



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Long-term consequences of differences in early growth : epidemiological aspects**

Euser, A.M.

### **Citation**

Euser, A. M. (2009, December 8). *Long-term consequences of differences in early growth : epidemiological aspects*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14485>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14485>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# 10

**Summary**

**Samenvatting**

**Dankwoord**

**Curriculum Vitae**

**List of publications**



## Summary

Cardiovascular disease forms a major health problem world wide and often results from an aberrant metabolic profile. Numerous studies have shown an association between low birth weight as an indicator of poor intra-uterine growth, and adult metabolic diseases like obesity, type 2 diabetes, hypertension, and cardiovascular incidents. According to recent hypotheses an interaction between genetic, epigenetic, and environmental influences leads to intra-uterine programming of metabolic systems like the insulin system to become adapted to scarcity. This programming remains in postnatal life, leading to obesity and disease when food supply is abundant here. However, several unresolved questions in this field remain. In this thesis the effects of prenatal and early postnatal growth on metabolic disease at young adult age are addressed in both a population of subjects born at term, and in a population born very preterm, together with some closely intertwined methodological issues.

As infants born (very) preterm usually have a very typical growth pattern, the available literature about the growth of these infants until adulthood is reviewed in **chapter 2**. In the early postnatal period, they almost invariably show a substantial growth failure, which is usually followed by catch-up growth over two to three years. Generally, subjects born (very) preterm achieve a slightly shorter height and lower weight than term born peers at adulthood. Disproportionate catch-up growth in height and weight may lead to an altered body composition in adulthood, especially in females. While catch-up growth in this population is beneficial for neurodevelopmental outcome, recent literature indicates that it might have adverse effects on metabolic health in adult life.

In **chapter 3** various (linear) regression models are compared to study the effect of prenatal growth - expressed as birth weight - and the effect of subsequent postnatal growth on adult health outcome simultaneously in one model. This method implicates a proper research question and a careful interpretation of the coefficients found. A regression model based on unexplained residuals resulting from the equation of predicting later growth from birth weight was preferred. In this model the regression coefficients of birth weight and later growth can both be directly interpreted in the same model, and besides this model doesn't assume a quadratic relationship in testing for interaction between birth weight and later growth on adult disease.

As in early origins studies probably small effects are searched for over a long time span during which a lot of variables like life style are likely to exert their effects on metabolic profile, large study populations are required. These are often characterized by a multi-center design in which accurate information about reliability of the measurements is very important, for low reliability might lead to bias or dilution of the results found. In **chapter 4** a method is discussed

to optimize reliability studies by combining variance components found in a small reliability study with variance components found in the large multi-center itself when estimating intra-class correlation coefficients. This method leads to a more precise and efficient estimation of reliability.

When reliability indicators are log transformed because of a skewed distribution of errors, the interpretation of the indicators of reliability Bland-Altman method (BA) and Coefficients of Variation (CV) is not straight forward anymore. In **chapter 5** practical methods are addressed to obtain meaningful parameters of reliability on the original scale of measurement by applying existing statistical methods in the field of reproducibility. Regarding BA plots anti-logs are utilized for back transformation of log-transformed limits of agreement which can subsequently be plotted into the BA plot on original scale. CVs can be derived directly from the standard error of the log-transformed measurements.

The metabolic syndrome is an adult health outcome that has been repeatedly associated with early growth, but has been almost never been analyzed as the entire syndrome in literature. In **chapter 6** the association between birth weight and the metabolic syndrome according to international definitions was studied in a Norwegian population based prospective cohort study of males and females aged 20 to 30 years old (HUNT 2). It was found that the metabolic syndrome as a whole had no association with birth weight in females, and a small u-shaped association with birth weight in males, so a slightly increased risk for both a lower and a higher birth weight than the reference category. When addressing the separate components of the syndrome, various associations were found in both men and women, but of different directions. This might indicate that low birth weight is not a unifying etiological base for the metabolic syndrome, thereby also weakening the appropriateness of the metabolic syndrome concept.

