboden nitromusks, musk xyleen en musk keton, waren aanwezig in respectievelijk 31% en 57% van de stalen.

Tabel I: Vergelijking gemiddelde waarde voor biomerkers van blootstelling in 3xG met referentiewaarden in Vlaanderen

Biomerker	3xG			FLEHS II				
	N	GM	95% BI	N	GM	95% BI	p-waarde	Confounders
Metingen in navelstrengbloed: 3xG baby's *vs.* pasgeborenen Vlaamse referentie								
Merker PCB's (ng/g bloedvet)	128	47,4	43,5-51,6	248	57,4	53,9-61,1	**<0,001**	leeftijd moeder, BMI moeder
HCB (ng/g bloedvet)	128	6,69	5,95-7,51	248	9,40	8,64-10,23	**<0,001**	leeftijd moeder, BMI moeder
***P,p'*-DDE (ng/g bloedvet)**	128	85,9	76,2-96,8	248	76,7	70,3-83,6	0,13	leeftijd moeder, BMI moeder
Lood (µg/l)	144	6,12	5,68-6,59	245	8,59	8,10-9,12	**<0,001**	leeftijd moeder, roken voor de zwangerschap
Arseen (µg/l)	144	0,87	0,74-1,02	245	0,56	0,50-0,64	**<0,001**	leeftijd moeder, roken voor de zwangerschap
Mangaan (µg/l)	144	34,0	32,0-36,2	245	31,6	30,1-33,2	0,07	leeftijd moeder, roken voor de zwangerschap
Thallium (µg/l)	144	18,3	17,3-19,3	245	17,0	16,3-17,8	**0,04**	leeftijd moeder, roken voor de zwangerschap
Koper (µg/l)	144	575	558-592	245	600	586-614	**0,02**	leeftijd moeder, roken voor de zwangerschap
PFOS (µg/l)	128	1,57	1,43-1,73	220	2,63	2,45-2,83	**<0,001**	leeftijd moeder
PFOA (µg/l)	128	1,06	0,98-1,14	220	1,51	1,42-1,60	**<0,001**	leeftijd moeder
Metingen in urine: 3xG moeders *vs.* volwassen vrouwen (20-40 jaar) Vlaamse referentie								
Cadmium (µg/g crt)	148	0,29	0,27-0,31	100	0,24	0,22-0,27	**0,01**	Leeftijd moeder, roken voor de zwangerschap
Totaal arseen (µg/g crt)	148	15,2	12,8-18,1	100	16,2	12,7-20,8	0,68	Leeftijd moeder, roken voor de zwangerschap
Toxisch relevant arseen (µg/g crt)	148	7,3	6,3-8,5	100	3,2	2,6-4,0	**<0,001**	Leeftijd moeder, roken voor de zwangerschap
PAK-merker (µg/g crt)	148	0,168	0,148-0,190	99	0,102	0,085-0,122	**<0,001**	Leeftijd moeder, roken voor de zwangerschap
Benzeenmerker (µg/g crt)	148	105	89-123	100	58	46-73	**<0,001**	Leeftijd moeder, roken voor de zwangerschap
Som DEHP metabolieten (µg/g crt)	148	21,9	19,6-24,4	101	29,5	25,4-34,4	**0,002**	Leeftijd moeder
MBzP (µg/g crt)	148	7,1	6,1-8,2	101	18,8	15,2-23,1	**<0,001**	Leeftijd moeder
MnBP (µg/g crt)	148	36,0	32,5-39,9	101	30,0	25,9-34,7	**0,04**	Leeftijd moeder

N: aantal: GM: geometrisch gemiddelde; 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; merker PCB's: som van PCB138, PCB153 en PCB180; p,p'-DDE: metaboliet van DDT; HCB: hexachlorobenzeen; PFOS: perfluoro-octaansulfonaat ; PFOA: perfluoro-octaanzuur ; PAK-merker: 1-hydroxypyreen; benzeenmerker: *t,t'*-muconzuur; DEHP: di-2-ethylhexyl ftalaat ; MBzP: mono-benzyl ftalaat (metaboliet van benzylbutyl ftalaat of BzBP) ; MnBP: mono-n-butyl ftalaat (metaboliet van dibutyl ftalaat of DBP); p-waarde : een verschil wordt als statistisch significant beoordeeld als $p<0.05$.

FLEHSII: Flemish Environmental Health Study II (2007-2011) Vlaams biomonitoringsprogramma uitgevoerd in opdracht van de Vlaamse Overheid, departementen Volksgezondheid, Leefmilieu en Wetenschapsbeleid door het Steunpunt Milieu en Gezondheid. http://www.milieu-en-gezondheid.be/

Vergelijking met gezondheidkundige richtwaarden

Waar mogelijk hebben we de biomerkerwaarden ook geïnterpreteerd in termen van gezondheidsernst door ze te vergelijken met gezondheidkundige richtwaarden. Voor sommige biomerkers werden gezondheidkundige richtwaarden afgeleid. Er werd dan nagekeken welke proportie van de deelnemers een waarde boven de richtwaarde heeft. De Duitse biomonitoringscommissie heeft op basis van epidemiologisch en toxicologisch onderzoek 'Humane BioMonitoringswaarden' (HBM) opgesteld die onder andere voor cadmium, thallium en bisfenol A het risico op gezondheidseffecten beschrijven. Indien de concentratie van een polluent in humaan biologisch weefsel onder de HBM-I norm valt, is er geen risico op gezondheidseffecten en is er bijgevolg geen actie vereist. Bij een concentratie die tussen HBM-I en HBM-II ligt, is de kans op gezondheidseffecten klein maar niet uit te sluiten. Indien een polluent voorkomt in het lichaam bij een waarde groter dan HBM-II zijn gezondheidseffecten te verwachten en spreekt men dus over een verhoogd risico.
Voor sommige polluenten hebben we BiomonitoringsEquivalenten (BE). Dat zijn biomonitoringswaarden die equivalent zijn aan gezondheidsrichtwaarden. BE zijn afgeleid uit proefdieronderzoek naar de pharmacokinetiek van polluenten. Deze richtwaarden geven een verhoging aan op het niveau van de studiepopulatie, maar zijn niet geschikt om individuele risicoanalyses uit te voeren. Voor toxisch relevant arseen, voor de ftalaten DEHP, MBzP en MEP, en voor triclosan is een BE-waarde beschikbaar.

Zware metalen: Voor cadmium ligt de meting bij 1,3% van de moeders boven de gezondheidskundige HBM-I waarde die internationaal als 'veilige waarde' bestempeld wordt. Voor geen enkele deelnemer stellen we een overschrijding vast van de HBM-II waarde , die actie zou vereisen. Voor arseen heeft ongeveer één derde van de deelnemers een waarde boven de richtlijn, dit is vergelijkbaar met de rest van de Vlaamse bevolking. Hoge arseen-waarden zijn een algemeen aandachtspunt in Vlaanderen. 36% van de 3xG-deelnemers overschrijdt de norm voor Toxicologisch Relevant Arseen (TRA); in Vlaanderen is dat 28%. Verhoogde arseen-gehaltes blijven een aandachtspunt in Vlaanderen. Alle 3xG deelnemers hebben een Pb-gehalte onder de gezondheidkundige richtwaarde van 50 µg/l .

Consumentenproducten:
Voor de DEHP-metabolieten, MBzP en voor MEP zijn er biomonitoringsequivalenten die overeen komen met bestaande richtwaarden. Ze worden, alleen voor DEHP, door slechts 2 moeders overschreden. Ftalaten blijven niet lang in het lichaam aanwezig, ze worden snel via urine uitgescheiden.
Geen enkele moeder overschrijdt de richtwaarde voor bisphenol A en voor triclosan.

De meetresultaten en invloedsfactoren

De meervoudige regressieanalyses laten toe een deel van de variabiliteit in de biomerker gehaltes te verklaren. Zowel omgevingsfactoren als persoonsgebonden kenmerken werden geïdentificeerd als risicofactor voor verhoogde biomerkerwaarden.

Persoonsgebonden karakteristieken:

Leeftijd: oudere moeders hebben hogere gehaltes aan PCBs en cadmium, dit zijn polluenten die zich in het lichaam opstapelen.

BMI voor de zwangerschap: een hogere BMI geeft hogere gehaltes aan PCBs en DDE, ook het bloedvetgehalte is positief gecorreleerd met de vetoplosbare PCBs, en vermageren concentreert vetoplosbare PCBs.
Moeders met meer kinderen hebben lagere gehaltes aan perfluorverbindingen.
Meer geconcentreerde urine bevat hogere waarden voor de meeste urinaire merkers.

Omgevingsfactoren:

Voeding: meer visconsumptie geeft verhoogde waarden voor arseen, het loodgehalte verhoogt bij deelnemers die meer zelf geteeld fruit eten.

Het tijdstip van het jaar waarin de staalname gebeurt **(seizoen**) heeft een invloed op het gehalte aan HCB, PFOS, PFHxS en de benzeenmetaboliet. Dit heeft mogelijk te maken met andere gewoontes (voeding, mobiliteit, gedrag).

Het **opleidingsniveau** van de moeder of van het gezin heeft een invloed: hoger opgeleide moeders hebben hogere gehaltes aan arseen, MiBP, galaxolide. Deze parameter is waarschijnlijk een reflectie voor specifieke gewoontes geassocieerd met het opleidingsniveau.

Roken in de 3 dagen voor de staalname verhoogt de waardes voor PAKs , benzeenmerkers en voor de ftalaat MnBP. Roken voor de zwangerschap verhoogt de waardes van galaxolide.

Gebruik van verzorgingsproducten is positief gecorreleerd met gehaltes van de ftalaten MEP en MnBP, met galaxolide en met triclosan (alleen in univariate regressie).

Univariate regressie gaf een associatie tussen verhoogde PAKs merkers en verkeer en tussen het gehalte aan DDE (DDT metaboliet) en hergebruik van compost.

Tabel II: Invloedsfactoren: gebaseerd op meervoudige regressie

Biomerker /matrix	Invloedsfactor	Significante trend p<0,05
PCB (ng/L navelstrengbloed)	Bloedvet	↑
	BMI voor de zwangerschap	↑
	Leeftijd	↑
	Vermageren voor de zwangerschap	↑
DDE (ng/L navelstrengbloed)	BMI voor de zwangerschap	↑
HCB (ng/L navelstrengbloed)	Seizoen geboorte	↑ (zomer en herfst)
Cadmium (µg/L urine)	leeftijd	↑
	Densiteit urine	↑
Arseen (µg/L urine)	Visconsumptie	↑
	Densiteit van de urine	↑
Toxicologisch relevant arseen (µg/L urine)	Visconsumptie	↑
	Densiteit van de urine	↑
Arseen (µg/L navelstrengbloed)	Visconsumptie tijdens zwangerschap	↑
	Opleidingsniveau	↑
Lood (µg/L navelstrengbloed)	Eten van zelfgekweekt fruit	↑
PAK-merker (µg/L urine)	Leeftijd	↓
	Roken de afgelopen 3 dagen	↑
	Densiteit van de urine	↑
Benzeenmerker (µg/L urine)	Roken de afgelopen 3 dagen	↑
	Seizoen	↑ (lente, zomer)
	Zonneflux 7 dagen voor staalname	↑
	Densiteit van de urine	↑

Biomerker /matrix	Invloedsfactor	Significante trend p<0,05
MiBP (µg/L urine)	Opleiding binnen het gezin	↑
	Densiteit van de urine	↑
MnBP (µg/L urine)	Roken de afgelopen 3 dagen	↑
	Verbruik verzorgingsproducten	↑
	Densiteit van de urine	↑
MEP (µg/L urine)	Verbruik verzorgingsproducten	↑
	Densiteit van de urine	↑
PFOS (µg/l in navelstrengbloed)	Seizoen	↑ (winter)
	Aantal kinderen	↓
PFOA (µg/l in navelstrengbloed)	Aantal kinderen	↓
PFHxS (µg/l in navelstrengbloed)	Aantal kinderen	↓
	Seizoen	↑ (winter)
Galaxolide in bloed (ng/l)	Opleiding van de moeder	↑
	Gebruik verzorginsgproducten	↑
	Roken voor de zwangerschap	↑

↑ = positieve associatie tussen invloedsfactor en biomerker van blootstelling; ↓ = negatieve associatie tussen invloedsfactor en biomerker van blootstelling.

Effectmerkers en gezondheidseffecten

Er werden geen afwijkende gegevens gevonden voor de effectmerkers en gezondheidsparameters. Allergie, astma, vruchtbaarheid, miskramen en geboorteparameters in de 3xG studie waren vergelijkbaar met andere populaties in Vlaanderen.

DNA schade werd in de studiepopulatie onderzocht door het meten van 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-oxodG) in urine van 3xG moeders en via de komeettest gemeten in navelstrengbloed. 8-oxodG is een maat voor DNA herstel ten gevolge van DNA beschadiging door oxidatie van guanine basen. De komeettest werd gemeten in navelstrengbloed en is een maat voor herstelbare DNA schade. De waarde voor beide merkers was laag in de studiepopulatie. Vergelijking met controlepopulaties is indicatief en beperkt zich tot niet zwangere vrouwen. De waarden van beide merkers bleken beïnvloed door de omgevingstemperatuur met de laagste schade wanneer de buitentemperatuur in de week voor staalname gemiddeld was. Bij 8-oxodG was ook roken tijdens de zwangerschap een negatieve invloedsfactor.

De geboorteparameters: geboortegewicht, geboortelengte, hoofdomtrek, zwangerschapsduur waren in 3xG moeders vergelijkbaar met Vlaamse gegevens evenals het risico op vroeggeboorte of groeiachterstand. Stress of druk in de tweede helft van de zwangerschap hadden een negatieve invloed op het geboortegewicht, -lengte en hoofdomtrek. Roken tijdens de zwangerschap is een andere omgevingsfactor met een negatief effect op de lengte van de baby bij de geboorte.

De schildklierhormonen TSH, T4 en T3 werden gemeten in het navelstrengbloed. T4 varieerde met het seizoen van de geboorte en was negatief gecorreleerd met alcoholgebruik tijdens de zwangerschap.

Vruchtbaarheid van de 3xG moeders en het voorkomen van miskramen was vergelijkbaar met de gegevens van Vlaanderen.

Allergie en astma kwamen in dezelfde mate voor als gemiddeld bij Vlaamse moeders. Moeders met allergie in de familie hadden een grotere kans op astma, hooikoorts en eczeem. Roken vóór de zwangerschap had een negatieve invloed op astma; hoger opgeleide moeders hadden vaker allergie voor voedingsmiddelen, insectenbeten, geneesmiddelen.

Ondanks het feit dat 60% van de moeders rapporteerden dat ze vitaminesupplementen en foliumzuur innamen vóór en tijdens de zwangerschap, had één derde van de zwangere moeders een tekort aan vitamine D in het bloed. Tijdens de zomer lagen de bloedwaarden van vitamine D hoger. Dit ligt in de lijn van de verwachtingen aangezien vitamine D kan worden aangemaakt in de huid onder invloed van zonlicht.

De verhouding van apolipoproteïnes B/A1is een indicator voor cardiovasculaire risico's en is dus best zo laag mogelijk. Een lager opleidingsniveau en alcoholgebruik beïnvloedden de verhouding apo B/apo A1bij de 3xG moeders.

Besluit

Via een intensieve samenwerking met vroedvrouwen en artsen, via lokale ziekenhuizen en lokale berichtgeving is de 3xG studie gekend in de regio Dessel, Mol, Retie. In deze kleine regio waren 150 moeders bereid om deel te nemen aan een milieugezondheidsonderzoek waarin het zich ontwikkelende en opgroeiende kind centraal staat en waarin we meer willen te weten komen over positieve en negatieve omgevingsfactoren die gezondheid kunnen beïnvloeden. De drie gemeenten zijn vertegenwoordigd in de steekproef. Omdat pasgeborenen en jonge kinderen internationaal beschouwd worden als een kwetsbare en dus prioritaire groep in verband met milieublootstelling, is de opvolging van hun gezondheid relevant voor de hele bevolking.

We hebben gedetailleerde informatie kunnen verzamelen over moeders en hun pasgeboren b'by's. We hebben informatie over de blootstelling aan chemische stoffen bij het begin van het leven en over een aantal gezondheidsparameters. Het bundelen van de resultaten van de eerste 150 deelnemers leert dat het mogelijk is om de milieublootstelling in de regio Dessel, Mol en Retie te vergelijken met Vlaanderen. De milieublootstelling van de 3xG-deelnemers verschilt op een aantal vlakken met het Vlaamse gemiddelde, zowel in positieve als in negatieve zin.

- De gehaltes aan gechloreerde koolwaterstoffen zijn in 3xG lager dan in Vlaanderen (2008) conform de dalende tijdstrend, behalve voor DDT dat niet zo sterk daalt en voor dioxine achtige stoffen.
- In vergelijking met de gegevens van een referentiepopulatie uit Vlaanderen (2008) werd in de stalen van moeders of baby's gemiddeld minder lood maar meer (toxicologisch relevant) arseen en meer cadmium gemeten.
- In vergelijking met de gegevens van een referentiepopulatie uit Vlaanderen (2008) werden in urinestalen van moeders gemiddeld meer verbrandingsproducten gemeten.
- De beschadigingen aan DNA door oxidatie, gemeten in cellen van navelbloedstrengstalen, is laag en vergelijkbaar met wat we gemeten hebben in andere populaties.
- Gezondheidsparameters zoals allergie/ astma/ en geboorteparameters zijn in de regio Dessel, Mol, Retie vergelijkbaar met de rest van Vlaanderen.
- Sommige moeders hebben een tekort aan vitamines A,D,E.

Ondanks de kleine steekproef hebben we betekenisvolle aanwijzingen gevonden over de invloed van externe milieufactoren op de aanwezigheid van chemische stoffen en op de baby.

- Vis eten beïnvloedt gehaltes aan arseen; 47% van de moeders geeft aan tot 4 keer per week vis te eten
- Roken geeft verhoogde waarden van verbrandingsproducten
- Moeders die meer verzorgingsproducten gebruiken hebben verhoogde waarden aan sommige ftalaten en triclosan

- Moeders die met de fiets in het verkeer vertoefden voor staalname hebben hogere waarden van verbrandingsproducten
- Stress tijdens de zwangerschap heeft een nadelige invloed op geboorteparameters zoals het gewicht van de baby

Voor de eerste keer hebben we voor de regio Dessel, Mol, Retie uitgebreide en diepgaande informatie over blootstelling aan chemische stoffen en gezondheidsparameters bij het begin van het leven en dit voor een nieuwe generatie die geboren werd in deze regio.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de biomerkermeetwaarden en hun spreiding in de 3xG studie.

Tabel III: Overzicht van alle biomerkerwaarden in de 3xG studie:

Biomerker	eenheid	N	%>LOQ	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P50)	P90
PCB's	ng/l	139	89,2	85,1 (77,5-93,5)	87,0 (60,0-129)	167
PCB's	ng/g bloedvet	128	90,6	47,0 (42,8-51,7)	46,0 (35,0-68,8)	92,0
HCB	ng/l	139	74,1	12,4 (11,1-13,8)	12,0 (5,0-20,0)	26,0
HCB	ng/g bloedvet	128	75,0	6,7 (6,0-7,4)	7,1 (4,2-10,9)	13,9
p,p'-DDE	ng/l	139	100	157 (138-178)	149 (92-269)	423
p,p'-DDE	ng/g bloedvet	128	100	85,5 (74,9-97,5)	87,3 (48,9-145)	245
cadmium	µg/l urine	148	100	0,233 (0,211-0,257)	0,217(0,154-0,359)	0,493
cadmium	µg/g crt	148	100	0,288 (0,267-0,310)	0,284(0,221-0,368)	0,467
totaal arseen	µg/l urine	148	100	12,4 (10,38-14,81)	10,00 (5,40-23,30)	52,30
totaal arseen	µg/g crt	148	100	13,19 (10,54-16,51)	10,50 (5,50-28,15)	52,30
toxisch relevant arseen	µg/l urine	148	100	5,93 (5,43-6,48)	5,80 (4,20-7,70)	11,80
toxisch relevant arseen	µg/g crt	148	100	7,32 (6,65-8,07)	6,80 (4,90-9,95)	18,80
chroom in urine	µg/l	148	97,97	0,395 (0,351-0,446)	0,390 (0,236-0,663)	0,956
chroom in urine	µg/g crt	148	97,97	0,488 (0,427-0,558)	0,492 (0,268-0,844)	1,308
nikkel in urine	µg/l	148	100	1,76 (1,59-1,94)	1,66 (1,27-2,64)	4,11
nikkel in urine	µg/g crt	148	100	2,17 (1,97-2,39)	2,07 (1,43-3,03)	4,53
lood in navelstrengbloed	µg/l	144	100	6,12 (5,81-6,45)	6,10 (5,04-7,21)	9,09
mangaan in navelstrengbloed	µg/l	144	100	34,03 (31,97-36,21)		
koper in urine	µg/l	148	100	12,09 (11,16-13,09)	11,79 (8,89-17,09)	24,63
koper in urine	µg/g crt	148	100	14,93 (14,32-15,56)	14,66 (12,97-17,65)	21,18
koper in navelstrengbloed	µg/l	144	100	574,7 (560,6-589,3)	575,5 (534,0-623,5)	663,0
thallium in urine	µg/l	148	100	0,175 (0,161-0,189)	0,175 (0,120-0,256)	0,321
thallium in urine	µg/g crt	148	100	0,216 (0,205-0,227)	0,217 (0,174-0,264)	0,325
thallium in navelstrengbloed	ng/l	144	100	18,31 (17,24-19,44)	18,47 (14,35-22,21)	28,59
koper in urine	µg/l	148	100	12,09 (11,16-13,09)	11,79 (8,89-17,09)	24,63
PAK-merker in urine	µg/l	148	98,65	0,135 (0,116-0,157)	0,128 (0,086-0,199)	0,372
PAK-merker in urine	µg/g crt	148	98,65	0,167 (0,144-0,193)	0,161 (0,112-0,244)	0,356
benzeenmerker	µg/L	148	100	84,6 (70,8-101)	71,5 (39,0-237)	331
benzeenmerker	µg/g crt	148	100	104 (88,9-123)	95,0 (50,5-231)	422
som DEHP's	µg/l	148	96,62	17,75 (15,68-20,10)	17,00 (11,04- 27,85)	40,90

Biomerker	eenheid	N	%>LOQ	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P50)	P90
som DEHP's	µg/g crt	148	96,62	21,92 (19,80-24,27)	22,00 (14,15-28,40)	48,20
MnBP	µg/l	148	100	29,18 (26,08-32,42))	27,50 (18,00-46,50)	62,00
MnBP	µg/g crt	148	100	36,03 (33,01-39,33)	34,85 (23,60-51,55)	77,00
MBzP	µg/l	148	100	5,76 (4,93-6,73)	6,00 (3,00-10,50)	16,00
MBzP	µg/g crt	148	100	7,11 (6,19-8,15)	7,10 (4,05-12,00)	18,20
MEP	µg/l	148	100	33,67 (28,02-40,47)	35,50 (12,00-79,00)	164,0
MEP	µg/g crt	148	100	41,58 (34,97-49,44)	40,45 (20,55-83,90)	176,90
MiBP	µg/l	148	100	54,02 (47,96-60,86)	46,50 (33,00-78,50)	134,00
MiBP	µg/g crt	148	100	66,71 (59,71-74,52)	60,75 (42,90-94,25)	165,40
PFOS in navelstrengbloed	µg/l	128	100	1,57 (1,43-1,73)	1,57 (1,11-2,19)	3,18
PFOA in navelstrengbloed	µg/l	128	100	1,06 (0,96-1,16)	1,05 (0,77-1,37)	1,94
PFBS in navelstrengbloed	µg/l	128	0	0,10 (0,10-0,10)	0,10 (0,10-0,10)	0,10
PFHxS in navelstrengbloed	µg/l	128	78,91	0,29 (0,26-0,33)	0,34 (0,21-0,46)	0,59
bisfenol A in urine	µg/l	148	98,65	1,28 (1,13-1,46)	1,23 (0,83-2,18)	3,10
bisfenol A in urine	µg/g crt	148	98,65	1,58 (1,40-1,79)	1,36 (0,94-2,48)	4,03
triclosan	µg/l	148	97,30	2,05 (1,42-2,96)	1,09 (0,50-6,87)	93,61
triclosan	µg/g crt	148	97,30	2,53 (1,74-3,69)	1,20 (0,51-9,72)	108,23
galaxolide	ng/l	148	100	287,50 (269,33-306,89)	284,00 (232,00-359,00)	488,0
tonalide	ng/l	146	99,32	67,84 (62,33-73,84)	64,00 (51,00-84,00)	136,0
musk xyleen	ng/l	146	30,82	14,71 (13,24-16,34)	10,00 (10,00-21,00)	44,00
musk keton	ng/l	146	56,85	20,74 (18,45-23,32)	21,00 (10,00-41,00)	55,00
tonalide	ng/l	146	99,32	67,84 (62,33-73,84)	64,00 (51,00-84,00)	136,0
musk xyleen	ng/l	146	30,82	14,71 (13,24-16,34)	10,00 (10,00-21,00)	44,00

N: aantal: LOQ: limit of quantification (kwantificatielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentile; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel; merker PCB's: som van PCB138, PCB153 en PCB180; p,p'-DDE: metaboliet van DDT; HCB: hexachlorobenzeen, crt: creatinine

PCB138: LOQ = 20 ng/l; PCB153: LOQ = 20 ng/l; PCB180: LOQ = 20 ng/l; p,p'-DDE: LOQ = 20 ng/l; HCB: LOQ = 10 ng/l, LOD Cd in urine = 0,01 µg/L; LOD totaal arseen in urine = 0,074 µg/L; LOD toxisch relevant arseen in urine = 0,28 µg/L; LOD arseen in navelstrengbloed = 0,04 µg/L; LOD Cr in urine=0,09 µg/L; LOD Ni in urine = 0,05 µg/l en 0,08 µg/l; LOD Pb in navelstrengbloed = 0,04 µg/L en 0,20 µg/L; LOD Mn in navelstrengbloed = 0,12 µg/l; LOD Cu in urine = 0,18 µg/l en 0,17 µg/l; LOD Cu in navelstrengbloed = 1,2 µg/l en 0,17 µg/l; LOD Tl in urine = 0,001 µg/l en 0,002 µg/l; LOD Tl in navelstrengbloed = 3 ng/l en 2 ng/l; PAK-merker = 1-hydroxypyreen; LOD = 0,009 µg/l; Benzeenmerker = t,t'-muconzuur; LOD = 0,3 µg/L; LOQ MEHP = 0,5 µg/l; LOQ 5OH-MEHP = 0,1 µg/l; LOQ 5oxo-MEHP = 0,1 µg/l; LOQ MnBP = 0,5 µg/l; LOQ MBzP = 0,2 µg/l; LOQ MEP = 0,5 µg/l; LOQ MiBP = 0,5 µg/l; LOQ PFOS = 0,2 µg/l; LOQ PFOA = 0,2 µg/l; LOQ PFBS = 0,2 µg/l; LOQ PFHxS = 0,2 µg/l; LOQ bisfenol A = 0,2 ng/l; LOQ triclosan 0,1 µg/l

Inleiding

3xG staat voor 'Gezondheid – Gemeenten – Geboorten' en is een nieuwe studie die opstart in de regio Dessel-Mol-Retie als gevolg van afspraken van de partnerschappen STORA en MONA met NIRAS over het geïntegreerde project van oppervlakteberging (cAt). Bedoeling is op een statistische manier de (milieu)gezondheid van inwoners uit de regio Dessel-Mol-Retie van bij de geboorte op te volgen over een lange periode. Dit kan met humane biomonitoring, een techniek die de blootstelling en vroegtijdige gezondheidseffecten van milieuvervuilende stoffen in het lichaam kan meten.
Voor het uitwerken van dit gezondheidsprofiel liep in de periode 2010-2013 een haalbaarheidsstudie. Deze studie wil een gezondheidsprofiel opstellen door te starten met de rekrutering van tweehonderd pasgeboren baby's uit de regio. Binnen de periode 2010-2013 werden er metingen gedaan en verwerkt van de eerste 150 deelnemers. Deze metingen gebeurden in het navelstrengbloed en in urine en bloed van de moeder.
De rekrutering van deze eerste geboorte cohorte wordt verder gezet na 2013 en aangevuld tot een cohorte van 300 baby's. Binnen de haalbaarheidsstudie wordt tevens een protocol voorgesteld voor een lange termijn opvolging van de geboortecohorte over een periode van 18 jaar. Dit houdt in dat er op regelmatige basis campagnes rond specifieke gezondheidsthema's worden georganiseerd, en dat er een meer uitgebreid medische onderzoek zal gebeuren op de leeftijd van 6-7 jaar en de leeftijd van 14-15 jaar.

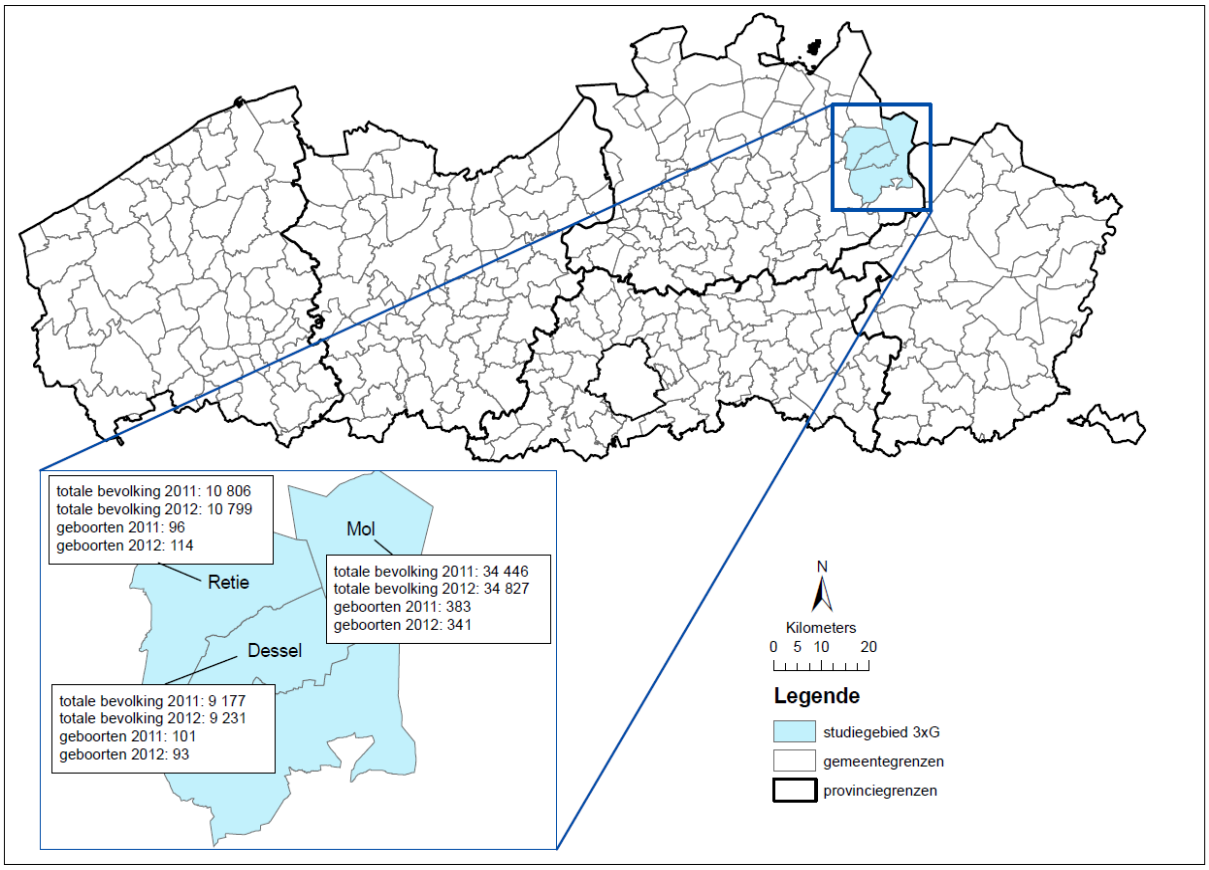
De doelstellingen van het luik humane biomonitoring in de 3xG studie zijn:

- Een logistiek systeem en lokale overlegstructuur ontwikkelen met het doel om biomonitoring uit te voeren bij pasgeborenen en hun moeders in de regio Dessel, Mol en Retie;
- Verzamelen van gegevens over blootstelling aan vervuilende stoffen en in relatie daarmee informatie over gezondheid en dieet bij 150 pasgeborenen en hun moeders uit de regio Dessel, Mol en Retie;
- Statistisch analyseren van deze informatie op het niveau van de regio Dessel, Mol, Retie;
- Vergelijken van de resultaten van de biomonitoring in de regio Dessel, Mol, Retie met de beschikbare referentiewaarden uit Vlaanderen, nationale en internationale gegevens.

Methode

1. Onderzoeksgebied

Het onderzoeksproject is opgestart naar aanleiding van de berging van radioactief afval in Dessel. Deze gemeente telt ongeveer 10000 inwoners waarvan er jaarlijks 100 geboren worden (Figuur 1). Om betekenisvolle resultaten te bekomen in een humane biomonitoringsstudie is het belangrijk om voldoende moeder-kindparen te kunnen rekruteren. De gemeente Dessel grenst aan de gemeenten Mol en Retie. Retie is vergelijkbaar met Dessel wat betreft inwonersaantallen, terwijl Mol ongeveer 34500 inwoners heeft waarvan er jaarlijks 350 geboren worden. Bijgevolg werden deze 2 gemeenten eveneens opgenomen in het onderzoeksgebied. Door geen wijken of deelgebieden uit te sluiten, kunnen de resultaten voor elke gemeente een representatief beeld schetsen. Dit is echter pas mogelijk als er per gemeente minstens 100 deelnemers zijn onderzocht.



Figuur 1: Onderzoeksgebied voor humane biomonitoring in Dessel, Mol en Retie

2. Rekrutering

In een eerste fase werden binnen de 3xG haalbaarheidsstudie 150 moeder-kind koppels gerekruteerd die wonen in Dessel, Mol of Retie, zonder uitsluiting van wijken of deelgebieden. De instemming van de gemeentes voor deelname aan de studie werd bekomen op 28 juli 2010 (Mol), 16 juli 2010 (Retie) en 18 juni 2010 (Dessel).
De studie werd goedgekeurd door het ethisch comité van de UA/UZA op 8 november 2010.

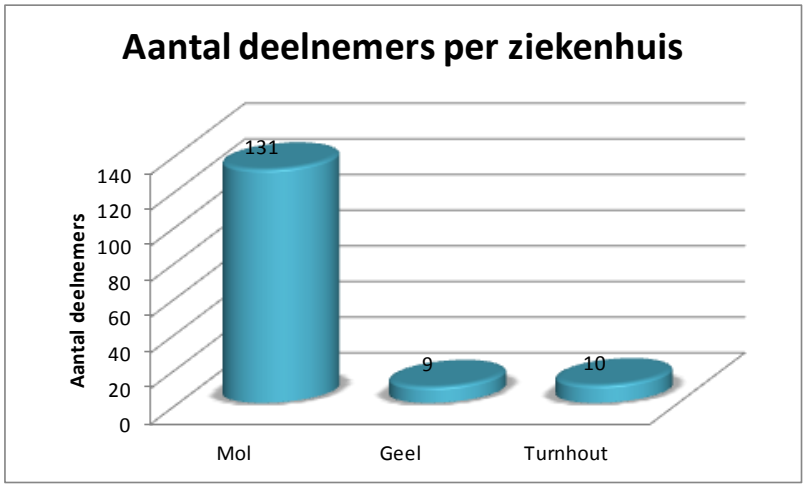
De moeders worden reeds gerekruteerd tijdens de zwangerschap, dit laat toe om gegevens van tijdens de zwangerschap mee op te nemen in de studie. De rekrutering vindt plaats gedurende het hele jaar, omdat milieu- en levensstijlfactoren kunnen verschillen naargelang de periode van het jaar. Het voedingspatroon verschilt bijvoorbeeld tussen de verschillende seizoenen, ook verblijft men in de zomer meer buitenshuis, in de winter meer binnenshuis met eventueel de open haard aan.
Op basis van de geboortegegevens van 2009 voor de gemeenten Dessel, Mol en Retie (Tabel 1) werd gekozen voor rekrutering via de ziekenhuizen van Mol, Geel en Turnhout. Moeders die in een ander ziekenhuis bevallen of thuis bevallen, kunnen deelnemen na overleg met hun gynaecoloog of vroedvrouw.

Tabel 1: Geboortecijfers van het jaar 2009

Gemeente	Aantal bevallingen	Materniteit		
		Mol	Geel	Turnhout
Dessel	126	85	20	12
Mol	334	274	44	5
Retie	114	61	10	31
Totaal	574	420	74	48

Het ziekenhuis van Mol werkt actief mee aan de rekrutering:

- Als de moeders op 28 weken zwangerschap naar de materniteit komen voor de suikertest, geven de vroedvrouwen de informatiebrochure mee. Indien de moeder interesse toont, noteert de vroedvrouw haar naam en contactgegevens, zodat de medewerkster van het PIH deze moeder kan contacteren en eventueel insluiten in de studie.
- Om de 3 maanden gaan er in de materniteit infoavonden door over de zwangerschap, de bevalling, de baby en het ouderschap in samenwerking met Kind & Gezin. Op deze infosessies wordt een korte toelichting gegeven door het PIH over de studie.
- Ook op de maandelijkse borstvoedingsinfoavonden en rondleidingen in de materniteit wordt de studie kort toegelicht.



Figuur 2: Overzicht van het aantal bevallingen van de deelnemers per ziekenhuis

Het overgrote deel van de moeders in de 3xG-studie is bevallen in het ziekenhuis van Mol (Figuur 2), waardoor actieve rekrutering via de materniteit enkel in Mol plaatsvindt. Oorspronkelijk werd ook in de materniteit van Geel een toelichting gegeven op de infoavonden in samenwerking met Kind & Gezin, maar omdat er vaak geen ouders van de regio Dessel-Mol-Retie aanwezig waren op deze

avonden, werd hiermee gestopt. In het ziekenhuis van Turnhout wordt de studie toegelicht door de vroedvrouw op de infoavonden in samenwerking met Kind & Gezin.

Om de rekrutering te bevorderen werd er een 3xG website (www.studie3xg.be) en 3xG logo ontworpen, en werden affiches, een folder en flyers gedrukt. Naast samenwerking met de materniteit, werden er verscheidene andere rekruteringsinitiatieven opgestart:

- Alle huisartsen uit de drie gemeenten hebben folders ontvangen om aan aanstaande moeders te geven;
- verdeling van affiches en flyers naar kinesitherapeuten, mutualiteiten, apothekers en babywinkels in de drie gemeenten;
- affiches en flyers werden verdeeld in verschillende kleuter en lagere scholen in Retie en Dessel;
- er werden advertenties geplaatst in de gemeentelijke infobladen van Dessel en Retie;
- gezinsbond Retie en Dessel verspreiden folders van de studie bij het zwangerschapszwemmen en andere evenementen waar aanstaande moeders aanwezig zijn;
- advertenties en een oproep tot deelname werd in het krantje van de gezinsbonden gezet;
- kinderdagverblijven in Retie en Dessel kregen folders om aan moeders te geven;
- in het centrum voor volwassenenonderwijs te Mol werden affiches en folders bezorgd, leerlingen haartooi en schoonheidszorg worden ingelicht over het project.
- promotie van de 3xG studie op verschillende evenementen in de zomermaanden;
- link naar de 3xG studie op verschillende websites nl. gemeente Retie, gemeente Dessel, H. Hartziekenhuis Mol, Sint Dimpna ziekenhuis Geel;
- de lokale kinderopvang van Dessel, Retie en Mol stuurde naar alle aanstaande moeders die op de wachtlijst staan voor kinderopvang de digitale folder van de 3xG studie;
- via www.digicat.be verschijnt op regelmatige tijdstippen info of een filmpje over de studie;
- er werden affiches verdeeld in verschillende sportclubs in Dessel, Retie en Mol;
- affiches en folders werden verdeeld in de consultatiebureaus van K&G in de 3 gemeenten;
- een oproep over de 3xG studie werd op de facebook-pagina van de provincie gezet;
- folders werden bezorgd aan de arbeidsgeneeskundige dienst IDEWE voor verdeling onder de zwangere vrouwen die op consultatie moeten komen.

De voorwaarden voor inclusie van de deelnemende moeders zijn:

- Wonen in de regio Dessel, Mol, Retie
- Toestemming geven om mee te werken (Informed Consent ondertekenen) aan de studie, d.w.z. bereid zijn om:
- een urinestaal te geven tijdens de zwangerschap;
- een staal navelstrengbloed te laten nemen tijdens de bevalling of een staal moedermelk te geven na de bevalling;
- een bloedstaal van de moeder te laten nemen tijdens de eerste dagen na de bevalling;
- vragenlijsten in te vullen;
- toestemming te geven om medische gegevens op te vragen uit medische dossiers (huisarts, gynaecoloog, kraamkliniek, Kind & Gezin, Centrum metabole ziekten);
- bereid zijn om de blootstelling en gezondheid over langere tijd te laten opvolgen.
- Nederlandse vragenlijst kunnen invullen

Indien er om praktische redenen (bijv. te weinig navelstrengbloed bijv. door keizersnede, te weinig tijd tijdens bevalling) geen of onvoldoende navelstrengbloed genomen kan worden, kan de moeder als alternatief een staaltje moedermelk geven tussen week 2 en week 8 na de bevalling. Het ontbreken van navelstrengbloed én moedermelk is een exclusiecriterium.

