

Based on these results we conclude that findings from twin studies into growth and hormonal parameters that we studied in this thesis can be generalized to the general population, particularly when analyzing covariance structures (familial resemblance).

Samenvatting

Groei is een zeer complex proces van veranderingen in vorm, lichaams-samenstelling en verdeling van verschillende soorten weefsels. Dit proces wordt beïnvloed door biologische, psychologische en sociale factoren. Er zijn grote individuele verschillen in lichamelijke en geestelijke ontwikkeling, zowel vroeg in het leven (tijdens de zwangerschap en op de zuigelingenleeftijd) als later in het leven (kinderleeftijd en adolescentie). In dit proefschrift wordt ingegaan op de oorzaken van individuele verschillen in fysieke groei en cognitieve ontwikkeling tijdens verschillende fases van groei (zwangerschap, zuigelingenleeftijd, kinderleeftijd en adolescentie). Daarbij richt dit proefschrift zich op de vraag in hoeverre variatie in groei verklaard kan worden door genetische en niet-genetische ('omgevings') factoren.

Dit soort onderzoeksvragen kan met behulp van tweeling- en familie-onderzoek bestudeerd worden. Eeneiige tweelingen zijn genetisch (vrijwel) identiek, terwijl twee-eiige tweelingen gemiddeld de helft van hun genetisch materiaal delen, net als gewone broers en zussen. Als eeneiige tweelingen van elkaar verschillen kan dit worden veroorzaakt door omgevingsinvloeden (naast bijv. epigenetische invloeden). Verschillen tussen twee-eiige tweelingen kunnen zowel door omgevingsinvloeden als door verschillen in genetische aanleg worden veroorzaakt. Dit geldt ook voor gewone broers en zussen, maar zij zijn daarnaast ook nog op een ander moment geboren en opgegroeid. Door het vergelijken van de gelijkenis van eeneiige tweelingen en twee-eiige tweelingen en hun niet-meerling broers en zussen kan worden onderzocht in hoeverre genetische en omgevingsinvloeden van belang zijn bij het verklaren van verschillen tussen mensen in bijvoorbeeld lengte of gewicht. De omgevingsfactoren kunnen worden onderscheiden in twee soorten invloeden. De gedeelde factoren zijn de invloeden die voor een ieder binnen het gezin hetzelfde zijn en doen gezinsleden meer op elkaar lijken. Daarnaast zijn er omgevingsinvloeden die voor ieder gezinslid uniek zijn, en ervoor zorgen dat gezinsleden van elkaar verschillen.

Een andere belangrijke onderzoeksvraag wanneer men groei bestudeert in tweelingen, is of resultaten van tweelingenstudies gegeneraliseerd kunnen worden naar de algemene bevolking. Tweelingen worden vaker

na een kortere zwangerschapsduur en met een lager gewicht geboren dan eenlingen. Om mogelijke verschillen tussen tweelingen en eenlingen nader te onderzoeken werd ook een niet-meerling broer of zus van de tweeling uitgenodigd deel te nemen aan onze studie. Niet-meerling broers of zussen zijn het meest geschikt om tweelingen mee te vergelijken, omdat zij in hetzelfde gezin opgroeien en gemiddeld de helft van hun genetisch materiaal delen.

Voor dit onderzoek werd een groep van 18-jaar-oude tweelingen en een broer of zus uitgenodigd deel te nemen aan medische en psychologische tests. De procedures omvatten antropometrische metingen, intelligentie en cognitie tests en bloedafname.

In het *eerste hoofdstuk* van dit proefschrift worden verschillende aspecten van groei voor en na de geboorte toegelicht. Tevens worden de begrippen intrauteriene groeirestrictie en inhaalgroei besproken en de mogelijke gevolgen daarvan op de lange termijn. Gecompromitteerde foetale groei en compensatoire groei na de geboorte kunnen namelijk nadelige effecten hebben op latere leeftijd, zoals een verhoogde kans op hart- en vaatziekten of diabetes. Verder worden de studipopulatie, studieprotocol en statistische methoden die worden gebruikt in dit proefschrift beschreven.

In *hoofdstuk 2* worden de oorzaken van individuele verschillen in lengte, gewicht en body mass index (BMI) op de leeftijd van 5 jaar onderzocht. Hiervoor werd gebruikt gemaakt van gegevens van een groot aantal 5-jaar-oude tweelingen, van wie de ouders meededen aan vragenlijst-onderzoek. Ook wordt gekeken hoe 5-jaar-oude tweelingen groeien ten opzichte van leeftijdsgenoten (m.b.v. referentiewaarden van de Nederlandse bevolking) en ten opzichte van hun streeflengte (berekend op basis van lengte van vader en moeder). Zoals verwacht zijn genetische invloeden de belangrijkste bron van variatie in lengte, gewicht en BMI en de voornaamste bron van covariantie tussen lengte en gewicht. Op de leeftijd van 5 jaar zijn tweelingmeisjes net zo lang als eenlingmeisjes, maar tweelingjongens zijn kleiner dan eenlingjongens. Alle tweelingen hebben een lagere BMI dan eenlingen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat tweelingen goed groeien ten opzichte van niet-meerlingen, maar dat zij wel onder hun streeflengte groeien, wat mogelijk verklaard kan worden door de bovengemiddelde lengte van ouders van tweelingen.

In *hoofdstuk 3* worden de groeidata van tweelingen vergeleken met die van hun niet-meerling broer of zus en vervolgens met referentiewaarden van de Nederlandse bevolking. Tweelingen bereiken een normale eindlengte in vergelijking met hun broers/zussen en leeftijdsgenoten (18-jarigen uit de Nederlandse bevolking). Wat betreft BMI verschillen 18-jaar-oude tweelingen niet van hun leeftijdsgenoten, terwijl de broers/zussen van tweelingen gemiddeld een hogere BMI hebben.