Another important organ that is likely to be influenced in its function by early life experiences, but not included in most metabolic syndrome definitions is the kidney. In **chapter 7** this association between birth weight and kidney function was studied in the Norwegian cohort mentioned above. A small effect of low birth weight being associated with low-normal kidney function in young adulthood was found. This effect was stronger and more consistent in men than in women.

In contrast to term born infants, in infants born (very) preterm growth during the first two trimesters can be estimated directly by measuring their birth weights, thus providing information about timing of early life influences on adult outcome. In **chapter 8** the effects of prenatal and early postnatal growth on young adult body composition were studied in a nationwide Dutch cohort of infants born <32 weeks of gestation (POPS-19). For both

males and females, mean height and weight were below the means of the Dutch reference population of 19-year olds, while mean values for waist circumference, waist-to-hip ratio, and the sum of four skinfold thicknesses were greater than the Dutch population means. In these infants, weight gain before preterm birth was positively associated with adult body size, but not with fat mass or fat distribution. In contrast, more early postnatal growth was associated with both a higher adult BMI, and a higher percentage body fat, and more abdominal fat at age 19.



## Samenvatting in het Nederlands

### Hoofdstuk 1. Inleiding

Hart- en vaatziekten vormen wereldwijd een groot gezondheidsprobleem. Een belangrijke risicofactor voor het krijgen van hart- en vaatziekten is een afwijkend stofwisselingspatroon (metabool syndroom). Tot dit metabool syndroom behoren overgewicht - met name een te grote buikomvang -, een verhoogde bloeddruk, een verhoogde bloedsuikerspiegel en een verstoorde vethuishouding.

Uit eerder onderzoek is bekend dat de kans op het krijgen van hart- en vaatziekten mede bepaald wordt door gebeurtenissen in het zeer vroege leven, zowel binnen als buiten de baarmoeder. Dit wordt de 'early origins of adult disease hypothesis' genoemd. Vroege groei, bijvoorbeeld uitgedrukt als geboortegewicht, is een belangrijke en goed meetbare afspiegeling van deze gebeurtenissen. Binnen het *early origins* onderzoeksveld zijn echter nog veel onbeantwoorde vragen. Ook de manier waarop *early origins* onderzoek methodologisch het best verricht kan worden is onderwerp van discussie.

Dit proefschrift betreft twee typen onderzoek. In een aantal hoofdstukken wordt het verband tussen vroege groei en het ontstaan van het metabool syndroom en daarmee samenhangende gezondheidsproblemen op jongvolwassen leeftijd onderzocht. Dit onderzoek vindt zowel plaats in een op tijd geboren populatie (de Noorse HUNT-studie) als in een populatie van veel te vroeg geboren (de Nederlandse POPS-studie). Daarnaast is er een aantal hoofdstukken waarin ingegaan wordt op diverse methodologische vraagstukken die zich voordoen bij deze vorm van epidemiologisch onderzoek.

### Hoofdstuk 2. De groei van te vroeg geboren kinderen

Kinderen die veel te vroeg geboren zijn, dat wil zeggen na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken in plaats van 40 weken, vertonen vaak een kenmerkend groeipatroon. Het is bekend dat dit groeipatroon doorgaans afwijkt van dat van de normale populatie, maar deze groei van geboorte tot volwassenheid is nog nooit systematisch op grote schaal beschreven. Een vergelijking tussen de bestaande artikelen over de groei van te vroeg geboren kinderen wordt bemoeilijkt doordat de Amerikaanse indeling van kleine pasgeborenen is gebaseerd op lichaamsgewicht in plaats van zwangerschapsduur zoals in Europa.

In dit hoofdstuk wordt een systematisch overzicht gegeven van de bestaande literatuur over de groei van te vroeg geboren kinderen tot aan de volwassenheid. In de periode kort na de geboorte vertonen deze kinderen nagenoeg allemaal een forse groeiachterstand. Vervolgens begint



de meerderheid van de kinderen aan een periode van inhaalgroei tot ongeveer het tweede à derde levensjaar. Uiteindelijk zijn veel te vroeg geboren kinderen zowel in hun kindertijd als in de puberteit wat kleiner en lichter dan hun leeftijdsgenoten die geboren zijn na een voldragen zwangerschap. Door een verschil in inhaalgroei in lengte en gewicht kan bij een deel van de kinderen een verstoorde lichaamssamenstelling ontstaan wat zowel kan leiden tot over- als ondergewicht. Dit lijkt vooral het geval te zijn bij meisjes.