Moeders die willen deelnemen krijgen eerst een toestemmingsformulier ('Informed Consent') en een vragenlijst. De persoonsgegevens van de moeder worden opgenomen in een databank en krijgen een codenummer. Dat nummer wordt voor alle stalen gebruikt en is als volgt samengesteld: 3G – code voor de gemeente (1 = Dessel, 2 = Mol, 3 = Retie) – code voor de deelnemer (3 digits); bijvoorbeeld 3G1001 is de eerste deelnemer van Dessel.
Tussen week 25 en week 35 van de zwangerschap wordt er door VITO contact opgenomen met de moeder om een urinestaal te collecteren. Tegelijkertijd wordt het materiaal voor het opvangen van het navelstrengbloed en het bloed van de moeder bezorgd, zodat dit materiaal meegenomen kan worden naar de materniteit tijdens de bevalling.
De vroedvrouw neemt navelstrengbloed af vlak na de bevalling. Bij elke pas bevallen vrouw wordt standaard bloed afgenomen 1 à 2 dagen na de bevalling, bij de deelnemers wordt extra bloed afgenomen voor de 3xG studie in de daartoe bestemde tubes. Tijdens haar verblijf in de materniteit krijgt de moeder een bezoek van een medewerker van het PIH en wordt gevraagd om nog een vragenlijst in te vullen. Ook krijgt de moeder een cadeautje aangeboden.

De praktische uitwerking van de studie is als volgt:

In totaal worden 100 moeder-kind koppels per jaar gerekruteerd, en dit gedurende 2 jaar.
De verdeling van de deelnemers over de 3 gemeenten gebeurt als volgt:

- 33 deelnemers per jaar uit de gemeente Dessel;
- 33 deelnemers per jaar uit de gemeente Mol;
- 33 deelnemers per jaar uit de gemeente Retie.

Rekrutering van de zwangere moeders gebeurt via verschillende kanalen, nl. via de huisartsen, gynaecologen, vroedvrouwen en kraamklinieken in de regio (Mol, Geel, Turnhout).

3. Studieprotocol

Deelname aan de studie houdt in:

- Ondertekenen van toestemmingsformulier ('Informed Consent').
- Een urinestaal van de moeder bezorgd tussen week 25 en week 35 van de zwangerschap (60 ml).
- Een staal navelstrengbloed aanwezig (50 ml). De afname van navelstrengbloed gebeurt volgens een procedure die werd overlegd met nationale en internationale experten. De procedure heeft op geen enkele manier nadelige effecten voor de baby of de moeder.
- Een staal bloed van de moeder beschikbaar (20 ml) in de eerste dagen na de bevalling. Dit wordt gecombineerd met de bloedafname voor de bepaling van ijzerstatus die routinematig in de kraamkliniek gebeurt.
- Invullen van vragenlijsten (tijdens de zwangerschap en na de bevalling). De vragenlijsten bevatten algemene vragen nodig voor de beschrijving van de onderzoeksgroep (bijv. leeftijd, opleidingsniveau, woonomgeving,…); vragen die nodig zijn om de chemische metingen te interpreteren (bijv. roken, blootstelling aan verkeer, gebruik van lokale voeding, gebruik van verzorgingsproducten,….); vragen naar gezondheidsparameters (bijv. astma en allergie, vruchtbaarheid).
- Toestemming om een aantal klinische merkers (o.a. geboortegewicht, lengte, hoofdomtrek van de baby; bloeddruk van de moeder; serum ferritine na de bevalling; …) op te vragen uit de medische dossiers.

In de verschillende matrices (urine, navelstrengbloed, perifeer bloed van de moeder) werden biomerkers van blootstelling en biomerkers van effect gemeten (Tabel 3 en Tabel 4). De bekomen resultaten beschrijven enerzijds het milieugezondheidsprofiel van de regio en anderzijds maken ze een vergelijking mogelijk van dit profiel met Vlaamse, nationale en internationale studies. De groepsresultaten worden gerapporteerd aan de deelnemers, aan de opdrachtgever, aan lokale intermediairen en aan de media. Individuele resultaten worden aan de deelnemers bezorgd indien ze dat wensen (dit wordt aangegeven in het toestemmingsformulier).

Deelname van de moeders aan de studie houdt een engagement in voor langere termijn opvolging van het pasgeboren kind. In eerste instantie zal er een opvolging gebeuren binnen de periode 2010-2013 (= duur van de haalbaarheidsstudie). Indien de haalbaarheidsstudie gunstig wordt geëvalueerd, wordt er een gedetailleerd lange termijn project uitgewerkt voor een periode tot 18 jaar. Tijdens de opvolging zullen (half)jaarlijkse vragenlijsten worden afgenomen en gebeurt er een opvolging van het kind op de leeftijd van 6-7 jaar en op de leeftijd van 14-15 jaar.

4. Biomerkers

De selectie van de biomerkers is gebaseerd op lokale bekommernissen en ervaring van de onderzoeksgroep. Lokale bekommernissen werden bij aanvang van het project (2010) verzameld via interviews met een aantal sleutelfiguren die in de regio wonen en/of werken rond milieu en gezondheid en via analyse van een bestaande gemeentelijke beleidsdocumenten en persberichten die handelen over lokale klachten en hinder. De opgevangen bekommernissen gaven het onderzoeksteam een indicatief – en geen representatief – beeld van wat er leeft rond milieu en gezondheid in de regio. Concluderend werden volgende punten opgevangen:

- Er blijken geen grote ongerustheden over milieu- en gezondheidsproblemen in de regio. Ook de algemene problematiek van (de gezondheidsimpact van) milieuvervuiling blijkt niet echt te leven in de regio.
- Er is wel een besef van de historische problemen (industriële vervuiling van zware metalen en asbest) en het specifieke nucleaire karakter van de regio. Dit leidt soms tot ongerustheid over het mogelijke cumulatief effect hiervan met actuele vervuiling zoals verkeer.
- Meest opvallend is de ongerustheid over het vermoeden van een verhoogd voorkomen van kanker in de regio.

Tabel 2 vat de geregistreerde bekommernissen samen.

Tabel 2: Overzicht bekommernissen in Dessel, Mol en Retie

Milieugerelateerde bekommernissen
Zware metalen (en PAK's) in Mol Wezel
Zinkassenwegen in Retie
Radioactiviteit
Asbest: historisch (Balmatt) en actueel (containerpark)
Mestproblematiek: geurhinder en ammoniakconcentraties
Geluidshinder: horeca en verkeer
Afvalverbranding in open lucht
Varia: GSM-straling, hoogspanningskabels, historische witte zandontginning (gezondheidsklachten oud-werknemers), Ongedierte, probiotica-fabriek Mol
Gezondheidsgerelateerde bekommernissen
Kanker: vooral longkanker, schildklierkanker en ziekte van Kahler
Aangeboren afwijkingen (ook niet-pathogene aandoeningen zoals reflux)
Functiestoornissen van de schildklier
Osteoporose
Astma, allergieën en eczeem
Infertiliteit
Varia: hart- en vaatziekten, cognitieve ontwikkeling kinderen Mol Wezel

Criteria voor selectie van biomerkers gebaseerd op deze lokale bekommernissen zijn gezondheidsrelevantie en beschikbaarheid van referentiewaarden. De groep van onderzochte biomerkers kan opgedeeld worden in 2 types.

Allereerst zijn er de biomerkers van blootstelling die werden gemeten in urine van de moeder tijdens haar zwangerschap, in navelstrengbloed en in perifeer bloed van de moeder na de bevalling. Voor elke matrix werden reststalen verzameld die bestemd zijn voor de biobank en waarop in de toekomst nog analyses kunnen worden uitgevoerd.

De effectmerkers zijn een combinatie van toxicologische metingen (biomerkers van effect), vragenlijstgegevens over gezondheidsklachten en data die beschikbaar zijn vanuit andere medische

registratiesystemen (het medisch dossier van de kraamkliniek en het dossier van Kind en Gezin voor de pasgeborenen).
Voor de correcte interpretatie van de blootstellings- en effectmerkers moeten bepaalde invloedsfactoren mee in rekening gebracht worden. Sommige van deze factoren werden gemeten in bloed of urine (bijv. urinair creatinine of bloedvet); andere werden bekomen via de vragenlijsten.

4.1. Biomerkers van blootstelling

De analyses van de biomerkers werden uitgevoerd door laboratoria die voldoen aan gestelde kwaliteitscriteria en die reeds ervaring hebben met het uitvoeren van de metingen. Tabel 3 beschrijft voor elke biomerker van blootstelling de meetmethodes, kwaliteitscriteria en het uitvoerend lab.

De uitvoerende laboratoria en verantwoordelijke contactpersonen die meewerkten in deze studie zijn:

Algemeen Medisch Laboratorium (AML), Desguinlaan 88, 2018 Antwerpen.
Contactpersoon: Dhr. Michel Stalpaert (michel.stalpaert@aml-lab.be): meting van toxisch relevant arseen in urine, vitamines, cholesterol, schildklierhormonen, apolipoproteïnen, bloedbeeld.

Research Institute for Chromatography (RIC), President Kennedypark 26, 8500 Kortrijk.
Contactpersoon: Dhr. Frank David (frank.david@richrom.be): meting van musk derivaten in bloed van de moeder.

RWTA Aachen University (UAachen) - Institute of Occupational and Social Medicine, Pauwelsstrasse 30, D52074 Aachen, Germany.
Contactpersoon: Dr. Thomas Schettgen (tschettgen@ukaachen.de): meting van perfluorderivaten in serum/plasma.

Universiteit Antwerpen - Toxicologisch Centrum (UA – TOX), Universiteitsplein 1, 2610 Wilrijk.
Contactpersoon: Dr. Adrian Covaci (adrian.covaci@ua.ac.be): meting van PCB's, p,p'-DDE, hexachloorbenzeen, in serum/plasma; bisfenol A en triclosan in urine.

Vlaamse Instelling voor Technologische Onderzoek – Milieuanalyse en –techniek (VITO – MANT), Boeretang 200, 2400 Mol.
Contactpersoon: Dr. Ludwig Goetelen (ludwig.goetelen@vito.be): meting van metabolieten van ftalaten in urine.

Vlaamse Instelling voor Technologische Onderzoek – MilieuRisico en Gezondheid (VITO – MRG), Boeretang 200, 2400 Mol.
Contactpersonen: mevr. Griet Jacobs (griet.jacobs@vito.be): meting van 1-hydroxypyreen en t,t'-muconzuur in urine; Dr. Gudrun Koppen (gudrun.koppen@vito.be): DR rat Calux® assay op serum/plasma, 8-hydroxy-deoxyguanosine in urine; Drs Carmen Franken (carmen.franken@vito.be): komeettest op navelstrengbloed.

Vrije Universiteit Brussel – Departement Analytische en Milieuchemie (VUB – ANCH), Pleinlaan 2, 1050 Brussel.
Contactpersoon: Dr. Martine Leermakers (mleermakers@vub.ac.be): meting van zware metalen in bloed en urine.

Tabel 3: Overzicht van biomerkers van bloostelling in de 3xG studie

Biomerker	Uitvoerend laboratorium	Methode	Doelgroep / matrix	LOD	LOQ
bloed lood	VUB - ANCH	ICP-SFMS	pasgeborenen / volbloed (navelstrengbloed)	0,04 µg/l	
bloed mangaan	VUB - ANCH	ICP-SFMS	pasgeborenen / volbloed (navelstrengbloed)	0,12 µg/l	
bloed koper	VUB - ANCH	ICP-SFMS	pasgeborenen / volbloed (navelstrengbloed)	0,17 µg/l	
bloed thallium	VUB - ANCH	ICP-SFMS	pasgeborenen / volbloed (navelstrengbloed)	2 ng/l	
bloed arseen	VUB - ANCH	ICP-SFMS	pasgeborenen / volbloed (navelstrengbloed)	0,04 µg/l	
urinair cadmium	VUB - ANCH	ICP-SFMS	moeders / urine	0,01 µg/l	
urinair chroom	VUB - ANCH	ICP-SFMS	moeders / urine	0,09 µg/l	
urinair nikkel	VUB - ANCH	ICP-SFMS	moeders / urine	0,05 µg/l	
urinair arseen	VUB - ANCH	ICP-SFMS	moeders / urine	0,074 µg/l	
urinair koper	VUB - ANCH	ICP-SFMS	moeders / urine	0,18 µg/l	
toxisch relevant arseen (TRA)	AML	Hydride AAS	moeders / urine	0,28 µg/l	
som merker PCB's (138, 153 & 180)	UA – TOX	GC-MS	pasgeborenen / plasma (navelstrengbloed)		20 ng/l per congeneer
hexachlorobenzeen (HCB)	UA – TOX	GC-MS	pasgeborenen / plasma (navelstrengbloed)		20 ng/l
p,p'-DDE	UA – TOX	GC-MS	pasgeborenen / plasma (navelstrengbloed)		20 ng/l
totaal dioxine-achtige stoffen	VITO – MRG	DR rat Calux	pasgeborenen / plasma (navelstrengbloed)	9,7 pg Calux TEQ/g vet	-

Biomerker	Uitvoerend laboratorium	Methode	Doelgroep / matrix	LOD	LOQ
bisfenol A (BPA)	UA – TOX	GC-MS	moeders / urine		0,2 µg/l
ftalaat metaboliet: MeHP	VITO – MANT	LC-MS/MS	moeders / urine		0,2 µg/l
ftalaat metaboliet: 5-OH-MeHP	VITO – MANT	LC-MS/MS	moeders / urine		0,1 µg/l
ftalaat metaboliet: 5-oxo-MeHP	VITO – MANT	LC-MS/MS	moeders / urine		0,1 µg/l
ftalaat metaboliet: MnBP	VITO – MANT	LC-MS/MS	moeders / urine		0,5 µg/l
ftalaat metaboliet: MBzP	VITO – MANT	LC-MS/MS	moeders / urine		0,2 µg/l
PFOS	UAachen	HPLC-MS/MS	pasgeborenen / plasma (navelstrengbloed)	-	0,2 µg/l
PFOA	UAachen	HPLC-MS/MS	pasgeborenen / plasma (navelstrengbloed)	-	0,2 µg/l
PFBS	UAachen	HPLC-MS/MS	pasgeborenen / plasma (navelstrengbloed)	-	0,2 µg/l
PFHxS	UAachen	HPLC-MS/MS	pasgeborenen / plasma (navelstrengbloed)	-	0,2 µg/l
1-hydroxypyreen	VITO – MRG	HPLC - fluorescentie	moeders / urine	0,0089 µg/l	0,0179 µg/l
t,t'-muconzuur	VITO – MRG	HPLC-UV	moeders / urine	0,29 µg/l	0,59 µg/l
Musk derivaat: galaxolide (HHCB)	RIC	GC-MS	moeders / volbloed	20 ng/l	
Musk derivaat: tonalide (AHTN)	RIC	GC-MS	moeders / volbloed	20 ng/l	
Musk derivaat: musk xylene (MX)	RIC	GC-MS	moeders / volbloed	20 ng/l	
Musk derivaat: musk ketone (MK)	RIC	GC-MS	moeders / volbloed	20 ng/l	
Triclosan	UA – TOX	GC-MS	moeders / urine		0,1 µg/l

4.2. Biomerkers van effect

Als vroegtijdige gezondheidseffecten werden verschillende parameters gemeten in bloedstalen en werden chemische of biologische metingen uitgevoerd. Daarnaast werd ook gebruik gemaakt van vragenlijsten of gegevens uit bestaande databanken. Een overzicht van alle parameters wordt gegeven in Tabel 4.

Tabel 4: Overzicht van biomerkers van effect en gezondheidsparameters bepaald in de3xG studie

Biomerker	Eenheid	Herkomst data	Definitie/methode
Astma en allergie			
Astma	ja/neen	vragenlijst	Astma, 'current asthma' volgens definitie van ECHRS
Astma, vastgesteld door arts	ja/neen	vragenlijst	Astma, diagnose door arts
Astma, laatste 12 maanden	ja/neen	vragenlijst	Astma, volgens definitie ECHRS of diagnose door arts of op basis van symptomen
Hooikoorts	ja/neen	vragenlijst	hooikoorts, diagnose door arts of op basis van medicatie of symptomen
Hooikoorts, vastgesteld door arts	ja/neen	vragenlijst	hooikoorts, diagnose door arts
Eczeem	ja/neen	vragenlijst	eczeem, op basis van medicatie of symptomen
Allergie voor voeding, insecten of geneesmiddelen (laatste 5 jaar)	ja/neen	vragenlijst	allergie of huiduitslag na contact met voedingsmiddelen, insecten of geneesmiddelen
Allergie voor metaal of chemische producten (laatste 5 jaar)	ja/neen	vragenlijst	allergie of huiduitslag na contact met metaal, verzorgings-, huishoud- of onderhoudsproducten
Allergie voor dieren (laatste 5 jaar)	ja/neen	vragenlijst	allergie of huiduitslag na contact met dieren of ooit een huisdier weggedaan omwille van allergie
Fertiliteit			
Miskramen	ja/neen	vragenlijst	resultaat van zwangerschap: 'spontane miskraam' of 'abortus om medische redenen'
Vruchtbaarheidsbehandeling	ja/neen	vragenlijst	ontstaan van de zwangerschap na medische begeleiding
Genotoxiciteitsmerkers			
Komeettest	% DNA migratie	analyse op volbloed (Vito-MRG)	'klassieke' komeettest: maat voor DNA-schade t.g.v. normale replicatieproces
8-OH-deoxy-guanosine in urine	µg/l	analyse op urine (Vito-MRG)	ELISA kit (Gentaur-Belgium)
Schildklierhormonen			
Thyroid Stimulerend Hormoon (TSH)	mU/l	analyse op serum (AML)	competitieve immuno-assay met TSH-specifiek antilichaam
Thyroxine (fT4)	ng/dl	analyse op serum	competitieve immuno-assay met T4-specifiek antilichaam

		(AML)	
Triiodothyronine (fT3)	pg/ml	analyse op serum (AML)	competitieve immuno-assay met T3-specifiek antilichaam
Parameters voor nierfunctie			
Serum cystatine-C	mg/l	analyse op serum (AML)	Immunonephelometrie
Urinair alfa-1 microglobuline	mg/l	analyse op urine (AML)	Immunonephelometrie
Cardiovasculaire parameters			
Apolipoproteïne A en B	mg/l	analyse op serum moeder (AML)	
Bloeddruk moeder	mg/l	dossier kraamkliniek	
Cholesterol, triglyceriden	mg/l	analyse op serum moeder(AML)	
Voedingstatus			
Vitamine D	mg/l	analyse op serum moeder(AML)	
Vitamines A, C, E	mg/l	analyse op serum moeder(AML)	
Ijzerstatus	mg/l	analyse op serum moeder(AML)	

5. Statistische analyse

5.1. Beschrijving van de steekproef en vergelijking met andere onderzoekspopulaties

De steekproef in de 3xG regio (moeders en hun baby's) wordt beschreven aan de hand van o.a. leeftijd van de moeder, geslacht van het kind, rookgedrag, socio-economische status, voedingsgewoonten, verkeersblootstelling, …. Deze parameters zijn belangrijk om de samenstelling van de steekproef in te schatten en zodanig eventuele verschillen in effectmerkers en blootstellingmerkers met andere onderzoekspopulaties te verklaren, bijv. of de waargenomen verschillen tussen populaties niet te wijten zijn aan verschillen in leeftijd of rookgedrag van de moeders.

Sommige gegevens worden in categorieën opgedeeld (bijv. volgens opleidingsniveau). Deze gegevens worden in frequentietabellen gepresenteerd. Voor parameters die op een continue schaal worden geanalyseerd (bijv. leeftijd) worden gemiddelde, standaard deviatie, minimum, mediaan en maximum waarde gegeven.

De waargenomen verschillen tussen de 3xG steekproef en de Vlaamse referentiebiomonitoring van het steunpunt Milieu en Gezondheid (FLEHSII, http://www.milieu-en-gezondheid.be) werden statistisch vergeleken. Een verschil werd als significant beoordeeld wanneer de kans om fout te zijn bij het verwerpen van de hypothese dat er geen verschil is, kleiner is dan 0.05. Voor de continue gegevens werd een variantie-analyse (ANOVA) toegepast; voor de ordinale/binaire gegevens werd een chi-kwadraat toets gebruikt.

5.2. Resultaten voor biomerkers en effectmerkers

Voor elke biomerker en effectmerker worden een aantal samenvattende geaggregeerde resultaten gepresenteerd op basis van de gegevens van de 3xG steekproef.

Voor de continue merkers worden volgende gegevens weergegeven: steekproefgrootte, het percentage van de deelnemers met een waarde boven de LOD/LOQ (indien van toepassing), het gemiddelde, standaard fout, minimum, P10, P25, mediaan, P75, P90, maximum en het geometrisch gemiddelde met een 95% betrouwbaarheidsinterval. Het geometrisch gemiddelde wordt berekend na terug-transformatie van de gemiddelden van de (natuurlijk) logaritmische getransformeerde data.

Voor de binaire merkers worden de steekproefgrootte en de proportie van voorkomen (bijv. van astma) weergegeven.

5.2.1. Stratificatie

De statistieken werden berekend voor de 3xG steekproef in zijn geheel en anderzijds voor subgroepen gedefinieerd op basis van kenmerken van de deelnemers. Zo worden de samenvattende ruwe statistieken bijvoorbeeld afzonderlijk weergegeven voor rokers en niet rokers. Aangezien het aantal deelnemers per subgroep soms klein is, wordt de spreiding op de schatters groot. De verschillen tussen de subgroepen werden steeds getoetst op hun statistische significantie.

5.2.2. Vergelijking met Vlaanderen en gezondheidsnormen

Vervolgens werden de resultaten van 3xG vergeleken met deze van de Vlaamse referentiebiomonitoring. Eventuele verschillen tussen beide studiepopulaties werden eveneens op hun statistische significantie onderzocht.

Verschillen in het geometrisch gemiddelde van continue merkers, enerzijds tussen subgroepen of anderzijds tussen 3xG en de referentiebiomonitoring, werden onderzocht door middel van een ANOVA. Verschillen voor proporties van voorkomen werd nagegaan door middel van een chi-kwadraat toets.

De interpretatie van deze resultaten moet voorzichtig gebeuren. Het statistisch vermogen van deze vergelijking is soms laag door het kleine aantal deelnemers per subgroep. Anderzijds kunnen statistisch significante verschillen tussen subgroepen, of tussen Dessel-Mol-Retie en Vlaanderen mogelijk verklaard worden door verschillen in de samenstelling van de (sub)groepen (bijv. rokers die ouder zijn dan niet rokers, babyjongens die meer wegen dan babymeisjes,…).

Verder werd voor de biomerkers waarvoor er (internationale gezondheidskundige) richtwaarden beschikbaar zijn, het percentage deelnemers met een waarde boven (of onder) deze richtwaarde berekend; zowel voor Dessel-Mol-Retie als voor de referentiebiomonitoring.

5.2.3. Verklaring van de biomerkerconcentratie

Tal van factoren waaronder leeftijd, geslacht, levensstijlfactoren, beroep, sociaal-economische status,... kunnen een invloed hebben op de gezondheid en bijgevolg ook op de gemeten biomerkers. Bij het interpreteren van de gegevens voor Dessel-Mol-Retie is het belangrijk om te weten welke factoren voornamelijk verantwoordelijk zijn voor de gemeten variatie.

Correctie voor verscheidene parameters gelijktijdig (o.a. leeftijd en roken), kan uitgevoerd worden via een meervoudige regressie analyse. Meervoudige regressie-technieken werden gebruikt om de afhankelijkheid van de merkers van meerdere verklarende parameters gelijktijdig te onderzoeken. Voor de continue merkers (blootstelling- of effectmerker) werd gebruik gemaakt van lineaire regressie modellen. Voor de binaire merkers werden logistische regressie modellen gebruikt.
Aangezien de continue blootstellingmerkers vaak geen normale verdeling volgen, worden ze volgens de natuurlijke logaritmische functie getransformeerd. Deze getransformeerde gegevens worden in de regressie modellen als uitkomst-variabelen gebruikt.
Met meervoudige regressie heeft men dus de mogelijkheid om het effect van parameters op een afhankelijke variabele Y (concentratie biomerker of effectmerker) te bestuderen, terwijl men het effect van de andere parameters (bijv. leeftijd, geslacht, rookgedrag,…) constant houdt. Uiteraard is het niet mogelijk om de relatie tussen de merkers en alle opgemeten/bevraagde parameters te bestuderen. Voorafgaand aan de verwerkingen dient men daarom voor elke merker te specificeren welke onafhankelijke parameters in het model worden opgenomen. Deze keuze is gebaseerd op literatuuronderzoek en discussies tijdens de vergaderingen van de onderzoeksgroep. De factoren waarvoor we corrigeren verschillen van merker tot merker.

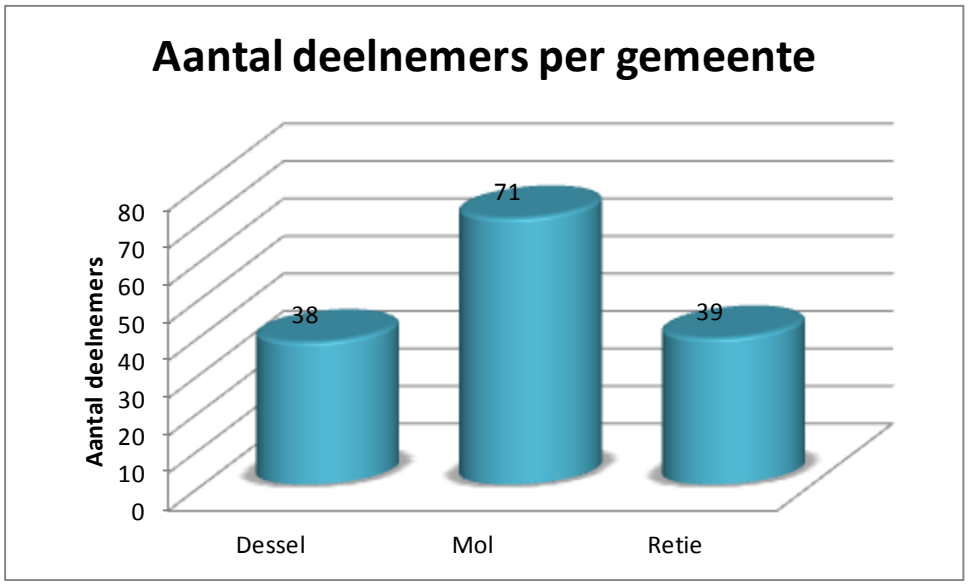
Voor iedere biomerker wordt op deze manier een R^2-waarde bekomen die aangeeft hoeveel % van de variatie verklaard kan worden door de parameters (covariaten en confounders) in het regressiemodel. Voor elke parameter wordt een p-waarde berekend die aangeeft of deze een significante effect heeft op de concentratie van de biomerker ($p<0,05$), en een ‘variance inflation factor (vif)’ of deze onafhankelijk is van de andere parameters in het model. Tenslotte wordt elke significante parameter verder onderzocht per categorie om na te gaan ($p<0,05$) welke subklasse precies verantwoordelijk is voor het effect (vb bij de parameter ‘seizoen’ kan bijvoorbeeld ‘zomer’ wel een effect hebben op de vitamine D gehaltes en de andere seizoenen niet). Bij de continue biomerkers geeft de regressiecoëfficiënt aan in welke mate de waarde van de biomerker verhoogt of verlaagt ten opzichte van de referentie-categorie (coëfficiënt van 1,00). Bij de binaire merkers gebeurt dit analoog maar spreken we van een odds-ratio.

Resultaten

1. Rekrutering

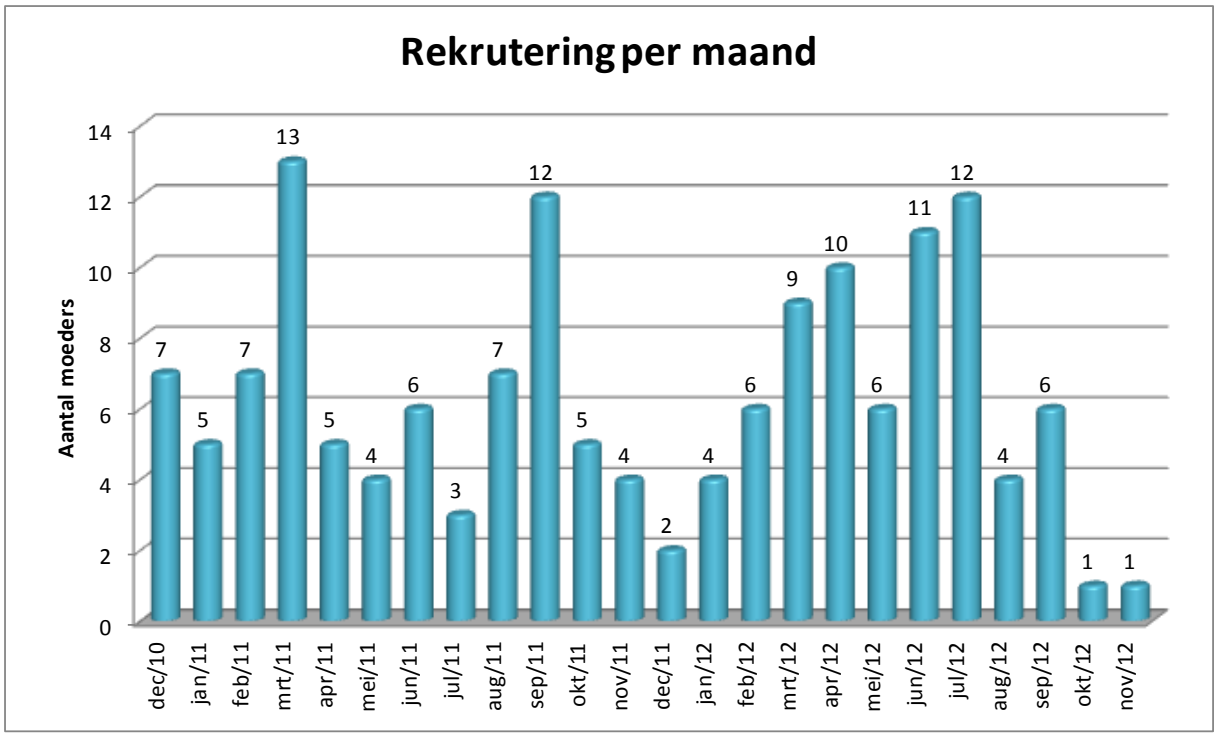
1.1. Resultaten rekrutering

Van de 150 eerste deelnemers wonen er 38 in Dessel, 71 in Mol en 39 in Retie (Figuur 3). Wegens verhuizing woont er ondertussen 1 deelnemer in Arendonk en 1 deelnemer in Balen. Vijfentwintig extra moeders hadden zich eveneens aangemeld voor de studie, maar konden uiteindelijk niet deelnemen wegens het ontbreken van navelstrengbloed en moedermelk.

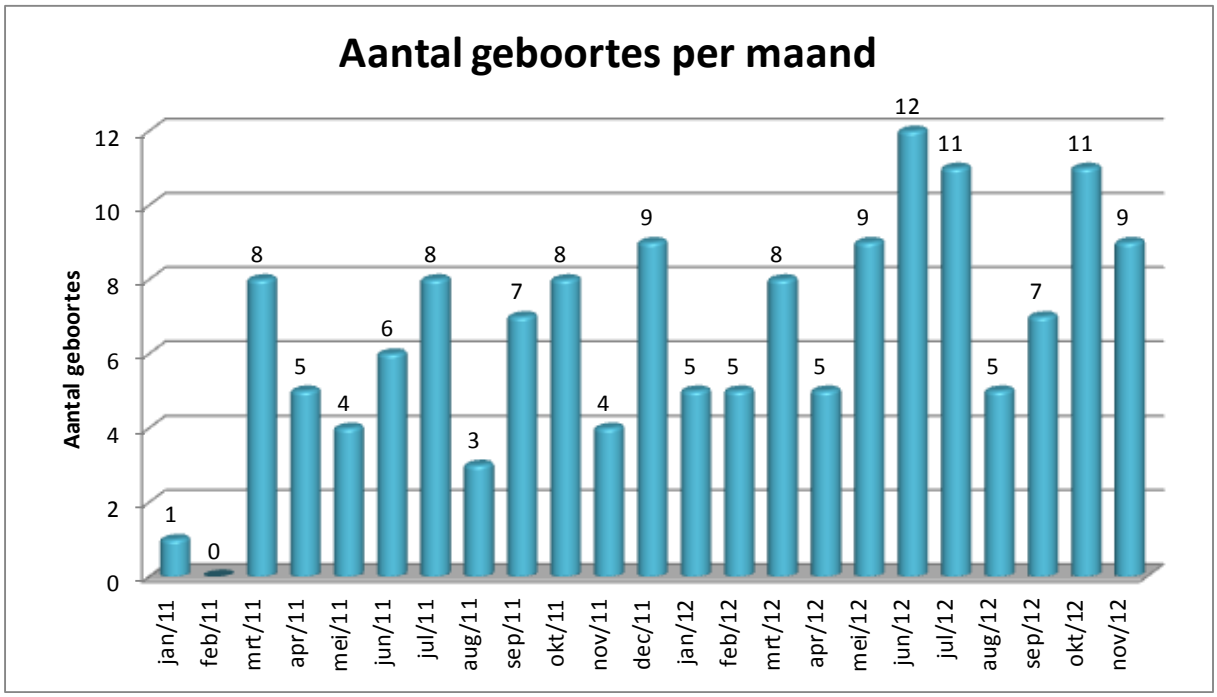


Figuur 3: Overzicht van het aantal deelnemers per gemeente

In Figuur 4 wordt een overzicht gegeven van het aantal aanmeldingen per maand van deze eerste reeks van 150 deelnemers. De eerste deelnemer meldde zich aan in december 2010. Algemeen zien we dat de rekrutering met pieken en dalen verliep. Belangrijk hierbij te vermelden is het feit dat er eind 2012 meer aanmeldingen waren dan in deze figuur weergegeven worden. Hier worden enkel de eerste 150 deelnemers getoond, maar er waren ook nog deelnemers die niet meer bij de eerste groep van 150 horen die zich ook nog aangemeld hebben in die tijdsperiode.
Het aantal geboortes per maand wordt weergegeven in Figuur 5. De eerste baby werd geboren in januari 2011, gevolgd door 8 baby's in maart 2011. De 150e baby werd geboren op 22 november 2012.



Figuur 4: Overzicht van het aantal aanmeldingen per maand (van de eerste 150 deelnemers)



Figuur 5: Overzicht van het aantal geboortes per maand

1.2. Analyse van de respons

De rekrutering van de zwangere vrouwen verloopt via verscheidene kanalen. Het belangrijkste kanaal blijken de vroedvrouwen te zijn die informatie over de studie verstrekken tijdens een prenatale raadpleging, alsook de informatie die door PIH gegeven wordt op de borstvoedingsinfoavonden.
In een korte tevredenheidenquête die verstuurd werd in november 2011 werd gevraagd naar de reden van deelname aan de studie, en naar de tevredenheid over de studie. De resultaten van de 41 moeders die de enquête ingevuld hebben, gaven aan dat alle moeders tevreden tot zeer tevreden zijn over de 3xG studie (Tabel 5).

Tabel 5: Tevredenheid over de 3xG studie

	Zeer tevreden	Tevreden	Niet tevreden	Helemaal niet tevreden	Totaal
Infobrochure	22 (53,7%)	19 (46,3%)	0	0	41
Vragenlijsten	17 (41,5%)	24 (58,5%)	0	0	41
Uitleg en info over de studie	24 (48,5%)	17 (41,5%)	0	0	41
Website 3xG	12 (29,3%)	29 (70,7%)	0	0	41

De meeste moeders namen deel aan de studie, omdat ze het belangrijk vinden dat de gezondheid van hun kinderen opgevolgd wordt. Een kleiner aantal nam deel omdat ze interesse hebben in de link tussen milieuvervuiling en gezondheid (Tabel 6).

Tabel 6: Reden tot deelname aan de 3xG studie

Antwoord	Aantal	Percentage
Ik heb interesse in de link tussen milieuvervuiling en gezondheid.	7	17,1%
Ik vind het belangrijk dat er controle is op het leefmilieu	1	2,4%
Ik vind het belangrijk dat de gezondheid van de kinderen in de regio (en bij de bevolking in het algemeen) opgevolgd wordt.	30	73,2%
Ik ben benieuwd naar mijn persoonlijk resultaat	3	7,3%
Andere, nl….	0	0%
Totaal	**41**	**100%**

Bijna alle moeders (38 van de 41) zouden deelnemen aan een activiteit die georganiseerd wordt om meer informatie en advies te krijgen over de gezondheid van het kind. De resterende 3 moeders zouden deelnemen op voorwaarde dat het in de agenda past, het niet te ver is of het interessant is. Ongeveer de helft van de moeders zou deelnemen aan een activiteit om de andere deelnemers van de 3xG studie te leren kennen.

Om een idee te krijgen van de non-respons werd bij een steekproef in het bevallingsboek van het H. Hartziekenhuis in Mol de bevallingen van 30 april 2011 tot 23 juni 2011 nagekeken. In totaal waren er 126 bevallingen, waarvan bijna de helft niet in aanmerking kwam voor de studie, omdat de moeders niet in de gemeenten Mol, Dessel of Retie woonden (48%). Het aantal moeders die niet deelnamen aan de studie uit Mol is het hoogst (37%), mogelijks kan het grote aantal allochtone inwoners (afgeleid op basis van familienamen) dit verhoogde aantal verklaren. Het aantal niet-deelnemers uit Dessel bedroeg 6%, in Retie 2%. In de periode van 30 april 2011 tot 23 juni 2011 werden 7% van de bevallingen in het H. hartziekenhuis in Mol opgenomen in de studie (Tabel 7).

Tabel 7: Respons versus non-respons in de 3 gemeenten

Bevallingen Mol	Aantal	Percentage
Buiten de 3 gemeenten	60	48%
Niet deelnemer Mol	47	37%
Niet deelnemer Dessel	8	6%
Niet deelnemer Retie	2	2%
Deelnemer 3xG	9	7%
TOTAAL	**126**	**100%**

2. Wie neemt deel aan 3xG: Beschrijving van de studiepopulatie

Aan elke deelnemende moeder in de 3xG studie werden vragen gesteld over algemene kenmerken, eigenschappen met betrekking tot levensstijl en dieet en parameters van de pasgeborene. Deze gegevens zijn weergegeven in onderstaande tabellen en laten toe om een profiel op te stellen van de studiepopulatie in vergelijking met de percentages voor Vlaanderen. Aan de hand van deze resultaten kunnen verschillende subgroepen gedefinieerd worden die bij de analyse van de meetresultaten voor de biomerkers van blootstelling en effect onderling vergeleken kunnen worden.

2.1. Algemene kenmerken

Een beschrijving van de 3xG studiegroep wordt gegeven in *Tabel 8*. De moeders in de 3xG studiepopulatie zijn jonger dan in Vlaamse Referentiebiomonitoring: 64% is jonger dan 31 jaar bij de geboorte van het kind, ten opzichte van 42,1% die 30 jaar of ouder is in FLEHSII. De cijfers in 3xG zijn zeer gelijkaardig met die van het Vlaamse gewest (de 'Gemeentelijke Kindrapporten 2012', Kind&Gezin) de gemiddelde leeftijd van alle vrouwen die in 2012 bevallen zijn, is 30,8 jaar.
Van de 150 deelneemsters woont bijna de helft in Mol (47%), Dessel en Retie zijn ongeveer even sterk vertegenwoordigd met respectievelijk 27 en 26 % van de deelnemers.
Net zoals in de Referentiebiomonitoring is er in de 3xG-studie een over-representatie van hoogopgeleide vrouwen ten opzichte van het Vlaamse gemiddelde (cijfers K&G); respectievelijk 61,5 en 74,0% *versus* 53,7%.
69,3% heeft nooit gerookt ten opzichte van 55,4% in de Vlaamse biomonitoringstudie. De consumptie van groenten is lager, die van vis is hoger in deze regio ten opzichte van de gemiddelde zwangere vrouw uit de Vlaamse biomonitoringsstudie.

2.2. Baby

Een aantal eigenschappen van de 3xG-baby's wordt gegeven in Tabel 9. In de 3xG studiegroep werden net iets meer meisjes dan jongens geboren (50,7% versus 49,3%). Ten opzichte van het gemiddelde uit de Vlaamse biomonitoringsstudie is het aantal spontane bevallingen in 3xG bijzonder hoog (82,7%). Het aantal keizersneden (15,3%) ligt iets lager dan het Vlaamse gemiddelde (19,8%).