Hoofdstuk 4 beschrijft een van de weinige studies naar erfelijkheid van testisvolume in 18-jaar-oude tweelingen en hun niet-meerling broers. Er is een significante familiegelegenheid met een geschatte erfelijkheid van 59%. Echter, een model dat alle familiegelegenheid toeschrijft aan gedeelde omgeving en genetische invloeden uitsluit paste de data slechts iets minder goed. Twee-eiige tweelingen en hun niet-meerling broers hebben gemiddeld een groter testisvolume dan eeneiige tweelingen en hun niet-meerling broers, wat mogelijk interessant is voor toekomstig onderzoek naar de mechanismen die een rol spelen bij het krijgen van twee-eiige tweelingen.

In *hoofdstuk 5* worden de invloed van genetische factoren, geboortegewicht en inhaalgroei op hormoonwaarden op jong volwassen leeftijd bestudeerd. Uit de literatuur is bekend dat een laag geboortegewicht geassocieerd is met een eerdere start van de productie van bijnierandrogenen als dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS), maar ook met hogere serumwaarden van DHEAS en insulin-like growth factor-I (IGF-I) op de kinderleeftijd. Er zijn aanwijzingen dat deze hormonen een rol spelen bij de associatie tussen intrauteriene groei en ziekte op latere leeftijd, bijvoorbeeld door het bevorderen van insulineresistentie. De invloed van genetische factoren op de variatie in serum DHEAS, IGF-I en nuchtere insulinewaarden is groot op de leeftijd van 18 jaar. Er werd geen significant verband aangetoond tussen geboortegewicht en hormoonwaarden. Echter, in de subgroep met personen die inhaalgroei hebben vertoond, is een lager geboortegewicht wel significant geassocieerd met hogere serum DHEAS en IGF-I waarden. Wij vonden geen verband tussen insuline enerzijds en DHEAS of IGF-I anderzijds. Aangezien inhaalgroei gepaard gaat met een hoger risico op complicaties zouden deze factoren toch een rol kunnen spelen in het ontstaan hiervan.

In *hoofdstuk 6* wordt nagegaan of inhaalgroei na de geboorte nadelige gevolgen heeft voor de cognitieve functie op de lange termijn, zoals bijvoorbeeld eerder in een studie met zebravinken werd aangetoond. Een grotere gewichtstoename in de eerste twee jaren van het leven is inderdaad geassocieerd met lagere IQ-scores op de leeftijd van 12 en 18 jaar. Echter, inhaalgroei hangt nauw samen met geboortegewicht, wat mogelijk bovenstaande correlatie grotendeels verklaart.

In hoofdstuk 7 worden de resultaten uit de eerdere hoofdstukken in een groter verband geplaatst en bediscussieerd.

De bevindingen van dit proefschrift samenvattend kunnen we concluderen dat genen de voornaamste bron van variatie in de door ons bestudeerde groei- en hormonale parameters zijn. Wat betreft de groeiachterstand van tweelingen bij de geboorte, hebben tweelingen bijna volledige inhaalgroei laten zien ten opzichte van hun niet-meerling broers/zussen en leeftijdsgenoten. Tweelingen bereiken een normale eindlengte, maar zij waren wel wat dunner op de leeftijd van 18 jaar dan hun niet-meerling broers/zussen. Er werd geen verband aangetoond tussen geboortegewicht en de hormoonwaarden die wij gemeten hebben op jong volwassen leeftijd. Inhaalgroei na de geboorte zou mogelijk geassocieerd kunnen zijn met een iets verminderd cognitief functioneren.

Op basis van deze resultaten kan geconcludeerd worden dat uitkomsten van tweelingstudies naar groei- en hormonale parameters, voor zover bestudeerd in dit proefschrift, gegeneraliseerd kunnen worden naar de algemene bevolking.

Appendices

Appendix I

Sample characteristics and data collection

The medical protocol was carried out in 184 families of 18-year-old twin pairs and their siblings (N=98). There were three families with two twin pairs and there were six incomplete twin pairs of which only one of the twins participated. Two families participated only in the psychological protocol.

Mean age at assessment was 18.14 years (SD 0.48) in the twin group and 18.78 years (SD 4.89) in the sibling group (youngest sib was 7 years and oldest sibs was 35 years). Zygosity of the same-sex twin pairs (148 pairs) was determined on the basis of DNA polymorphisms (145 pairs), blood group polymorphisms (2 pairs), or questionnaire items on similarity (1 pair (Rietveld et al., 2000)). The sample comprised 32 MZM (monozygotic male), 34 DZM (dizygotic male), 44 MZF (monozygotic female), 38 DZF (dizygotic female) and 39 DOS (dizygotic opposite sex) twin pairs and 97 siblings (45% males and 55% females).

The complete program of the testing day and the approximate starting times of the different tests are provided in Table I.1. The measures and procedures are described below.

Anthropometry

The medical protocol was carried out at the outpatient clinic of the VU University Medical Center. **Height** (cm) was determined to the nearest 0.1cm and **weight** (kg) to the nearest 0.05 kg using a stadiometer and an electronic scale (SECA, Hanover, Md). **Sitting height** was measured by bringing the horizontal bar of the microtoise into the most superior midline of the head while the child was sitting in erect position on a special stool. Arching of the back was avoided as much as possible by applying upward pressure to the mastoid processes. **Arm span** was obtained by measuring the distance between the arms in stretched position using a plastic tape measure. **Head circumference** was measured with a