Het is aangetoond dat de vroege inhaalgroei gunstig is voor de neurologische ontwikkeling van veel te vroeg geborenen. Er zijn echter ook aanwijzingen dat dezelfde inhaalgroei ongunstig is voor het stofwisselingsprofiel op jong volwassen leeftijd. De literatuur hierover is echter nog zeer beperkt.

### **Hoofdstuk 3. Een regressiemodel met 'restgroei' heeft de voorkeur in het analyseren van early origins of adult disease hypothesis vraagstukken**

Het effect van vroege groei op het ontstaan van het metabool syndroom op volwassen leeftijd kan worden onderzocht met behulp van een lineair regressie model. Deze aanpak is vrij rechttoe rechtaan. Indien echter naast het effect van vroege groei ook naar het effect van latere groei wordt gekeken, zijn er twee variabelen in het model. Deze zullen elkaar beïnvloeden, waardoor de uitkomsten van het model gemakkelijk verkeerd geïnterpreteerd kunnen worden. Het ligt namelijk voor de hand om het effect van latere groei te corrigeren voor vroege groei, aangezien latere groei wordt beïnvloed door vroege groei. Indien daarentegen naar het effect van vroege groei zelf wordt gekeken, is het theoretisch meestal onjuist om voor het effect van latere groei te corrigeren. Dit laatste gebeurt echter automatisch in een regressiemodel met twee variabelen.

Eén oplossing voor dit probleem is om twee aparte regressiemodellen te gebruiken voor de twee afzonderlijke vraagstellingen. Eén met alleen vroege groei in het model voor het effect van vroege groei, en één met beide variabelen in het model voor het effect van latere groei, waarbij men dan de door het model gegenereerde uitkomst voor de vroege groei moet negeren. Dit is een nadeel van deze eenvoudige en overzichtelijke benadering met twee modellen.

Een tweede oplossing die wij in dit hoofdstuk beschrijven, biedt de mogelijkheid om beide uitkomsten voor vroege en late groei wel op correcte wijze uit één model af te lezen. Hiervoor wordt eerst met behulp van een regressiemodel late groei voorspeld vanuit vroege groei. Zo ontstaat een derde variabele, namelijk de 'restgroei' die overblijft als van de gehele late groei het effect van vroege groei is weggenomen. De restgroei, wiskundig beschreven als 'unexplained residuals', is onafhankelijk van de vroege groei. Indien nu vroege groei en de

restgroei samen in één lineair regressiemodel worden gevoegd, kunnen rechtstreeks de juiste uikomsten voor zowel vroege als late groei op het ontstaan van ziekte op volwassen leeftijd afgelezen worden. Dit model is ontwikkeld binnen het kader van de POPS-studie, maar kan breed worden toegepast in toekomstige studies naar 'early origins' in andere populaties.

#### **Hoofdstuk 4. Reproduceerbaarheidsstudies kunnen efficiënter worden opgezet door variantiecomponenten uit verschillende studies te combineren**

Het effect van vroege groei op ziekte op volwassen leeftijd is vermoedelijk klein. Dit effect wordt gemakkelijk overschaduwd door andere effecten zoals levensstijl, vooral omdat het metabool syndroom pas later in het leven optreedt. Om toch een mogelijk effect van vroege groei te kunnen aantonen, zijn vaak grote studies met verscheidene deelnemende centra nodig. In deze grote studies waarbij veel proefpersonen moeten worden onderzocht, wordt uit het oogpunt van effectiviteit vaak gekozen voor snelle en eenvoudige onderzoeksmethoden. De prijs die hiervoor soms betaald wordt, is een verminderde nauwkeurigheid van de bepaling, mogelijk veroorzaakt door verschillen in metingen tussen onderzoekers en tussen centra.