Tabel 8: Beschrijving van moeders in '3xG studie' (N=150) en vergelijking met moeders uit de Vlaamse milieu en gezondheidsstudie 'FLEHS'

Eigenschap	Categorie	% 3xG	% FLEHS	Vlaamse cijfers (%)[1]
Regio	Dessel	26,7		
	Mol	47,3		
	Retie	26,0		
Leeftijd moeder	≤ 28 jaar	32	≤25j: 10,6	Gemiddeld
	28-31 jaar	32	25-30j: 37,2	30,8 bij
	≥ 31 jaar	36	≥ 30j: 52,1	bevalling
Opleidingsniveau moeder	Secundair onderwijs	26,0	38,5	46,3
	Hoger onderwijs	74,0	61,5	53,7
Werkend	Ja	2,7		
	Nee	97,3		
Maandelijks gezinsinkomen	<3000 €	33,4		
	3000 € – 4000 €	50,3		
	> 4000 €	16,3		
BMI moeder voor de zwangerschap	Ondergewicht (<18,5 kg/m²)	4,0	5,9	
	Normaal (18,5-25 kg/m²)	66,7	69,2	

[1] Kind&Gezin, Gemeentelijke Kindrapporten 2012

Eigenschap	Categorie	% 3xG	% FLEHS	Vlaamse cijfers (%)[1]
BMI moeder voor de zwangerschap	Overgewicht (25-30 kg/m²)	18,7	15,8	
	Zwaarlijvig (≥ 30 kg/m²)	10,7	9,1	
Roken voor zwangerschap	Nooit	69,3	55,4	
	Ex-roker	16,0	14,7	
	Roker	14,7	29,9	
Roken tijdens zwangerschap	Ja	10,0	11,6	
	Nee	90,0	88,3	
Alcohol tijdens zwangerschap	Ja	51,0	44,5	
	Nee	49,0	55,5	
Stress tijdens zwangerschap	Nooit	11,3		
	Meestal niet	20,0		
	Soms	55,3		
	Meestal wel	13,3		
Groenteconsumptie	<1 portie per dag	83,3	75,1	
	≥ 1 portie per dag	16,7	24,9	
Visconsumptie	<4 keer/week	53,3	70,2 (< 25 g/dag)	
	≥4 keer/week	46,7	32,8 (≥25 g/dag)	
Foliumzuur inname	Voor zwangerschap	59,7		Voor zwanger-schap: 43,5
	1e trim	80,0		
	2e trim	46,0		
	3e trim	40,7		
Inname vitaminesuppl	1e trim	52,0		
	2e trim	60,7		
	3e trim	59,3		
Cosmetica verbruik	Laag	14		
	Gemiddeld	63,3		
	Hoog	22,7		
Pariteit	1	51,7	39,8	44,9
	2	36,9	33,5	35,9
	3 of meer	11,4	26,8	19,0

Tabel 9: Beschrijving van 3xG baby's en vergelijking met pasgeborenen uit FLEHS

Eigenschap	Categorie / eenheid	% 3xG	% FLEHS	Vlaamse cijfers (%)[2]
Geslacht	jongen	49,3	51,0	51,1
	meisje	50,7	49,0	48,9
Aard bevalling	Spontaan	82,7	53,5	
	Ingeleid	10,0	41,3	
	Keizersnede	15,3	5,1	19,8
	Stuitligging	3,3		
Lengte *	cm	51 (45-55)		
Gewicht *	kg	3,445 (2,070-4,500)		
Zwangerschapsduur	< 37 weken	3,2		
	≥ 37 weken	96,8		>36w: 92,5

* Lengte, gewicht: mediaan (min-max)

[2] Kind&Gezin, Gemeentelijke Kindrapporten 2012

3. Biomerkers van blootstelling

Leeswijzer:

Bij de beschrijving van de verschillende blootstellingsmerkers wordt telkens dezelfde indeling gehanteerd:

A. Achtergrondinformatie
Korte beschrijving van de polluent en zijn biomerker, zijn gezondheidseffecten en aspecten die belangrijk zijn voor de interpretatie

B. Beschrijving van de blootstelling in de 3xG regio
*Voor iedere biomerker worden **beschrijvende statistieken** weergegeven voor de totale groep in Dessel-Mol-Retie: geometrisch gemiddelde (met 95% betrouwbaarheidsinterval); mediaan (met interkwartiel range) en 90^{e} percentiel.*

C. Vergelijking Dessel-Mol-Retie met Vlaanderen
*Indien de biomerker-waarde gekend is voor Vlaanderen, wordt de **gemiddelde concentratie** in de 3xG studie vergeleken met de respectievelijke waarde in de Vlaamse controlepopulatie door middel van variantieanalyse (ANOVA). De **gegevens** werden voor deze analyse steeds **gecorrigeerd** voor relevante parameters (bijv. omdat PCB's zich opstapelen in vetmassa worden de waarden gecorrigeerd voor de 'body mass index' (BMI) van de deelnemer). Bij de vergelijking wordt er met andere woorden rekening gehouden met verschillen in de karakteristieken van de groepen.*
Indien mogelijk, vergelijken we ook met andere gebieden zoals Europa.

D. Betekenis in termen van gezondheid
*Voor elke biomerker die in de 3xG studie gemeten is, is het belangrijk om te weten of de gemiddelde waarde in de 3xG studie aanvaardbaar is binnen de termen van een goede gezondheid. Indien er **gezondheidskundige richtlijnen** beschikbaar zijn, wordt nagekeken welke proportie van de deelnemers een waarde boven de richtwaarde heeft.*

De Duitse biomonitoringscommissie heeft op basis van epidemiologisch en toxicologisch onderzoek '**Humane BioMonitoringswaarden**' (**HBM**) opgesteld die o.a. voor cadmium, thallium en bisfenol A het risico op gezondheidseffecten beschrijven.
Indien de concentratie van een polluent in humaan biologisch weefsel onder de HBM-I norm valt, is er geen risico op gezondheidseffecten en is er bijgevolg geen actie vereist. Bij een concentratie die tussen HMB-I en HBM-II ligt, is de kans op gezondheidseffecten klein maar niet uit te sluiten. Indien een polluent voorkomt in het lichaam bij een waarde groter dan HBM-II zijn gezondheidseffecten te verwachten en spreekt men dus over een verhoogd risico.

Biomonitoringsequivalenten (**BE**) zijn een 2e groep van richtlijnen die aangeven in welke mate de blootstelling een gezondheidsrisico kan vormen. BE zijn afgeleid uit proefdieronderzoek naar de farmacokinetiek van polluenten. Deze richtwaarden geven een verhoging aan op het niveau van de studiepopulatie, maar zijn niet geschikt om individuele risicoanalyses uit te voeren. Voor toxisch relevant arseen, voor de ftalaten DEHP, MBzP en MEP, en voor triclosan is een BE-waarde beschikbaar.

E. Blootstellingsroutes
*Via een meervoudig regressiemodel wordt nagegaan welke factoren de concentratie van een biomerker beïnvloeden. In de dataset die gegenereerd werd voor de 3xG-deelnemers wordt nagegaan **welke factoren een significante relatie hebben met de biomerker**, bijv. of er verschillen*

zijn volgens leeftijdsklasse, rookgewoonte, BMI,… Alle geteste variabelen worden weergegeven in bijlage . De output van het model beschrijft de relatie tussen de biomerker en elk van de variabele door middel van een p-waarde en regressiecoefficiënt. Indien de p-waarde kleiner is dan 0,05 spreken we van een significante associatie. De regressiecoëfficient geeft aan in welke mate deze variabele het gehalte van de biomerker beïnvloedt en dit nadat rekening werd gehouden met verschillen tussen de groepen (bijv. verschillen in leeftijd, rookgewoonte, opleidingsniveau,…). Bijv. een waarde van 1,10 betekent dat de waarde in de 3xG studie 10% hoger ligt; een waarde van 0,90 betekent dat de waarde in de 3xG studie 10% lager ligt.

3.1. Persistente gechloreerde polluenten (POP's)

De groep van de POP's bestaat uit polygechloreerde biphenyl's (PCB's), de gechloreerde pesticiden – dichlorodiphenyltrichloroethaan (DDT) en hexachlorobenzeen (HCB) -, en de dioxine-achtige stoffen die gemeten worden met de Calux assay.

3.1.1. Polygechloreerde biphenyls (PCB's) en gechloreerde pesticiden

GROEP: Persistente organische polluenten (POP's)

Polygechloreerde biphenyls (PCB's)

(CAS No. 1336-36-3)

p,p'-DDE, een afbraakproduct van DDT

(CAS No. DDT: 50-29-3; DDE: 72-55-9)

Hexachlorobenzeen (HCB)

(CAS No. 118-74-1)

3XG GEZONDHEID GEMEENTEN GEBOORTEN

Wat zijn POP's?

POP's zijn organochloor componenten die in de natuur niet voorkomen, maar door de mens worden gemaakt. In het verleden hadden ze diverse toepassingen.

Polygechloreerde biphenyls (PCB's) werden in het verleden o.m. gebruikt in transformatoren, condensatoren, isolatiematerialen. Ze zijn verboden sinds de jaren '70.

DDT (dichlorodiphenyltrichloroethaan) is een insectenverdelger die in het verleden over de hele wereld massaal werd gebruikt in de landbouw en voor de bestrijding van malaria. DDT is sinds de jaren '70 verboden in de meeste landen.

Hexachlorobenzeen (HCB) is een schimmelwerend middel dat in het verleden vooral werd gebruikt op planten, zaden en granen, maar is momenteel verboden.

Waar komen POP's voor?

PCB's, DDT en HCB zijn momenteel verboden. Doordat ze in het verleden massaal zijn gebruikt en omdat ze slechts heel traag worden afgebroken komen ze nog in onze omgeving voor. Al deze componenten zijn sterk vetoplosbaar en accumuleren bijgevolg in de voedselketen.

Hoe worden we aan POP's blootgesteld?

- In de algemene bevolking gebeurt de voornaamste blootstelling aan DDT en HCB via de voeding. Doordat POP's zich opstapelen in de voedselketen, kunnen ze voorkomen in vette vis en vet vlees, eieren, zuivel en producten die dierlijke vetten bevatten (koekjes, sausen, e.d.).
- Groenten kunnen kleine resten van pesticiden bevatten, vooral indien het afkomstig is van landen waar nog DDT gebruikt wordt in de landbouw (landen waar malaria voorkomt).
- Drinkwater kan kleine resten van gechloreerde pesticiden bevatten.
- In streken waar gechloreerde pesticiden gebruikt werden in het verleden, kan de bodem DDT, DDE of HCB bevatten. Deze stoffen kunnen bij de mens terecht komen via inademen van opwaaiend stof, via hand-mond-contact met de bodem (bijv. kinderen die in het zand spelen), of via het eten van lokale eieren (doordat kippen het zand oppikken).

Kunnen we POP's meten in het lichaam?

In onze omgeving komen 209 verschillende soorten PCB's voor, sommige in zeer kleine hoeveelheden. Om de PCB belasting bij de mens te meten, wordt er gewerkt met 'merkers'. Vaak worden drie **merker PCB's** gemeten in het serum, namelijk PCB138, PCB153 en PCB180. Zij vertegenwoordigen ongeveer 40 tot 60% van de totale PCB-mix en geven dus een goede maat voor de totale PCB-belasting in het menselijk lichaam. Merker PCB's in serum geven een maat voor de geaccumuleerde blootstelling.

DDT wordt in het lichaam afgebroken tot DDE. Meting van ***p,p'*-DDE in het serum** geeft een maat voor de levenslange blootstelling aan DDT.

Meting van **HCB in het serum** geeft een maat voor de hoeveelheid HCB die tijdens het leven is opgestapeld in het lichaam.

Hoe kunnen POP's onze gezondheid beïnvloeden?

- Verschillende soorten zijn **hormoonverstorend**.
- Ze kunnen het **immuunsysteem** verstoren.
- PCB's worden door het IARC (International Agency for Research on Cancer) geklasseerd als '**waarschijnlijk kankerverwekkend** voor de mens' (groep 2A); DDT en HCB als '**mogelijk kankerverwekkend** voor de mens' (groep 2B).
- PCB's zijn schadelijk voor het zenuwstelsel en kunnen leiden tot **neurologische ontwikkelingsstoornissen** bij kinderen.

Wat kunnen we doen om blootstelling aan POP's te vermijden?

- Zorg voor een gevarieerde voeding: eet niet alleen vette voeding, maar wissel af met magere producten.
- Wees matig met vette vissoorten zoals zalm, tonijn, paling, haring, … Eet geen zelf gevangen vis.
- In regio's met PCB vervuiling uit het verleden:
  - vermijd eieren van eigen kippen;
  - geen hergebruik van compost uit eigen tuin.

B. PCB's en gechloreerde pesticiden in 3xG studie: gemiddelde blootstelling

De gemiddelde blootstelling aan PCB's, hexachloorbenzeen (HCB) en p,p'-DDE (een afbraakproduct van DDT) in de 3xG populatie wordt gegeven in Tabel 10. p,p'-DDE, het metaboliet voor DDT, was meetbaar in het navelstrengbloed van alle deelnemers; merker PCB's werden gedetecteerd in 90% van de stalen en HCB in 75% van de stalen.

Tabel 10: Blootstellingsmerkers voor PCB's en gechloreerde pesticiden in navelstrengbloed van de 3xG-baby's

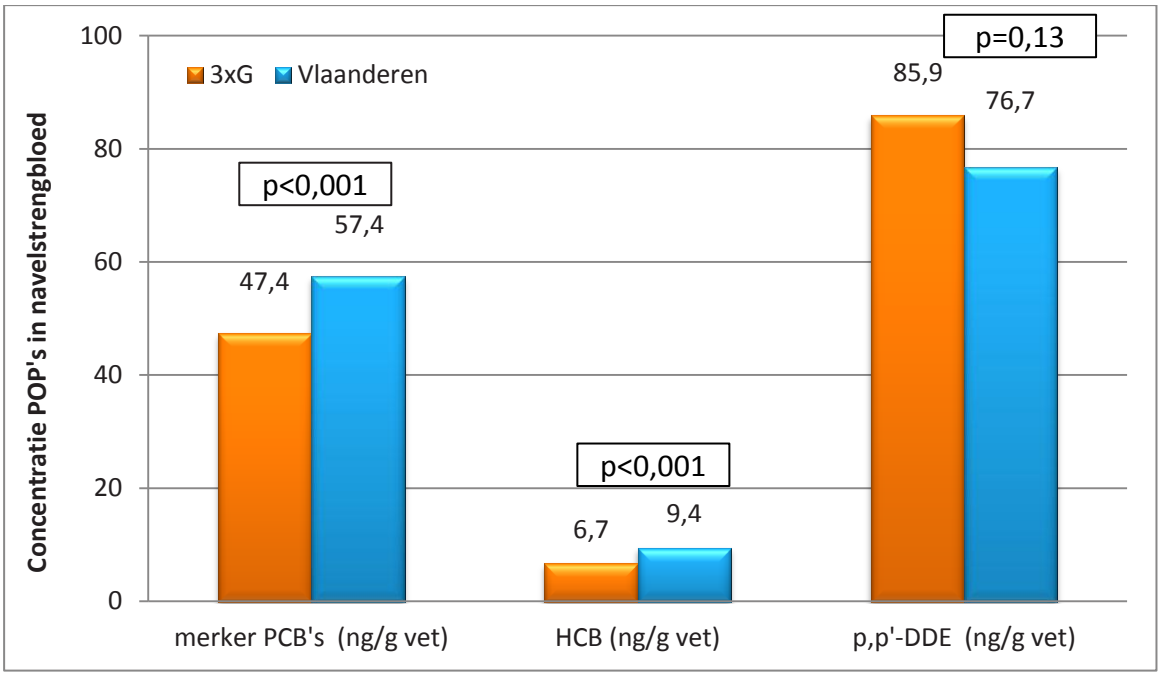
Biomerker	eenheid	N	%>LOQ	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P50)	P90
PCB's	ng/l	139	89,2	85,1 (77,5-93,5)	87,0 (60,0-129)	167
PCB's	ng/g bloedvet	128	90,6	47,0 (42,8-51,7)	46,0 (35,0-68,8)	92,0
HCB	ng/l	139	74,1	12,4 (11,1-13,8)	12,0 (5,0-20,0)	26,0
HCB	ng/g bloedvet	128	75,0	6,7 (6,0-7,4)	7,1 (4,2-10,9)	13,9
p,p'-DDE	ng/l	139	100	157 (138-178)	149 (92-269)	423
p,p'-DDE	ng/g bloedvet	128	100	85,5 (74,9-97,5)	87,3 (48,9-145)	245

N: aantal: LOQ: limit of quantification (kwantificatielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel; merker PCB's: som van PCB138, PCB153 en PCB180; p,p'-DDE: metaboliet van DDT; HCB: hexachlorobenzeen
PCB138: LOQ = 20 ng/l; PCB153: LOQ = 20 ng/l; PCB180: LOQ = 20 ng/l; p,p'-DDE: LOQ = 20 ng/l; HCB: LOQ = 10 ng/l

C. PCB's en gechloreerde pesticiden: 3xG in vergelijking met Vlaanderen

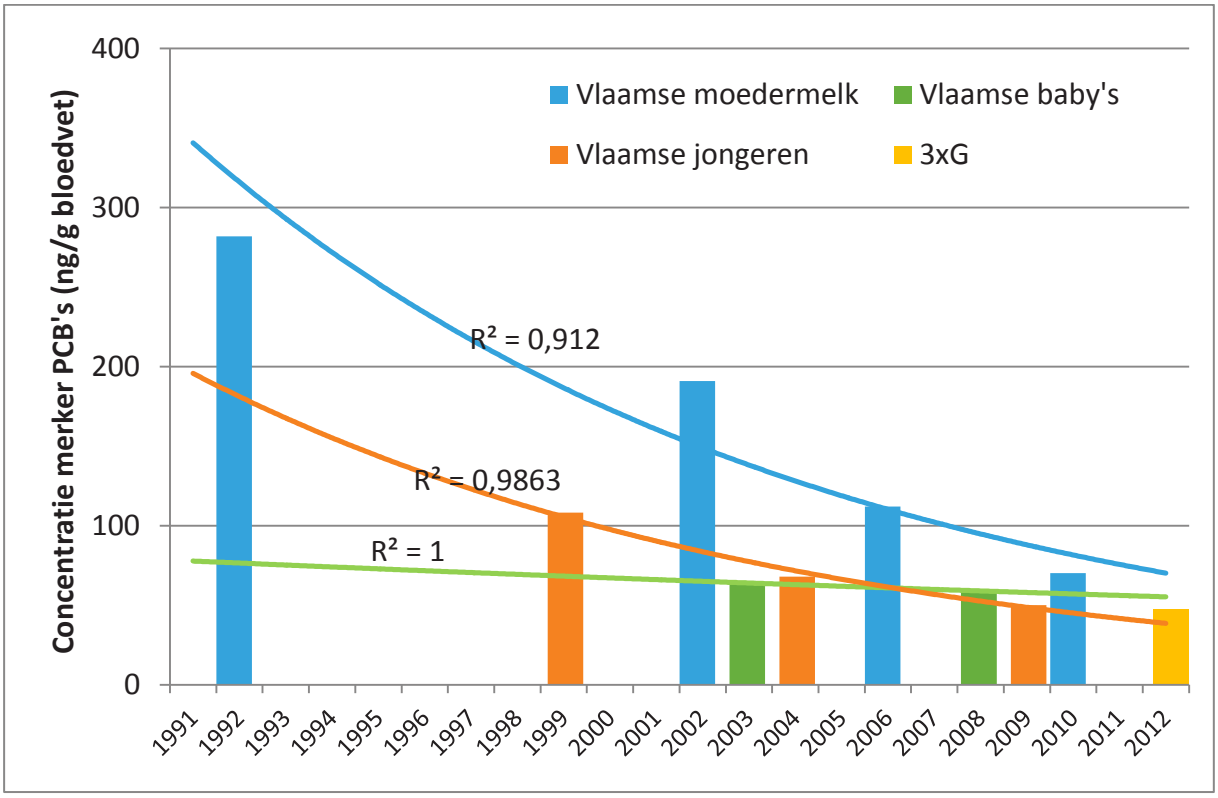
De blootstelling aan PCB's en gechloreerde pesticiden in navelstrengbloed in de 3xG cohorte werd vergeleken met de waarden bij de moeders uit de Vlaamse humane biomonitoringstudie van het Steunpunt Milieu en Gezondheid (FLEHSII, 2008). De gegevens werden gecorrigeerd voor de leeftijd van de vrouwen, voor hun BMI en het bloedvet-gehalte. In vergelijking met de Vlaamse referentiepopulatie lag de gemiddelde concentratie van de merker PCB's en HCB in navelstrengbloed significant lager in de 3xG studie (Figuur 6). De gemiddelde blootstelling aan p,p'-DDE verschilde niet tussen de twee studies.

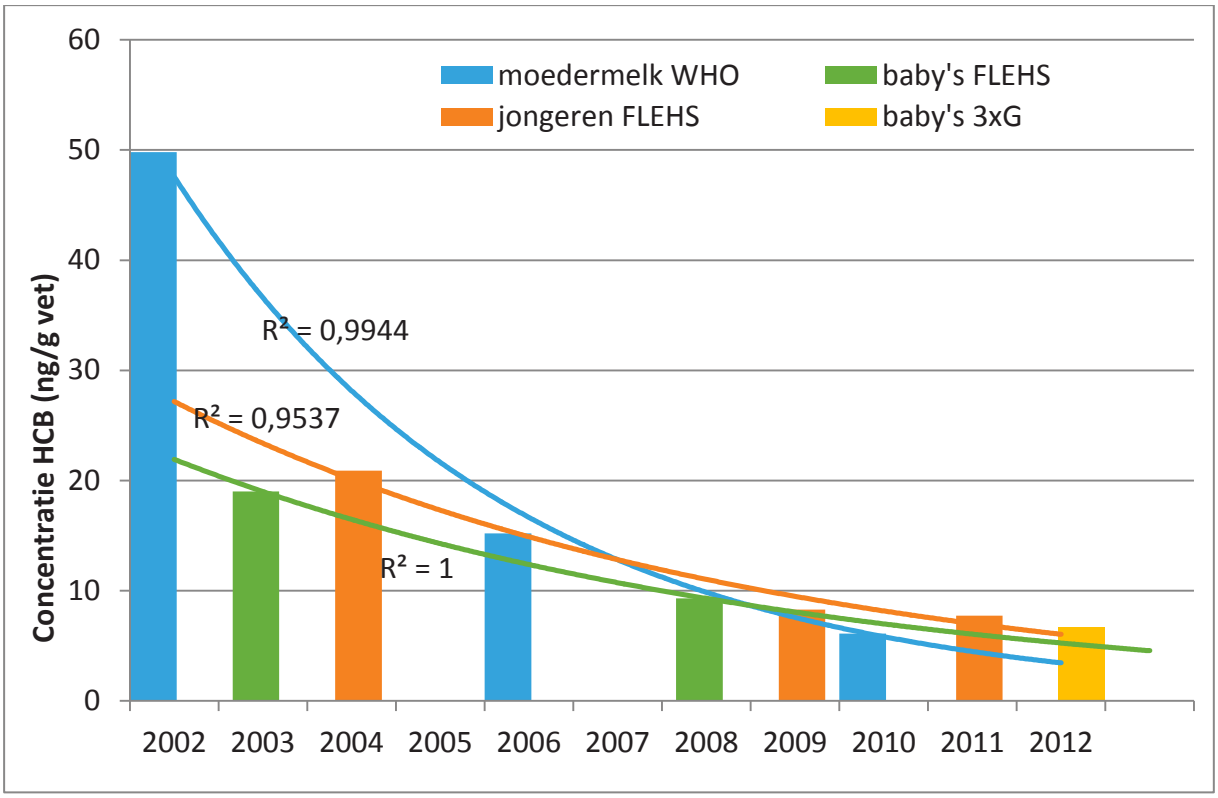
De FLEHS studie werd uitgevoerd in 2008; de eerste 150 moeders van de 3xG studie zijn bevallen tussen januari 2011 en november 2012. Er is dus een tijdsverschil van 3 tot 4 jaar tussen beide studies. Het verbod op gebruik van PCB's en gechloreerde pesticiden sinds de jaren '70-'80 heeft geleid tot duidelijke dalingen in het milieu, en bijgevolg ook tot een dalende blootstelling in de tijd. Deze afname weerspiegelt zich ook in humane biomonitoringstudies met moedermelk (blauw) en serum-stalen (oranje) (Figuur 7). In opeenvolgende campagnes in Vlaanderen wordt een exponentieel dalende trend van de serum PCB's, serum HCB en serum p,p'-DDE vastgesteld. De recente metingen van de 3xG studie voor PCB's en HCB volgen deze trend. De concentratie van de DDT-metaboliet p,p'-DDE in de 3xG-regio verschilt echter niet significant met de waarde in navelstrengbloed gemeten voor Vlaanderen in 2008 (p=0,13). Dit is mogelijk een indicatie dat het gebruik van DDT in de Kempen hoger was of is dan in de rest van Vlaanderen.

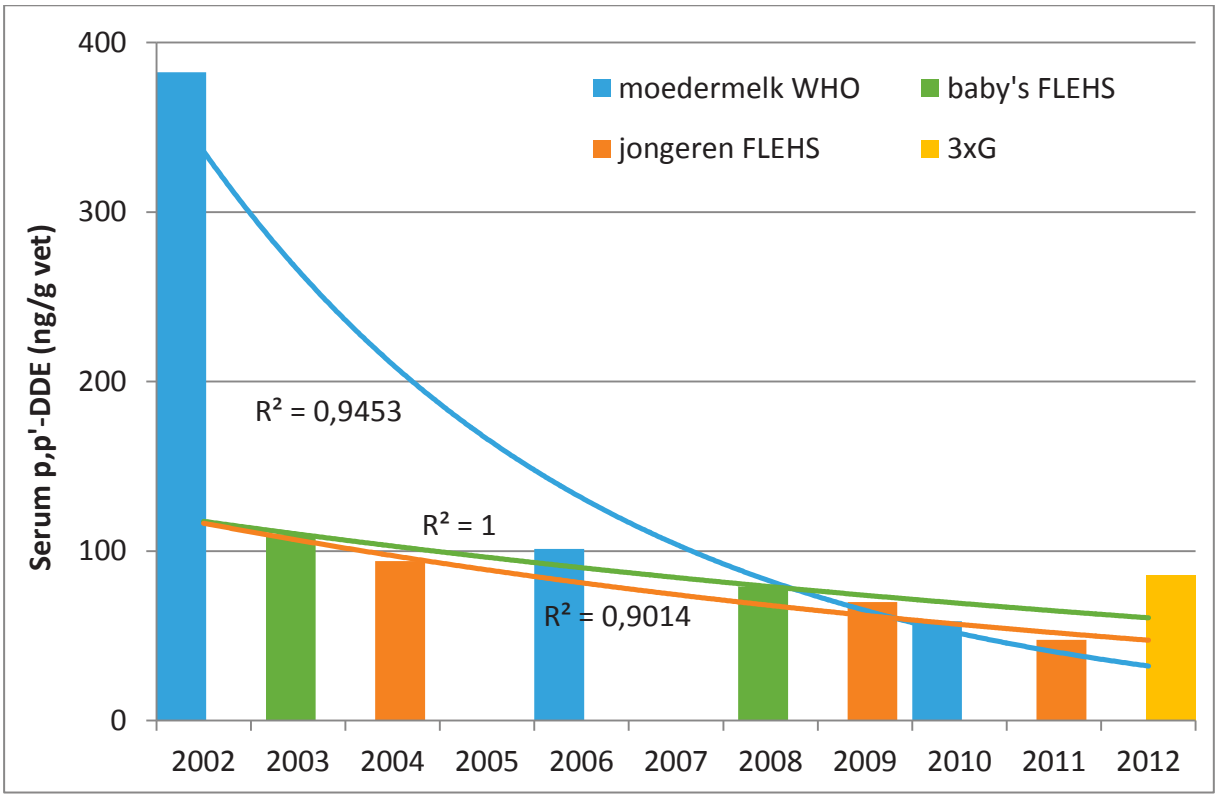


Figuur 6: Blootstelling aan PCB's en gechloreerde pesticiden bij moeders in de 3xG studie in vergelijking met moeders uit Vlaamse referentiepopulatie (FLEHS)

De geometrische gemiddelde concentraties in serum van navelstrengbloed in de 3xG-studie (oranje) en in de referentiecampagne van het Steunpunt Milieu en gezondheid (blauw; FLEHSII; n=107; 2008) zijn vergeleken door middel van variantieanalyse (ANOVA). De gegevens zijn gecorrigeerd voor leeftijd en rookgedrag.







Figuur 7: Tijdstrends in de blootstelling van persistente gechloreerde polluenten: PCB's (boven), HCB (midden) en p,p'-DDE (onder)

D. PCB's en gechloreerde pesticiden: Blootstellingsroutes

PCB's

Door middel van univariate en multipele regressie-analyse wordt nagegaan welke factoren een significant effect hebben op de concentratie PCB's in navelstrengbloed (Tabel 11). De meervoudige regressie laat toe om dit voor elke determinant te onderzoeken terwijl het effect van de andere factoren constant gehouden wordt. De resultaten in Tabel 11 tonen aan dat bloedvet een significant effect heeft op het serumgehalte van PCB's. Deelnemers met minder dan 157 mg bloedvet/dl hebben 33% minder PCB's per ml navelstrengbloed dan deelnemers met meer dan 184 mg bloedvet/dl. Daarnaast zijn ook leeftijd van de moeder, BMI voor de zwangerschap en gewichtsverandering voor de zwangerschap significante determinanten. Samen verklaren zij 31,80% van de variabiliteit in de metingen bij de 3xG-deelnemers.
Deze resultaten betekenen dat naarmate het vetgehalte in het navelstrengbloed van de deelnemers stijgt, de concentratie merker PCB's ook toeneemt. De stijging van de concentratie merker PCB's met toenemende leeftijd is in lijn met de verwachtingen aangezien PCB's zich opstapelen in het lichaam. Ook de hogere concentratie bij moeders die voor de zwangerschap vermagerden, is in overeenstemming met de hypothese: bij vermageren wordt vet afgebroken en komen er dus PCB's die opgestapeld waren in het vetweefsel vrij in het lichaam. Bij verdikken is er een omgekeerd proces: PCB's uit het bloed worden opgeslagen in het vetweefsel, en zijn dus niet fysiologisch beschikbaar. Hetzelfde principe verklaart waarom deelnemer met een hoge BMI significant lagere PCB-gehaltes hebben.

Tabel 11: Determinanten van merker PCB-gehalte in navelstrengbloed in multipel regressie model

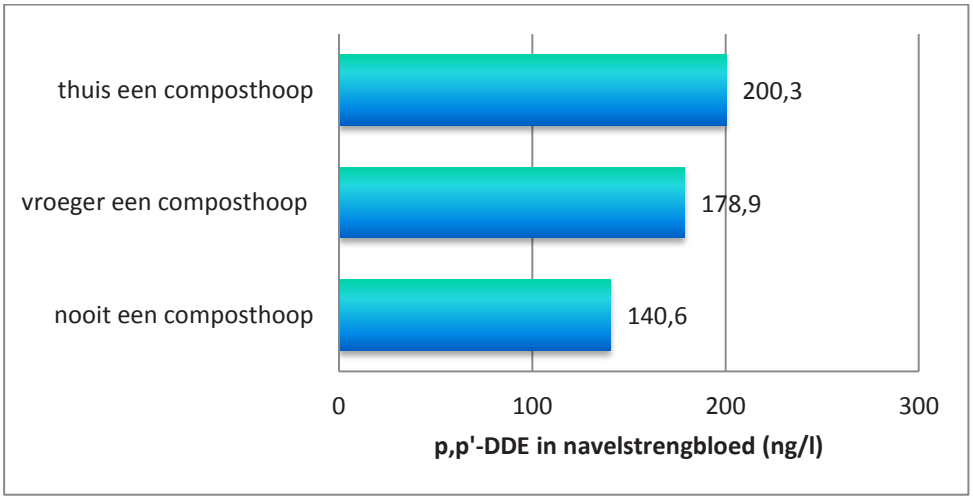
	Merker PCB's in navelstrengbloed (ng/l)
R^2 finaal model	**31,80**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**bloedvet** (p=0,003) *<157 mg/dl: 0,67* *157-184 mg/dl: 0,76* *≥184 mg/dl: 1,00* **leeftijd (jaar)** (p<0,001) *< 28 jr: 0,59* *28-31 jr: 0,94* *≥ 31 jr: 1,00* **BMI vóór de zwangerschap** (p=0,002) *ondergewicht: 0,88* *normaal gewicht: 1,19* *overgewicht: 0,84* *obesitas: 1,00* **gewichtsverandering vóór de zwangerschap** (p=0,001) *vermagerd: 1,77* *gewicht onveranderd: 1,20* *verdikt: 1,00*

p,p'-DDE

De resultaten van de gechloreerde pesticiden zijn gelijkaardig aan deze van de PCB's, omdat de blootstellingsroutes vaak gemeenschappelijk zijn. Bovendien gedragen ze zich fysiologisch ook analoog. De concentratie **p,p'-DDE** in navelstrengbloed varieert, net als bij PCB's, met de BMI (Tabel

12). Ook leeftijd en bloedvet zijn 2 factoren die het gehalte van deze stof in serum kunnen beïnvloeden, maar in de huidige analyse zijn deze effecten niet significant.

Daarnaast zijn er nog specifieke factoren die gerelateerd zijn aan p,p'-DDE, vermoedelijk omdat DDT een pesticide is. Univariate analyse toont aan dat hergebruik van compost (door 41 deelnemers) geassocieerd is met hogere waarden van p,p'-DDE in navelstrengbloed (*Figuur 8*). Deze invloedsfactoren werden niet bevestigd na meervoudige regressie, mogelijk omdat het aantal deelnemers die ooit een composthoop hadden (n=41), klein is.



Figuur 8: Determinanten van p,p'-DDE in navelstrengbloed in univariate analyses

Tabel 12: Determinanten van p,p'-DDE in navelstrengbloed in multipel regressie model

	P,p'-DDE in navelstrengbloed (ng/l)
R^2 finaal model	**10,43**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**bloedvet (ng/l)** (p=0,21) *<157 mg/dl: 0,81* *157-184 mg/dl: 0,78* *≥184 mg/dl: 1,00* **leeftijd (jaar)** (p-0,17) *< 28 jr: 0,73* *28-31 jr: 0,81* *≥ 31 jr: 1,00* **BMI vóór de zwangerschap** (p=0,05) *ondergewicht: 0,86* *normaal gewicht: 0,87* *overgewicht: 0,57* *obesitas: 1,00*

Hexachlorobenzeen (HCB)

Het gehalte HCB in navelstrengbloed is significant geassocieerd met het seizoen waarin de baby geboren werd (Tabel 13). Er worden hogere waarden geobserveerd bij geboortes in de zomer en de herfst (p=0,003). Dit kan te wijten zijn aan verschillen in voeding naargelang de seizoenen. HCB is al verboden sinds 1974, wat een direct verbruikspatroon onwaarschijnlijk maakt.

Tabel 13: Determinanten van hexachlorobenzeen in navelstrengbloed in multipel regressie model

	HCB in navelstrengbloed (ng/l)
R^2 finaal model	**15,43**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**bloedvet (ng/l)** (p=0,56) *<157 mg/dl: 0,82* *157-184 mg/dl: 0,90* *≥184 mg/dl: 1,00* **leeftijd (jaar)** (p=0,10) *< 28 jr: 0,78* *28-31 jr: 1,04* *≥ 31 jr: 1,00* **BMI vóór de zwangerschap** (p=0,54) *ondergewicht: 1,36* *normaal gewicht: 1,16* *overgewicht: 1,23* *obesitas: 1,00* **seizoen geboorte** (p=0,002) *lente: 1,03* *zomer: 1,58* *herfst: 1,44* *winter: 1,00*

3.1.2. Totaal dioxine-achtige stoffen: dioxines, furanen en dioxine-achtige PCB's (Calux assay)

GROEP: Persistente organische polluenten (POP's)

Dioxine-achtige stoffen:
dioxines, furanen en dioxine-achtige PCB's

3XG
GEZONDHEID GEMEENTEN GEBOORTEN

Wat zijn dioxine-achtige stoffen?

Dioxines en furanen worden gevormd bij onvolledige verbrandingsprocessen, bijv. in huisvuil- en industriële verbranding, staalindustrie, recyclage van non-ferrometalen, thermische elektriciteitcentrales, cementovens, uitlaatgassen, sigarettenrook en afvalverbranding in tuinen.

PCB's werden vroeger vooral gebruikt in transformatoren, condensatoren, hydraulische systemen, maar kunnen ook gevormd worden bij verbrandingsprocessen.

Omdat ze in het verleden massaal zijn gebruikt en omdat ze slechts heel traag worden afgebroken komen dioxine-achtige stoffen in onze omgeving voor. Al deze componenten zijn sterk vetoplosbaar en accumuleren bijgevolg in de voedselketen.

Hoe worden we aan dioxine-achtige stoffen blootgesteld?

Ongeveer 90% van de dioxines komen in ons lichaam terecht via de voeding. Enkel vetrijke voeding van dierlijke oorsprong bevat dioxines. De belangrijkste bronnen zijn vette vis (zalm, tonijn, haring, paling), eieren, melk en melkproducten, vet vlees en producten waarin dierlijke vetten verwerkt zijn (koekjes, sauzen, desserten).

Hoe kunnen we dioxine-achtige stoffen in het lichaam meten?

De **Calux assay** is een biologische test.

Dioxine-achtige stoffen binden in het lichaam op de Aryl-hydrocarbon (Ah)-receptor.

Deze receptor wordt in het laboratorium ook gebruikt om de dioxine-achtige stoffen in bloed te binden. Op die manier kan de dioxine-achtige activiteit in het bloed gekwantificeerd worden. Het resultaat van de test wordt uitgedrukt in een TEQ waarde (Toxische Equivalenten): het geeft de totale activiteit van alle dixoines, furanen en dioxine-achtige PCB's in het bloed.

Hoe kunnen dioxine-achtige stoffen onze gezondheid beïnvloeden?

Chronische blootstelling aan dioxines en dioxine-achtige stoffen wordt geassocieerd met immuunverstoring, defecten van de neurale ontwikkeling, verstoringen in de hormoonhuishouding en onvruchtbaarheid.

PCB's worden door het IARC (International Agency for Research on Cancer) geklasseerd als 'mogelijk kankerverwekkend voor de mens' (groep 2B). 2, 3, 7, 8-TCDD - het meest toxische dioxine - wordt door het IARC (International Agency for Research on Cancer) geklasseerd als 'kankerverwekkend voor de mens' (groep 1).

Wat kunnen we doen om blootstelling aan dioxine-achtige stoffen te vermijden?

- Zorg voor een gevarieerde voeding: eet niet alleen vette voeding, maar wissel af met magere producten.
- Stook geen open vuren.
- In regio's met PCB of dioxine vervuiling uit het verleden:
  - vermijd eieren van eigen kippen;
  - geen hergebruik van compost uit eigen tuin.

B. *Dioxine-achtige stoffen in 3xG studie: gemiddelde blootstelling*

De gemiddelde en mediane serumgehaltes dioxineachtige stoffen in navelstrengbloed worden beschreven in Tabel 14 voor de 3xG-deelnemers. Voor deze analyse waren 62 stalen ter beschikking en in 94% van deze stalen konden dioxine-achtige stoffen gedetecteerd worden.

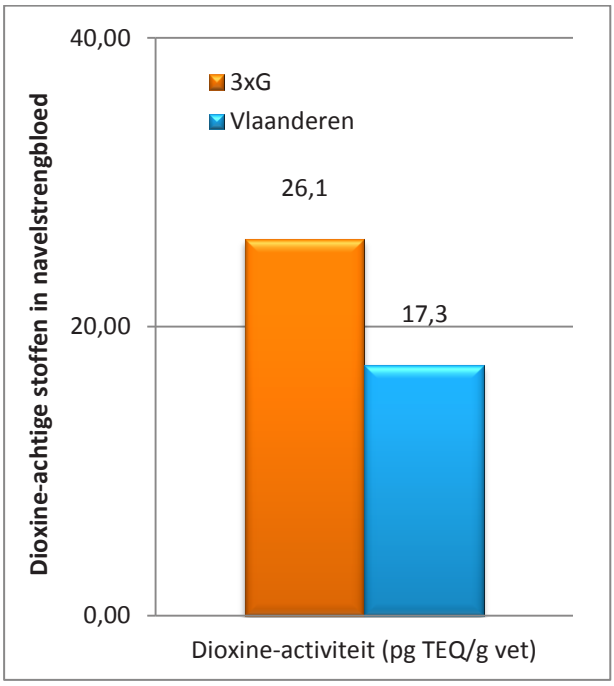
Tabel 14: Blootstellingsmerker voor dioxine-achtige stoffen in navelstrengbloed van de 3xG-baby's

Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (p25-p75)	P90
dioxine-achtige stoffen	pg TEQ/g vet	66	93,94	26,07 (23,14-29,00)	27,10 (18,89-35,33)	41,31

N: aantal: LOD: limit of detection (detectielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel; TEQ: toxicologische equivalenten. LOD calux in navelstrengbloed = 9,7 pg Calux TEQ/g vet

C. *Dioxine-achtige stoffen: 3xG in vergelijking met Vlaanderen*

Omdat het aantal metingen voor dioxine-achtige stoffen in navelstrengbloed door middel van de calux-test momenteel nog beperkt is, wordt de vergelijking met Vlaamse referentiewaarden (n=234) louter indicatief bekeken, met andere woorden er wordt geen statistische vergelijking uitgevoerd. Uit de gegevens in *Figuur 9* blijkt dat de serumgehaltes voor dioxine-achtige stoffen hoger liggen in de 3xG-regio dan in Vlaanderen (17,34 (16-24-18,52) pg TEQ/g vet).



Figuur 9: Blootstelling aan dioxine-achtige stoffen in navelstrengbloed in de 3xG studie in vergelijking met de Vlaamse referentiepopulatie (FLEHSII)

De geometrische gemiddelde dioxine-activiteit in navelstrengbloed in de 3xG-studie (oranje) en in de referentiecampagne van het Steunpunt Milieu en gezondheid (blauw; FLEHSII; n=234; 2008).

D. *Dioxine-achtige stoffen: Blootstellingsroutes*

Omdat het aantal metingen voor dioxine-achtige stoffen in navelstrengbloed met de calux-test beperkt is, werden er geen multipele regressiemodellen uitgevoerd. In een eerdere studie (FLEHS I) (2002-2006) bleek dat de dioxine gehaltes van deelnemers uit landelijke gebieden hoger lagen dan gemiddeld in Vlaanderen (Koppen et al., 2009).

3.2. Zware metalen

De groep van de zware metalen geanalyseerd in de 3xG studie bestaat uit cadmium (Cd), chroom (Cr), nikkel (Ni), koper (Cu), thallium (Tl), arseen (As; totaal en toxisch relevant As (TRA)), lood (Pb) en mangaan (Mn). De metingen werden uitgevoerd in urine en/of navelstrengbloed.

3.2.1. Cadmium

GROEP: zware metalen

Cadmium (Cd)

(CAS No. 7440-43-9)

3XG GEZONDHEID GEMEENTEN GEBOORTEN

Wat is cadmium?