Het is voor het beantwoorden van de oorspronkelijke vraagstelling: "is er een verband tussen vroege groei en het ontstaan van het metabool syndroom op volwassen leeftijd?" van groot belang om te weten hoe nauwkeurig de bepaling is verricht. Als er systematische verschillen tussen onderzoekers of centra gevonden worden, kan hiervoor gecorrigeerd worden. Indien er veel 'toevalsvariatie' tussen metingen gevonden wordt, geeft dit ruis in de gegevensverzameling. Als er vervolgens geen verband kan worden aangetoond tussen vroege groei en ziekte op latere leeftijd, wil men kunnen uitsluiten dat dit uitsluitend werd veroorzaakt door deze toevalsvariatie c.q. ruis. En indien er wel een verband wordt aangetoond wil men kunnen vermelden in welke mate dit mogelijk nog versterkt wordt indien er gecorrigeerd zou worden voor toevalsvariatie in de metingen.

In een reproduceerbaarheidsstudie naar de herhaalbaarheid van metingen worden de verschillen tussen onderzoekers en centra vastgelegd. Vaak worden deze verschillen (meetfout) uitgedrukt in verhouding tot de verschillen tussen proefpersonen onderling (de echte verschillen waarin de onderzoeker geïnteresseerd is). In deze reproduceerbaarheidsstudies worden dezelfde proefpersonen meerdere malen gemeten door verschillende onderzoekers. In tegenstelling tot de grote studie zijn deze reproduceerbaarheidsstudies juist vaak kleinschalig van opzet, anders zou dit de gewonnen efficiëntie van de grote studie teniet doen. Tegelijkertijd is een bepaald aantal mensen vereist om nog betrouwbare uitspraken te kunnen doen, wat de nodige logistiek vereist bij een studie met verscheidene centra.

In dit hoofdstuk beschrijven wij een methode waarbij de verschillen tussen personen geschat worden in het grote oorspronkelijke onderzoek en de verschillen tussen onderzoekers en centra in de kleine reproduceerbaarheidsstudie. Dit wordt beschreven aan de hand van een voorbeeld van de huidplooimetingen uit de POPS-19 studie. De methode verandert niet de uitkomst, namelijk hoe herhaalbaar de meting is, maar wel hoe betrouwbaar men dit kan schatten. Zo worden ook reproduceerbaarheidsstudies efficiënter en hoeven minder proefpersonen meerdere keren te worden gemeten. Deze methode wordt hier gedemonstreerd in de POPS-19 studie, en is overal toepasbaar waar sprake is van een relatieve fout - die meestal gepaard gaat met grotere verschillen bij grotere meetwaarden - in plaats van een absolute fout.

### **Hoofdstuk 5. Een praktische aanpak voor het toepassen van Bland-and-Altman grafieken en Variatie Coëfficiënten op log-getransformeerde variabelen**

Meetfout kan op diverse manieren worden uitgedrukt. Als boven beschreven is het belangrijk om een beeld te hebben van de meetfout in de uitkomst van een studie. Eén methode om meetfout te beschrijven is door middel van een Bland-and-Altman-grafiek. In deze grafiek wordt het verschil tussen twee metingen afgezet tegen het gemiddelde van de twee metingen, samen met de grenzen van overeenstemming waarbinnen 95% van de gevonden verschillen zich bevindt. Dit is een overzichtelijke, grafische maat voor de herhaalbaarheid van metingen, waarbij de onderzoeker of clinicus zelf kan afleiden hoe relevant hij het verschil vindt ten opzichte van de gemeten waarde. Deze waarden zijn namelijk direct af te lezen op de beide assen van de grafiek.

Als een uitkomstmaat een scheve verdeling heeft, wordt doorgaans een transformatie naar een normale verdeling verricht, vaak een log-transformatie. Dit is bijvoorbeeld het geval voor de huidplooien gemeten in de POPS-19 studie, waarmee uiteindelijk het vetpercentage van de deelnemers is bepaald. Na log-transformatie vervalt echter een groot voordeel van de Bland-and-Altman-grafiek, namelijk dat de verschillen en gemiddelden direct afleesbaar zijn op de schaal waarop ook klinisch is gemeten.

In dit hoofdstuk beschrijven wij hoe de grenzen van overeenstemming kunnen worden berekend op de logaritmische schaal, met als uitkomst een ratio. Door vervolgens een terugtransformatie toe te passen, kunnen deze grenzen van overeenstemming als verschillen worden ingetekend in de Bland-and-Altman-grafiek op de oorspronkelijke schaal. Dit geeft voor elk getal op de oorspronkelijke schaal aparte grenzen van overeenstemming die rechtstreeks kunnen worden afgelezen uit de figuur. Dit wordt geïllustreerd aan de hand van de huidplooimetingen uit de POPS-19 studie.

Een soortgelijke toepassing wordt uitgewerkt voor de Variatie Coëfficiënt, een maat voor de meetfout waarin de meetfout wordt uitgedrukt ten opzichte van het gemiddelde van de meting. Deze maat is nietszeggend indien rechtstreeks toegepast op een logaritmische schaal, aangezien hier een absoluut nulpunt ontbreekt. Door het schatten van de standaard fout van de log-getransformeerde waarden kan wel een interpreteerbare Variatie Coëfficiënt berekend worden.

### **Hoofdstuk 6. Groeivertraging in de baarmoeder: geen verbindende onderliggende risicofactor voor het ontstaan van het metabool syndroom bij jong volwassenen**

In verscheidene studies is reeds een verband aangetoond tussen vroege groei en het ontstaan van het metabool syndroom op volwassen leeftijd. Bij nadere beschouwing blijkt echter dat in de meerderheid van deze studies alleen de afzonderlijke componenten van het metabool syndroom zijn bestudeerd en niet de gehele uitkomst metabool syndroom volgens de internationaal gedefinieerde criteria. Daarnaast wordt geregeld gecorrigeerd voor huidig lichaamsgewicht, terwijl (over)gewicht deel is van het metabool syndroom en dus van de uitkomstmaat zelf. Dit is dan ook onjuist.

Daarom beschrijven wij in dit hoofdstuk het verband tussen vroege groei en het ontstaan van het metabool syndroom op jong volwassen leeftijd. Als maat voor vroege groei wordt het geboortegewicht gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur gebruikt, en het metabool syndroom wordt gedefinieerd volgens internationale criteria. De onderzoekspopulatie betreft de Noorse HUNT-studie; een grootschalig gezondheidsonderzoek waaraan ongeveer 8000 mannen en vrouwen tussen de 20 en 30 jaar oud deelnamen. Naast de in deze studie verkregen gegevens over hun huidige gezondheid, is van alle deelnemers ook een nauwkeurig geboortegewicht en zwangerschapsduur bekend uit het Noors nationaal geboorteregister.

Het metabool syndroom was niet geassocieerd met geboortegewicht binnen de vrouwelijke onderzoekspopulatie, terwijl voor de mannen een zwak U-vormig verband werd gezien. Dit betekent een licht verhoogd risico op het metabool syndroom zowel voor mannen met een lager als een hoger geboortegewicht dan gemiddeld. Bij bestudering van de afzonderlijke componenten van het metabool syndroom werden zowel voor mannen als voor vrouwen diverse significante verbanden gevonden voor het effect van geboortegewicht, maar in tegengestelde richtingen. Deze tegengestelde verbanden voor de diverse componenten van het syndroom in relatie tot dezelfde aannemelijke risicofactor - namelijk vroege groei - doen de toegevoegde waarde van het concept 'metabool syndroom' afnemen.

### **Hoofdstuk 7. Het effect van groeivertraging in de baarmoeder op de nierfunctie op jong volwassen leeftijd: de Nord Trøndelag Gezondheidsstudie (HUNT 2)**

Uit dierstudies en onderzoek bij overledenen is gebleken dat de nier een orgaan is dat erg kwetsbaar is voor de nadelige effecten van groeivertraging. Daarnaast is de nierfunctie gerelateerd aan het metabool syndroom door regulatie van de bloeddruk door de nier enerzijds, en schade aan de nier door suikerziekte en hoge bloeddruk anderzijds.