Cadmium (Cd) is een zwaar metaal dat wordt aangetroffen in de aardkorst, en is vooral geassocieerd met zink-, lood- en koperertsen.

Waar komt cadmium voor?

Eén van de belangrijkste bronnen van cadmium in onze omgeving is sigarettenrook. De roker wordt blootgesteld aan cadmium, maar ook diegene die zich in de rookomgeving bevindt.

Commercieel gebruik van cadmium omvat vooral de productie van batterijen, maar cadmium komt ook voor in pigmenten, coatings en legeringen.

In sommige streken in Vlaanderen, zoals de Noorderkempen of Beerse, is de omgeving historisch vervuild met cadmium door de uitstoot van de non-ferro industrie (zinksmelters). Bovendien leverde de fabriek cadmiumrijke zinkslakken waarmee pleintjes, wegen en opritten in de buurt werden aangelegd. Ondertussen zijn veel van deze problemen aangepakt, maar blijft het cadmium uit het verleden in de omgeving aanwezig.

In tegenstelling tot lood, wordt cadmium opgenomen door planten en groenten en komt dus in onze voedselketen terecht. Vooral bladgroenten zoals sla, spinazie en selder kunnen gemakkelijk cadmium opnemen. Ook orgaanvlees (nieren, lever) van vee uit vervuilde gebieden is een bron van cadmium in onze voeding.

Hoe worden we aan cadmium blootgesteld?

Personen die leven in een rokersomgeving zullen veel cadmium inademen.

Voedingsproducten uit vervuilde gebieden kunnen cadmium bevatten:

- **groenten: vooral bladgroenten zoals sla, spinazie, selder;**
- **vlees: vooral lever en nieren.**

In de buurt van non-ferro industrie of verbrandingsovens is cadmium gebonden aan fijne stofdeeltjes. Dit vervuild stof kan door omwonenden worden ingeademd.

Kunnen we cadmium meten in het lichaam?

Cadmium in urine geeft een maat voor levenslange blootstelling.

<u>Internationale richtwaarden voor cadmium in de urine:</u>

De Duitse Biomonitoringscommissie geeft 2 waarden, HBM-I en HBM-II, als richtlijn voor de interpretatie van cadmium in urine:

* vanaf 1 µg/l (HBM-I): gezondheidseffecten zijn niet uit te sluiten → waarde controleren

* vanaf 4 µg/l (HBM-II): gezondheidseffecten mogelijk → acties nodig

Hoe kan cadmium onze gezondheid beïnvloeden?

Cadmium stapelt zich op in de nier en kan de normale functie van de nier verstoren.

Cadmium zal de beenderen minder stevig maken en dit kan leiden tot osteoporose en een hogere kans op botbreuken.

Cadmium wordt door het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (IARC) geklasseerd als kankerverwekkend bij de mens (groep 1). Langdurige blootstelling aan cadmium via de lucht kan leiden tot longkanker.

Wat kunnen we doen om blootstelling aan cadmium te vermijden?

- **Niet roken, en blootstelling aan sigarettenrook van anderen vermijden.**
- **Op de juiste manier omgaan met afval: collecteren van batterijen, pigmenten, verven, e.d.**
- **In regio's met historische cadmiumvervuiling: consumptie van lokale groenten en lokaal vlees vermijden.**

B. Cadmium in 3xG studie: gemiddelde blootstelling

De gemiddelde concentratie aan cadmium (Cd) in urine in de regio Dessel-Mol-Retie wordt weergegeven in Tabel 15. In de 3xG studie wordt het cadmium gehalte in urine uitgedrukt in µg/l en µg/g creatinine. In alle stalen liggen de cadmium gehaltes boven de detectielimiet ('limit of detection', LOD).

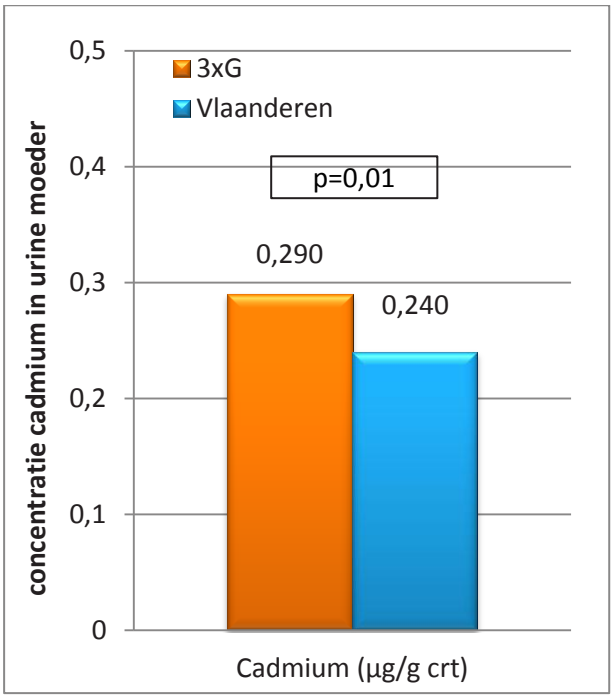
Tabel 15: Beschrijvende statistiek voor cadmium in urine in 3xG

	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P75)	P90
cadmium in urine	µg/l	148	100	0,233 (0,211-0,257)	0,217 (0,154-0,359)	0,493
cadmium in urine	µg/g crt	148	100	0,288 (0,267-0,310)	0,284 (0,221-0,368)	0,467

N: aantal: LOQ: limit of quantification (kwantificatielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel; crt: creatinine.
LOD Cd in urine = 0,01 µg/L

C. Cadmium: 3xG in vergelijking met Vlaanderen

De gemiddelde cadmium concentratie in de urine van de zwangere moeders uit de 3xG studie werd vergeleken met de gemiddelde cadmium concentratie van de vrouwen tussen 20 en 40 jaar uit de Vlaamse referentiepopulatie. Na correctie voor leeftijd en roken was de concentratie in de urine van de moeders uit de regio Dessel, Mol, Retie significant hoger dan de vrouwen uit de algemene Vlaamse bevolking (0,290 µg/g crt *versus* 0,240 µg/g crt; p=0,01; *Figuur 10*).
Mogelijk weerspiegelt de hogere Cd-waarde bij de 3xG-deelnemers de historische cadmium vervuiling uit de regio. De meest recente studie, de BONK-studie (Blootstellingsonderzoek Noorderkempen, 2008), toonde een vergelijkbaar Cd-gehalte aan bij vrouwen uit de Noorderkempen: 0,227 (0,210-0,243) µg/g crt voor 20-29-jarigen (n=147) en 0,303 (0,284-0,322) µg/g crt voor 30-39-jarigen (n=182) (niet gecorrigeerde gegevens).



Figuur 10: Blootstelling aan cadmium bij moeders in de 3xG studie in vergelijking met volwassen vrouwen uit de Vlaamse referentiepopulatie (FLEHS)
De geometrische gemiddelde Cd-concentratie in urine in de 3xG-studie (oranje) en bij de volwassen vrouwen in de referentiecampagne van het Steunpunt Milieu en gezondheid (blauw; FLEHSII; n=107; 2008). De gegevens zijn gecorrigeerd voor leeftijd en rookgedrag. Vergelijkende analyse (ANOVA) op beide datasets wijst op een significant verschil (p=0,01).

Naast de Vlaamse biomonitoringsstudie, kunnen de resultaten voor Cd in urine ook vergeleken worden met Belgische en Europese waarden. In 2012 werden de resultaten van een Europese biomonitoringsstudie gerapporteerd, COPHES[3], waaraan België deelnam met 129 moeder-kind paren. Het Belgisch geometrisch gemiddelde voor urinair Cd bij de moeders (<45 jaar, n=125) bedroeg 0,183 µg/g crt. Dit gehalte was vergelijkbaar met het gemiddelde Europese niveau (n=1685): 0,196 (0,189 – 0,202) µg/g crt. Ook in België hadden de moeders in de landelijke gebieden hogere waarden dan in het stedelijk gebied.

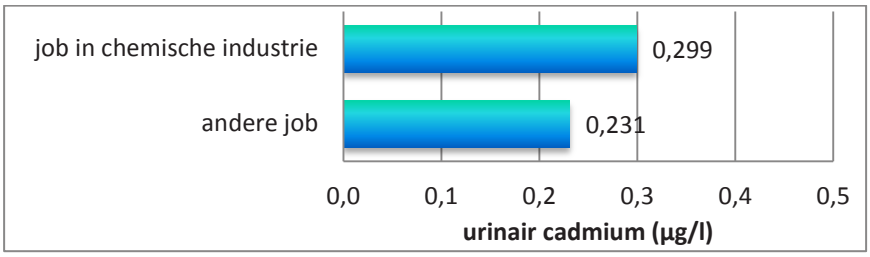
D. Cadmium-gehalte versus de gezondheidsnorm

Voor Cd zijn de HBM-waarden uitgedrukt in µg/l: HBM-I = 1,0 µg/l en HBM-II = 4,0 µg/l. Bij een Cd-gehalte in urine boven HBM-I is het niet uit te sluiten dat op latere leeftijd de nierfunctie verstoord wordt als de cadmiumbelasting blijvend is. Bij een Cd-gehalte boven HBM-II echter, is er een grote waarschijnlijkheid op deze nierfunctiestoornissen indien deze belasting blijft aanhouden.
Vergelijking van de HBM-I waarde met de gemeten Cd-gehaltes in de 3xG-studie toont aan dat de urine-concentratie van 1,3% van de zwangere moeders (2 moeders) boven de gezondheidsrichtlijn ligt. Dit is vergelijkbaar met de FLEHS-studie waar 1,9% (2/107) een waarde boven HBM-I had.
Voor geen enkele deelnemer werd een Cd-waarde boven HBM-II gemeten.

De BE-norm voor Cd bedraagt 1,2 µg/l. Dezelfde deelnemers die HBM-I overschrijden, liggen ook boven deze norm: 1,3%.

E. Cadmium: Blootstellingsroutes

Op basis van de beschikbare informatie in de 3xG-studie kan de variatie in cadmium gehalte voor 44,5% verklaard worden (Tabel 16). De densiteit van de urine beïnvloedt de cadmium-concentratie sterk (p<0,001). Ook de leeftijd van de moeder is een belangrijke predictor van het gehalte cadmium in de urine (p=0,002) aangezien het levenslange blootstelling reflecteert. Oudere moeders hebben een hoger cadmium gehalte. Roken voor de zwangerschap daarentegen heeft geen significant effect op het cadmium gehalte (p=0,17).
Univariate regressieanalyse gaf aan dat werken in de chemische industrie (n=5) een risico factor is voor verhoogde Cd-gehaltes (Figuur 11). Meervoudige regressieanalyse kon dit echter niet bevestigen. Mogelijk kan uitbreiding van de studiepopulatie tot 300 meer duidelijkheid geven.



Figuur 11: Werken in de chemische industrie en cadmium-gehalte in urine

[3] http://www.eu-hbm.info/euresult

Tabel 16: Determinanten van cadmium in urine in multipel regressiemodel

	Cadmium in urine (µg/L)
R^2 finaal model	**44,51**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**leeftijd (jaar)** (p=0,002) *≤ 28 jr: 0,76* *28-31 jr: 0,99* *≥ 31 jr: 1,00* **roken vóór de zwangerschap** *(p=0,17)* *nooit gerookt: 0,83* *ex-roker: 0,88* *roker: 1,00* **densiteit van de urine** (p<0,001) *≤ 65 mg/dl: 0,36* *36-100 mg/dl: 0,61* *≥ 100 mg/dl: 1,00*

3.2.2. Arseen

GROEP: zware metalen

Arseen (As)

(CAS No. 7440-38-2)

3XG GEZONDHEID GEMEENTEN GEBOORTEN

Wat is Arseen?

Arseen (As) is een element dat van nature wijd verspreid voorkomt. Arseen wordt chemisch geklasseerd als een metalloïde, met zowel eigenschappen van een metaal als van een niet-metaal.

Waar komt arseen voor?

In sommige streken komt arseen van nature in hoge concentraties voor in de bodem en in het grondwater.

Het grootste deel van het geproduceerde arseen wordt tegenwoordig gebruikt als een behandelingsmiddel van hout, om het rotten tegen te gaan (chroom koper arsenaat, CCA). Daarnaast wordt arseen gebruikt in legeringen voor lood-zuur batterijen van voertuigen. Een andere belangrijke toepassing van arseen is in semiconductoren en diodes

In het verleden werd arseen gebruikt als pesticiden, maar het gebruik ervan in de landbouw is tegenwoordig verboden.

Hoe worden we aan arseen blootgesteld?

In sommige streken is de bodem van nature rijk aan arseen, en kan het grond- of putwater hoge gehaltes aan arseen bevatten.

Vis en schaal- en schelpdieren kunnen arseen accumuleren, en bijgevolg veel arseen bevatten. Het grootste deel hiervan is arsenobetaïne, dat vermoedelijk niet schadelijk is voor de mens.

In de buurt van afvalsites of industriële sites waar arseen verwerkt wordt, kan arseen voorkomen in het stof en ingeademd worden, of via water of bodem in de voeding terecht komen.

Kunnen we arseen meten in het lichaam?

Totaal arseen in bloed of urine geeft een maat voor toxisch én niet-toxisch arseen van de laatste 1-2 dagen.

De som van iAs, MMA(V) en DMA in urine geeft de blootstelling aan anorganisch As en is een maat voor **toxisch relevant arseen (TRA)** van de voorbije 1-2 dagen.

Hoe kan arseen onze gezondheid beïnvloeden?

De meeste vormen van arseen toxiciteit zijn het gevolg van blootstelling aan **anorganisch arsee**.

- **Na inademing**: verhoogd risico op longkanker, respiratoire irritatie, misselijkheid, huidaandoeningen en neurologische effecten.
- **Na huidcontact**: kans op lokale irritatie en ontsteking.
- **Na inname via de voeding**: cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale en neurologische effecten.

Anorganisch arseen wordt geklasseerd als kankerverwekkend voor de mens (IARC groep 1, 1987) en is geassocieerd met longkanker, huidkanker, blaaskanker, leverkanker.

Wat kunnen we doen om blootstelling aan arseen te vermijden?

- Aanbeveling voor gezonde voeding opvolgen: maximum 2-3 maal per week vis eten.
- Voldoende variatie in de voeding: afwisselen in soorten vis en schaal- en schelpdieren
- Putwater laten controleren bij vermoeden van arseenrijke bodem.

B. *Arseen in 3xG studie: gemiddelde blootstelling*

Onderstaande tabel beschrijft het As-gehalte in urine (µg/l en µg/g crt) en navelstrengbloed (µg/l) bij de 3xG-deelnemers. **Totaal arseen** is een maat voor de blootstelling aan alle vormen van As (metabolieten) gedurende de voorbije 1-2 dagen. In het lichaam wordt anorganisch As (iAS; meest toxisch) gedeeltelijk omgezet naar organische vormen: monomethyl-As (MMA) en dimethyl-As (DMA). De som van iAs, MMA(V) en DMA in urine weerspiegelt bijgevolg de blootstelling aan het anorganisch of meest toxisch As en wordt om die reden als **toxicologisch relevant arseen** (TRA) beschouwd. Alle As-vormen waren detecteerbaar in 100% van de stalen (Tabel 17).

Tabel 17: Beschrijvende statistiek voor arseen in urine en navelstrengbloed in 3xG

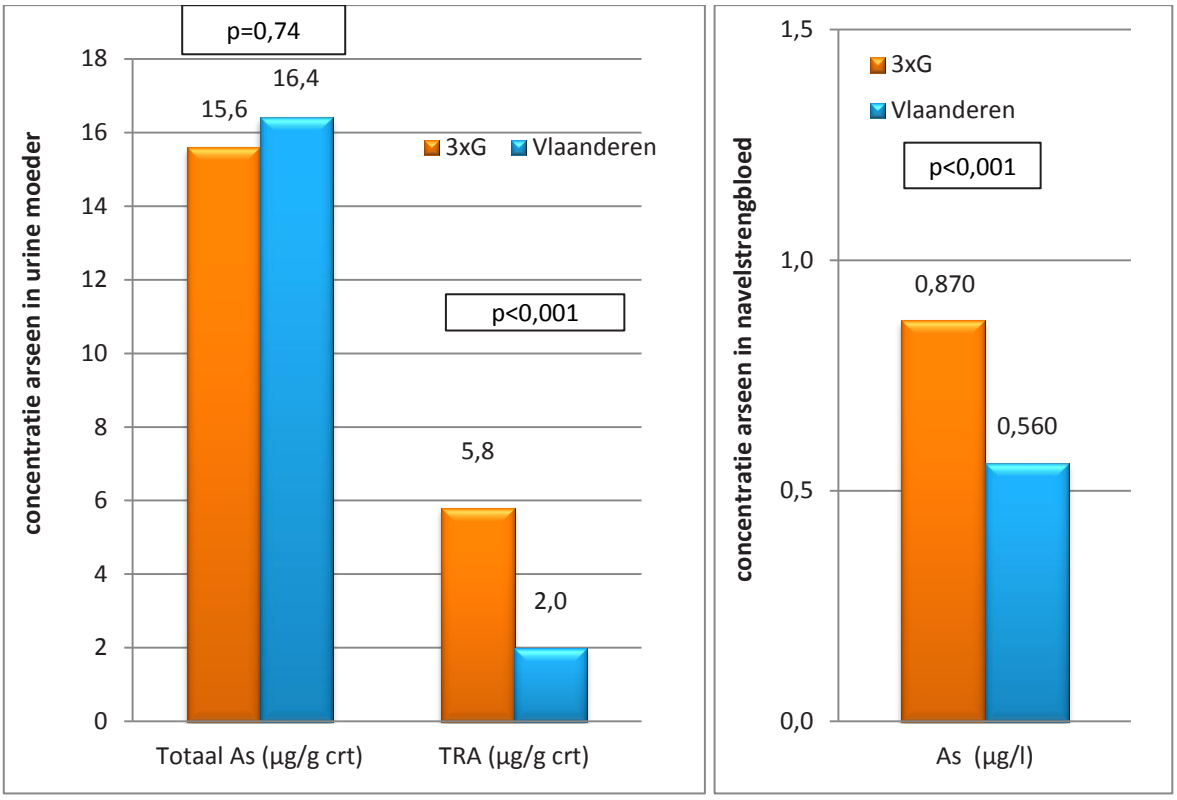
Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P75)	P90
totaal arseen in urine	µg/l	148	100	12,4 (10,38-14,81)	10,00 (5,40-23,30)	52,30
totaal arseen in urine	µg/g crt	148	100	13,19 (10,54-16,51)	10,50 (5,50-28,15)	63,50
toxisch relevant arseen in urine	µg/l	148	100	5,93 (5,43-6,48)	5,80 (4,20-7,70)	11,80
toxisch relevant arseen in urine	µg/g crt	148	100	7,32 (6,65-8,07)	6,80 (4,90-9,95)	18,80
arseen in navelstrengbloed	µg/l	144	100	0,867 (0,756-0,994)	0,831 (0,495-1,521)	2,558

N: aantal: LOQ: limit of quantification (kwantificatielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel; crt: creatinine.
LOD totaal arseen in urine = 0,074 µg/L; LOD toxisch relevant arseen in urine = 0,28 µg/L; LOD arseen in navelstrengbloed = 0,04 µg/L

C. *Arseen: 3xG in vergelijking met Vlaanderen*

De urinaire concentratie van arseen werd vergeleken met de waarden bij de volwassen vrouwen uit de Vlaamse referentiepopulatie van de 2^{e} campagne van het Steunpunt Milieu en Gezondheid (zie Figuur 12). De gegevens werden gecorrigeerd voor leeftijd en rookgedrag. Totaal arseen in urine was niet significant verschillend tussen beiden groepen. Het gehalte aan TRA was significant (p<0,001) hoger in de 3xG cohorte dan bij de vrouwen uit de Vlaamse referentiepopulatie. Dit heeft mogelijk te maken met een veranderd arseen metabolisme tijdens de zwangerschap. Arseen in 3xG navelstrengbloedstalen was significant verhoogd (p<0,001) in vergelijking met de moeders uit de Vlaamse pasgeborenencohorte na correctie voor leeftijd en rookgedrag voor de zwangerschap.

Mogelijk draagt de historische verontreiniging in de Noorderkempen bij tot het risico op verhoogde As-waarden. In de BONK-studie (2008) werd eveneens TRA gemeten: de gemiddelde concentratie bij vrouwen bedroeg daar 3,455 (3,088-3,866) µg/g crt (n=147; 20-29j) en 3,567 (3,256-3,907) µg/g crt (n=182; 30-39j). Deze waarden liggen lager dan de concentraties gemeten in de 3xG-studie. Mogelijk speelt de zwangerschapsstatus van de 3xG moeders en een veranderd arseen metabolisme hier een rol. In de literatuur is beschreven dat zwangerschapsduur een effect heeft op de metabolisatie van As, en mogelijk ook een verhoogde vrijzetting van As induceert uit de weefsels (Hopenhayn *et al.*, 2003).



Figuur 12: Blootstelling aan arseen bij moeders in de 3xG studie in vergelijking met volwassen vrouwen (As en TRA in de urine; links) en met pas bevallen moeders (As in navelstrengbloed, rechts) uit de Vlaamse referentiepopulatie (FLEHS)

D. Arseen-gehalte versus de gezondheidsnorm

De BE-norm voor TRA bedraagt 6,4 µg/l. Het TRA-gehalte van 36% van de 3xG-deelnemers overschrijdt deze norm. Deze observatie ligt in de lijn met de hogere waarden in vergelijking met Vlaanderen (Steunpunt M&G) en de BONK-studie. De resultaten van de FLEHSII-campagne tonen echter aan dat een vergelijkbaar aantal deelnemers TRA-waarden boven de norm-waarde heeft: 28%. Verhoogde arseen-gehaltes blijven een aandachtspunt in Vlaanderen.

E. Arseen: Blootstellingsroutes

Analyse van de factoren die de As-concentraties in het lichaam beïnvloeden, tonen aan dat visconsumptie hier in sterke mate aan bijdraagt (Tabel 18). Vooral de hoeveelheid totaal As in urine hangt hiermee samen: vis eten tot 3 dagen voorafgaand aan de staalname verhoogt het totaal As-gehalte in urine met 65%, maar ook de hoeveelheid TRA in urine wordt beïnvloed (p<0,001). Nochtans wordt in de literatuur niet beschreven dat TRA afkomstig is van visconsumptie (Callan et al., 2013). De variabiliteit op de As-gehaltes in navelstrengbloed in 3xG wordt verklaard door visconsumptie en door het hoogste opleidingsniveau binnen het gezin: voor hoger opgeleide ouders wordt de As-blootstelling tot 34% hoger geschat. De invloed van beide verklarende factoren blijkt onafhankelijk (variantie inflatie factor (vif) van 1,08 voor opleiding en 1,03 voor visconsumptie).

Tabel 18: Determinanten van arseen in urine en navelstrengbloed in multipel regressiemodel

	Totaal As in urine (µg/l)	**TRA in urine (µg/l)**	**Totaal As in bloed (µg/l)**
R^2 finaal model	**38,65**	**22,35**	**19,71**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**Roken voor staalname** *(p=0,25)* *nee: 0,78* *ja: 1,00* **visconsumptie tijdens de zwangerschap** (p=0,01) laag: 0,54 matig: 0,72 *hoog: 1,00* **densiteit van de urine** (p<0,001) *≤ 65 mg/dl: 0,51* *36-100 mg/dl: 0,86* *≥ 100 mg/dl: 1,00* **Vis eten voor staalname** (p<0,001) nee:0,35 ja:1,00	**leeftijd (jaar)** (p=0,63) *≤ 28 jr: 1,09* *28-31 jr: 1,00* *≥ 31 jr: 1,00* **Roken voor staalname** *(p=0,54)* *nee: 1,09* *ja: 1,00* **densiteit van de urine** (p<0,001) *≤ 65 mg/dl: 0,62* *36-100 mg/dl: 0,79* *≥ 100 mg/dl: 1,00* **Vis eten voor staalname** (p<0,001) nee:0,70 ja:1,00	**leeftijd (jaar)** (p=0,38) *≤ 28 jr: 0,92* *28-31 jr: 1,16* *≥ 31 jr: 1,00* **visconsumptie tijdens de zwangerschap** (p<0,001) laag: 0,45 matig: 0,68 *hoog: 1,00* **roken tijdens de zwangerschap** *(p=0,65)* *nee: 1,08* *ja: 1,00* **opleidingsniveau binnen het gezin** (p=0,006) *secundaire opleiding:0,66* *hoger opgeleid: 1,00*

3.2.3. Andere zware metalen in 3xG: Chroom, koper, lood, mangaan, nikkel en thallium

GROEP: Zware metalen

Lood (Pb) (CAS No. 7439-92-1)
Mangaan (Mn) (CAS No. 7439-96-5)
Koper (Cu) (CAS No. 7440-50-8)
Thallium (Tl) (CAS No.7440-28-0)
Chroom (Cr) (CAS No.7440-28-0)
Nikkel (Ni) (CAS No.7440-47-3)

3XG GEZONDHEID GEMEENTEN GEBOORTEN

Lood, mangaan, koper, thallium, chroom en nikkel zijn zware metalen die van nature voorkomen in de omgeving, maar ook door de mens gebruikt worden in diverse industriële toepassingen. Sommige van deze metalen hebben door massaal gebruik in het verleden de omgeving vervuild.

Lood, mangaan, koper, thallium, chroom en nikkel worden gemeten in navelstrengbloed en/of in urine van de moeder. Deze biomerkers geven een maat voor korte-termijn blootstelling aan de zware metalen, dit wil zeggen de blootstelling van de voorbije dagen tot weken.

Lood (Pb) is een zwaar metaal dat van nature voorkomt in de aardkorst. In het verleden was er vooral blootstelling aan lood door de uitstoot van non-ferro bedrijven, via het gebruik van loodhoudende benzine, door gebruik van loden buizen voor drinkwaterleidingen en door gebruik van loodhoudende verf. Ondertussen zijn veel van deze problemen aangepakt. Door de voortdurende circulatie van stof en water blijft lood echter nog steeds verspreid in onze omgeving.

Lood is vooral schadelijk voor het zenuwstelsel. Blootstelling bij kinderen kan leiden tot een verminderd IQ, en tot gedragsveranderingen.
Lood wordt door het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (IARC) geklasseerd als 'waarschijnlijk kankerverwekkend' (groep 2A).

Mangaan (Mn) wordt vooral gebruikt in de metallurgische industrie. Mangaan komt ook voor in batterijen, in de chemische nijverheid, in de productie van glas, in de leer- en textielindustrie en als kunstmeststof. Het is een bestanddeel van sommige legeringen. Vooral lassers kunnen worden blootgesteld aan hoge concentraties mangaan.

Mangaan is schadelijk voor het zenuwstelsel. Bij langdurige blootstelling aan mangaan kunnen Parkinson-achtige symptomen ontstaan.

Koper (Cu) is een roodachtig metaal dat natuurlijk voorkomt in gesteenten, bodem en water. Het is een essentieel element voor alle levende organismen. In te hoge concentraties kunnen echter toxische effecten optreden.

Vervuiling met koper wordt vastgesteld in de buurt van stortplaatsen, afvalverbranding, in de houtproductie, bij de verbranding van fossiele brandstoffen.

Zeer hoge waarden van koper kunnen de nieren of de lever beschadigen.

Thallium (Tl) is een metaal dat van nature in zeer lage concentraties voorkomt. Thallium wordt ook industrieel geproduceerd en vindt zijn toepassing in de elektronische industrie, in de productie van bepaalde glassoorten, als radio-isotoop in de medische beeldvorming. Bij emissies van minerale smeltovens, steenkoolcentrales, baksteenfabrieken en cementfabrieken kunnen hoge concentraties aan thallium in de lucht voorkomen.

Thallium kan een nadelig effect hebben op het centraal zenuwstelsel, de longen, het hart, de lever en de nieren.

Chroom (Cr) komt in de natuur voor en wordt gebruikt in industriële processen. Cr(0) wordt gebruikt in de staalproductie; Cr(III) en Cr(VI) worden gebruikt in kleurstoffen en in de houtbewerkingssector. Chroom is, samen met nikkel, de voornaamste component van roestvrij staal.

Cr(III) is een essentieel element, d.w.z. dat de mens het nodig heeft voor een goede gezondheid. Cr(VI) is een toxisch element: het is kankerverwekkend, veroorzaakt bloedarmoede en schade aan maag en darmen.

Nikkel (Ni) komt van nature voor in de bodem, in noten, peulvruchten en volkorenproducten. Milieuvervuiling met nikkel komt voor in de buurt van industrieën die nikkel verwerken (o.a. productie van roestvrij staal, nikkel legeringen, …) of in de buurt van olie- of steenkoolcentrales en huisvuilverbrandingsovens.

Inademing van nikkel kan leiden tot chronische bronchitis en verminderde longfunctie. Langdurig contact met nikkel via de lucht wordt in verband gebracht met longkanker en kanker van het neustussenschot.
Contact met nikkel via de huid (o.m. via juwelen, munten, …) kan leiden tot allergische reacties.

B. *Chroom, nikkel, lood, mangaan, koper en thallium in 3xG studie: gemiddelde blootstelling*

Tabel 19 beschrijft de gemiddelde concentraties aan chroom (Cr), nikkel (Ni), lood (Pb), mangaan (Mn), koper (Cu) en thallium (Tl) bij de 3xG-deelnemers. Cr en Ni werden in urine gemeten, Pb en Mn in navelstrengbloed, en Cu en Tl in zowel urine als navelstrengbloed. In 98% van de stalen kon Cr gedetecteerd worden, terwijl dit voor de andere metalen telkens in 100% van de stalen was.

Tabel 19: Blootstellingsmerkers voor chroom, koper, lood, mangaan, nikkel en thallium in Dessel-Mol-Retie

Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P75)	P90
chroom urine	µg/l	148	97,97	0,395 (0,351-0,446)	0,390 (0,236-0,663)	0,956
	µg/g crt	148	97,97	0,488 (0,427-0,558)	0,492 (0,268-0,844)	1,308
nikkel urine	µg/l	148	100	1,76 (1,59-1,94)	1,66 (1,27-2,64)	4,11
	µg/g crt	148	100	2,17 (1,97-2,39)	2,07 (1,43-3,03)	4,53
lood navelstrengbloed	µg/l	144	100	6,12 (5,81-6,45)	6,10 (5,04-7,21)	9,09
mangaan navelstrengbloed	µg/l	144	100	34,03 (31,97-36,21)	34,79 (26,80-43,44)	58,67
koper in urine	µg/l	148	100	12,09 (11,16-13,09)	11,79 (8,89-17,09)	24,63
	µg/g crt	148	100	14,93 (14,32-15,56)	14,66 (12,97-17,65)	21,18
koper navelstrengbloed	µg/l	144	100	574,7 (560,6-589,3)	575,5 (534,0-623,5)	663,0
thallium urine	µg/l	148	100	0,175 (0,161-0,189)	0,175 (0,120-0,256)	0,321
	µg/g crt	148	100	0,216 (0,205-0,227)	0,217 (0,174-0,264)	0,325
thallium navelstrengbloed	ng/l	144	100	18,31 (17,24-19,44)	18,47 (14,35-22,21)	28,59

LOD Cr in urine=0,09 µg/L; LOD Ni in urine = 0,05 µg/l en 0,08 µg/l; LOD Pb in navelstrengbloed = 0,04 µg/L en 0,20 µg/L
LOD Mn in navelstrengbloed = 0,12 µg/l; LOD Cu in urine = 0,18 µg/l en 0,17 µg/l; LOD Cu in navelstrengbloed = 1,2 µg/l en 0,17 µg/l; LOD Tl in urine = 0,001 µg/l en 0,002 µg/l; LOD Tl in navelstrengbloed = 3 ng/l en 2 ng/l
N: aantal: LOQ: limit of quantification (kwantificatielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel.

C. *Chroom, nikkel, lood, mangaan, koper en thallium: 3xG in vergelijking met Vlaanderen*

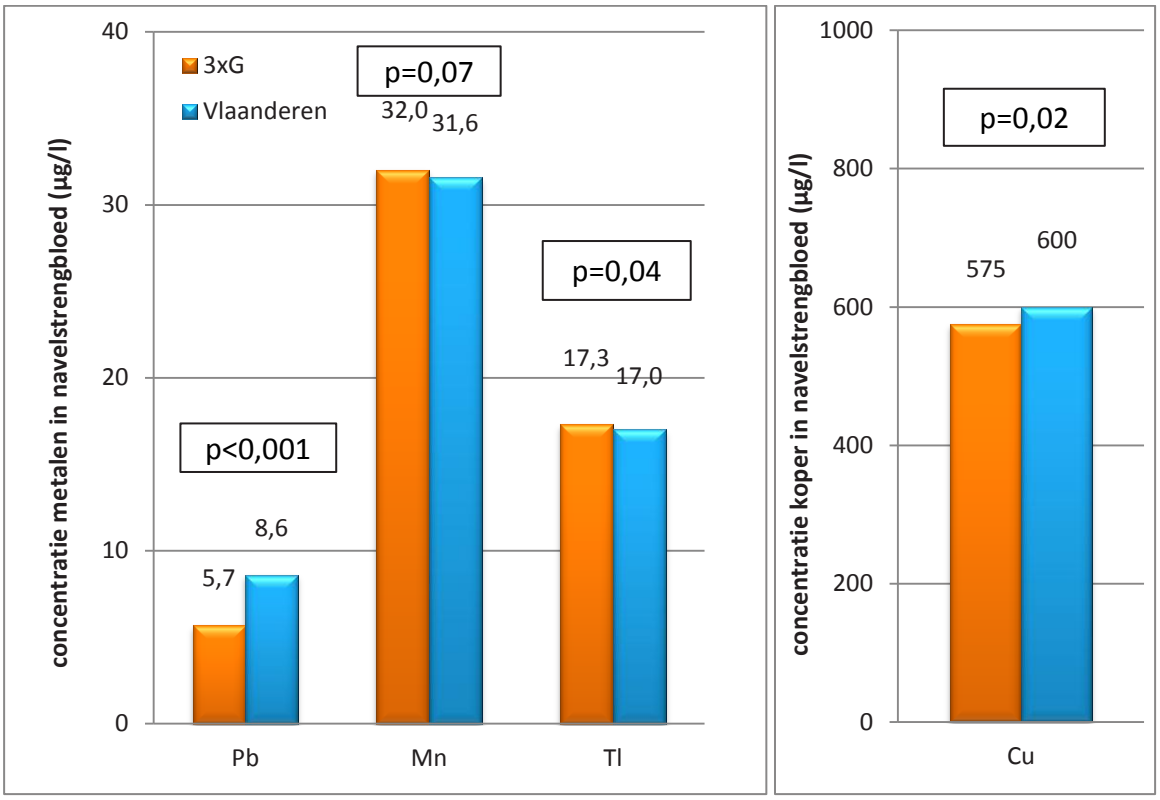
De vergelijkende analyse van de zware metalen met Vlaanderen kan gemaakt worden voor de metingen in navelstrengbloed (*Figuur 13*). De waarden in beide studies werden gecorrigeerd voor de leeftijd en het rookgedrag van de moeders.

Deze gegevens tonen aan dat de gehaltes aan Mn in 3xG vergelijkbaar zijn met de rest van Vlaanderen (p=0,07).

Blootstelling aan Pb en Cu lijkt significant lager in de 3xG-studie. In de BONK-studie in 2008 is Pb ook gemeten in de Noorderkempen in het bloed van kleine kinderen (2-6 jaar). Deze resultaten toonden aan dat Pb in het bloed van o.a. de kinderen in Mol-Wezel significant verhoogd was ten opzichte van de kinderen in een controle-regio (Hechtel-Eksel) (http://www.mmk.be/). 3xG deelnemers vertonen gemiddeld geen verhoogde waarde. Dit kan te wijten zijn aan lagere gehaltes in de studieregio . De 3xG studiepopulatie omvat ook geen kleuters die een typisch hand-mond gedrag hebben en dus meer kans op Pb-blootstelling. De observatie kan verder onderzocht worden met de opgroeiende kinderen geboren in 3xG in de opvolgstudie.

Wat betreft **Thallium**zijn de gehaltes bij de 3xG-deelnemers licht verhoogd ten opzichte van de referentiewaarden in Vlaanderen (p=0,04; *Figuur 13*). Er zijn diverse bronnen voor thallium o.a.

sigarettenrook, plantenbescherming , steenkoolverbranding en Tl wordt net als As gebruikt bij de productie van glas.



Figuur 13: Blootstelling aan zware metalen in navelstrengbloed in de 3xG studie in vergelijking met de Vlaamse referentiepopulatie (FLEHS)

A. Zware metalen versus de gezondheidsnorm

Voor de metalen Cr, Ni, Mn en Cu is er geen gezondheidsnorm beschikbaar. Voor Pb beschrijft de WHO een risico op subtiele effecten op het IQ vanaf 50 µg/l. Ook het Amerikaanse instituut 'Centers for Disease Control and Prevention, CDC' hebben vorig jaar aangemaand tot actie indien bij kinderen de limiet van 50µg/l overschreden zou worden (Report of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention, 2012). Binnen de 3xG studie hebben alle deelnemers een Pb-gehalte onder deze norm.
Voor Tl is een HBM-I waarde ter beschikking van 5 µg/l (Schulz *et al.*, 2011). Ook hier werden geen overschrijdingen vastgesteld in 3xG.

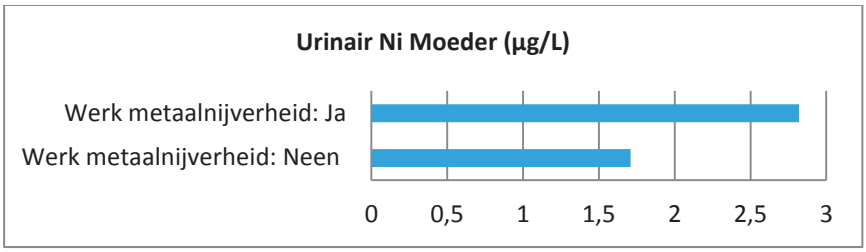
B. Zware metalen: Blootstellingsroutes

Chroom

Voor de Cr-metingen in de 3xG-studie kon slechts 4,04% van de variabiliteit verklaard worden en bijgevolg konden er geen statistisch significante blootstellingsroutes bepaald worden.

Nikkel

In totaal kan 18,67% van de variatie in Ni-gehaltes bij de 3xG-moeders verklaard worden. Net als bij de meeste metingen in urine, stellen we ook hier vast dat des te denser de urine is, des te hoger de concentratie Ni is (µg/L) (data niet weergegeven). Daarnaast heeft werken in de metaalverwerkende nijverheid een meetbare maar niet significante impact op het gehalte Ni in urine (p=0,10). Slechts 5 deelnemers zijn werkzaam in deze sector; hun gehaltes liggen bijna 40% hoger dan gemiddeld bij de andere vrouwen, zie Figuur 14).



Figuur 14: Relatie tussen nikkel in urine en factoren die het gehalte significant beïnvloeden

Lood

Op basis van de informatie die momenteel beschikbaar is in de 3xG-studie kan 10,5% van de variabiliteit van lood in navelstrengbloed verklaard worden (Tabel 20). Het eten van lokaal fruit is een aantoonbare risicofactor (p<0,001). Mensen die nooit eigen-geteeld fruit eten hebben concentraties die meer dan de helft lager liggen ten opzichte van personen die vaak tot altijd lokaal fruit eten. Ook roken tijdens de zwangerschap is een belangrijke determinant voor de concentratie lood in navelstrengbloed (rand-significant: p=0,06). Baby's van moeders die rookten tijdens de zwangerschap hebben hogere concentraties.

Tabel 20: Determinanten van lood in navelstrengbloed in multipel regressiemodel

	Lood in navelstrengbloed (µg/l)
R^2 finaal model	**10,51**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**leeftijd (jaar)** (p=0,42) *≤ 28 jr: 0,92* *28-31 jr: 1,01* *≥ 31 jr: 1,00* **roken tijdens de zwangerschap** *(p=0,06)* *neen: 0,82* *ja: 1,00* **eten van zelfgekweekt fruit** (p<0,001) *nooit: 0,46* *zelden: 0,42* *vaak: 0,44* *altijd: 1,00*

Mangaan

Net als bij Cr kon voor Mn slechts 3,4% van de gemeten variabiliteit verklaard worden, zonder identificatie van statistisch significante blootstellingsroutes.

Koper

De variatie in de Cu-gehaltes in navelstrengbloed kan voor slechts 3,29% verklaard worden. Roken tijdens de zwangerschap is de voornaamste risicofactor (p=0,003). Variatie in Cu gehalte in urine kan voor 70,33% verklaard worden. Naast de densiteit van de urine, blijkt de periode waarin de urine gecollecteerd is van groot belang (p>0,001). Naarmate de zwangerschap verder vordert, lijken de Cu-gehaltes toe te nemen.

Thallium

De variatie in gemeten concentratie Tl in navelstrengbloed kan slechts voor 7,9% verklaard worden en de voornaamste factor die hier een invloed op heeft is het seizoen van de geboorte: baby's geboren in de zomer en de herfst hebben ongeveer 20% hogere waarden. 52,1% van de variabiliteit van de thalium concentratie in de urine van de moeders is te wijten aan factoren die in 3xG werden onderzocht waarbij de densiteit van de urine de enige factor is met een statistisch significant effect.

3.3. Verbrandingsproducten

3.3.1. 1-hydroxypyreen: Urinair metaboliet van PolyAromatische Koolwaterstoffen (PAK's)

GROEP:

polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's)

PAK-merker: 1-hydroxypyreen

(CAS No. 5315-79-7)

3XG GEZONDHEID GEMEENTEN GEBOORTEN

Wat zijn PAKs?

Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's) zijn producten van onvolledige verbranding.