De relatie tussen geboortegewicht en nierfunctie op jong volwassen leeftijd is eerder onderzocht in de POPS populatie van veel te vroeg geboren. In dit hoofdstuk beschrijven wij het verband tussen geboortegewicht en het ontstaan van een laag-normale nierfunctie op jong volwassen leeftijd in de algemene populatie die voornamelijk bestaat uit mensen geboren na een voldragen zwangerschap. Dit wordt onderzocht in de Noorse HUNT-studie bij ongeveer 8000 mannen en vrouwen van 20 tot 30 jaar.

Uit dit onderzoek blijkt dat een verlaagd geboortegewicht voor de zwangerschapsduur leidt tot een licht verhoogd risico op een laag-normale nierfunctie op jong volwassen leeftijd. Dit verband was sterker en eenduidiger voor mannen dan voor vrouwen.

### **Hoofdstuk 8. Associaties tussen groei voor en kort na de geboorte en BMI, vetmassa en vetverdeling op jong volwassen leeftijd: een prospectieve cohort studie in veel te vroeg geboren mannen en vrouwen**

Lichaamsgewicht en lichaamssamenstelling vormen mogelijk een belangrijke link tussen vroege groei en het ontstaan van hart- en vaatziekten op latere leeftijd. In dit hoofdstuk wordt het verband beschreven tussen geboortegewicht, groei in de eerste maanden na de geboorte en lichaamsgewicht en lichaamssamenstelling op jong volwassen leeftijd. Dit is onderzocht in de POPS-19 studie: een groep van ongeveer 400 19-jarigen geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken.

Normaal gesproken vormt het geboortegewicht een afspiegeling van de totale groei tijdens de gehele zwangerschap. In deze specifieke populatie van veel te vroeg geboren vormt het geboortegewicht echter een directe afspiegeling van de groei tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap en kan de groei daarna rechtstreeks in kaart worden gebracht. Zo kan tevens het effect van de timing van groeivertraging op volwassen lichaamsgewicht en lichaamssamenstelling worden onderzocht.

Gemiddeld hadden de POPS-19 deelnemers een lager gewicht en een lagere body mass index (BMI) dan hun leeftijdsgenoten geboren na een voldragen zwangerschap. Hun gemiddelde

huidplooidikte en buikomvang lagen echter hoger dan het populatiegemiddelde. Meer groei voor de geboorte was geassocieerd met een groter gewicht, een grotere lengte en een hogere BMI op jongvolwassen leeftijd, maar niet met een andere vetmassa of vetverdeling. Meer groei kort na de geboorte daarentegen leidde tot zowel een hogere BMI als tot een groter percentage lichaamsvet en een grotere buikomvang op 19-jarige leeftijd, gecorrigeerd voor het effect van geboortegewicht.

### **Hoofdstuk 9. Discussie**

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift in een breder wetenschappelijk kader geplaatst.

Wij bevestigen in dit proefschrift niet de eerder gevonden associatie tussen een laag geboortegewicht en een verhoogde kans op het metabool syndroom op volwassen leeftijd. Hiervoor zijn verschillende verklaringen denkbaar. Daarnaast verminderen onze bevindingen over de verschillende associaties van geboortegewicht met de afzonderlijke componenten van het metabool syndroom de reeds in twijfel getrokken toegevoegde waarde van het concept metabool syndroom nog iets meer.

De resultaten met betrekking tot de associatie tussen verminderde prenatale groei en een verhoogde kans op een laagnormale nierfunctie op volwassen leeftijd komen overeen met de bestaande literatuur over onderzoek in andere populaties.

Bij het onderzoek van veel te vroeg geboren en vinden wij evenmin een negatief of U-vormig verband tussen geboortegewicht en de kans op een hoger gewicht of ongunstiger lichaamssamenstelling op jongvolwassen leeftijd. Dit kan betekenen dat dit verband, gevonden in andere studies, pas ontstaat in het derde trimester van de zwangerschap, of door methodologische verschillen tussen deze studies en de POPS-19 studie, bijvoorbeeld in populatie of in analysemethode.

Het is moeilijk om de resultaten van de POPS-19 studie te generaliseren naar de huidige generatie van veel te vroeg geboren kinderen. Dit wordt vooral veroorzaakt door een groot verschil in behandelmogelijkheden tussen toen en nu. Hierdoor overleven meer kinderen en daarmee een ander soort kinderen de zeer vroege geboorte. Dit kan een weerslag hebben op de mate waarin vroege invloeden doorwerken in het volwassen leven.

Om openstaande vragen over het metabool syndroom, *de timing van de early origins of adult disease* en de effecten van vroege invloeden in de huidige generatie veel te vroeg geboren en te beantwoorden, is verder onderzoek nodig. De methodologische artikelen in

## *Chapter 10*

---

dit proefschrift leveren een bijdrage aan dit toekomstig onderzoek door handreikingen te bieden voor het maken van een interpreteerbaar regressiemodel en het efficiënt opzetten van reproduceerbaarheidsonderzoek, ook voor getransformeerde uitkomstmaten.

## Dankwoord

Ik wil graag iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan het ontstaan van dit proefschrift.

Alle mede-onderzoekers van de klinische epidemiologie, bedankt voor jullie gezellige collegialiteit. Naast de methodenuren over causaliteit, was daar toch ook tijd voor proefondervindelijke wetenschap met bewegingssensoren in de gang, lunchen in de zon, de bijna bodemloze snoeppot, en de gedeelde vreugde over voordeeltjes inherent aan het lidmaatschap van dé club.

Ook alle secretaresses van deze afdeling waar ik nu al weer zoveel jaren telkens terug kom, hartelijk dank voor jullie hulp bij allerhande projecten op soms onhandige tijdstippen. Jullie hebben mede gemaakt dat ik me op de epi echt thuis heb gevoeld.

Alle mede-onderzoekers en secretaresses van de kindergeneeskunde; als kjc-er werkte ik dan niet zo vaak fysiek op jullie afdeling, maar jullie waren altijd heel erg betrokken. Dit heb ik zeer gewaardeerd, bedankt hiervoor.

Alle collega's van de moleculaire epidemiologie; ook al was ik maar heel kort bij jullie, toch heb ik van jullie kunnen leren. Daarbij zal ik de paddenstoelenexpeditie in de kroondomeinen niet snel vergeten! Bedankt.

Stein, Cécilia, and Maria, tusen takk for the fruitful and also flowerful collaboration. You have made my research in the St. Olav hospital in Trondheim to a very special episode in my life. Apart from introducing me into the HUNT, you have taught me a lot, among others not to write 'takk for alt'. So, thank you for everything!

Al mijn vrienden, dank dat jullie er waren. Ik kon altijd op jullie rekenen. Dank voor het geduldig luisteren, nu eens niet naar medische verhalen, maar naar onderzoeksprikelen! Daarbij de heerlijke maaltijden en een spelletje hive, memory of set op z'n tijd. Jullie zeer verschillende inbreng tijdens deze periode was als een bonte lappendeken. Een warm dankjewel!

Judith, mijn paranimf, jij in het bijzonder bedankt. We zijn beide geboeid door het onderzoek, zij het in verschillende studierichtingen. Ik stond jou bij in het veldwerk, in lieslaarzen en een kikvorspak, jij staat tijdens de verdediging in een keurig pakje naast mij, wie had dat op de kleuterschool kunnen denken! Bedankt voor je steun en vriendschap.

Familie, daar moet je het van hebben. Bedankt, in het bijzonder de Leidsche Tak voor de gesprekken, koffie en etentjes die leidden tot een boeiende kruisbestuiving van onderwerpen en een verruiming van blikveld.