Benzo[a]pyreen is het best gekende en één van de meest gitige PAK's.

Waar komen PAK's voor?

PAK's zijn een groep van honderden chemische stoffen, die vooral gevormd worden bij onvolledige verbranding.

- De meeste PAK's worden gevormd in de lucht bij (onvolledige) verbrandingsprocessen, bijv. in sigarettenrook, bij verbranding van hout (open haard, houtkachel), steenkool, stookolie en gas; in de uitlaat van auto's; bij afvalverbranding, o.a. in huisvuilverbrandingsovens, maar ook bij vuurtjes in tuintjes; bij bosbranden en orkaanuitbarstingen.
- PAK's komen ook voor in asfalt, in roofingmateriaal, in teerproducten (creosoot).
  - Daarnaast worden PAK's gevormd in voedsel dat bij zeer hoge temperaturen wordt verwarmd, bijv. gegrild of geroosterd vlees, vis of groenten (zwart verbrande deeltjes); in frituurolie die langdurig gebruikt wordt en veel verbrande deeltjes bevat; in gedestilleerde dranken zoals whisky of jenever.

Hoe worden we aan PAK's blootgesteld?

Blootstelling aan PAK's bij de mens gebeurt voornamelijk via de lucht door het inademen van sigarettenrook, uitlaatgassen, rook van houtkachels,….

De voeding kan ook een bron zijn van PAK's, vooral zwart verbrande deeltjes bij grillen, braden, bakken.

Kunnen we PAK's meten in het lichaam?

Door de afbraakproducten van PAK's in de urine te meten, krijgen we een beeld van de hoeveelheid PAK's waaraan een persoon is blootgesteld.

1-hydroxypyreen is een afbraakproduct van pyreen, dat ongeveer 1 tot 10% van het PAK-mengsel uitmaakt. De meting van 1-hydroxypyreen in de urine geeft een maat voor blootstelling aan PAK's gedurende de voorbije dag.

Hoe kunnen PAK's onze gezondheid beïnvloeden?

PAK's stapelen zich niet op in het lichaam en zijn op zichzelf niet schadelijk voor de gezondheid. Ze worden in ons lichaam wel omgezet tot afbraakproducten die zeer reactief zijn en de cellen in ons lichaam kunnen beschadigen.

- PAK's zijn **kankerverwekkend.** De meest giftige metabolieten, namelijk benzo[*a*]pyreen en benzo[*a*]anthraceen zijn door IARC (International Agency for Research on Cancer) geklasseerd als 'waarschijnlijk kankerverwekkend voor de mens' (klasse 2A).
- PAK's kunnen **hormoonverstorend** zijn.
- PAK's kunnen het **afweersysteem verstoren**.

Wat kunnen we doen om blootstelling aan PAK's te vermijden?

- niet roken, of blootstelling aan sigarettenrook vermijden;
- druk verkeer vermijden;
- geen zwart verbrande delen van voeding opeten, bijv. van barbecue, grill, gefrituurde producten.

B. 1-hydroxypyreen in de 3xG-studie: gemiddelde blootstelling

Als biomerker voor blootstelling aan PAK's werd in de 3xG studie 1-hydroxy-pyreen gemeten in de urine tijdens de zwangerschap van de moeder. 1-hydroxy-pyreen is een afbraakproduct van pyreen, één van de componenten in het PAK mengsel. Pyreen is niet toxisch, maar is kwantitatief een belangrijke component, en daardoor een goede merker voor het totale PAK mengsel. 1-hydroxy-pyreen in de urine is een maat voor de blootstelling in de voorbije uren (<24 uur).
In de urine van de 3xG moeders was 1-hydroxy-pyreen meetbaar bij 99% van de deelnemers. De beschrijvende statistiek van de PAK-merker wordt gegeven in Tabel 21.

Tabel 21: Blootstellingsmerker voor poly-aromatische koolwaterstoffen (PAK's) in Dessel-Mol-Retie

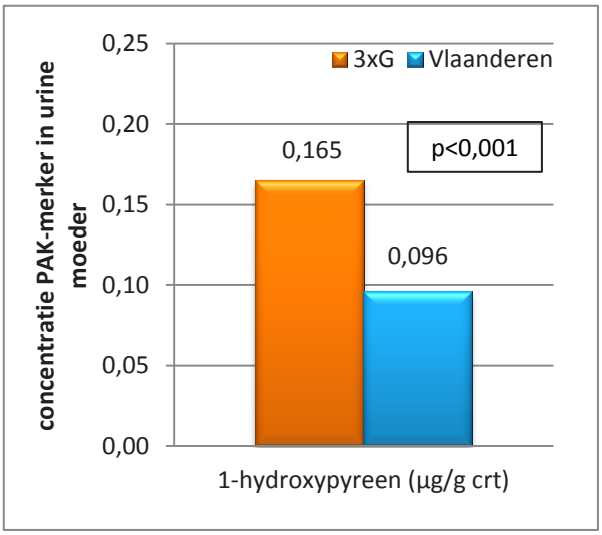
Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P50)	P90
PAK-merker in urine	µg/l	148	98,65	0,135 (0,116-0,157)	0,128 (0,086-0,199)	0,372
PAK-merker in urine	µg/g crt	148	98,65	0,167 (0,144-0,193)	0,161 (0,112-0,244)	0,356

N: aantal: LOD: limit of detection (detectielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel; crt: creatinine.
PAK-merker = 1-hydroxypyreen; LOD = 0,009 µg/l

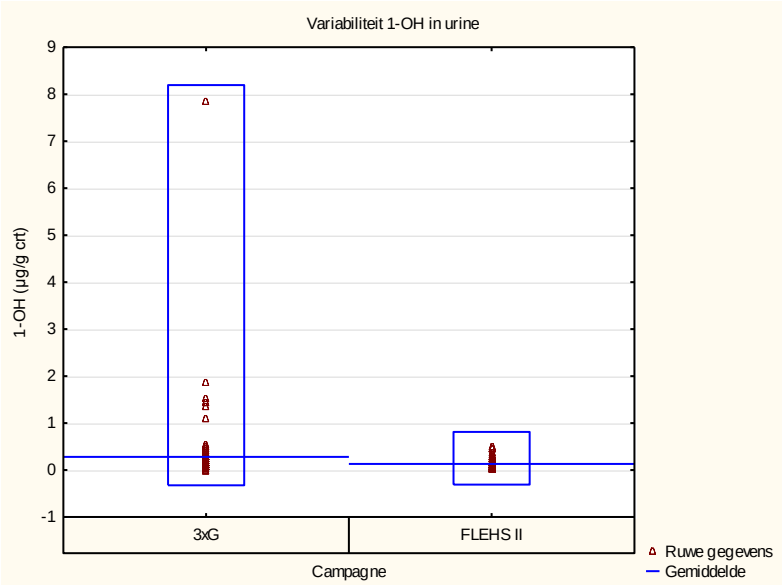
C. 1-hydroxypyreen: 3xG in vergelijking met Vlaanderen

Het gehalte 1-OHpyreen ligt significant hoger bij deelnemers in Dessel, Mol en Retie (0,168 *versus* 0,102 µg/g crt) ten opzichte van de referentiewaarden in Vlaanderen (Figuur 15). De gegevens in beide studies werden gecorrigeerd voor het gehalte creatinine in de urine, voor het rookgedrag en de leeftijd van de moeder.

Figuur 16 toont aan dat er in de 3xG-regio meer hoge waarden zijn voor 1-OHpyreen.



Figuur 15: Blootstelling aan PAK's in urine in de 3xG studie in vergelijking met de Vlaamse referentiepopulatie (FLEHS)



Figuur 16: Spreiding op de concentratie 1-OH in urine in de 3xG studie en de Volwassenencampagne (vrouwen) van het 2e Steunpunt (FLEHS II)

D. 1-hydroxypyreen in 3x: Blootstellingsroutes

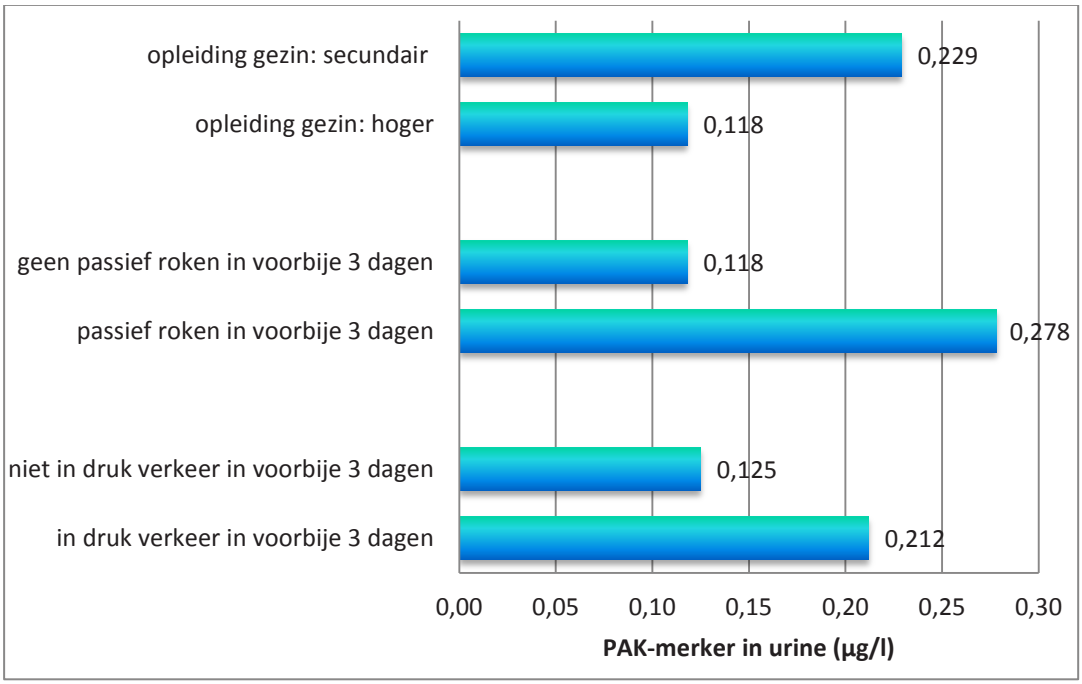
Meervoudige regressieanalyse toont aan dat naast leeftijd en de densiteit van de urine, het rookgedrag van de moeder verantwoordelijk is voor meer dan een derde van de variabiliteit van de 1-OHpyreen-meting (35,37%;

Tabel 22). De concentratie van de PAK-merker is hoger bij jongere moeders, maar de reden hiervoor is niet duidelijk. Mogelijk zijn deze effecten te wijten aan verschillen in levensstijl.
Aangezien de PAK-merker korte termijn blootstelling weerspiegelt, werden de concentraties van de PAK-merker in verband gebracht met vragen over de blootstelling en omgeving tijdens de voorbije drie dagen. Sigarettenrook is hierbij de voornaamste bron van PAK's. Deelnemers die aangeven gerookt te hebben voor staalname, hebben maar liefst 70% meer PAK's merkers in de urine.
Ten slotte neemt, zoals verwacht, de concentratie van de PAK-merker toe naarmate de urine meer geconcentreerd is, zoals wordt weerspiegeld door het urinaire creatinine gehalte.

Op basis van de resultaten van de univariate analyse bleken ook passief roken, hoogste opleiding binnen het gezin en uitlaatgassen van verkeer een gekende bron van PAK's te zijn. Moeders die tijdens de voorbije drie dagen zich met de fiets of te voet in druk verkeer begaven, hadden hogere niveaus van de PAK-merker in de urine. De factoren die op basis van een univariate analyse significant geassocieerd zijn met de PAK-merker, worden in Figuur 17 weergeven.

Tabel 22: Determinanten van PAK-merker in urine in multipel regressie model

R^2 finaal model	34,90
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**creatinine (mg/dl)** (p<0,001) *<65 mg/dl: 0,64* *65-100 mg/dl: 1,15* *≥100 mg/dl: 1,00* **leeftijd (jaar)** (p=0,02) *< 28 jr: 1,50* *28-31 jr: 1,03* *≥ 31 jr: 1,00* **roken voor staalname** (p<0,001) *neen: 0,23* *ja: 1,00*



Figuur 17: Determinanten van PAK-merker in urine in univariate analyses

3.3.2. Benzeen

GROEP: Benzeen

Benzeenmerker: *t,t'*-muconzuur

(CAS N° benzeen: 71-43-2)

Wat is benzeen?

Benzeen is een vluchtige stof die aanwezig is in uitlaatgassen van het verkeer, in sigarettenrook, in dampen van lijmen, verven en kan voorkomen in de buurt van sommige industrieën.

Waar komt benzeen voor?

Benzeen wordt gevormd in de natuur (o.a. bij bosbranden, vulkaanuitbarstingen, e.d.) en door menselijke activiteit (o.a. verkeer, industrie, sigarettenrook). Benzeen is in gasvorm aanwezig in de lucht maar het lost ook op in water of slaat neer op de bodem. Het wordt afgebroken en is volledig verdwenen na enkele dagen.

Hoe worden we aan benzeen blootgesteld?

De mens zal benzeen vooral inademen.

- Benzeen is vooral binnenshuis aanwezig in dampen afkomstig van **detergenten, lijmen, verf**, enz.
- **Sigarettenrook** is een belangrijke bron van benzeen.
- Buitenshuis is het **verkeer** een voorname bron van benzeen. Het zogenaamde BTEX-mengsel is een soort van 'vingerafdruk' van verkeer. **BTEX** wordt gevormd door de vluchtige stoffen **B**enzeen, **T**oluen, **E**thylbenzeen en **X**yleen.
- In de buurt van sommige **industrieën** vindt men benzeen in de lucht, o.a. bij de productie van plastiek, synthetisch rubber, pesticiden, nylon, detergenten.
- In de buurt van **stortplaatsen en huisvuilverbrandingsovens** vindt men benzeen in de lucht.

Kunnen we benzeen meten in het lichaam?

Benzeen stapelt zich niet op in het lichaam, maar wordt op enkele uren tijd afgebroken tot verschillende afvalproducten. Deze afvalstoffen worden dan verwijderd uit het lichaam via de urine.

De meting van ***t,t'*-muconzuur in de urine** – één van de afbraakproducten van benzeen – geeft een maat voor de hoeveelheid benzeen waarmee de persoon in contact is gekomen in de voorbije uren.

Hoe kan benzeen onze gezondheid beïnvloeden?

Langdurige blootstelling aan benzeen is schadelijke voor het beenmerg en kan resulteren in een aantal gezondheidseffecten:

- bloedarmoede of anemie;
- verminderde weerstand tegen infecties door een verstoring van het afweersysteem;
- benzeen wordt door IARC (International Agency for Research on Cancer) geklasseerd als 'zeker kankerverwekkend voor de mens' (klasse 1). Langdurige blootstelling aan benzeen kan leiden tot leukemie.

Wat kunnen we doen om blootstelling aan zware metalen te vermijden?

- niet roken, of blootstelling aan passief roken vermijden;
- druk verkeer vermijden;
- langdurig inademen van dampen van lijm, verf, solventen vermijden.

B. Benzeen in 3xG studie: gemiddelde blootstelling

Als merker voor blootstelling aan benzeen werd t,t'-muconzuur gemeten in de urine van 148 van de 3xG-deelnemers. Bij 100% van de deelnemers lag het gehalte boven de detectielimiet. Tabel 23 vat de statistieken samen van de benzeen-blootstelling.

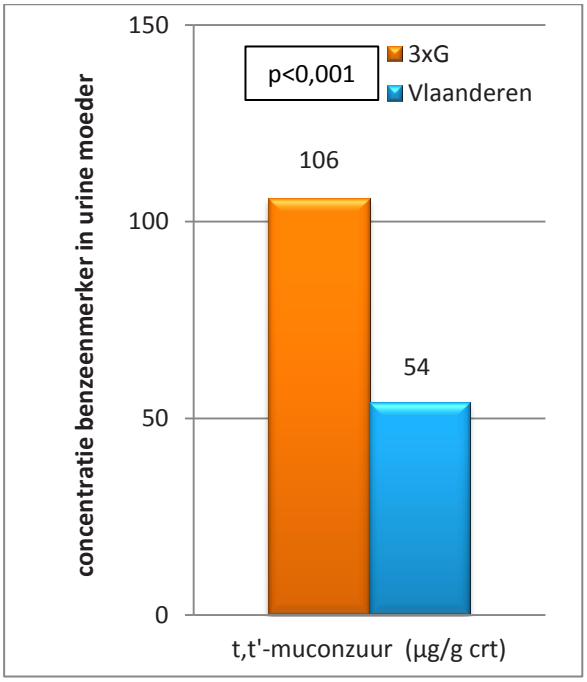
Tabel 23: Blootstellingsmerker voor benzeen in urine van deelnemers uit Dessel-Mol-Retie

Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P75)	P90
benzeenmerker	µg/L	148	100	84,6 (70,8-101)	71,5 (39,0-237)	331
benzeenmerker	µg/g crt	148	100	104 (88,9-123)	95,0 (50,5-231)	422

N: aantal: LOD: limit of detection (detectielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel; crt: creatinine
Benzeenmerker = t,t'-muconzuur; LOD = 0,3 µg/L

C. Benzeen: 3xG in vergelijking met Vlaanderen

Het gehalte t,t'-muconzuur ligt significant hoger bij deelnemers in Dessel, Mol en Retie (105 *versus* 58 µg/g crt) ten opzichte van de referentiewaarden in Vlaanderen (Figuur 18). De gegevens in beide studies werden gecorrigeerd voor het gehalte creatinine in de urine, voor het rookgedrag en de leeftijd van de moeder.



Figuur 18: Blootstelling aan benzeen in urine in de 3xG studie in vergelijking met de Vlaamse referentiepopulatie (FLEHS)

D. Benzeen: Blootstellingsroutes

In Tabel 24 worden de factoren die significant geassocieerd zijn met de benzeenmerker weergegeven. De concentratie van de benzeenmerker neemt toe als de urine meer geconcentreerd is, zoals wordt weerspiegeld door het urinaire creatinine gehalte. Aangezien de benzeenmerker korte termijn blootstelling weerspiegelt, werden de concentraties in verband gebracht met vragen over de blootstelling en omgeving tijdens de voorbije drie dagen. De benzeenmerker is zeer sterk gerelateerd aan roken: moeders die in de voorbije 3 dagen gerookt hebben, hebben gemiddeld 4 maal hogere waarden. Alhoewel benzeen ook een belangrijke component is van benzine (BTEX), werd er geen significante relatie gevonden tussen de benzeenmerker in de urine en de informatie over

verkeersblootstelling uit de vragenlijst. Er werd wel een seizoenverschil vastgesteld: de benzeenblootstelling lag gemiddeld hoger in de lente en zomer in vergelijking met herfst en winter.

Analyse van deze observaties in een multipel regressiemodel leert dat het creatinine-gehalte, roken gedurende de voorbije dagen, het seizoen en het aantal uren zonneschijn significante invloedsfactoren zijn voor benzeen-blootstelling. Samen verklaren zij 27,3% van de variabiliteit in de metingen (Tabel 24).

Tabel 24: Determinanten van benzeenmerker in urine in multipel regressie model

	benzeenmerker in urine (µg/l)
R^2 finaal model	27,30
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**creatinine (mg/dl)** (p=0,0005) *<65 mg/dl: 0,43* *65-100 mg/dl: 0,73* *≥100 mg/dl: 1,00* **leeftijd (jaar)** (p=0,98) *< 28 jr: 1,03* *28-31 jr: 1,04* *≥ 31 jr: 1,00* **roken voor staalname** (p=0,001) *neen: 0,34* *ja: 1,00* **seizoen** (p=0,01) *lente: 0,90* *zomer: 1,80* *herfst: 1,31* *winter: 1,00*

3.4. Polluenten in consumptiegoederen

3.4.1. Ftalaten

GROEP: Plastic componenten

DEHP (di-2-ethylhexyl ftalaat)- (CAS No. 117-81-7)
DEP (diethylftalaat) - (CAS No. 84-66-2)
DiBP (di-*iso*-butyl ftalaat) - (CAS No. 84-69-5)
DnBP (di-*n*-butyl ftalaat) - (CAS No. 84-74-2)
BBzP (butylbenzyl ftalaat) - (CAS No. 85-68-7)

3XG GEZONDHEID GEMEENTEN GEBOORTEN

Wat zijn ftalaten?

Ftalaten zijn industriële chemische stoffen die worden toegevoegd aan polyvinyl chloride (PVC) plastics als weekmakers. Ze maken plastics soepel en flexibel.

Waar komen ftalaten voor?

Ftalaten komen voor in flexibele plastics zoals voedingsverpakkingen, speelgoed, medisch materiaal (tubes, zakken voor bloedtransfusie, …), plastic omhulsels van medicatie, ….

Daarnaast komen ftalaten voor in heel wat consumentenproducten, o.m. in vinyl vloer, plastic kleding, verzorgingsproducten (nagellak, haarlak, zeep, shampoo,…), detergenten, solventen, plakband,….

Hoe worden we aan ftalaten blootgesteld?

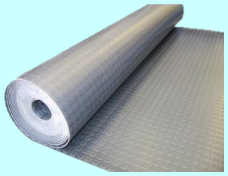
Ftalaten komen ruim verspreid in onze omgeving voor, en blootstelling kan op vele manieren gebeuren:

- De voornaamste blootstelling aan ftalaten gebeurt via het eten van voedsel dat gecontamineerd is met ftalaten vanuit het verpakkingsmateriaal. De migratie van ftalaten vanuit de verpakking naar de voeding hangt o.m. af van het vetgehalte, de zuurtegraad en de bereidingswijze (bijv. opwarmen van voeding in de plastic verpakking).
- Flalaten in cosmetica en verzorgingsproducten kunnen via de huid in ons lichaam terecht komen.
- Inademen van huiselijk stof kan een bron van ftalaten zijn, bijv. in huizen met vinyl vloer of vinyl behang, bij gebruik van detergenten,….
- Sommige vormen van medicatie (bijv. plastic capsules) kunnen hoge gehaltes aan ftalaten bevatten.
- Kinderen kunnen ftalaten opnemen als ze plastic speelgoed in de mond steken.

Kunnen we ftalaten meten in het lichaam?

Ftalaten worden in het lichaam zeer snel afgebroken tot ftalaat metabolieten. Deze afbraakproducten kunnen we meten in de urine.

Aangezien deze stoffen zich niet opstapelen in het lichaam, weerspiegelen ze de blootstelling van een korte periode, nl. van de voorbije uren (< 24 uur).



Hoe kunnen ftalaten onze gezondheid beïnvloeden?

- Ftalaten kunnen **hormoonverstorend** werken, vooral bij mannen.
- Ftalaten kunnen de concentratie van **schildklierhormonen** verstoren.
- Ftalaten kunnen **immunotoxisch** zijn. Blootstelling bij prematuren werd in verband gebracht met meer astma op latere leeftijd.

Wat kunnen we doen om blootstelling aan ftalaten te vermijden?

- Controleer de verpakkingen en kies bij voorkeur producten die geen ftalaten bevatten.
- Reinig uw huis regelmatig met nat om het stof te verwijderen.
- Vervang voorverpakte en bereide maaltijden door verse producten.

B. *Ftalaten in 3xG studie: gemiddelde blootstelling*

De statistieken voor de ftalaten die in de 3xG-studie gemeten werden, zijn gebundeld in Tabel 25. De DEHP metabolieten (MEHP, HMEHP en OMEHP) waren detecteerbaar in 96,62% van de stalen. De overige ftalaat-componenten konden gemeten worden bij alle deelnemers.

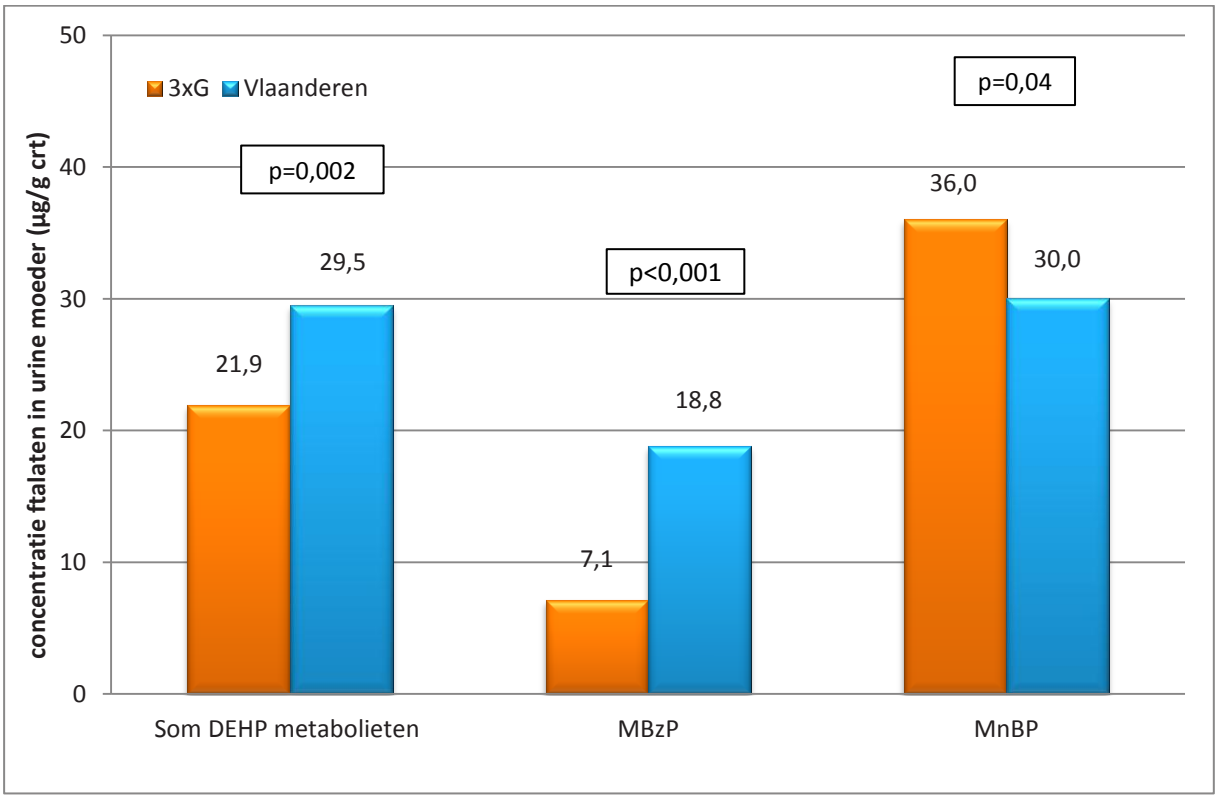
Tabel 25: Ftalaten in urine van deelnemers uit Dessel-Mol-Retie

Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P75)	P90
som DEHP's	µg/l	148	96,62	17,75 (15,68-20,10)	17,00 (11,04- 27,85)	40,90
som DEHP's	µg/g crt	148	96,62	21,92 (19,80-24,27)	22,00 (14,15-28,40)	48,20
MnBP	µg/l	148	100	29,18 (26,08-32,42))	27,50 (18,00-46,50)	62,00
MnBP	µg/g crt	148	100	36,03 (33,01-39,33)	34,85 (23,60-51,55)	77,00
MBzP	µg/l	148	100	5,76 (4,93-6,73)	6,00 (3,00-10,50)	16,00
MBzP	µg/g crt	148	100	7,11 (6,19-8,15)	7,10 (4,05-12,00)	18,20
MEP	µg/l	148	100	33,67 (28,02-40,47)	35,50 (12,00-79,00)	164,0
MEP	µg/g crt	148	100	41,58 (34,97-49,44)	40,45 (20,55-83,90)	176,90
MiBP	µg/l	148	100	54,02 (47,96-60,86)	46,50 (33,00-78,50)	134,00
MiBP	µg/g crt	148	100	66,71 (59,71-74,52)	60,75 (42,90-94,25)	165,40

N: aantal: LOD: limit of detection (detectielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel; crt: creatinine
LOQ MEHP = 0,5 µg/l; LOQ 5OH-MEHP = 0,1 µg/l; LOQ 5oxo-MEHP = 0,1 µg/l; LOQ MnBP = 0,5 µg/l; LOQ MBzP = 0,2 µg/l; LOQ MEP = 0,5 µg/l; LOQ MiBP = 0,5 µg/l

C. *Ftalaten: 3xG in vergelijking met Vlaanderen*

De DEHP-metabolieten en MBzP komen significant minder voor in de urine van de zwangere 3xG-deelnemers dan bij de gemiddelde vrouw uit de Vlaamse referentiebiomonitoringstudie. Ftalaat-metaboliet MnBP komt daarentegen wel verhoogd voor in de 3xG studie (Figuur 19).



Figuur 19: Ftalaten in urine in de 3xG studie in vergelijking met de Vlaamse referentiepopulatie (FLEHS)

De som van de DEHP-metabolieten, MBzP, MEP, MnBP en MiBP werden ook gemeten in de Europese COPHES-studie.
In vergelijking met de niveaus van de Belgische deelnemers (125 moeders uit Brussel, Vlaams- en Waals-Brabant, ≤ 45 jaar) hebben de deelnemers van 3xG voor alle ftalaten hogere urinaire waarden. Op Europees niveau geldt dit eveneens behalve voor de DEHP-metabolieten en MEP die in een lager gehalte aanwezig zijn bij de 3xG-deelnemers. Wanneer de resultaten van Vlaanderen vergeleken worden met de COPHES-gegegevens blijkt dit een algemeen Vlaams fenomeen te zijn: zowel voor de DEHP-metabolieten, als voor MBzP en MnBP liggen de urine-gehaltes hoger in Vlaanderen (zie Tabel 26).
Deze vergelijking is niet statistische gebeurd en daarom kunnen de verschillen te wijten zijn aan populatiekarakteristieken (bijv. meer rokers, verschillen in leeftijd). Daarnaast kan de relatieve verhouding tussen blootstelling aan de verschillende ftalaten variëren als gevolg van lokale variatie in gebruik van consumenten-producten.
MEP is de enige van de gemeten ftalaten die in de COPHES-studie in hogere concentratie voorkwam in de urine van de moeders dan bij kinderen. MEP is namelijk een component die vooral in cosmetica gebruikt wordt. Dat blootstelling aan ftalaten over het algemeen hoger is bij kinderen dan bij volwassenen, kan bevestigd worden in wetenschappelijke literatuur (Koch, 2003). Deze bevinding en bovenstaande blootstellingsprofielen zijn bijgevolg interessant om verder te onderzoeken bij de 3xG-baby's in de opvolgstudie.

Tabel 26: Urinaire ftalaat-gehaltes in de COPHES studie

Ftalaat metaboliet	Europa		België	
	Geometrisch gemiddelde (95% BI)	N	Geometrisch gemiddelde (95% BI)	N
som DEHP's, µg/g crt	26,00 (25,17-26,86)	1800	18,98 (14,89-18,73)	125
MnBP, µg/g crt	21,48 (20,75-22,23)	1347	27,53 (24,57-30,85)	125
MBzP, µg/g crt	4,02 (3,87-4,18)	1800	5,77 (5,05-6,59)	125
MEP, µg/g crt	42,94 (40,75-42,24)	1800	32,39 (26,38-39,76)	125
MiBP, µg/g crt	27,02 (26,10-27,97)	1347	33,97 (29,69-38,87)	125

D. Ftalaten versus gezondheidsnormen

Voor de DEHP-metabolieten, MBzP en voor MEP zijn er BE-normen beschikbaar. Een vergelijking met de meetresultaten in de 3xG-studie toont aan dat er geen moeders zijn met overschrijdingen voor MBzP en MEP, en dat urine-gehaltes aan DEHP-metabolieten voor 2 moeders boven de norm liggen (Tabel 27). Ten tijde van de referentiebiomonitoringsstudie, waar het gemiddelde niveau voor deze metabolieten hoger lag dan bij de 3xG-deelnemers, werden geen overschrijdingen vastgesteld.

Tabel 27: Biomerkers van blootstelling in de urine van 3xG moeders ten opzichte van gezondheidsnormen

Plastiek componenten in urine van moeders	Norm	3xG moeders N (%)	Vrouwen (20-40 jaar) uit Vlaamse referentiegroep N (%)
Som DEHP in urine	BE: 0,26 mg/l	N = 2 (1,3%)	N = 0
MBzP in urine	BE: 3,0 mg/l	N = 0	N = 0
MEP in urine	BE: 18 mg/l	N = 0	-

BE: biomonitoring equivalent

E. Ftalaten: Blootstellingsroutes

Wat betreft de DEHP-metabolieten en MBzP konden er in de huidige dataset geen significante determinanten van blootstelling geïdentificeerd worden. DEHP is ondertussen verboden.
Voor MnBP, MEP en MiBP worden de determinanten van blootstelling samengevat in respectievelijk Tabel 28,

Tabel 29 en
Tabel *30*.
De densiteit van urine is een invloedsfactor voor de concentraties aan ftalataat-metabolieten in urine.
Zoals hoger vermeld komt MEP frequent voor in verzorgingsproducten. Dit kan ook worden aangetoond in de 3XG-studie: moeders die een hoger gebruik van verzorgingsproducten rapporteren hebben ook hogere gehaltes van deze ftalaat-component in de urine. Deze relatie werd ook teruggevonden voor MnBP, maar is minder uitgesproken. Naast verzorgingsproducten, is de MnBP metaboliet ook geassocieerd met sigarettenrook: de 3xG-moeders die gerookt hadden in de dagen voor de staalname, hadden significant verhoogde waarden. De concentraties MiBP tenslotte waren gerelateerd met het hoogste opleidingsniveau binnen het gezin.

Tabel 28: Determinanten van MnBP in urine in multipel regressie model

	MnBP in urine (µg/l)
R^2 finaal model	**45,56**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**creatinine (mg/dl)** (p<0,001) *<65 mg/dl: 0,39* *65-100 mg/dl: 0,66* *≥100 mg/dl: 1,00* **leeftijd (jaar)** (p=0,10) *< 28 jr: 0,98* *28-31 jr: 0,81* *≥ 31 jr: 1,00* **roken voor staalname** (p<0,001) *neen: 0,54* *ja: 1,00* **verbruik verzorgingsproducten** (p=0,027) *laag: 1,11* *gemiddeld: 0,81* *hoog: 1,00*

Tabel 29: Determinanten van MEP in urine in multipel regressie model

	MEP in urine (µg/l)
R^2 finaal model	**24,63**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**creatinine (mg/dl)** (p<0,001) *<65 mg/dl: 0,34* *65-100 mg/dl: 0,62* *≥100 mg/dl: 1,00* **leeftijd (jaar)** (p=0,54) *< 28 jr: 1,09* *28-31 jr: 1,27* *≥ 31 jr: 1,00* **verbruik verzorgingsproducten** (p<0,001) *laag: 0,27* *gemiddeld: 0,58* *hoog: 1,00*

Tabel 30: Determinanten van MiBP in urine in multipel regressie model

	MiBP in urine (µg/l)
R^2 finaal model	**23,92**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**creatinine (mg/dl)** (p<0,001) *<65 mg/dl: 0,51* *65-100 mg/dl: 0,79* *≥100 mg/dl: 1,00* **leeftijd (jaar)** (p=0,86) *< 28 jr: 1,00* *28-31 jr: 0,94* *≥ 31 jr: 1,00* **opleiding binnen het gezin** (p=0,002) *secundaire opleiding: 1,61* *hoger opgeleid: 1,00*

Andere variabelen die ftalaat-gehaltes kunnen verklaren zijn bijv. de aanwezigheid van PVC-vloeren of behangpapier in de woning. In een later stadium van het onderzoeksproject kunnen de bronnen van blootstelling verder onderzocht worden.

3.4.2. Perfluor-componenten

GROEP: Perfluorderivaten

Perfluoro-octaanzuur (PFOA) (CAS No. 335-67-1)
Perfluoro-octaansulfonaat (PFOS) (CAS No. 1763-23-1)
Perfluoro-hexaansulfonaat (PFHxS) (CAS No. 355-46-4)
Perfluoro-butaansulfonaat (PFBS) (CAS No. 375-73-5)

3XG GEZONDHEID GEMEENTEN GEBOORTEN

Wat zijn perfluors?

Perfluorderivaten worden gebruikt om producten water-, stof- en vetafstotend te maken, en vinden ruime toepassing in allerlei consumentenproducten zoals textiel (tapijten, gordijnen, regenkledij), kartonnen drinkbekers, plakband, post-its, detergenten, cosmetica, ….

Waar komen perfluors voor?

Perfluoro-octaanzuur (PFOA) en perfluoro-octaansulfonaat (PFOS) zijn de twee belangrijkste perfluorderivaten. Deze stoffen worden gebruikt voor de oppervlaktebehandeling van tapijten, kledij, leder en bekleding van meubels en auto-interieur om ze beter bestand te maken tegen vuil, water en olie. In de papierindustrie worden perfluors gebruikt om papier en karton vet- en waterafstotend te maken, bijv. in drinkbekers, wegwerpborden, enz….

Perfluorderivaten worden ook gebruikt in verschillende industriële en commerciële toepassingen zoals in tefal , tape en plakband, post-its, brandblussend schuim, schoonmaakmiddelen, boenwas, fotografische film, gebitsreinigers, shampoo, cosmetica, …. Daarnaast komen perfluors voor in Sulfluramid, een insecticide tegen kakkerlakken, mieren en termieten.

PFOS, PFOA en PFHxS zijn zeer moeilijk afbreekbaar en kunnen lange tijd in het milieu aanwezig blijven. Deze componenten worden teruggevonden in oppervlaktewater, oceanen, dieren, ...

De laatste jaren worden PFOS en PFOA vervangen door andere perfluroderivaten die minder persistent zijn. Zo wordt PFBS gebruikt als alternatief voor PFOS omdat het minder zou accumuleren in het milieu.

Hoe worden we aan perfluors blootgesteld?

Perfluors accumuleren in de voedselketen, vooral in vis, en kunnen op die manier via de voeding bij de mens terecht komen.

Naast voeding zijn er nog andere blootstellingswegen van belang zoals inademen van huiselijk stof (bijv. stof van zetels, gordijnen, kledij,…) en contact met verpakkingsmaterialen.

Kunnen we perfluors meten in het lichaam?

Perfluorderivaten in het serum geven een maat voor (middel)lange-termijn blootstelling.

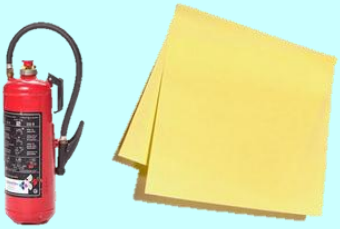
Perfluorverbindingen accumuleren niet in het vetweefsel, maar kunnen toch lange tijd in het lichaam aanwezig zijn. De halfwaardetijd in serum is 7,3 jaar voor PFHxS; 5,4 jaar voor PFOS; 1 tot 4,5 jaar voor PFOA; 1 maand voor PFBS.

Hoe kunnen perfluors onze gezondheid beïnvloeden?

- Gezondheidseffecten van lage dosissen PFOS en PFOA zijn nog niet volledig gekend.
- Langdurige blootstelling kan aanleiding geven tot neurologische, cardiovasculaire en hormonale verstoringen.

Wat kunnen we doen om blootstelling aan perfluors te vermijden?

- Gebruik tefalproducten niet meer als ze beschadigd zijn door krassen.
- Vermijd gebruik van wegwerpproducten zoals kartonnen drinkbekers, bordjes, ….
- Reinig uw huis regelmatig met nat om het stof te verwijderen.



B. *Perfluorcomponenten in 3xG studie: gemiddelde blootstelling*

Tabel 31 geeft de beschrijvende statistiek weer van de perfluorcomponenten die in het navelstrengbloed van de 3xG deelnemers gemeten werden. PFBS kon niet worden gedetecteerd in de stalen, PFHxS bij 79%, en PFOS en PFOA bij 100% van de deelnemers.

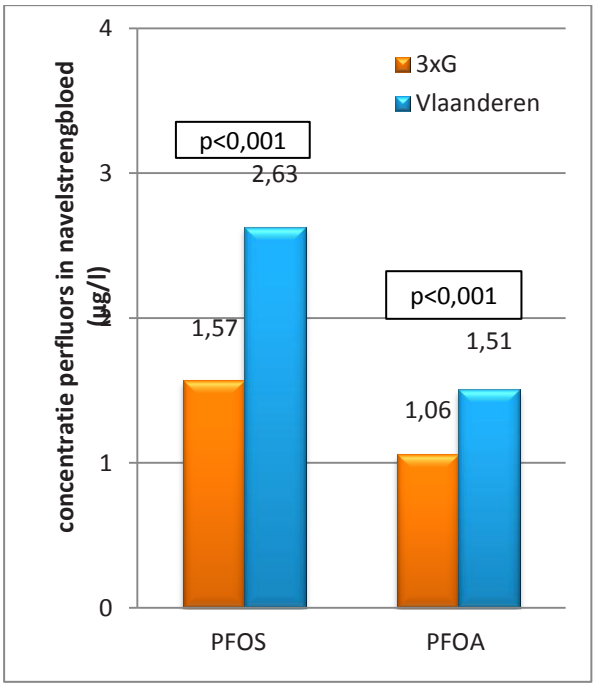
Tabel 31: Perfluorcomponenten in urine van deelnemers uit Dessel-Mol-Retie

Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P75)	P90
PFOS in navelstrengbloed	µg/l	128	100	1,57 (1,43-1,73)	1,57 (1,11-2,19)	3,18
PFOA in navelstrengbloed	µg/l	128	100	1,06 (0,96-1,16)	1,05 (0,77-1,37)	1,94
PFBS in navelstrengbloed	µg/l	128	0	0,10 (0,10-0,10)	0,10 (0,10-0,10)	0,10
PFHxS in navelstrengbloed	µg/l	128	78,91	0,29 (0,26-0,33)	0,34 (0,21-0,46)	0,59

N: aantal: LOD: limit of detection (detectielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel;
LOQ PFOS = 0,2 µg/l; LOQ PFOA = 0,2 µg/l; LOQ PFBS = 0,2 µg/l; LOQ PFHxS = 0,2 µg/l

C. *Perfluorcomponenten: 3xG in vergelijking met Vlaanderen*

In de referentiebiomonitoring in Vlaanderen in 2008 werden PFOS en PFOA ook gemeten in het navelstrengbloed van 250 baby's. De vergelijking met de waarden in 3xG is voorgesteld in Figuur 20 (na correctie voor leeftijd van de moeder). Voor beide componenten liggen de gehaltes in Dessel, Mol en Retie significant lager dan in Vlaanderen.



Figuur 20: Perfluorcomponenten in navelstrengbloed in de 3xG studie in vergelijking met de Vlaamse referentiepopulatie (FLEHS)

D. *Perfluorcomponenten: Blootstellingsroutes*

De determinanten die een significant effect hebben op de blootstelling aan de perfluorcomponenten worden opgelijst in Tabel 32. Voor elke component is de pariteit van de moeder van belang: des te meer kinderen de moeder al gehad heeft, des te lager is de concentratie van de perfluors in het

navelstrengbloed van de 3xG-baby. De leeftijd van de moeder heeft geen significant effect op de perfluor-belasting. Daarnaast lijkt ook het seizoen waarin de baby geboren wordt een significant effect te hebben op de concentratie PFOS en PFHxS. Voor beide stoffen zijn de gehaltes het laagst in de zomer. Dit heeft mogelijk te maken met seizoensgebonden voedingsgewoonten. Perfluors komen namelijk vooral in ons lichaam terecht via de voeding, bijv. door het eten van vis. Een interessante observatie in de studie is dat een klein aantal deelnemers (9) aangeeft zelfgevangen vis te eten. Er is een trend dat de deelnemers die deze vis in rivieren of vijvers vangen, gemiddeld hogere perfluor-gehaltes hebben. Uitbreiding van de studiepopulatie zal toelaten om na te gaan of dit ook statistisch betekenisvol is.

Tabel 32: Determinanten van perfluorcomponenten in navelstrengbloed in multipel regressie model

	PFOS in navelstrengbloed (µg/l)	PFOA in navelstrengbloed (µg/l)	PFHxS in navelstrengbloed (µg/l)
R^2 finaal model	**27,83**	**18,69**	**16,77**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**leeftijd moeder (jaar)** (p=0,084) *< 28 jr: 0,79* *28-31 jr: 0,98* *≥ 31 jr: 1,00* **seizoen geboorte** (p=0,022) *lente: 0,80* *zomer: 0,66* *herfst: 0,82* *winter: 1,00* **pariteit** (p=0,006) *één: 1,53* *twee: 1,28* *drie of meer: 1,00* **consumptie lokale vis** (p<0,001) *nooit: 0,26* *zelden: 0,23* *vaak: 1,00*	**leeftijd moeder (jaar)** (p=0,20) *< 28 jr: 0,85* *28-31 jr: 1,01* *≥ 31 jr: 1,00* **pariteit** (p<0,001) *één: 1,76* *twee: 1,17* *drie of meer: 1,00*	**leeftijd moeder (jaar)** (p=0,17) *< 28 jr: 0,87* *28-31 jr: 1,14* *≥ 31 jr: 1,00* **seizoen geboorte** (p=0,026) *lente: 0,81* *zomer: 0,65* *herfst: 0,88* *winter: 1,00* **pariteit** (p=0,0 6) *één: 1,94* *twee: 1,59* *drie of meer: 1,00*

3.4.3. Bisfenol A

GROEP: Plastic componenten

Bisfenol A

(CAS No. 80-05-7)

3XG GEZONDHEID GEMEENTEN GEBOORTEN

Wat is bisfenol A?

Bisfenol A is een industriële chemische stof die wordt gebruikt voor de productie van harde, onbreekbare plastic (o.m. in babyflessen, tafelbestek en ander keukengerei). De laatste jaren vindt men bisfenol A ook terug in andere toepassingen, o.a. in tandvullingen, thermisch papier, cosmetica, binnenbekleding van conservenblikjes,….

Waar komt bisfenol A voor?

Bisfenol A wordt gebruikt voor de productie van polycarbonaten en epoxyharsen. Polycarbonaat is een veelgebruikt hard en onbreekbaar plastic dat o.m. gebruikt wordt in herbruikbare (baby)-flessen, tafelbestek, bekers, voorwerpen voor microgolfovens,... Epoxyharsen worden o.a. gebruikt voor de binnenbekleding van conservenblikken en drinkblikjes, leidingen en reservoirs voor drinkwater.

Bisfenol A is ook een component van composiet, een materiaal dat gebruikt wordt voor tandvullingen.

Om een afdruk te krijgen op thermisch papier (kassa-ticket, bonrollen, ...) wordt een laagje bisfenol A op één zijde van het papier aangebracht, dit kleurt bij verhitting.

Bisfenol A komt ook voor in cosmetica en make-up.

Hoe worden we aan bisfenol A blootgesteld?

De voornaamste blootstelling gebeurt via de voeding, namelijk via plastic bekers en recipiënten, babyflessen, conserven- en drinkblikjes.

Naast voeding is inademen van huiselijk stof een belangrijke bron van bisfenol A.

De bijdragen van tandvulmateriaal en de blootstelling via cometica is nog onbekend, maar krijgt recent veel aandacht.

Kunnen we bisfenol A meten in het lichaam?

Bisfenol A wordt in het lichaam snel gemetaboliseerd. De halfwaardetijd bedraagt minder dan zes uur.

Blootstelling aan bisfenol A wordt gemeten in serum/plasma of in urine. Niveaus in urine zijn hoger, en dus beter meetbaar.

Hoe kan bisfenol A onze gezondheid beïnvloeden?

Bisfenol A kan hormoonverstorend (oestrogeen) werken. Humane blootstelling werd geassocieerd met verstoorde fertiliteit bij mannen, verstoorde puberteit, borst- en prostaatkanker en verstoorde schildklierfunctie.

Wat kunnen we doen om blootstelling aan bisfenol A te vermijden?

- Controleer de verpakkingen keukenmateriaal en cosmetica en kies bij voorkeur producten die geen bisfenol A bevatten.
- Reinig uw huis regelmatig met nat om het stof te verwijderen.
- Vervang voeding uit conservenblikjes door verse producten.

B. Bisfenol A in 3xG studie: gemiddelde blootstelling

Bisfenol A werd gemeten in 148 stalen en bij 99% lagen de gehaltes boven de detectielimiet (Tabel 33).

Tabel 33: Bisfenol A in urine van deelnemers uit Dessel-Mol-Retie

Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	Mediaan (P25-P75)	P90
bisfenol A in urine	µg/l	148	98,65	1,28 (1,13-1,46)	1,23 (0,83-2,18)	3,10
bisfenol A in urine	µg/g crt	148	98,65	1,58 (1,40-1,79)	1,36 (0,94-2,48)	4,03

N: aantal: LOD: limit of detection (detectielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel; crt: creatinine
LOQ bisfenol A = 0,2 ng/l

C. Bisfenol A: 3xG in vergelijking met België en Europa

Voor Bisfenol A is er geen vergelijking mogelijk met Vlaamse waarden bij volwassen vrouwen. In de COPHES studie is deze stof echter wel gemeten in de urine van 639 Europese vrouwen (≤45 jaar) waaronder 125 vrouwen uit Brussel en Vlaams- en Waals-Brabant. De Belgische en Europese concentraties bedroegen gemiddeld respectievelijk 2,28 (1,94-2,67) en 1,64 (1,51 – 1,79) µg/g crt. De gemiddelde gehaltes in 3xG liggen lager dan beide waarden.
In de referentiebiomonitoring in Vlaanderen is Bisfenol A gemeten in de urine van 14-15 jarige jongeren. Het geometrisch gemiddelde voor deze studiegroep (n=193) bedroeg 1,66 (1,48-1,86) µg/g crt en is dus zeer vergelijkbaar met de resultaten uit de 3XG-studie.

D. Bisfenol A versus gezondheidsnormen

Voor Bisfenol A is een HBM-I waarde beschreven van 2,5 mg/l voor volwassen. De gehaltes van alle deelnemers lagen allemaal bijna 200x lager.

E. Bisfenol A: blootstellingsroutes

Van alle beschikbare informatie over de 3xG-deelnemers, beïnvloedt enkel de densiteit van de urine de Bisfenol A waarden significant. Bisfenol A is aanwezig in blikverpakkingen. In de 3xG studie werd geen relatie met consumptie van voedsel uit blik gevonden, mogelijk is de studiepopulatie te klein.

3.5. Componenten in verzorgingsproducten

3.5.1. Triclosan

GROEP: Persoonlijke hygiëne producten

Triclosan
(CAS No. 3380-34-5)

3XG GEZONDHEID GEMEENTEN GEBOORTEN

Wat is triclosan?

Triclosan wordt gebruikt als ontsmettings- en bewaarmiddel in heel wat producten, onder meer in cosmetica, verpakkingsmateriaal, textiel, enz….

Waar komt triclosan voor?

Triclosan wordt gebruikt als bacteriedodende en schimmelwerende stof in cosmetica (deodorant, zeep, shampoo, make-up, tandpasta), schoonmaakproducten, verpakkingsmaterialen voor voedsel, mondhygiëne producten, schoenen, tapijten, textiel (ondergoed en kousen), ...

Triclosan wordt moeilijk afgebroken in het milieu. Het wordt in vele middens terug gevonden, waaronder waterzuiveringstations en meren. Een mogelijk afbraakproduct van triclosan is chloordioxine.

Hoe worden we aan triclosan blootgesteld?

Triclosan kan in het lichaam worden opgenomen via de huid (bijv. uit cosmetica), door inademing (bijv. stof van textiel) en via de spijsvertering (bijv. uit voedingsverpakking).

Kunnen we triclosan meten in het lichaam?

Triclosan kan worden gemeten in de urine. De waarde in urine geeft een maat voor de blootstelling aan triclosan in de voorbije uren.

Hoe kan triclosan onze gezondheid beïnvloeden?

- Er zijn nog geen studies bij mensen uitgevoerd naar het effect van triclosan op de gezondheid. Gebruik van triclosan wordt mogelijk in verband gebracht met allergieën (contactdermatitis).
- Uit proefdieronderzoek blijkt dat triclosan de werking van de schildklierhormonen kan verstoren.

Wat kunnen we doen om blootstelling aan triclosan te vermijden?

- Nalezen van verpakkingen van cosmetica, verzorgingsproducten en schoonmaakproducten, en kiezen voor producten die geen triclosan bevatten.

B. *Triclosan in 3xG studie: gemiddelde blootstelling*

De beschrijving van de triclosan-metingen in de 3xG-studie worden samengevat in Tabel 34. Triclosan was detecteerbaar in 97% van de gevallen.

Tabel 34: Triclosan in urine van deelnemers uit Dessel-Mol-Retie

Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (p25-p75)	p90
triclosan	µg/l	148	97,30	2,05 (1,42-2,96)	1,09 (0,50-6,87)	93,61
triclosan	µg/g crt	148	97,30	2,53 (1,74-3,69)	1,20 (0,51-9,72)	108,23

N: aantal: LOD: limit of detection (detectielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25e percentiel; P75: 75e percentiel; P90: 90e percentiel; crt: creatinine
LOQ triclosan 0,1 µg/l

C. *Triclosan: 3xG in vergelijking met België en Europa*

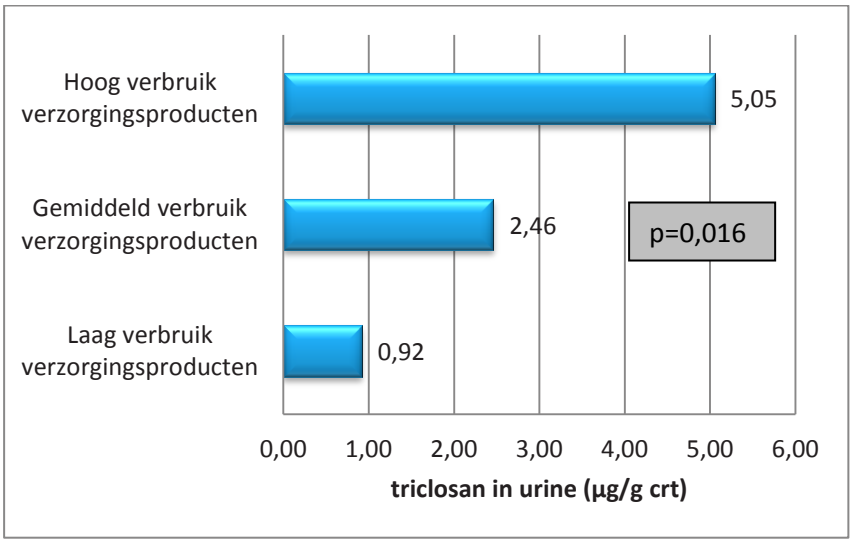
Voor Triclosan zijn geen referentiewaarden beschikbaar voor volwassen vrouwen in Vlaanderen. In de COPHES-studie is triclosan gemeten bij de 125 Belgische deelnemers (uit Brussel en Vlaams- en Waals-Brabant) wat resulteerde in een geometrisch gemiddelde waarde van 2,42 (1,67-3,53) µg/g crt. Het gemiddeld gehalte in de 3xG-studie is bijgevolg vergelijkbaar met deze waarde.
In de biomonitoringscampagne van het 2e Steunpunt Milieu en Gezondheid is triclosan gemeten in de urine van 82 meisjes (14-15 jaar): 2,80 (1,704-4,585) µg/g crt. Deze gemiddelde waarde is eveneens vergelijkbaar met de gemiddelde triclosan concentratie in urine van de 3xG-moeders.

D. *Triclosan versus de gezondheidsnorm*

De BE-norm voor triclosan bedraagt 2,6 mg/l. Alle deelnemers hebben een gehalte onder deze limiet.

E. *Triclosan: determinanten van blootstelling*

Alleen de densiteit van de urine heeft een significante invloed op het triclosan-gehalte in de urine. Uit de univariate analyse bleek dat triclosan ook significant geassocieerd was met het verbruik van verzorgingsproducten (zie Figuur 21). Dit is aannemelijk aangezien tricoslan een anti-bacterieel bestanddeel van sommige cosmetica is. In de multipele modellen werd deze associatie niet bevestigd, mogelijk zijn grotere aantallen nodig om dit statistisch aan te tonen.



Figuur 21: Verbruik verzorgingsproducten als blootstelling aan triclosan in urine

3.5.2. Musks

GROEP: Persoonlijke hygiëne producten

Musks:
- **musk xyleen –** CAS No. 81-15-2
- **musk keton –** CAS No. 81-14-1
- **galaxolide –** CAS No. 1222-05-5
- **tonalide –** CAS No. 1506-02-1

3XG GEZONDHEID GEMEENTEN GEBOORTEN

Wat zijn musks?

Musks zijn synthetische geurstoffen die vooral gebruikt worden in cosmetica en schoonmaakmiddelen.

Er bestaan verschillende soorten musks:

- **Nitromusks**
  De meest voorkomende nitromusks zijn musk xyleen en musk keton. In de EU worden nitromusks niet meer geproduceerd, maar ze worden nog wel ingevoerd, voornamelijk uit China.
- **Polycyclische musks**
  De voornaamste polycyclische musks zijn galaxolide (HHCB of hexahydro-hexamethyl-cyclopenta(y)-2-benzopyran) en tonalide (AHTN of 6-acetyl-1,1,2,4,4,7-hexamethyltetraline). Polycyclische musks kennen in Europa wel een hoog productievolume.

Waar komen musks voor?

Musks zijn synthetische geurstoffen die frequent gebruikt worden in detergenten, wasverzachters, schoonmaakmiddelen, zepen, luchtverfrissers, shampoo, make-up en parfum.

Synthetische musks worden aangetroffen in oppervlaktewaters en in vis. Ze komen in het milieu terecht via het afvalwater.

Hoe worden we aan musks blootgesteld?

De voornaamste blootstelling gebeurt via huidcontact met cosmetica, verzorgingsproducten en detergenten. Maar ook inademing, bijv. via luchtverfrissers, is mogelijk.

Aangezien musks circuleren in het milieu, is inname via de voeding – vooral via vis – ook mogelijk.

Kunnen we musks meten in het lichaam?

Synthetische musks zijn vetoplosbaar en stapelen zich dus op in vetrijke weefsels. De halfwaardetijd van nitromusks in het lichaam van de mens bedraagt 60-107 dagen.

Zowel polycyclische musks als nitromusks kunnen in het bloed worden gemeten. Ze geven een maat voor de blootstelling van de voorbije weken tot maanden.

Hoe kunnen musks onze gezondheid beïnvloeden?

Van de **nitromusks** zijn verschillende gezondheidseffecten bekend:

- Ze verstoren de werking van de lever;
- Ze zijn mogelijk kankerverwekkend (IARC groep 2B) en versterken mogelijk het kankerverwekkend effect van andere stoffen.

Polycyclische musks worden als minder schadelijk beschouwd dan nitromusks, maar er is nog maar weinig gekend over de gezondheidseffecten van polycyclische musks. Vermoedelijk hebben polycyclische musks hormoonverstorende activiteit (oestrogene werking).

Wat kunnen we doen om blootstelling aan musks te vermijden?

- Nalezen van verpakkingen van cosmetica, verzorgingsproducten en schoonmaakproducten, en kiezen voor producten die geen musks bevatten

B. *Musks in 3xG studie: gemiddelde blootstelling*

De beschrijving van de musk-gehaltes in de 3xG-studiegroep wordt weergegeven in Tabel 35. Voor de analyse van de polycyclische musks galaxolide en tonalide waren respectievelijk 148 en 146 stalen ter beschikking waarvan 100% en 99% een resultaat boven de detectielimiet opleverden. Dit in tegenstelling tot de nitromusks, musk xyleen en musk keton, die eveneens in 146 stalen gemeten werden maar waarvan slechts 31% en 57% een gehalte boven de detectielimiet had. Dit is niet verwonderlijk aangezien deze stoffen verboden zijn in de EU. Omdat bij meer dan de helft van de deelnemers musk keton werd aangetroffen in een concentratie boven de detectielimiet, zijn deze mogelijk afkomstig van ingevoerde producten.

Tabel 35: Musks in het bloed van de 3xG-moeders

Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (p25-p75)	p90
galaxolide	ng/l	148	100	287,50 (269,33-306,89)	284,00 (232,00-359,00)	488,0
tonalide	ng/l	146	99,32	67,84 (62,33-73,84)	64,00 (51,00-84,00)	136,0
musk xyleen	ng/l	146	30,82	14,71 (13,24-16,34)	10,00 (10,00-21,00)	44,00
musk keton	ng/l	146	56,85	20,74 (18,45-23,32)	21,00 (10,00-41,00)	55,00

N: aantal: LOD: limit of detection (detectielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel; crt: creatinine
LOD galaxolide=LOD tonalide=LOD muks xyleen=LOD musk keton=20 ng/l

C. *Musks: 3xG in vergelijking met Vlaanderen*

Er zijn geen referentiewaarden beschikbaar voor musks in het bloed van volwassen vrouwen. In de referentiebiomonitoringsstudie zijn echter wel metingen gebeurd in het bloed van 14-15 jarige jongeren (n=202). Voor galaxolide bedroeg de concentratie 715 (682-749) ng/l en voor tonalide 118 (108-749) ng/l. Beide waarden zijn aanzienlijk hoger dan de gehaltes gemeten in 3xG.
De nitromusks zijn ook gemeten bij deze jongeren maar de gehaltes lagen onder de detectielimiet.

D. *Musks: blootstellingsroutes*

Musks worden gebruikt als geurstoffen in cosmetica en dat blijkt ook uit de meervoudige regressie-analyse voor galaxolide (

Tabel 36): des te meer verzorgingsproducten een deelnemer gebruikt, des te hogere gehaltes zitten er in haar bloed. Daarnaast heeft ook roken een significant effect op deze bloed-waarden: rokers hebben hogere gehaltes. Tenslotte blijkt uit de analyse dat ook moeders met een hogere opleiding hogere concentraties galaxolide in hun bloed hebben. Mogelijk heeft dit te maken met onderliggende levensstijlfactoren zoals voedingsgewoonten. Deze trend werd ook vastgesteld in de referentiecampagne bij jongeren in het Steunpunt Milieu en Gezondheid.

Het verbruik van verzorgingsproducten heeft geen significant effect op de bloedwaarden van tonalide (Tabel 37). De hoeveelheid van deze musks in bloed wordt wel beïnvloed door het seizoen van de geboorte: bij een bevalling in de zomer of in de herfst waren de bloedgehaltes significant hoger.

De nitromusks konden maar in een beperkt aandeel van de stalen gedetecteerd worden. Verdere statistische analyses zijn bijgevolg niet relevant voor deze stoffen.

Tabel 36: Determinanten van galaxolide in bloed van de moeder in multipele regressie model

	Galaxolide in bloed (ng/l)
R^2 finaal model	**19,32**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**leeftijd moeder (jaar)** (p=0,66) *< 28 jr: 0,94* *28-31 jr: 0,95* *≥ 31 jr: 1,00* **bloedvet** (p=0,57) *<594 mg/dL: 1,09* *594-674 mg/dL: 1,07* ≥674 mg/dL*: 1,00* **opleiding moeder** (p=0,07) *secundaire opleiding: 0,86* *hoger opgeleid: 1,00* **verbruik verzorgingsproducten** (p=0,004) *laag: 0,66* *gemiddeld: 0,87* *hoog: 1,00* **roken voor de zwangerschap** (p=0,017) *nooit: 0,75* *ex-roker: 0,81* *roker: 1,00*

Tabel 37: Determinanten van tonalide in bloed van de moeder in multipele regressie model

	Tonalide in bloed (ng/l)
R^2 finaal model	**11,60**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**leeftijd moeder (jaar)** (p=0,52) *< 28 jr: 0,90* *28-31 jr: 0,91* *≥ 31 jr: 1,00* **bloedvet** (p=0,06) *<594 mg/dL: 1,06* *594-674 mg/dL: 1,24* ≥674 mg/dL*: 1,00* **seizoen geboorte** (p=0,011) *lente: 0,90* *zomer: 1,25* *herfst:1,24* *winter: 1,00*

4. Biomerkers van effect

4.1. Vitamines

Om de vitaminestatus te bepalen, werden 3 vetoplosbare vitamines gemeten in het bloed van de moeder dat enkele dagen na de bevalling werd genomen. Deze vitamines zijn vitamine A, D en E.

Vitamine A of **retinol** is een vetoplosbaar vitamine. Het kan door het lichaam aangemaakt worden vanuit **β-caroteen**, dat ook wel pro-vitamine A wordt genoemd. Vitamine A komt alleen voor in dierlijke bronnen, vooral in lever, rood vlees, zuivel, vis en eieren (dooier). Aan sommige margarines wordt vitamine A toegevoegd. β-caroteen komt enkel voor in plantaardig voedsel, voornamelijk in groenten en fruit. Het heeft een oranje kleur en komt in de hoogste concentratie voor in oranje en gele groenten zoals wortelen, paprika's, mango's, mandarijntjes,… De hoeveelheid vitamine A in voeding wordt aangegeven in retinol equivalenten (RE) waarbij 1 RE = 1 µg vitamine A = 12 µg β-caroteen. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine A voor volwassen vrouwen (19-65 jaar) is 800 µg/dag; voor mannen (19-65 jaar) en zwangere vrouwen wordt 1000 µg/dag aanbevolen.
Vitamine A is een noodzakelijke bouwstof voor alle cellen. Het is ook een belangrijke component van de staafjes in het netvlies van de ogen. Bij een tekort aan vitamine A kan nachtblindheid optreden (en volledige blindheid bij aanhoudend tekort). Verder kan vitamine A deficiëntie leiden tot een droge huid, verminderde afweer, een slecht gebit en verminderde vruchtbaarheid.
Aangezien vitamine A een vetoplosbaar vitamine is, wordt een teveel niet verwijderd via de urine, en kan het zich opstapelen in het lichaam. Teveel vitamine A kan leiden tot hoofdpijn, misselijkheid, afwijkingen van de ogen, huid en skelet. Bij zwangere vrouwen wordt een teveel aan vitamine A in verband gebracht met geboorteafwijkingen.
In vitaminesupplementen is de toegestane hoeveelheid retinol wettelijk beperkt tot maximum 1200 µg/dag. Het risico op overdosering van vitamine A door normaal gebruik van multivitamines is dus uitgesloten.

De twee voornaamste vormen van **vitamine D** in de natuur zijn 25-hydroxy-vitamine D3 (cholecalciferol) en 25-hydroxy-vitamine D2 (ergocalciferol).
In het serum van de 3xG moeders werd 25-hydroxy-vitamine D3 gemeten; dit geeft een goede maat voor de totale hoeveelheid vitamine D in het lichaam.
De voornaamste rol van vitamine D is het regelen van het calcium metabolisme in het lichaam. Bij een tekort aan vitamine D is er verminderde botopbouw. Dit kan op langere termijn leiden tot het verweken van het bot, en uiteindelijk kan er osteoporose optreden. Daarnaast speelt vitamine D een rol in het regelen van het immuunsysteem. Een voldoende hoge concentratie van vitamine D in het lichaam zou nuttig zijn voor de preventie van hart- en vaatziekten, auto-immuunziekten en kanker.
De voornaamste bron van vitamine D bij de mens is de aanmaak van 25-hydroxy-vitamine D3 in de huid onder invloed van zonlicht (UV). Daarnaast komt vitamine D voor in de voeding, voornamelijk in vette vis (haring, makreel, sardienen), levertraan en eidooiers.

Vitamine E is een vetoplosbaar vitamine en is een verzamelnaam voor verschillende tocoferolen en tocotrienolen, waarvan α-tocoferol de voornaamste is. Vitamine E is een anti-oxidant. Het speelt een rol in heel wat celprocessen, o.a. als co-factor in enzymatische processen, bij de genregulate, in de plaatjesaggregatie, in de stabiliteit van de celmembranen. Vitamine E zou een beschermende werking hebben in het voorkomen van chronische ziekten zoals hart- en vaatziekten, kankers en cataract (vertroebeling van de ooglens).
Belangrijke bronnen van vitamine E in de voeding zijn olie, noten en bladgroenten.

B. Vitamines: gemiddelde waarden in 3xG

De gemiddelde en mediane concentratie van de drie vitamines bij de 3xG moeders wordt gegeven in Tabel 38.

Tabel 38: Vitamines in bloed bij 3xG moeders

Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P75)	P90
vitamine A in serum	µg/dl	143	100	53,7 (50,8-56,7)	55,0 (45,0-67,0)	77,0
vitamine D in serum	ng/ml	145	100	20,0 (18,5-21,5)	21,9 (16,4-28,0)	31,5
vitamine E in serum	mg/l	143	92,3	10,8 (9,1-12,8)	15,2 (11,0-18,9)	22,2

N: aantal: LOD: limit of detection (detectielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel
LOD vitamine A = 1,64 µg/dl; LOD vitamine D = 1,5 ng/ml; LOD vitamine E = 1 mg/l

C. Vitamines: 3xG in vergelijking met normen

Om de vitamine status te beoordelen, worden door verschillende organisaties soms andere definities gehanteerd. Voor het klasseren van 3xG moeder werden de richtlijnen gebruikt van AML, het laboratorium dat de metingen in de 3xG studie uitvoerde.

Voor vitamine A wordt voor volwassenen een referentiewaarde van 20-80 µg/dl gegeven. Van de 143 moeders lag de meerderheid (N=128, 89,5%) binnen de normale range. Drie (2,1%) moeders hadden een waarde onder de 20 µg/dl en 12 (8,3%) hadden serumwaarde boven 80 µg/dl.

Voor vitamine D werd een deficiëntie (<5 ng/ml) vastgesteld bij één deelnemer. Ongeveer een derde van de zwangere moeders had een serum vitamine D gehalte dat onvoldoende was (5-20 ng/ml) en bij 60% van de deelnemers was er sprake van hypovitaminose D (20-40 ng/ml). Slechts 2 moeders hadden een serum waarde die volgens de richtlijnen voldoende hoog was (>40 ng/ml). Niemand had toxische waarden (zie Tabel 39). Een tekort aan vitamine D is een probleem dat wereldwijd voorkomt, en dan vooral in streken met weinig zonneschijn.

Tabel 39: Vitamine D status in vergelijking met richtlijnen

Vitamine D in serum	N (%) moeders
Deficiëntie: 0-5 ng/ml	1 (0,7%)
Onvoldoende: 5-20 ng/ml	53 (36,6%)
Hypovitaminose: 20-40 ng/ml	89 (61,4%)
Voldoende: 40-100 ng/ml	2 (1,4%)
Toxisch: >100 ng/ml	0 (0%)

De referentiewaarde voor vitamine E voor zwangere vrouwen bedraagt 4,4 tot 18,8 mg/l. Van de 143 moeders in de 3xG studie hadden 116 (81,1%) vrouwen een waarde binnen de normale range. Bij 21 (14,7%) moeders werd een lagere waarde opgetekend; bij 6 (4,2%) moeders lag de serumwaarde hoger dan de referentierange.

De aanbevelingen van de overheid voor de inname van **foliumzuur** is als volgt:

- starten met supplementen foliumzuur vanaf 4 weken vóór de conceptie;
- inname van supplementen foliumzuur gedurende het eerste trimester van de zwangerschap.

Op basis van de vragenlijsten bleek dat 60% van de moeders in de 3xG cohorte startte met supplementen foliumzuur vóór de zwangerschap, en 80% van de moeders extra foliumzuur nam tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap.

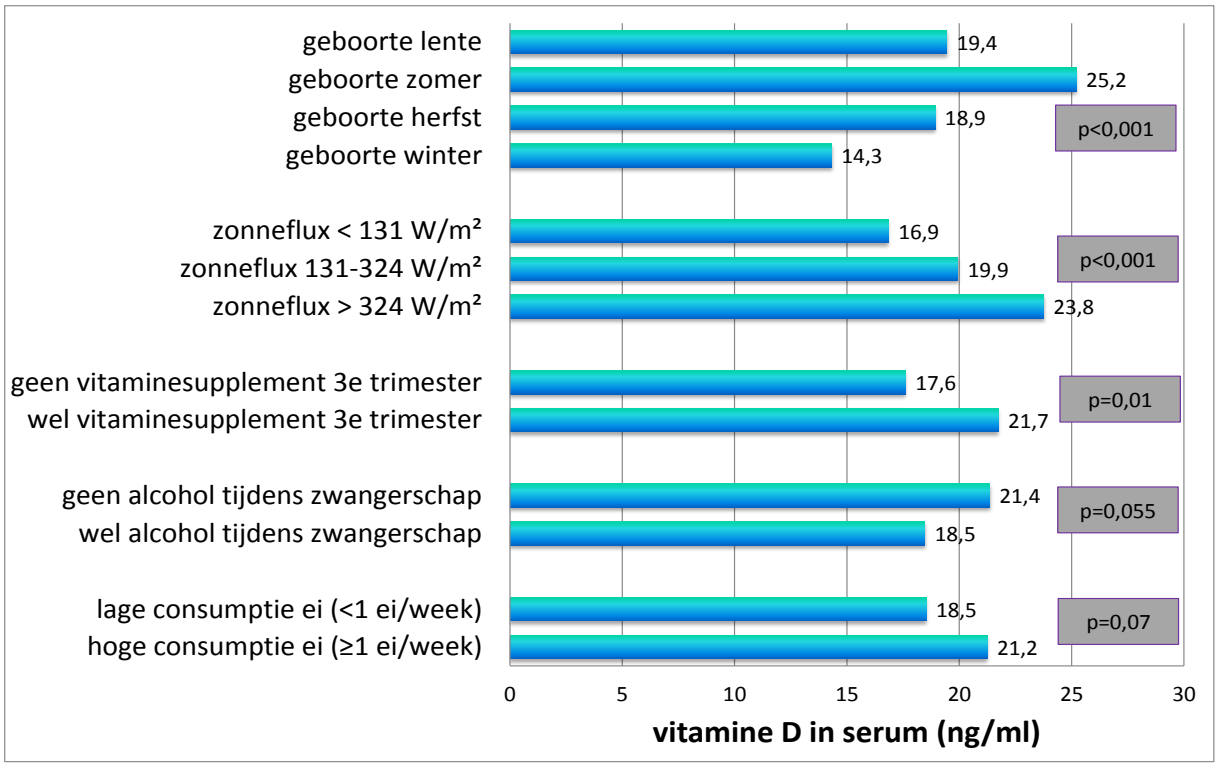
Deze cijfers zijn vrij goed vergelijkbaar met de resultaten van de JOnG! studie, waarbij een gehoortecohorte werd gerekruteerd over heel Vlaanderen in de periode van 1 mei 2008 tot 30 april 2009 (*Hoppenbrouwers K et al., 2010*). Via vragenlijsten werd de gezondheid van moeder en baby geïnventariseerd. Van de 2106 moeders die de vragen over foliumzuur beantwoordden waren er 43,3% die gestart waren met de inname van foliumzuur vóór de zwangerschap en 86,4% die foliumzuur supplementen gebruikten tijdens het 1^{e} trimester van de zwangerschap. Het gebruik van foliumzuur was hoger bij hoog opgeleide moeders, bij moeders met een betalende job, bij moeders van Belgische afkomst en bij moeders die zwanger waren van hun eerste kindje. Het correct gebruik van foliumzuur was zeer laag bij ongeplande zwangerschappen.

D. Vitamines: determinanten van blootstelling

Het vitamine D gehalte in het serum werd sterk beïnvloed door het seizoen waarin de bloedafname gebeurde (Figuur 22). In de zomer lagen de serum waarden duidelijk hoger; moeders die bevallen in de winter hadden lagere serum waarden. Dit was vooral toe te schrijven aan het aantal uren zon. Het vitamine D gehalte varieerde significant met de zonneflux in de periode van de bevalling (Figuur 22). Dit ligt in de lijn van de verwachtingen aangezien vitamine D in de huid aangemaakt kan worden onder invloed van UV stralen. Moeders die vitaminesupplementen namen tijdens de zwangerschap hadden gemiddeld hogere vitamine D waarden in vergelijking met moeders die geen extra vitamines innamen (Figuur 22). De verschillen tussen gebruikers en niet-gebruikers waren het sterkst tijdens het 3^{e} trimester (21,7 *vs.* 17,6 ng/ml; p=0,01); de trend was zwakker in het 2^{e} trimester (21,3 *vs.* 18,1 ng/ml; p=0,04) en niet verschillend in het 1^{e} trimester (20,4 *vs.* 19,5 ng/ml; p=0,57). Het voedingspatroon had invloed op het vitamine D gehalte in het serum, maar de verschillen tussen 'hoge' en 'lage' gebruikers waren niet significant. Mogelijk is dit te wijten aan een 'power' probleem, en wordt deze trend duidelijker indien er meer deelnemers in de studie zullen zijn. Typische bronnen van vitamine D zoals zuivel (p=0,10) en ei (p=0,07) waren zwak gerelateerd met het serum vitamine D gehalte. Alcoholgebruikers hadden lagere vitamine D waarden (Figuur 22). Mogelijk is dit te wijten aan cross-correlatie met andere levensstijlfactoren.

In multiple regressie modellen, bleven enkel seizoen en vitaminegebruik in het 3^{e} trimester van de zwangerschap behouden als significante determinanten voor serum vitamine D (Tabel 40).

Voor vitamine A en E werden weinig significante determinanten geïdentificeerd. Er was geen relatie tussen de voedingsinname (bijv. van vis, vlees, lever, zuivel, ei) en het serum gehalte van vitamine A of E. Ook het gebruik van vitaminesupplementen tijdens de zwangerschap was niet geassocieerd met de serum niveaus. Enkel het seizoen van staalafname was een significante determinant van serum vitamine E: waarden waren significant hoger in de lente (13,9 mg/l) en de herfst (13,3 mg/l) in vergelijking met zomer (7,8 mg/l) en winter (10,0 mg/l). De reden voor deze seizoenverschillen is niet duidelijk. Ook in muliple regressie (Tabel 40) was seizoen de enige significante determinant voor vitamine E.



Zonneflux = gemiddelde zonneflux, van 7 tot 20 uur, gedurende 7 dagen, voorafgaand aan bevalling

Figuur 22: Determinanten van vitamine D in serum

Tabel 40: Determinanten van vitamines in bloed van de moeder in multiple regressiemodel

	Vitamine A (µg/dl)	Vitamine D (ng/ml)	Vitamine E (mg/l)
R^2 finaal model	**3,39**	**26,73**	**7,20**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**leeftijd van moeder** (p=0,12) *≤ 28 jaar: 0,98* *28-31 jaar: 0,88* *≥ 31 jaar: 1,00* **vitaminepreparaat in 3e trimester van zwangerschap** (p=0,72) *neen: 0,98* *ja: 1,00*	**leeftijd van moeder** (p=0,28) *≤ 28 jaar: 1,00* *28-31 jaar: 0,88* *≥ 31 jaar: 1,00* **vitaminepreparaat in 3e trimester van zwangerschap** (p=0,01) *neen: 0,83* *ja: 1,00* **seizoen** (p<0,001) *lente: 1,36* *zomer: 1,70* *herfst: 1,29* *winter: 1,00* **alcohol tijdens zwangerschap** (p=0,03) *neen: 1,16* *ja: 1,00*	**leeftijd van moeder** (p=0,61) *≤ 28 jaar: 1,23* *28-31 jaar: 1,08* *≥ 31 jaar: 1,00* **vitaminepreparaat in 3e trimester van zwangerschap** (p=0,44) *neen: 0,87* *ja: 1,00* **seizoen** (p=0,03) *lente: 1,43* *zomer: 0,77* *herfst: 1,40* *winter: 1,00*

4.2. Apolipoproteïnen

GROEP: apolipoproteïnen

apolipoproteïne A1
apolipoproteïne B

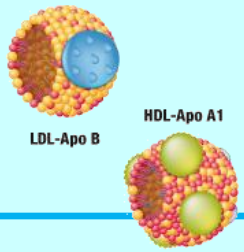
Wat zijn apolipoproteïnen?

Apolipoproteïnen zijn eiwitten die kunnen binden aan vetten en op die manier lipoproteïnen vormen. Ze helpen op die manier om vetten zoals cholesterol en triglyceriden wateroplosbaar te maken zodat ze via het bloed en de lymfeklieren getransporteerd kunnen worden doorheen het lichaam. Er bestaan verschillende types van apolipoproteïnen die elk hun eigen functie hebben.

Apolipoproteïne A1

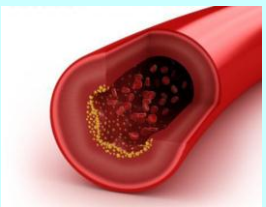
Apolipoproteïne A1 (apo A1) is de eiwitcomponent die voornamelijk aan HDL cholesterol gebonden is. HDL (high density lipoprotein) zorgt voor het vervoer van het 'goede' cholesterol. Het zorgt er voor dat teveel aan cholesterol in de cellen wordt teruggevoerd naar de lever. In de lever kan cholesterol vervolgens worden hergebruikt of via de gal uit lichaam worden verwijderd. HDL heeft dus een beschermende functie tegen hart- en vaatziekten omdat het helpt voorkomen dat cholesterol zich in de vaatwand neerzet en zorgt voor aderverkalking of atherosclerose.

De hoeveelheid apo A1 neemt toe als de hoeveelheid HDL in het bloed stijgt, en neemt af als de hoeveelheid HDL in het bloed daalt. Een verhoogd apo A1 is meestal geen probleem. Bij een laag apo A1 is er vaak ook een verlaagde HDL cholesterol. Dit betekent dat de afvoer van cholesterol uit het lichaam minder goed verloopt.



Norm apo A1: 101-223 mg/dl.

Apolipoproteïne B



LDL (low density lipoprotein) is een ander type van lipoproteïne. Het bestaat uit verschillende vetten en slechts uit één eiwitcomponent, namelijk apolipoproteïne B. LDL cholesterol wordt het 'slechte' cholesterol genoemd omdat het uit meer cholesterol bestaat, en het cholesterol transporteert van de lever naar de cellen. Het teveel aan cholesterol wordt afgezet in de cellen van de vaatwand. Daardoor kan er een vernauwing van de aders ontstaan en op termijn kan dit leiden tot atherosclerose en hart- en vaatziekten.

Naast LDL maakt apolipoproteïne ook deel uit van andere soorten lipoproteïnen, nl. IDL (intermediate density lipoprotein) en VLDL (very low density lipoproteïn).

Norm apo B: 53-182 mg/dL

Waarom apolipoproteïnen meten?

De serumwaarden van apolipoproteïne B en A1 blijken een voorspellende waarde te hebben in het risico op hart- en vaatziekten. Apo A1 is het belangrijkste bestanddeel van HDL en dus een maat voor het 'goede' cholesterol; apo B is aanwezig in LDL en dus een maat voor het 'slechte' cholesterol. De waarde van apolipoproteïne is gemakkelijk en direct (zonder berekening zoals bij cholesterol) te bepalen en is niet afhankelijk van voorafgaande periode van vasten, wat wel het geval is bij de meting van cholesterolwaarden. Omdat de meting nog relatief nieuw is, zijn er nog geen internationaal erkende afkapwaarden die het risico op hart- en vaatziekten aangeven.

B. *Apolipoproteïnen: gemiddelde waarden in 3xG*

De gemiddelde en mediane concentratie van apolipoproteïne A en B en de ratio B/A wordt gegeven in Tabel 41.