## *Chapter 10*

---

Eveline, mijn enige zus en tevens mijn paranimf, dankjewel voor alles wat je voor me betekent. De studie- en werkmijlpalen in onze levens gaan zeer gelijk op de afgelopen jaren, en wat een feest dat we binnen zo'n korte tijd elkaars paranimf mogen zijn. Zusje is zus geworden, een consequentie van groei. Ik hoop dat onze band nog steeds mag groeien.

Mijn ouders, tot slot, heel hartelijk dank. De in ons gezin vaak geciteerde uitspraak: 'zonder jullie had ik hier nóóit kunnen staan' berust in dit geval op veel meer dan louter biologie. Bedankt voor alles.

## Curriculum Vitae

Anne Margriet Euser werd geboren op 8 april 1981 te Leiden. In 1999 behaalde zij haar VWO diploma aan het Andreas College te Katwijk aan Zee (cum laude), waarna zij geneeskunde studeerde aan de Universiteit Leiden en in 2004 haar doctoraal examen behaalde (cum laude). Tijdens haar tweede studiejaar werd zij geselecteerd voor het excellente studenttraject van het LUMC en sindsdien heeft zij actief geparticipeerd in het wetenschappelijk onderzoek binnen de POPS-19 studie vanuit de afdelingen kindergeneeskunde (prof. dr J.M. Wit) en klinische epidemiologie (Prof. dr F.R. Rosendaal, dr F.W. Dekker), alwaar zij ook haar afstudeerstage uitvoerde. Zowel de medisch inhoudelijke als de methodologische aspecten van het onderzoek wekten haar interesse. Na een klinische stage in Targu Mures in Roemenië, doorliep zij haar co-schappen en behaalde in januari 2006 haar artsexamen (cum laude). Vervolgens heeft zij enige tijd onderzoek verricht naar de 'early *origins hypothesis*' in de algemene populatie in Trondheim in Noorwegen. Na terugkeer werkte zij een jaar als arts-assistent niet in opleiding (agnio) op de afdeling kindergeneeskunde van het Rijnland Ziekenhuis te Leiderdorp. Sinds medio 2007 werkte zij aan de voltooiing van dit proefschrift, gedurende welke periode zij tevens de opleiding tot epidemioloog B heeft gevolgd. Momenteel is zij werkzaam als agnio klinische genetica in het Leids Universitair Medisch Centrum.



### **List of publications**

1. Finken MJJ, Euser AM, Dekker FW, Wit JM. Preterm birth weight and insulin resistance at adolescence. (Letter to the editor.) *Growth, Genetics and Hormones* 2004; 20: 8. [www.GGHjournal.com](http://www.GGHjournal.com).
2. Euser AM, Finken MJJ, Keijzer-Veen MG, Hille ETM, Wit JM, Dekker FW. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 480-487.
3. Keijzer-VeenMG, EuserAM, vanMontfoortN, DekkerFW, VandenbrouckeJP, VanHouwelingenHC. A regression model with unexplained residuals was preferred in the analysis of the fetal origins of adult diseases hypothesis *J Clin Epidemiol* 2005; 58:1320-1324.
4. Landkroon AP, Euser AM, Veeken H, Hart W, Overbeke JPM. Quality assessment of reviewers' reports using a simple instrument *Obstet Gynecol* 2006; 108:979-985.
5. Euser AM, Finken MJJ, le Cessie S, Wit JM, Dekker FW. Reliability studies can be designed more efficiently by using variance components estimates from different sources. *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 1010-1014.
6. Euser AM, Dekker FW, le Cessie S. A practical approach to Bland-Altman plots and variation coefficients for log transformed variables *J Clin Epidemiol*. 2008; 61: 978-982.
7. Hallan SI, Euser AM, Finken MJJ, Dekker FW, Irgens L, Holmen J. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trøndelag Health (HUNT 2) Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:10-20.
8. Euser AM, de Wit CC, Finken MJJ, Rijken M, Wit JM. Growth of preterm born children. *Hormone Research* 2008; 70: 319-328.
9. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: Prospective versus retrospective *Nephron Clin Pract* 2009; 113: 214-217
10. Euser AM, Dekker FW, Hallan SI. Intrauterine growth restriction: no unifying risk factor for the metabolic syndrome in young adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009