Tabel 41: Apolipoproteïnen in bloed bij 3xG moeders

Biomerker	eenheid	N	% >LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P75)	P90
apolipoproteïne A1 in bloed	mg/dl	145	100	192 (187-197)	193 (171-217)	230
apolipoproteïne B in bloed	mg/dl	145	100	112 (108-117)	117 (94-133)	152
ratio apoB/apoA	ratio	145	-	0,59 (0,56-0,61)	0,56 (0,50-0,72)	0,86

N: aantal: LOD: limit of detection (detectielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel
LOD apolipoproteïne A = 3 mg/dl; LOD apolipoproteïne B = 3 mg/dl

C. *Apolipoproteïnen: 3xG in vergelijking met normen*

De moeders van de 3xG studie werden vergeleken met de referentieranges die gegeven worden door AML, het laboratorium dat de metingen uitvoerde. Volgende normen werden gehanteerd:

- **Norm apo A1**: 101 - 223 mg/dl
- **Norm apo B**: 53 - 182 mg/dl
- **Norm ratio apo B / apo A1**: 0,40 – 1,20

De verdeling van de 3xG moeders in vergelijking met de referentieranges wordt gegeven in Tabel 42.

Tabel 42: Apolipoproteïnen in vergelijking met referentieranges

		Aantal moeders (%)
Apolipoproteïne A1	< range (101 mg/dl)	N = 0 (0%)
	refentierange: 101-223 mg/dl	N = 119 (82,1%)
	> range (223 mg/dl)	N = 26 (17,9%)
Apolipoproteïne B	< range (53 mg/dl)	N = 1 (0,7%)
	refentierange: 53-182 mg/dl	N = 142 (97,9%)
	> range (182 mg/dl)	N = 2 (1,4%)
Ratio apo B / apo A1	< range (0,40)	N = 8 (5,5%)
	refentierange: 0,40-1,20	N = 137 (94,5%)
	> range (1,20)	N = 1 (0,7%)

De referentieranges die momenteel gehanteerd worden zijn die van de algemene volwassen bevolking. Aangezien de 3xG studiegroep een relatief jonge groep van vrouwen is, ligt het in de lijn van de verwachtingen dat er weinig deelnemers buiten de referentierange liggen.

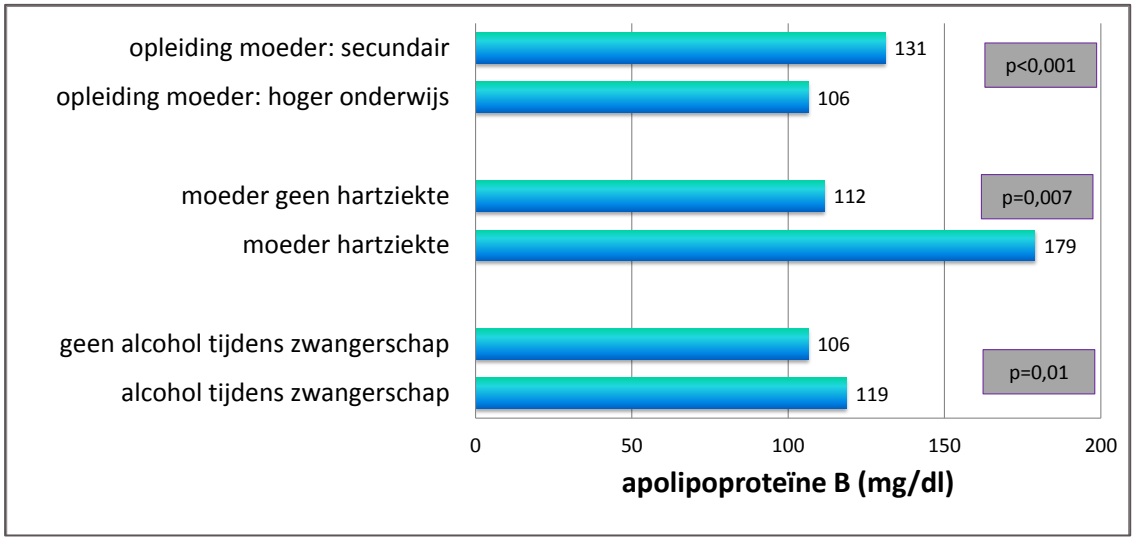
Momenteel zijn er nog geen richtlijnen beschikbaar die aanduiden vanaf welke waarde er een verhoogd cardiovasculair risico is. Naarmate apolipoproteïnen meer gebruikt worden, zullen er prospectieve studies beschikbaar komen, dit wil zeggen, men kan het apolipoproteïne gehalte op jonge leeftijd in verband brengen met het ontwikkelen van hart- en vaatziekten op latere leeftijd. Op die manier kan men de predictieve waarde van deze merkers bestuderen. Dergelijke studie zullen in de volgende jaren beschikbaar komen.

Algemeen kan gesteld worden dat apolipoproteïne B dat de vetten in de celwand afzet best zo laag mogelijk is. De interpretatie van apolipoproteïne A1 moet vooral gebeuren in relatie tot apolipoproteïne B, en daarom is het vooral belangrijk om de ratio apo B / apo A1 te bekijken: in optimale omstandigheden worden de vetten die afgezet worden in de wand van de bloedvaten door

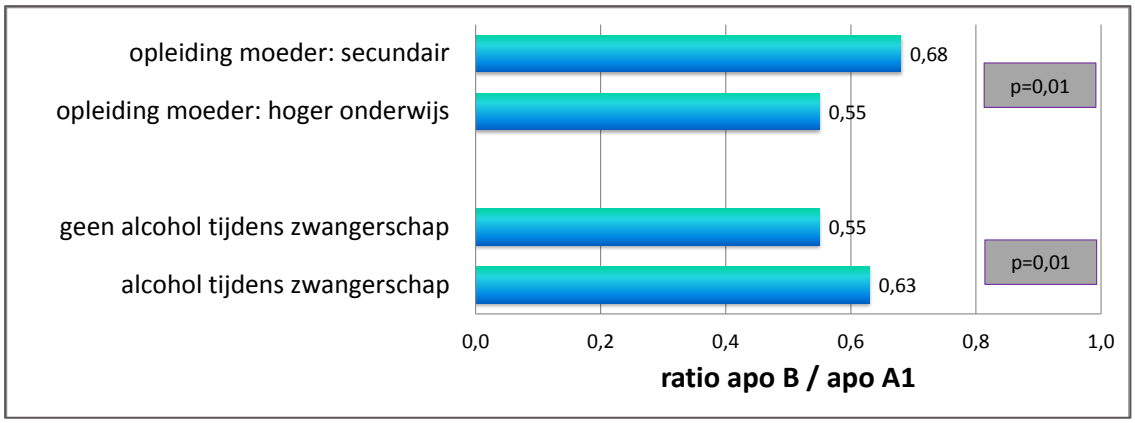
apolipoproteïne B ook weer opgeruimd door apolipoproteïne A1. De ratio apo B / apo A1 is dus best zo laag mogelijk.

D. Apolipoproteïnen: determinanten van blootstelling

De mutipele modellen die de factoren identificeren die de apolipoproteïnen mee bepalen worden weergegeven in Tabel 43**Error! Reference source not found.**.
Leeftijd en roken waren niet geassocieerd met de apolipoproteïneconcentratie, niet met apo A1 of met apo B of met de ratio B/A1 (Tabel 43).
Voor apo B, waar hogere waarden duiden op een groter cardiovasculair risico, werden hogere waarden gemeten bij moeders die zelf vermelden in de vragenlijsten dat ze een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten hadden. Moeders met een lager opleidingsniveau hadden hogere waarden dan hoger opgeleide moeders (Tabel 43). Dit is mogelijk toe te schrijven aan een verschil in levensstijlfactoren, hoewel er op basis van de vragenlijsten geen voedingsgewoonten (bijv. het eten van vis, vlees, eieren) of andere factoren (bijv. roken) geïdentificeerd konden worden die deze verschillen verklaren.
Een lage apo B / A1 ratio duidt op een lager cardiovasculair risico; de ratio is dus best zo laag mogelijk. De factoren die significant geassocieerd waren met een lagere ratio waren een hoger opleidingsniveau, en een lagere alcoholconsumptie (Tabel 43).
De afzonderlijke effecten van deze invloedsfactoren worden weergegeven in Figuur 23 voor apolipoproteïne B en Figuur 24 voor de ratio apo B / apo A1.
Opleidingsniveau en alcohol vertoonden dezelfde trend. Het effect van hart- en vaatziekten in de univiate analyses was vrij uitgesproken, maar voorzichtigheid is geboden om slechts twee moeders in met een hartziekte in de studie voorkwamen.



Figuur 23: Determinanten van apolipoproteïne B in serum bij de moeders



Figuur 24: Determinanten van de ratio apo B / apo A1

Tabel 43: Determinanten van apolipoproteïnen in bloed van de moeder in multiple regressiemodel

	Apolipoproteïne A (mg/dl)	Apolipoproteïne B (mg/dl)	Ratio apo B /apo A
R^2 finaal model	**3,86**	**17,06**	**16,35**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**leeftijd van moeder** (p=0,15) *≤ 28 jaar: 1,04* *28-31 jaar: 0,97* *≥ 31 jaar: 1,00* **roken tijdens zwangerschap** (p=0,28) *neen: 0,96* *ja: 1,00*	**leeftijd van moeder** (p=0,19) *≤ 28 jaar: 0,92* *28-31 jaar: 0,93* *≥ 31 jaar: 1,00* **roken tijdens zwangerschap** (p=0,67) *neen: 0,97* *ja: 1,00* **opleidingsniveau van moeder** (p<0,001) *secundair: 1,22* *hoger onderwijs: 1,00* **hart- en vaatziekte bij moeder** (p=0,04) *neen: 0,70* *ja: 1,00*	**leeftijd van moeder** (p=0,37) *≤ 28 jaar: 0,93* *28-31 jaar: 0,98* *≥ 31 jaar: 1,00* **roken tijdens zwangerschap** (p=0,29) *neen: 1,08* *ja: 1,00* **opleidingsniveau van moeder** (p<0,001) *secundair: 1,24* *hoger onderwijs: 1,00* **alcohol tijdens zwangerschap** (p=0,01) *neen: 0,89* *ja: 1,00*

4.3. Merkers van DNA schade

GROEP: DNA-schade

Komeettest
8-hydroxy-deoxy guanosine in urine

Wat is DNA-schade?

DNA is een complexe eiwit-molecule die erfelijke informatie bevat. Dit DNA zit in de kern van de cel, opgerold als een helix tot een chromosoom. Elke menselijke cel bevat 23 chromosoom-paren.

DNA-schade bestaat vooral uit tijdelijke, herstelbare fouten. De meeste, bijna alle, schade wordt correct hersteld en resulteert dus niet in een gezondheidsrisico. In sommige gevallen echter, werkt het herstelmechanisme in de cel niet nauwkeurigheid en treedt er blijvende schade op. Dergelijke blijvende schade aan het DNA kan verschillende gevolgen hebben, waaronder aangeboren afwijkingen, erfelijke aandoeningen, versnelde veroudering of kanker.

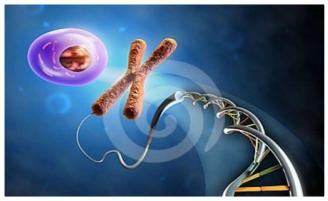
De kans is heel groot dat het DNA volledig hersteld wordt. Daarom mogen de resultaten van de komeettest **niet voor deelnemers individueel** geïnterpreteerd worden. Echter, als voor de **hele groep** een verhoogd niveau van DNA-schade wordt vastgesteld, is dit vermoedelijk geen toeval meer. Dan spreken we wel van een toegenomen gezondheidsrisico.

Het is dus belangrijk om te weten welke milieu-invloeden het DNA van onze cellen kunnen aantasten.

Hoe meten we DNA-schade in bloed?

Bloedcellen circuleren doorheen het hele lichaam. Bijgevolg komen ze in contact met alle schadelijke stoffen waarmee het lichaam in aanraking komt. DNA schade in bloedcellen is daarom geschikt als 'biomerker' om blootstelling aan zogenaamde *'genotoxische'* (toxisch voor het erfelijk materiaal) stoffen aan te tonen.

De bloedcellen worden onderzocht door de **komeettest**. Deze test pikt schade op die niet noodzakelijk blijvend is. Daarom zal het aantonen van DNA schade via deze methode alleen een mogelijk risico aantonen.

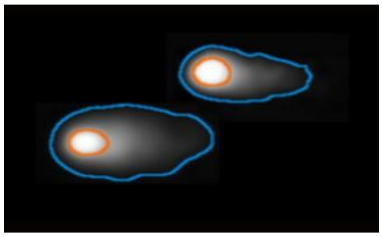


In de komeettest brengen we DNA uit witte bloedcellen in een elektrische spanningsveld. DNA is elektrisch geladen waardoor het in dit spanningsveld gaat bewegen. Beschadigd DNA bestaat uit losse fragmenten of uiteinden. Deze losse stukje zullen bijgevolg sneller migreren dan de rest van de logge DNA-molecule. Het DNA vormt zo een 'komeet'. Veel korte en dus beschadigde DNA fragmenten vormen immers een 'komeet-staart'. Bij niet beschadigd DNA zijn er nauwelijks losse fragmenten of uiteinden en is de 'komeet-staart' afwezig of zeer klein.

De grootte van de 'komeet-staart' is bijgevolg een maat voor DNA-schade: % DNA in de 'komeetstaart'. De 'komeetstaart' kan gedetecteerd en gekwantificeerd worden met behulp van de microscoop.

Hoe meten we DNA-schade in urine?

De DNA-schade die we in urine meten wordt veroorzaakt door oxidatieve stress. Vrije zuurstof-radicalen kunnen verschillende moleculen in de cel beschadigen en dus ook het DNA. Zogenaamde anti-oxidanten beschermen de cel tegen deze vorm van beschadiging. Wanneer het DNA dan hersteld wordt, wordt een nieuwe molecule gevormd: **8-hydroxy-deoxy guanosine** (8-oxo-dG). Deze stof wordt vervolgens via de urine uit het lichaam verwijderd. Daarom is 8-oxo-dG een biomerker in urine voor DNA-schade door oxidatieve stress.



Verhoogde waarden voor 8-oxo-dG wijzen erop dat het DNA in verhoogde mate hersteld is. Vermoedelijk is de cel dus blootgesteld geweest aan oxidatieve stress.

B. *Merkers van DNA schade: gemiddelde waarden in 3xG*

Tabel 44 beschrijft de gemiddelde en mediane DNA-schade bij de 3xG-deelnemers op basis van de resultaten van 8-oxodG en de komeettest. De concentratie 8-oxodG werd gemeten in de urine van 148 deelnemers terwijl de komeettest op het navelstrengbloed van 109 baby's werd uitgevoerd.

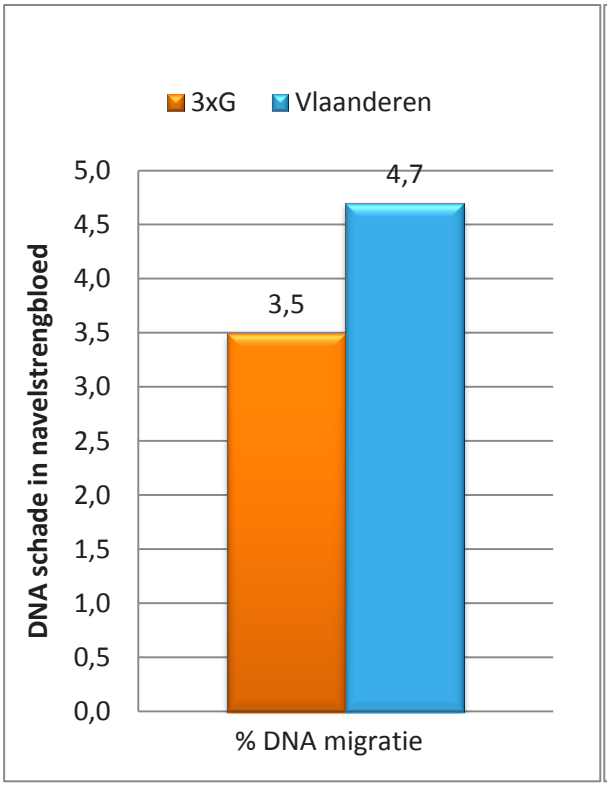
Tabel 44: Merkers voor DNA schade: urinair 8-hydroxy-deoxyguanosine bij 3xG moeders en komeettest in navelstrengbloed

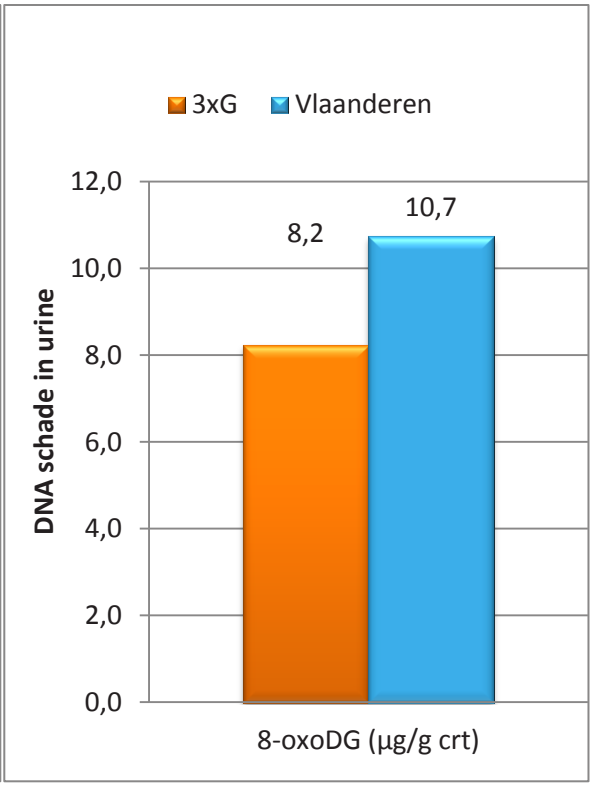
Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (p25-p75)	p90
8-oxodG	µg/l	148	100	6,67 (5,98-7,44)	6,59 (4,49-10,82)	14,24
8-oxodG	µg/g crt	148	100	8,24 (7,75-8,75)	8,48 (6,86-10,47)	12,51
komeettest	% schade	109	100	3,48 (3,16-3,84)	3,80 (2,70-4,90)	6,00

N: aantal: LOD: limit of detection (detectielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25e percentiel; P75: 75e percentiel; P90: 90e percentiel
LOD 8-hydroxy-deoxyguanosine = 0,5 µg/l; LOD komeettest: /

C. *Merkers van DNA schade: 3xG in vergelijking met Vlaanderen*

De DNA-schade in urine en navelstrengbloed bij de 3xG-deelnemers werd vergeleken met Vlaamse gehalten. Figuur 25 toont aan dat er minder DNA-schade is bij de 3xG-deelnemers dan bij de Vlaamse volwassenen, en zowel voor de analyse met 8-oxodG als met de komeettest.
De komeettest in 3xG werd echter uitgevoerd op navelstrengbloed en bijgevolg verschilt de procedure van deze gebruikt in de Vlaamse biomonitoringsstudies waar perifeer bloed van volwassenen (n=49) onderzocht werd. Bovendien is het aantal in de Vlaamse onderzoeksgroep zeer klein (49 Vlaamse volwassenen en 23 vrouwen). Omwille van die redenen is de vergelijking louter indicatief, en niet gebaseerd op statistische analyse. In de toekomstige biomonitoringscampagne van het Steunpunt Milieu en Gezondheid zullen betere referentiewaarden beschikbaar zijn, zowel voor de komeettest als voor 8-oxodG.





Figuur 25: Vergelijking van DNA-schade in navelstrengbloed (links) en urine (rechts) bij de 3xG-deelnemers met Vlaamse niveaus

D. Merkers van DNA schade: determinanten van blootstelling

Meervoudige regressieanalyse (Tabel 45) voor de biomerkers voor DNA-schade toont aan dat de weersomstandigheden beide metingen beïnvloeden. De gemiddelde temperatuur in de week voor de geboorte heeft een significant effect: gemiddelde temperaturen veroorzaken het minste schade, terwijl de laagste temperatuur de meeste schade induceert. Een vergelijkbaar fenomeen kan worden vastgesteld voor de 8-oxodG metingen: moeders die in de lente onderzocht werden, hebben de laagste waarden. De densiteit van de urine beïnvloedt het gehalte 8-oxodG eveneens. Daarnaast heeft roken ook een (rand-)significant effect op de oxidatieve DNA-schade: rokers hebben bijna 20% meer schade dan niet-rokers. Roken tijdens de zwangerschap heeft geen meetbaar significant effect op DNA-schade in navelstrengbloed. Leeftijd van de moeder heeft eveneens geen invloed.

Tabel 45: Determinanten van 8-hydroxydeoxyguanosine in de urine van de moeder en DNA-migratie in de komeettest in navelstrengbloed in multipele regressie modellen

	8-hydroxy-degoxyuanosine (µg/l)	**Komeettest (% DNA-migratie)**
R^2 finaal model	**64,75**	**9,13**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**urinair creatinine** (p<0,001) *<65 mg/dl: 0,26* *65-100 mg/dl: 0,54* *≥100 mg/dl: 1,00* **leeftijd van moeder** (p=0,78) *< 28 jaar: 0,96* *28-31 jaar: 0,94* *≥ 31 jaar: 1,00* **roken tijdens zwangerschap** (p=0,06) *neen: 0,82* *ja: 1,00* **seizoen** (p=0,01) *lente: 0,73* *zomer: 0,87* *herfst: 0,94* *winter: 1,00*	**leeftijd van moeder** (p=0,20) *< 28 jaar: 1,12* *28-31 jaar: 0,92* *≥ 31 jaar: 1,00* **roken tijdens zwangerschap** (p=0,82) *neen: 1,04* *ja: 1,00* **gemiddelde temperatuur week voor geboorte** (p=0,02) *< 7,6 °C: 1,27* *7,6-16,3 °C: 0,91* *>16,3°C: 1,00*

4.4. Geboorteparameters

A. Achtergrondinformatie geboorteparameters

Om de gezondheid van de bevolking op te volgen en de relatie met milieuvervuilende factoren te bestuderen zijn geboorteparameters gevoelige indicatoren.

De duur van de zwangerschap en het gewicht, de lengte en de hoofdomtrek van de baby bij de geboorte zijn gevoelige parameters die negatief beïnvloed kunnen worden door milieudruk tijdens de zwangerschap. In een groot Europees onderzoek werd bijvoorbeeld recent aangetoond dat blootstelling aan fijn stof kan leiden tot een lager geboortegewicht (*Dadvand et al., 2013*). Deze parameters zijn op hun beurt weer belangrijke indicatoren voor de gezondheid later in het leven. Baby's die te vroeg geboren worden zullen meer kans hebben op gezondheidsproblemen. Baby's met een te laag geboortegewicht zullen in de eerste maanden van hun leven vaak een 'catch-up' groei doen, en daardoor op volwassen leeftijd meer kans hebben om zwaarlijvig te worden en chronische ziekten te ontwikkelen (*Barker et al., 1989*).

Geboorteparameters kunnen bestudeerd worden door de gemiddelde waarde in een populatie te bekijken, maar er kan ook worden nagegaan hoeveel abnormale waarden er voorkomen in een groep.
In de 3xG studie wordt het geboortegewicht vergeleken met de standaard curve van de Vlaamse bevolking. Op basis van de zwangerschapduur (aantal weken zwangerschap) en op basis van geslacht (jongen/meisje), wordt nagegaan wat het te verwachten geboortegewicht is van de baby. Indien het geboortegewicht van de baby kleiner is dan de 10^{e} percentiel van de groeicurve, d.w.z. indien de baby zich bevindt bij de 10% lichtste baby's, wordt er gesproken van 'small for gestational age' (SGA). Dit wil dus zeggen dat dat de baby een geboortegewicht heeft dat lager is dan verwacht. Analoog, indien de baby een geboortegewicht heeft dat groter is dan de 90^{e} percentiel van de groeicurve wil dit zeggen dat hij/zij zwaarder is dan verwacht. Men spreekt dan van 'large for gestational age' (LGA). Een normale zwangerschapsduur bedraagt 40 weken. Op die leeftijd is de baby volledig ontwikkeld, en is er bijgevolg het minste kans op complicaties. Bij een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken (dus een baby die meer dan 3 weken te vroeg wordt geboren) spreekt men in medische termen van een vroeggeboorte of een premature baby. Deze definitie wordt ook gebruikt als parameter in de 3xG studie.

B. Geboorteparameters: gemiddelde waarden in 3xG

De gemiddelde waarden van de geboorteparameters van de 3xG baby's (geboortegewicht, -lengte, hoofdomtrek, zwangerschapsduur) worden gegeven in Tabel 46.

Tabel 46: Geboorteparameters bij 3xG baby's

Biomerker	eenheid	N	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P75)	P90
geboortegewicht	gram	150	3432 (3359-3506)	3445 (3180-3730)	4055
geboortelengte	cm	149	50,48 (50,16-50,79)	51 (49-52)	53
hoofdomtrek	cm	147	34,47 (34,23-34,70)	34,5 (33,5-35,5)	36,0
zwangerschapsduur	weken	150	39,42 (39,21-39,63)	40 (39-40)	41

N: aantal: 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25^{e} percentiel; P75: 75^{e} percentiel; P90: 90^{e} percentiel

Daarnaast werd berekend hoeveel van de 150 baby's in de studie te klein (small for gestational age, SGA) of te groot (large for gestational age, LGA) waren in vergelijking met de standaard groeicurve Op basis van de definitie verwacht men in een studiegroep dat dit telkens 10% zal zijn. In de 3xG waren er 7,3% baby's met een laag geboortegewicht en 8,0% baby's met een hoog geboortegewicht (Tabel 47).

Het percentage baby's met vroeggeboorte (<37 weken) bedroeg 2,7%.

Tabel 47: Geboorteparameters bij 3xG baby's – binaire parameters

Biomerker	N	% baby's
small for gestational age (SGA)	150	7,3%
large for gestational age (LGA)	150	8,0%
vroeggeboorte (<37 weken zwangerschap)	150	2,7%

C. Geboorteparameters: 3xG in vergelijking met Vlaanderen

In Tabel 48 worden de geboorteparameters van de 150 baby's in de 3xG studie vergeleken met de waarden uit de Vlaamse Humane Biomonitoringsstudie (FLEHS). De overeenkomsten zijn zeer groot. Het Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie (SPE) rapporteert jaarlijks statistieken over alle geboorten in Vlaanderen. In het laatst beschikbare jaarrapport uit 2011[4] worden de gegevens gerapporteerd van 69.605 geboorten. Op basis van de SPE cijfers worden 7,1% van de baby's geboren voor 37 weken zwangerschap (vroeggeboorte). Dit betekent dat er zowel in 3xG als in FLEHS een selectie is van deelnemers: baby's die prematuur geboren worden zullen minder snel deelnemen aan bevolkingsstudies. Voorzichtigheid is dus geboden bij de conclusies over vroeggeboorte.

Tabel 48: Geboorteparameters in 3xG in vergelijking met FLEHS

	3xG (N=150)		FLEHS (N=255)	
	mediaan	GM	mediaan	GM
geboortegewicht (gram)	3445	3432	3530	3458
geboortelengte (cm)	51	50,5	51	50,7
hoofdomtrek (cm)	34,5	34,5	34,5	34,5
zwangerschapsduur (weken)	40	39,4	40	39,3
	% baby's		% baby's	
SGA	7,3%		6,1%	
LGA	8,0%		_	
vroeggeboorte	2,7%		3,2%	

N: aantal; GM: geometrisch gemiddelde; SGA: small for gestational age; LGA: large for gestational age

D. Geboorteparameters: determinanten van blootstelling

In Tabel 49 worden de significante determinanten van geboortegewicht, -lengte en hoofdomtrek weergegeven.

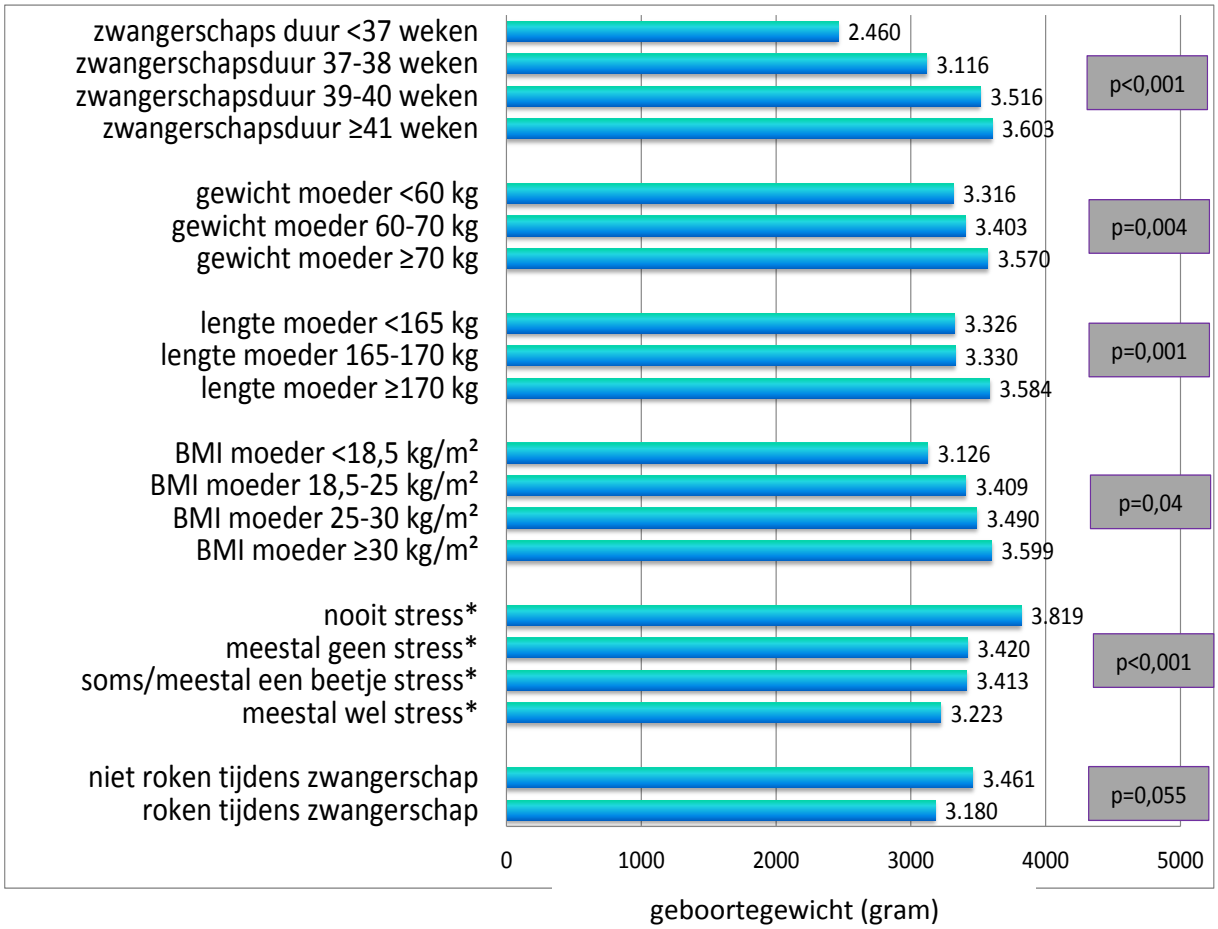
De duur van de zwangerschap bepaalde in grote mate deze 3 parameters. De waarden lagen ook systematisch hoger bij jongens dan bij meisjes. Deze bevindingen liggen in de lijn van de verwachtingen.

De leeftijd van de moeder is waarschijnlijk geen belangrijke factor in de geboorteparameters. Voor gewicht en hoofdomtrek was er geen significante relatie; voor geboortelengte was er een significante relatie, maar niet lineair, dus vermoedelijk te wijten aan toeval of aan cross-correlatie met andere factoren.

De invloed van lengte, gewicht en BMI van de mama is complex aangezien deze factoren sterk met elkaar zijn gecorreleerd. Deze drie antropometrische factoren van de moeder waren, onafhankelijk van elkaar, allen significant gecorreleerd met het gewicht van de baby (Figuur 26), met telkens zwaardere baby's voor een hoger gewicht, een grotere lengte of een hogere BMI van de moeder. In het multiple model was geen van de drie nog significant. Er was een trend (p=0,14) voor een positieve associatie tussen BMI van de moeder vóór de zwangerschap en het geboortegewicht van

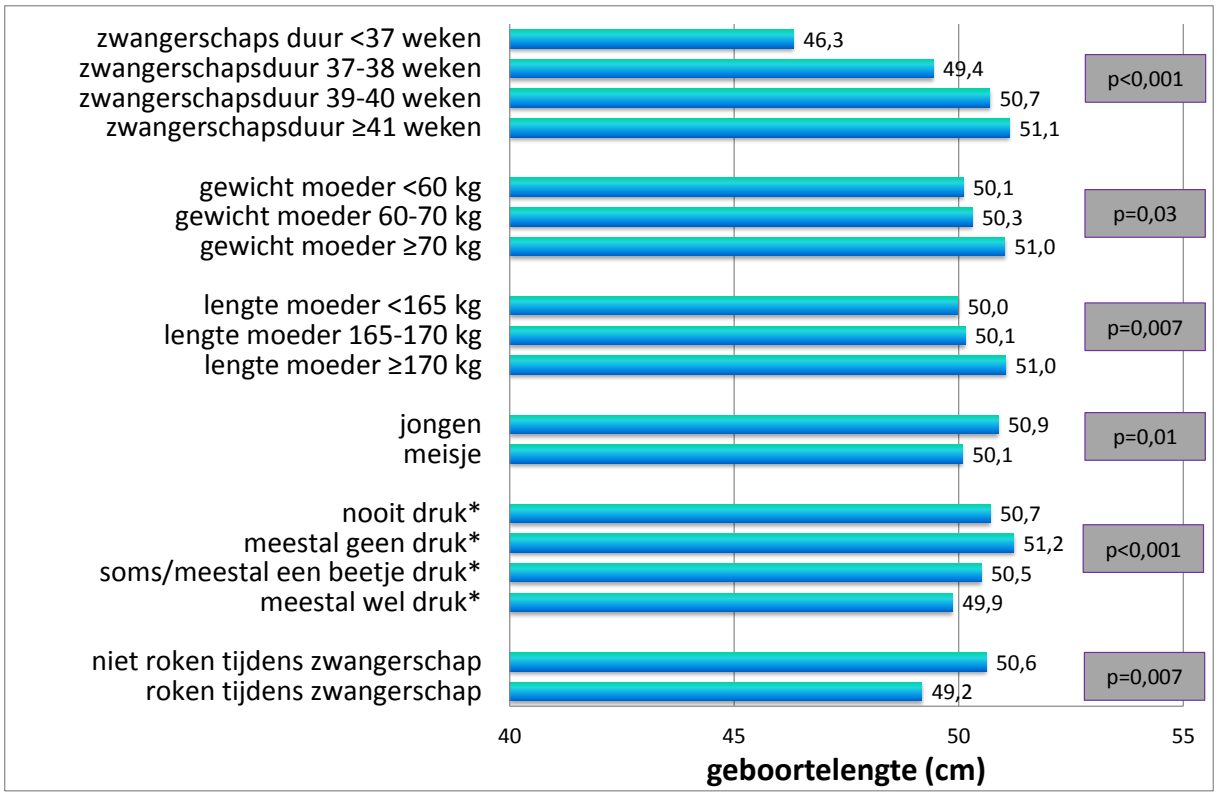
[4] http://www.zorg-en-gezondheid.be/uploadedFiles/NLsite_v2/Cijfers/Cijfers_over_geboorte_en_bevalling/SPE_jaarrapport%202011.pdf

de baby. In univariate analyses (Figuur 27) waren lengte en gewicht positief geassocieerd met de geboortelengte van de baby. In de multivariate analyse bleken deze factoren niet significant. Ook de lengte van de biologische vader was geen determinerende factoren, maar mogelijk zit er meer ruis op deze meting omdat de vragenlijst werd ingevuld door de moeder. In de univariate modellen van hoofdomtrek van de baby was enkel lengte van de moeder een significante determinant, en deze variabele bleef ook behouden in de multiple modellen.
Op basis van de literatuur (*Murphy et al., 2013*) verwachten we dat roken tijdens de zwangerschap een negatief effect zal hebben op de groei van de foetus. Voor geboortegewicht en hoofdomtrek was er trend voor lagere waarden bij rokende moeders; voor lengte was het effect significant.
Stress en druk ('het druk hebben') tijdens de zwangerschap bleken in de multivariate analyses belangrijke factoren te zijn die de geboorteparameters negatief beïnvloeden. Vooral de invloed van stress tijdens de 2e helft van de zwangerschap op geboortegewicht was zeer significant (p<0,001). Dit is ook in overeenstemming met de literatuur (Littleton et al. 2010).
Moeders die alcohol gebruikten tijdens de zwangerschap hadden significant zwaardere baby's.



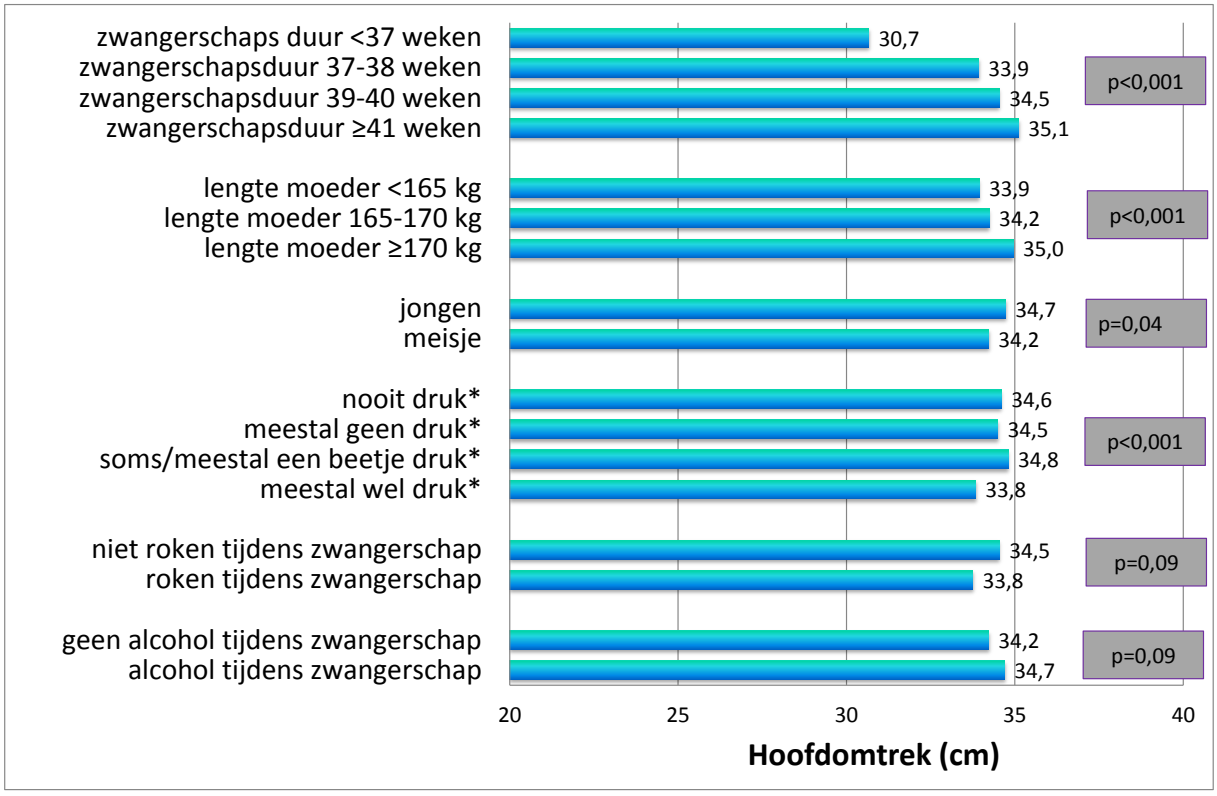
*stress tijdens de 2e helft van de zwangerschap

Figuur 26: Determinanten van geboortegewicht van de baby



*druk tijdens de 2e helft van de zwangerschap

Figuur 27: Determinanten van geboortelengte van de baby



*druk tijdens de 2e helft van de zwangerschap

Figuur 28: Determinanten van hoofdomtrek bij baby's

Tabel 49: Determinanten van geboorteparameters van de baby in multiple regressiemodel

	geboortegewicht (gram)	Geboortelengte (cm)	Hoofdomtrek (cm)
R^2 finaal model	**47,37**	**39,74**	**43,24**
Multiplicatieve factor oor variabelen in model	**duur zwangerschap** (p<0,001) *<37 weken: 0,70* *37-38 weken: 0,87* *39-40 weken: 0,98* *41 weken: 1,00* **geslacht baby** (p=0,10) *jongen: 1,03* *meisje: 1,00* **leeftijd van moeder** (p=0,10) *≤ 28 jaar: 1,00* *28-31 jaar: 0,96* *≥ 31 jaar: 1,00* **lengte van moeder** (p=0,11) *≤ 165 cm: 0,98* *165-170 cm: 0,96* *≥ 170 cm: 1,00* **roken tijdens zwangerschap** (p=0,25) *neen: 1,04* *ja: 1,00* **BMI vóór de zwangerschap** (p=0,14) *ondergewicht: 0,90* *normaal gewicht: 0,97* *overgewicht: 0,99* *obesitas: 1,00* **stress in 2e helft zwangerschap** (p<0,001) *nooit stress: 1,20* *meestal geen stress: 1,09* *meestal een beetje stress: 1,10* *meestal wel stress: 1,00*	**duur zwangerschap** (p<0,001) *<37 weken: 0,91* *37-38 weken: 0,97* *39-40 weken: 1,00* *41 weken: 1,00* **geslacht baby** (p<0,001) *jongen: 1,02* *meisje: 1,00* **leeftijd van moeder** (p=0,03) *≤ 28 jaar: 0,99* *28-31 jaar: 0,98* *≥ 31 jaar: 1,00* **lengte van moeder** (p=0,49) *≤ 165 cm: 0,99* *165-170 cm: 0,99* *≥ 170 cm: 1,00* **roken tijdens zwangerschap** (p=0,01) *neen: 1,03* *ja: 1,00* **druk in 2e helft zwangerschap** (p=0,02) *nooit druk: 1,03* *meestal niet druk: 1,02* *meestal een beetje druk: 1,00* *meestal wel druk: 1,00* **lengte van vader** (p=0,11) *≤ 178 cm: 1,00* *178-183 cm: 0,99* *≥ 183 cm: 1,00*	**duur zwangerschap** (p<0,001) *<37 weken: 0,88* *37-38 weken: 0,97* *39-40 weken: 0,98* *41 weken: 1,00* **geslacht baby** (p=0,001) *jongen: 1,02* *meisje: 1,00* **leeftijd van moeder** (p=0,10) *≤ 28 jaar: 0,99* *28-31 jaar: 0,99* *≥ 31 jaar: 1,00* **lengte van moeder** (p=0,02) *≤ 165 cm: 0,98* *165-170 cm: 0,99* *≥ 170 cm: 1,00* **roken tijdens zwangerschap** (p=0,16) *neen: 1,02* *ja: 1,00* **druk in 2e helft zwangerschap** (p=0,02) *nooit druk: 1,03* *meestal niet druk: 1,01* *meestal een beetje druk: 1,02* *meestal wel druk: 1,00* **alcohol tijdens zwangerschap** (p=0,006) *neen: 0,98* *ja: 1,00*

Er werden geen significante determinanten geïdentificeerd voor zwangerschapsduur (Tabel 50). Het al dan niet voorkomen van vroeggeboorte werd significant beïnvloed door het gebruik van weeënremmers, maar dit is eerder een gevolg dan een oorzaak van de vroeggeboorte. Zoals reeds eerder aangegeven moeten de conclusies over zwangerschapsduur voorzichtig geïnterpreteerd worden aangezien er een selectie bias is, en moeders met te vroeg geboren baby's minder gemakkelijk zullen deelnemen aan de studie.

Tabel 50: Determinanten van zwangerschapsduur in multiple regressie model

	zwangerschapsduur (weken)	**vroeggeboorte (ja/neen)**
R^2 finaal model	**5,76**	**6,71**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**leeftijd van moeder** (p=0,78) *< 28 jaar: 1,00* *28-31 jaar: 1,00* *≥ 31 jaar: 1,00* **roken tijdens zwangerschap** (p=0,19) *neen: 1,01* *ja: 1,00* **complicaties tijdens of vlak na bevalling** (p=0,20) *neen: 1,03* *ja: 1,00*	**leeftijd van moeder** (p=0,56) *< 28 jaar: 4,03* *28-31 jaar: 1,06* *≥ 31 jaar: 1,00* **roken tijdens zwangerschap** (p=0,86) *neen: 0,84* *ja: 1,00* **weeënremmers in 3e trimester** (p=0,001) *neen: 0,01* *ja: 1,00*

Vroeggeboorte indien <37 weken zwangerschap

4.5. Schildklierhormonen

A. Achtergrondinformatie schildklierhormonen

In het navelstengbloed werden 3 schildklierhormonen gemeten:

- TSH: thyroid stimulerend hormoon;
- T3: trijodothyronine;
- T4: thyroxine.

De schilkdklier produceert de twee schildklierhormonen, T3 en T4. T3 is actiever dan T4, maar komt in mindere mate voor. Beide hormonen hebben een belangrijke invloed op de stofwisseling van bijna alle cellen en weefsels in het lichaam, en zijn ook nodig voor een normale groei.
De productie van de schildklierhormonen wordt geregeld door het thyroid stimulerend hormoon (TSH) dat wordt aangemaakt in de hypofyse in de hersenen. Bij een tekort aan schilklierhormonen in het lichaam wordt de hypofyse gestimuleerd om meer TSH te produceren. Dit TSH stimuleert de schildkliercellen tot de productie van schildklierhormoon. Omgekeerd wordt bij een hoog gehalte aan schildklierhormoon in het bloed de productie van TSH uit de hypofyse afgeremd. Op deze manier wordt een evenwichtstoestand bereikt (terugkoppelingsmechanisme of feedback systeem).

B. Schildklierhormonen: gemiddelde waarden in 3xG

De gemiddelde concentratie van de schildklierhormonen T3 en T4 en van TSH worden gegeven in Tabel 51.

Tabel 51: Schildklierhormonen in navelstrengbloed bij 3xG baby's

Biomerker	eenheid	N	%>LOD	geometrisch gemiddelde (95% BI)	mediaan (P25-P75)	P90
TSH in navelstrengbloed	mU/l	129	100	5,95 (5,37-6,59)	5,80 (4,01-8,86)	12,41
fT3 in navelstrengbloed	pg/ml	129	100	1,56 (1,46-1,67)	1,47 (1,22-1,69)	2,46
fT4 in navelstrengbloed	ng/dl	129	100	1,20 (1,15-1,26)	1,18 (1,05-1,32)	1,63

N: aantal: LOD: limit of detection (detectielimiet); 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; P25: 25e percentiel; P75: 75e percentiel; P90: 90e percentiel
LOD TSH = 0,0025 mU/l; LOD fT3 = 1 pg/ml; LOD fT4 = 0,4 ng/dl

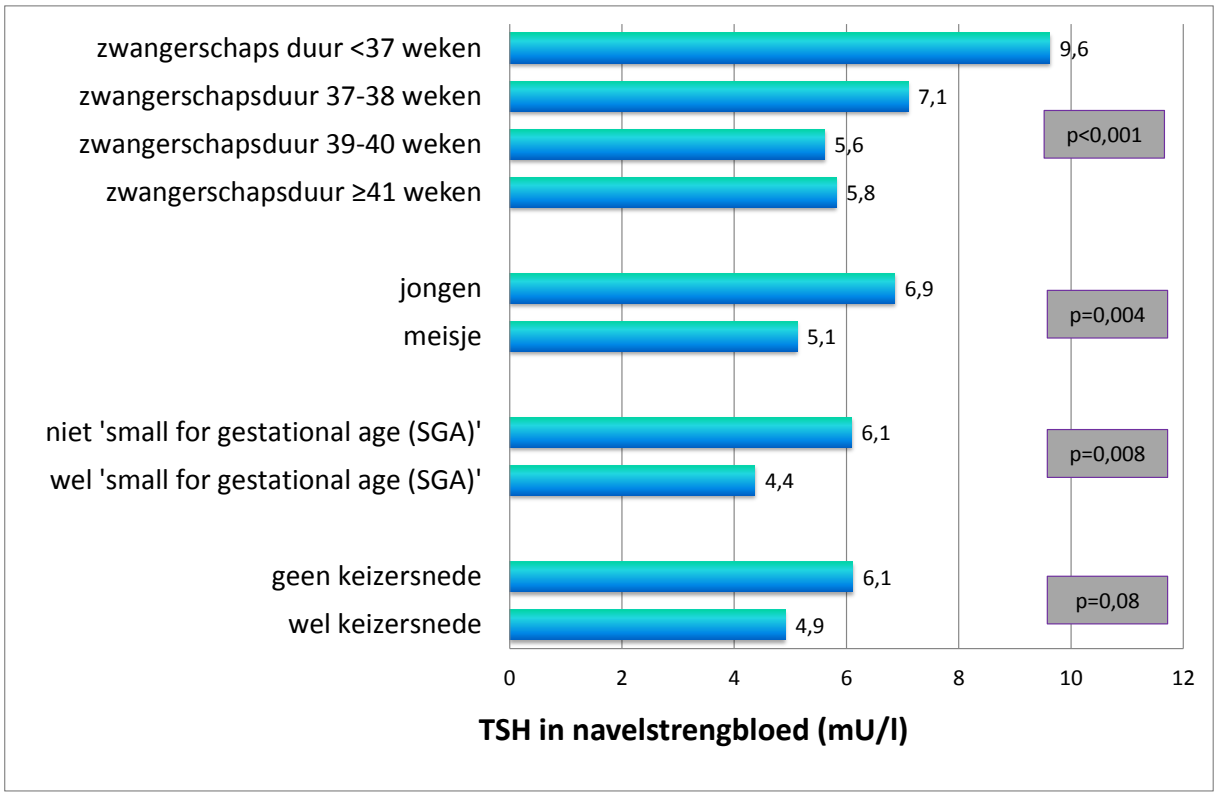
Aangezien de meting van de schildklierhormonen specifiek zijn voor één laboratorium is het niet toegestaan om de metingen uit de 3xG studie te vergelijken met de waarde uit de Vlaamse Humane Biomonitoringsstudie (FLEHS) want daar werden de metingen uitgevoerd door een ander laboratorium. We kunnen deze waarden in de toekomst wel met nieuwe 3xG cohortes vergelijken, en we kunnen de gegevens ook gebruiken om relaties met milieublootstelling te bestuderen.

Er bestaan in de internationale literatuur geen referentiewaarden of normen voor schildklierhormonen in navelstrengbloed.

C. Schildklierhormonen: determinanten van blootstelling

De concentratie van schildklierhormonen in navelstrengbloed wordt bepaald door een aantal geboorteparameters.
TSH in navelstrengbloed is sterk afhankelijk van de zwangerschapsduur (lager TSH bij langere zwangerschapsduur), het geslacht van de baby (hoger TSH bij jongetjes), en het relatieve gewicht van de baby (lager TSH bij SGA baby's) (Figuur 29; Tabel 52). Na een keizersnede (n=15) werden hogere TSH concentraties gemeten in navelstrengbloed. Dit is in contradictie met de verwachtingen

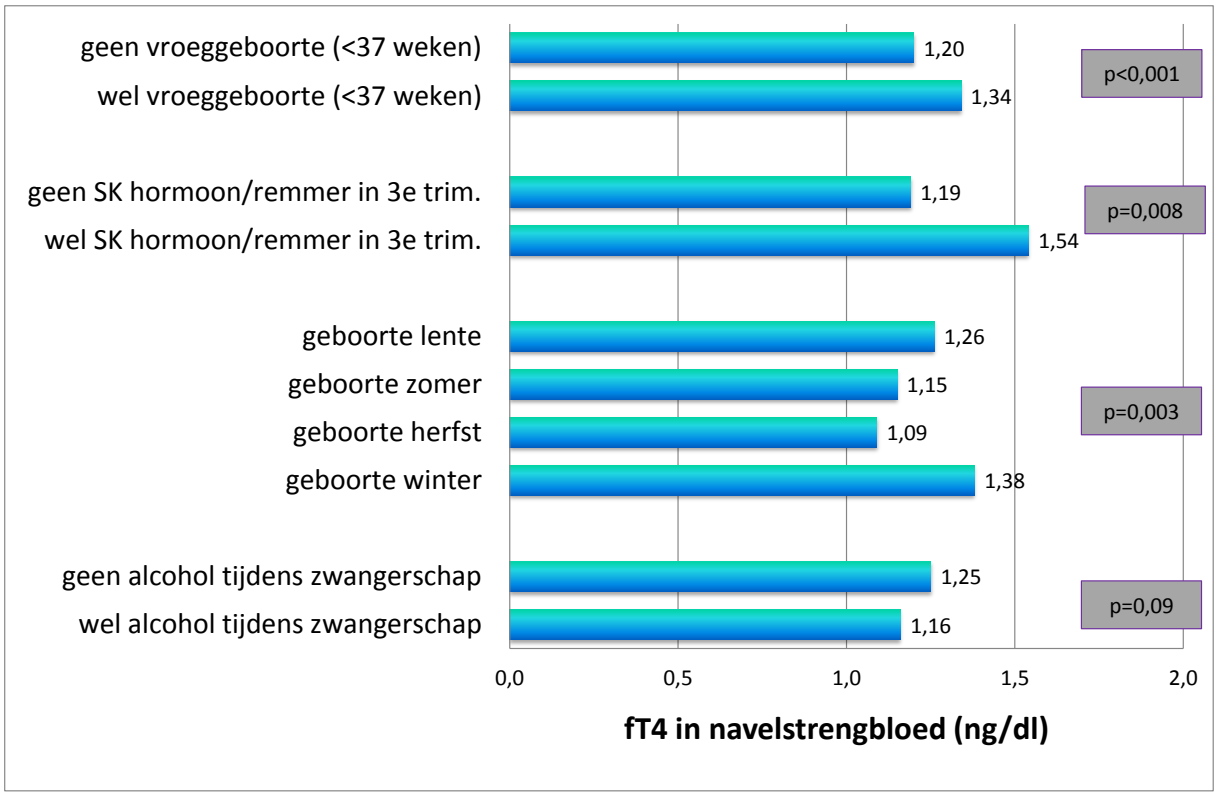
aangezien TSH kan stijgen onder invloed van stress tijdens de bevalling en men bij een keizersnede minder stress op de baby verwacht. Indien de keizersnede pas geïnduceerd worden na een zware bevalling zou dit wel een verklaring kunnen zijn. In multiple modellen was keizersnede geen significante predictor (Tabel 52).



Figuur 29: Determinanten van TSH in navelstrengbloed

Voor de concentratie van T3 in navelstrengbloed werden geen significante determinanten geïdentificeerd (Tabel 51).

T4 in navelstrengbloed was geassocieerd met een aantal geboorteparameters (Tabel 51; Figuur 30). Prematuur geboren baby's (<37 weken) hadden significant hogere T4 waarden in navelstrengbloed. Het T4 gehalte in bloed varieerde met het seizoen van de geboorte, maar de betekenis hiervan is niet duidelijk.
Het T4 gehalte in het navelstrengbloed werd eveneens bepaald door een aantal factoren van de moeder tijdens de zwangerschap. Bij moeders die alcohol gebruikten werden lagere T4 gehaltes gemeten. En het gebruik van medicatie voor de schildklier tijdens de zwangerschap had een effect op het T4 gehalte in het navelstrengbloed bij de geboorte. Deze medicatie had geen duidelijk effect op de niveaus van TSH of T3 in het navelstrengbloed.



Figuur 30: Determinanten van T4 in navelstrengbloed

Tabel 52: Determinanten van schildklierhormonen in navelstrengbloed in multiple regressie modellen

	TSH (mU/l)	fT3 (pg/ml)	fT4 (ng/dl)
R^2 finaal model	**12,69**	**5,62**	**21,32**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**keizersnede** (p=0,10) *neen: 1,24* *ja: 1,00* **duur zwangerschap** (p<0,001) *<37 weken: 1,70* *37-38 weken: 1,20* *39-40 weken: 1,00* *41 weken: 1,00* **small for gestational age (SGA)** (p=0,04) *neen: 1,33* *ja: 1,00* **schildklierhormoon/remmer in 3e trimester** (p=0,68) *neen: 0,92* *ja: 1,00* **geslacht baby** (p=0,007) *jongen: 1,32* *meisje: 1,00*	**keizersnede** (p=0,48) *neen: 0,90* *ja: 1,00* **duur zwangerschap** (p=0,45) *<37 weken: 1,29* *37-38 weken: 0,93* *39-40 weken: 1,01* *41 weken: 1,00* **small for gestational age (SGA)** (p=0,43) *neen: 0,89* *ja: 1,00* **schildklierhormoon/remmer in 3e trimester** (p=0,21) *neen: 0,71* *ja: 1,00*	**keizersnede** (p=0,19) *neen: 0,92* *ja: 1,00* **duur zwangerschap** (p=0,04) *<37 weken: 1,22* *37-38 weken: 0,99* *39-40 weken: 1,07* *41 weken: 1,00* **small for gestational age (SGA)** (p=0,22) *neen: 0,90* *ja: 1,00* **schildklierhormoon/remmer in 3e trimester** (p=0,046) *neen: 0,75* *ja: 1,00* **seizoen** (p=0,01) *lente: 0,89* *zomer: 0,85* *herfst: 0,81* *winter: 1,00* **alcohol tijdens zwangerschap** (p=0,048) *neen: 1,09* *ja: 1,00*

4.6. Vruchtbaarheid en miskramen

A. Achtergrondinformatie vruchtbaarheid en miskramen

In de vragenlijsten rapporteerden de moeders over zwangerschapsbegeleiding, zowel bij de huidige zwangerschap als bij vorige zwangerschappen, en over miskramen. Zwangerschapsbegeleiding staat niet gelijk met onvruchtbaarheid bij de moeder omdat de therapie uitgevoerd wordt op niveau van het koppel, en niet op niveau van het individu. Op basis van vragenlijsten is het moeilijk te achterhalen of de fertiliteitsproblemen bij de moeder liggen dan wel bij de vader. Hiervoor is een gedetailleerde medische anamnese nodig, en dan nog zal er in aan aantal gevallen sprake zijn van onverklaarde subfertiliteit. De parameters dienen dus voorzichtig geïnterpreteerd te worden.

B. Vruchtbaarheid en miskramen in 3xG

In de 3xG studie rapporteerden 17 van de 150 moeders (11,3%) dat de huidige zwangerschap tot stand was gekomen na medische begeleiding. Van deze 150 moeders hadden in totaal 22 moeders (14,7%) ooit medische assistentie bij het ontstaan van een zwangerschap gehad (Tabel 53).
Van de 150 moeders in de 3xG studie waren er 29 (19,3%) die een miskraam rapporteerden.

Tabel 53: Vruchtbaarheid en miskramen bij 3xG moeders

Biomerker	N	% moeders
huidige zwangerschap via medische begeleiding	150	11,3%
ooit zwangerschap via medische begeleiding	150	14,7%
ooit miskraam gehad	150	19,3%

C. Vruchtbaarheid en miskramen: 3xG in vergelijking met Vlaanderen en Europa

De cijfers over medische begeleide zwangerschappen in de 3xG studie zijn in overeenstemming met de incidentie die gerapporteerd wordt in eerdere milieustudies in Vlaanderen. In de Vlaamse Humane Biomonitoringstudie van 2008 (FLEHS II) rapporteerde 14,5% van de 255 moeders dat ze ooit zwangerschappsstimulatie hadden gekregen. In de Vlaamse Humane Biomonitoringsstudies van 2004 (FLEHS I) lag de prevalentie van medisch begeleide zwangerschappen iets lager, nl. 9,0% van de 1166 moeders in de studie rapporteerde dat ze ooit medische assistentie hadden ontvangen bij het tot stand komen van een zwangerschap.
Deze bevindingen zijn ook in overeenstemming met de internationale literatuur. Op basis van een WHO studie wordt de leeftijd-gestandaardiseerde prevalentie van secundaire subferitiliteit in West-Europese landen, waaronder België, geschat op 11-13% (*Mascarenhas MN et al., 2012*). In een aantal individuele studies worden vergelijkbare cijfers gerapporteerd. In twee prospectieve studies in Nederland werd het percentage vrouwen tussen de 15 en 45 jaar met subfertiliteitsproblemen geschat op 10,4% (*Beurskens et al.,1995*) en 9,9% (*Snick et al., 1997*). In een Britse reviews worden prevalenties van subfertiliteit gerapporteerd van 13% bij de eerste zwangerschap tot 17% bij de tweede zwangerschap in een groep van 25-44-jarige vrouwen (*Greenhall et al., 1990*).

Ook de prevalentie van miskramen in de 3xG studie vertoonde sterke gelijkenissen met de humane biomonitoringsstudies van het Steunpunt Milieu en Gezondheid. In FLEHS I rapporteerden 16,7% moeders een miskraam; in FLEHS II bedroeg dit percentage 17,3%.
Over het algemeen is het moeilijk om in de internationale literatuur cijfers te vinden over miskramen omdat er vaak verschillende definitief gebruikt worden, en omdat de registratie in de verschillende landen daardoor niet altijd vergelijkbaar is. Algemeen wordt aangenomen dat het percentage miskramen ligt tussen 15 en 20% (cijfers van NIH, National Institute of Health, U.S.[5]).

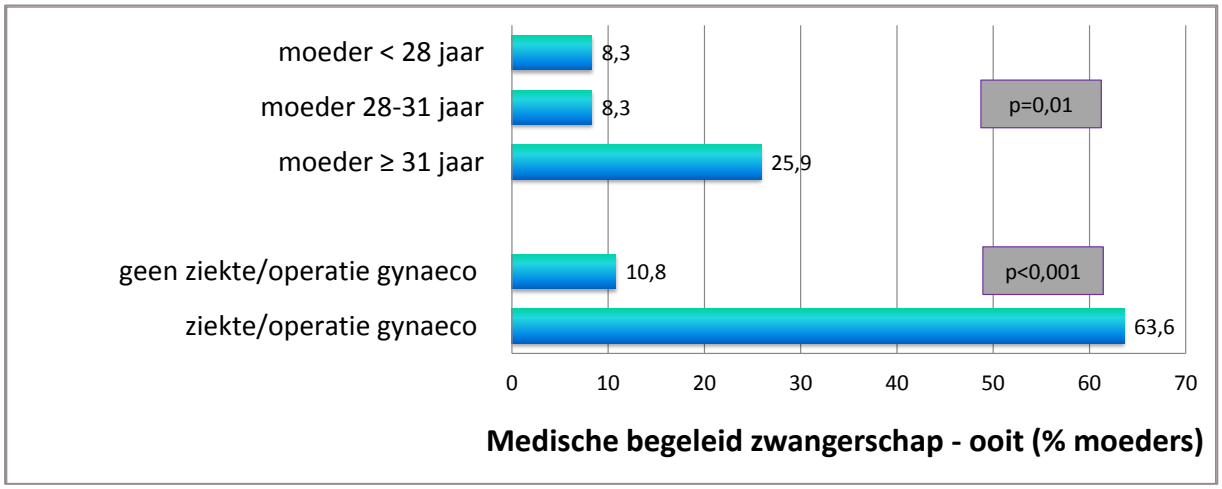
[5] http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001488.htm

D. *Vruchtbaarheid en miskramen: determinanten van blootstelling*

Vruchtbaarheidsproblemen kwamen duidelijk meer voor bij moeders die ooit een ziekte of een operatie hadden gehad van het vrouwelijk voortplantingssysteem (Tabel 54; Figuur 31). Daarnaast was de leeftijd van de moeder ook een belangrijke factor in het voorkomen van vruchtbaarheidsproblemen: meer vrouwen van hogere leeftijd hadden medische assistentie nodig bij het zwanger worden (Tabel 54; Figuur 31). De invloed van deze factoren was duidelijker indien alle medische geassisteerde zwangerschappen werden bestudeerd ('ooit') dan als alleen de huidige zwangerschap werd in rekening gebracht.

Tabel 54: Determinanten van medische begeleide zwangerschappen in multiple regressie model

	medische begeleide zwangerschap – huidige zwangerschap (ja/neen)	**medisch begeleide zwangerschap - ooit (ja/neen)**
R^2 finaal model	**6,85**	**13,80**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**leeftijd van moeder** (p=0,56) *< 28 jaar: 0,55* *28-31 jaar: 0,51* *≥ 31 jaar: 1,00* **roken vóór de zwangerschap** (p=0,95) *nooit gerookt: 0,83* *ex-roker: 0,76* *roker: 1,00* **ziekte/operatie vrouwelijke voortplantingssysteem** (p=0,006) *neen: 0,13* *ja: 1,00*	**leeftijd van moeder** (p=0,06) *< 28 jaar: 0,28* *28-31 jaar: 0,25* *≥ 31 jaar: 1,00* **roken vóór de zwangerschap** (p=0,91) *nooit gerookt: 1,23* *ex-roker: 1,50* *roker: 1,00* **ziekte/operatie vrouwelijke voortplantingssysteem** (p<0,001) *neen: 0,07* *ja: 1,00*



Figuur 31: Determinanten van medische begeleide zwangerschappen (ooit)

Op basis van de literatuur wordt verwacht dat het aantal miskramen toeneemt met de leeftijd van de moeder. Dit kon niet worden vastgesteld in de 3xG cohorte (Tabel 55). Mogelijk is dit deels te wijten aan de relatief kleine studiegroep en de beperkte leeftijdsrange bij de moeders in 3xG. De kans op miskramen neemt vooral toe vanaf de leeftijd van 35 jaar (Andersen et al. 2000), maar de maximum leeftijd in de 3xG cohorte was 39,8 jaar.

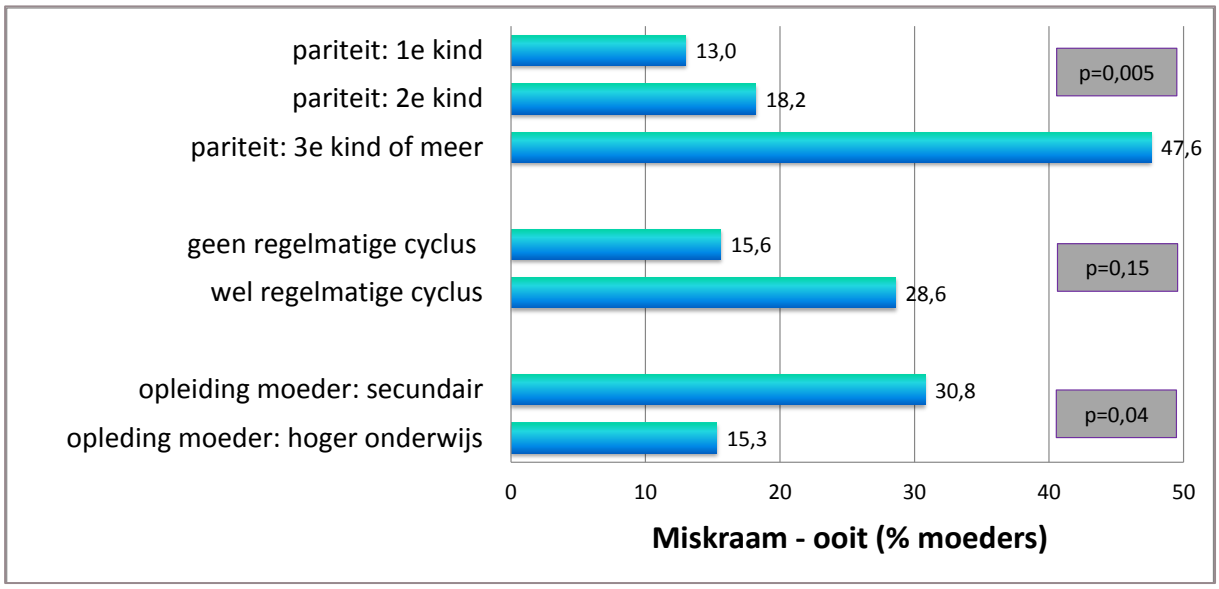
De invloed van pariteit was hoog significant indien het als aparte parameter werd bekeken (Figuur 32), maar niet significant na correctie voor leeftijd (Tabel 55).

Moeders met een diploma secundair onderwijs hadden meer kans op een miskraam dan moeders met een diploma hoger onderwijs, ook na correctie voor leeftijd en pariteit. Er worden geen

vergelijkbare gegevens terug gevonden in de literatuur. Mogelijk is deze bevinding te wijten aan toeval, of aan een andere onderliggende factor die niet werd meegenomen in de analyses.

Tabel 55: Determinanten van miskramen in multiple regressie model

	ooit miskraam (ja/neen)
R^2 finaal model	**10,00**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**leeftijd van moeder** (p=0,48) *< 28 jaar: 0,64* *28-31 jaar: 1,42* *≥ 31 jaar: 1,00* **roken vóór de zwangerschap** (p=0,73) *nooit gerookt: 1,59* *ex-roker: 2,11* *roker: 1,00* **pariteit** (p=0,054) *1e kind: 0,19* *2e kind: 0,21* *3e kind of meer: 1,00* **opleidingsniveau van moeder** (p=0,02) *secundair: 3,30* *hoger onderwijs: 1,00*



Figuur 32: Determinanten van miskraam bij 3xG moeders

4.7. Astma en allergie

A. *Achtergrondinformatie astma en allergie*

Het voorkomen van astma en allergie in de 3xG studie is gebaseerd op zelf rapportering door de moeder op basis van gestandaardiseerde vragenlijsten.
Astma werd bevraagd op basis van gestandaardiseerde vragenlijsten van de 'European Community Health Respiratory Survey' (ECHRS). Op basis van de standaard vragen konden twee vormen van astma worden gedefinieerd, nl. **astma vastgesteld door de dokter** ('doctor-diagnosed asthma') en **huidig astma**.
Voor allergie werden standaardvragen gebruikt die werden opgesteld door een team van artsen in het Steunpunt Milieu en Gezondheid, en doorheen de jaren werden gebruikt in verschillende milieustudies in Vlaanderen. Er werden verschillende vormen van allergie gedefinieerd, nl.

- **hooikoorts** (op basis van symptomen of gebruik van geneesmiddelen);
- **eczeem** (op basis van symptomen of gebruik van geneesmiddelen);
- **allergie voor voeding** (allergische reactie of uitslag na contact met voedingsmiddelen (pinda, chocolade, tomaten, aardbeien,….)) **of insectenbeten** (allergische reactie of huiduitslag na contact met insectenbeten) **of geneesmiddelen** (allergische reactie of huiduitslag na contact met geneesmiddelen);
- **allergie voor metaal** (allergische reactie of huiduitslag na contact met metaal (piercing, oorring, metalen juweel,..)) **of verzorgingsproducten** (allergische reactie of huiduitslag na contact met verzorgingsproducten (make-up, crèmes, parfum,..)) **of huishoud- of onderhoudsproducten** (allergische reactie of huiduitslag na contact met huishoud- of onderhoudsproducten (afwasmiddel, waspoeder, wasverzachter , zeep,…)).

B. *Astma en allergie in 3xG*

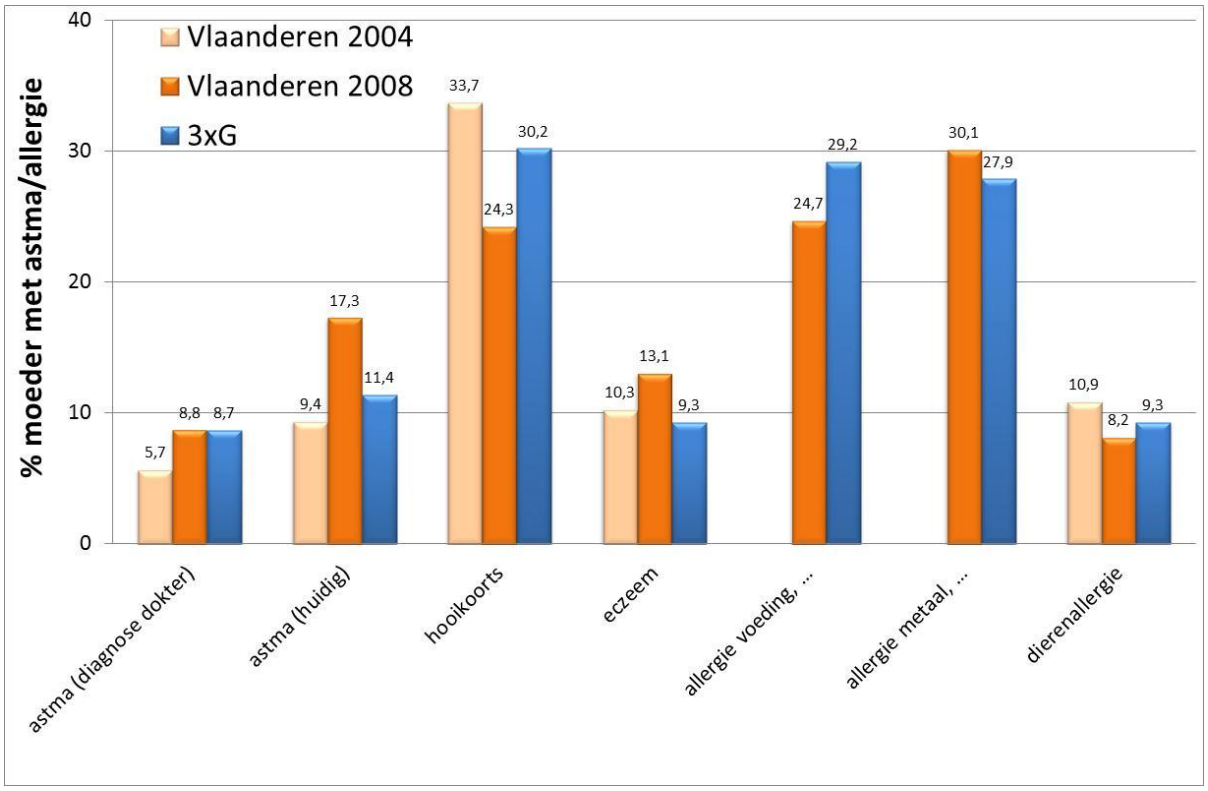
Het voorkomen van astma en verschillende vormen van allergie bij de 3xG moeders wordt gegeven in Tabel 56.

Tabel 56: Prevalentie van astma en allergie bij 3xG moeders

Biomerker	N	% moeders
astma vastgesteld door een dokter	149	8,7%
astma (huidig)	149	11,4%
hooikoorts (laatste 12 maanden)	149	30,2%
eczeem (laatste 12 maanden)	150	9,3%
allergie voor voeding, insectenbeten, geneesmiddelen	137	29,2%
allergie voor metaal, verzorgings- of huishoud- of onderhoudsproducten	140	27,9%
dierenallergie	150	9,3%

C. *Astma en allergie: 3xG in vergelijking met Vlaanderen*

De cijfers over astma en allergie bij de moeders in de 3xG studie werden vergeleken met die van eerdere milieustudies in Vlaanderen, nl. met de Vlaamse Humane Biomonitoringsstudies van 2004 (FLEHS I, n=1169) en de Vlaamse Humane Biomonitoringstudie van 2008 (FLEHS II, n=255) (Figuur 33). Globaal was er een vrij goede overeenkomst tussen de drie studies, en was het voorkomen van allergie bij de 3xG moeders dus vergelijkbaar met die van de moeders uit de algemene Vlaamse populatie, al waren de verschillen tussen de studies onderling soms wel vrij groot.



Allergie voeding,… = allergie voor voeding, insectenbeten of geneesmiddelen; allergie metaal,… = allergie voor metaal, verzorgings-, huishoud-, of onderhoudsproducten. Deze twee vormen van allergie werden niet bevraagd in 2004 (FLEHS I).

Figuur 33: Astma en allergie bij 3xG moeders in vergelijking met Vlaanderen

D. Astma en allergie: determinanten van blootstelling

In multipele regressiemodellen was een familiale voorgeschiedenis van astma of allergie een sterke predictor voor het voorkomen van astma/allergie bij de moeder. Voor astma, hooikoorts en eczeem werd er specifiek gevraagd naar het voorkomen van deze vormen van allergie in de familieleden van bij moeder, vader en bij broers of zussen. Voor deze vormen van allergie wordt er een significante relatie teruggevonden tussen allergie bij de 3xG moeder en het voorkomen ervan in haar familie: een moeder met astma/hooikoorts/eczeem in de familie heeft ongeveer 75% meer kans om zelf ook deze vorm van allergie te hebben. Voor de andere vormen van allergie werd niet specifiek gevraagd naar deze specifieke allergie in de familie, maar wel naar het voorkomen van 'een' vorm van allergie bij moeder, vader, broers, zussen. Hier werd geen significante relatie gevonden met familiale allergie, mogelijk omdat de informatie niet specifiek genoeg was.
Roken was duidelijk geassocieerd met het voorkomen van astma. Moeders die rookten hadden meer kans op astma in vergelijking met ex-rokers, en nog meer dan diegene die nooit hadden gerookt. Voor de anderen vormen van allergie werd geen significante relatie gevonden met roken.
Het opleidingsniveau van de moeder was geassocieerd met het voorkomen van allergie voor voeding, geneesmiddelen of insectenbeten, waarbij er meer allergie voorkwam bij hoger opgeleide moeders. Mogelijk heeft dit te maken met onderliggende factoren zoals voedingsfactoren of medische factoren (bijv. gebruik van geneesmiddelen).
Tabel 57 vat de determinanten van allergie bij de moeder samen.

Tabel 57: Determinanten van allergie bij de moeder in multiple regressiemodel

	astma (ooit) (ja/neen)	**hooikoorts (laatste 12 maanden) (ja/neen)**	**eczeem (laatste 12 maanden) (ja/neen)**
R^2 finaal model	**7,50**	**8,81**	**3,44**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**roken vóór de zwangerschap** (p=0,02) *nooit gerookt: 0,16* *ex-roker: 0,33* *roker: 1,00* **familiaal astma** (p=0,01) *neen: 0,22* *ja: 1,00*	**roken vóór de zwangerschap** (p=0,51) *nooit gerookt: 1,36* *ex-roker: 0,93* *roker: 1,00* **familiale hooikoorts** (p<0,001) *neen: 0,26* *ja: 1,00*	**roken vóór de zwangerschap** (p=0,98) *nooit gerookt: 1,18* *ex-roker: 1,04* *roker: 1,00* **familiaal eczeem** (p=0,02) *neen: 0,25* *ja: 1,00*

	allergie voor voedingsmiddelen, insectenbeten, geneesmiddelen (ja/neen)	**allergie voor metaal, verzorgings-, huishoud- of onderhouds-producten (ja/neen)**	**dierenallergie (ja/neen)**
R^2 finaal model	**4,81**	**1,95**	**0,99**
Multiplicatieve factor voor variabelen in model	**roken vóór de zwangerschap** (p=0,78) *nooit gerookt: 1,50* *ex-roker: 1,67* *roker: 1,00* **familiale allergie** (p=0,50) *neen: 1,31* *ja: 1,00* **opleidingsniveau van moeder** (p=0,04) *secundair: 0,33* *hoger onderwijs: 1,00*	**roken vóór de zwangerschap** (p=0,85) *nooit gerookt: 1,25* *ex-roker: 0,97* *roker: 1,00* **familiale allergie** (p=0,12) *neen: 0,55* *ja: 1,00*	**roken vóór de zwangerschap** (p=0,98) *nooit gerookt: 0,93* *ex-roker: 0,83* *roker: 1,00* **familiale allergie** (p=0,24) *neen: 0,49* *ja: 1,00*

Referenties

Andersen AN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 2000;320:1708–12.

Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet 1989; 9:577-80.

Beurskens MP, Maas JW, Evers JL. [Subfertility in South Limburg: calculation of incidence and appeal for specialist care.] Ned Tijschr Geneeskd 1995; 139: 235-38.

Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev; 4; 2003: CD003665.

Callan AC, Hinwood AL, Ramalingam M, Boyce M, Heyworth J, McCafferty P, Odland JØ. Maternal exposure to metals-Concentrations and predictors of exposure. Environ Res. 2013 Oct;126:111-7.

Centers for Disease control, Report of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention, 2012

Dadvand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA et al. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. Env Health Perspect 2013; 121:267-73.

Giovannucci E. Expanding Roles of Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. February 2009; 94(2):418-420.

Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. Fertil Steril 1990; 54: 978-83.

Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal H A, De Schepper J, Levine M A, Shaw N, Schoenau E, van Coeverden S C, Weisman Y, Zadik Z, on behalf of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Bone Club. Horm Res 2002;58:39-51.

Hopenhayn C., Huang B., Christian J., Peralta C., Ferreccio C., Atallah R., Kalman D. Profile of Urinary Arsenic Metabolites during Pregnancy. Env Health Perspect 2003; 111; 16: 1888-1891.

Hoppenbrouwers K, Roelants M, Guérin C, Van Leeuwen K, Desoete A, Wiersema JR. Preventie van spina bifida en andere neuralebuisdefecten door foliumzuursuppletie tijdens de zwangerschap. Huidige praktijk in Vlaanderen en beleidsaanbevelingen. SWVG, Feiten en cijfers 2010-3. (http://www.kindengezin.be/img/foliumzuursuppletie.pdf)

Ipsos 2012. Health through food. Feeding habbits of babies and toddlers in Belgium. (in opdracht van Nutricia Baby Nutrition Belgium)

Koch HM, Angerer J. “Phthalates: Biomarkers and Human Biomonitoring”, Biomarkers and Human Biomonitoring Volume 1: Ongoing Programs and Exposures. Ed. L. E. Knudsen and D. F. Merlo. Royal Society of Medicine, 2012. 179-233.

Koppen G, Den Hond E, Nelen V, Van De Mieroop E, Bruckers L, Bilau M, Keune H, Van Larebeke N, Covaci A, Van De Weghe H, Schroijen C, Desager K, Stalpaert M, Baeyens W, Schoeters G.

Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish Environment and Health Survey (FLEHS 2002-2006). Environ Int. 2009 Oct;35(7):1015-22

Littleton HL, Bye K, Buck K, Amacker A. Psychosocial stress during pregnancy and perinatal outcomes: a meta-analytic review. J Psychosom Obstet Gynaecol 2010; 31: 219-28.

Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA (2012) National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. PLoS Med 9(12): e1001356. doi:10.1371/journal.pmed.1001356.

Murphy DJ, Dunney C, Mullally A, Adnan N, Deane R. Population-Based Study of Smoking Behaviour throughout Pregnancy and Adverse Perinatal Outcomes. Int J Environ Res Public Health 2013; 10: 3855-3867.

Nair J., De Flora S., Izzotti A., Bartsch H.. Lipid peroxidation-derived etheno-DNA adducts in human atherosclerotic lesions. Mutat. Res. 2007, 621 pp. 95–105

Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M; Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency. Int J Hyg Environ Health. 2011 Dec;215(1):26-35. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission

Snick HK et al. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. Hum Reprod 1997; 12: 1582-8.

Sorensen M., Autrup H., Moller P., Hertel O., Jensen S.S., Vinzents P., Knudsen L.E., Loft S. Linking exposure to environmental pollutants with biological effects. Mutat. Res. 2003, 544 pp. 255–271

Viljakainen H T, et al. Maternal vitamin D status affects bone growth in early childhood – a prospective cohort study. Osteoporos Int 2011 22:883-891.

Walldius, G, Jungner, I, Aastveit, AH, et al. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. Clin Chem Lab Med 2004 42: 1355–63.

Wu L.L., Chiou C.C., Chang P.Y., Wu J.T.. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. Clin. Chim. Acta, 2004, 339 pp. 1–9