Willem-Alexander Children's Hospital

Diagnostiek en behandeling van groeistoornissen in historisch perspectief

Jan Maarten Wit

Emeritus hoogleraar kindergeneeskunde

Willem-Alexander Kinderziekenhuis

LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

LEIDEN

Ik verklaar geen zakelijke belangen te hebben bij het onderwerp van mijn voordracht.



Vanwaar die interesse in “Groei”?

1963-1971: Studie geneeskunde Leiden: gefascineerd door colleges van Prof. Andries Querido (endocrinologie), interesse in kindergeneeskunde

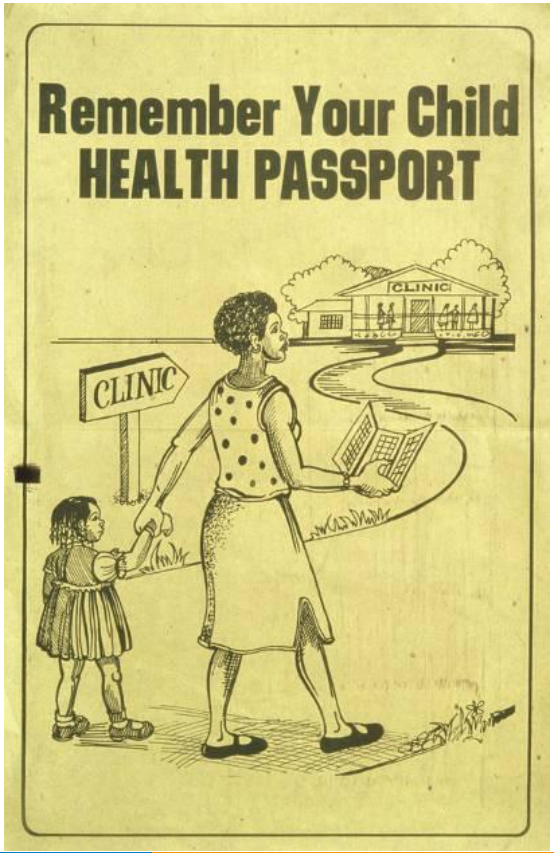
1970: extra co-schap kindergeneeskunde in Santiago (Chili). Getroffen door hoge prevalentie van marasmus bij zuigelingen. Publicatie op basis van interviews met voedingsonderzoekers in Maandschrift Kg.

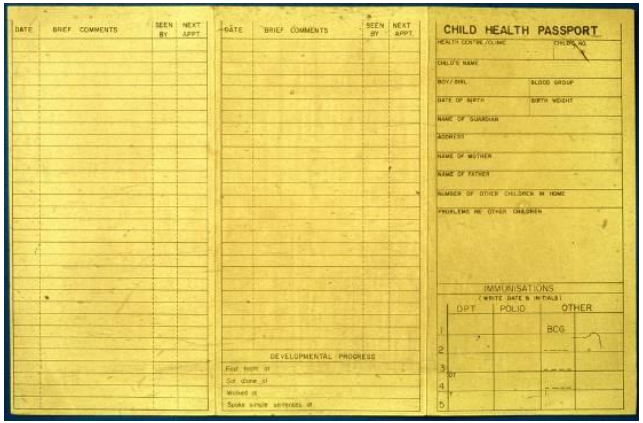
1971: 6 weken waarnemer huisarts in Aruba, reis door Zuid-Amerika

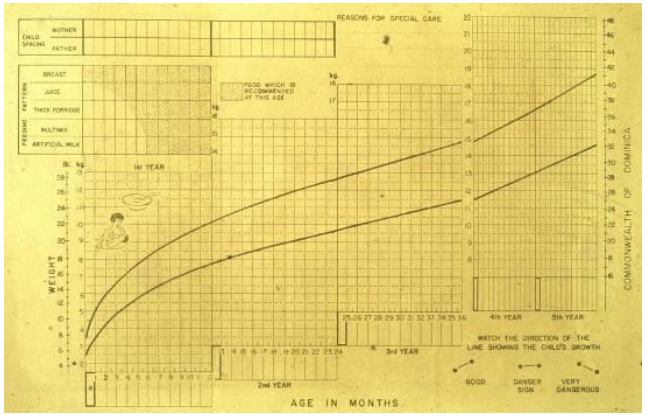
1972-medio 1978: opleiding kindergeneeskunde/fellowship kinderendo SKZ

- mentor (Leo Van den Brande) deed onderzoek naar groei (somatomedine)
- laboratorium-onderzoek naar “catch-up growth” na ondervoeding (ratten)
- bijeenkomsten Groeistichting waar hypofysair GH werd toegewezen

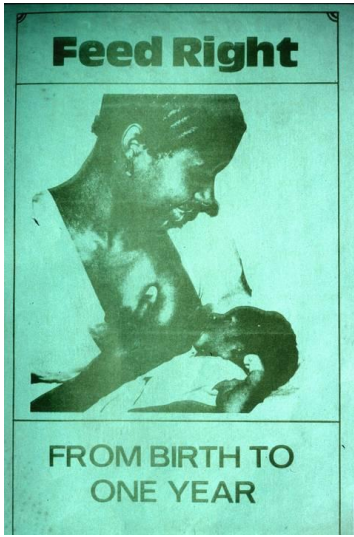
1978-1981: kinderarts in Dominica (West Indies)











1981 tot nu: kinderendocrinoloog, focus op “Groei”

1981-1993: Wilhelmina Kinderziekenhuis/UMCU (Thesis 1986: Responses to growth hormone therapy)

1994-2006: Willem-Alexander Kinderziekenhuis/LUMC, HL kindergeneeskunde

2007-heden: emeritus, honorair staflid WAKZ

AGENDA

1. Historische ontwikkelingen m.b.t. groei tot 1975
2. Lengtegroei in populaties: “secular change” en inter-populatie verschillen
3. Het kind met kleine of grote lengte: DD, vroege opsporing, diagnostiek, genetica
4. Pathophysiologie van de groeischijf
5. Behandeling van kleine lengte
6. Catch-up growth

AGENDA

1. **Historische ontwikkelingen m.b.t. groei tot 1975**
2. Lengtegroei in populaties: “secular change” en inter-populatie verschillen
3. Het kind met kleine of grote lengte: DD, vroege opsporing, diagnostiek, genetica
4. Pathophysiologie van de groeischijf
5. Behandeling van kleine lengte
6. Catch-up growth


Mr. Simon Paap
The Celebrated Dutch Dwarf



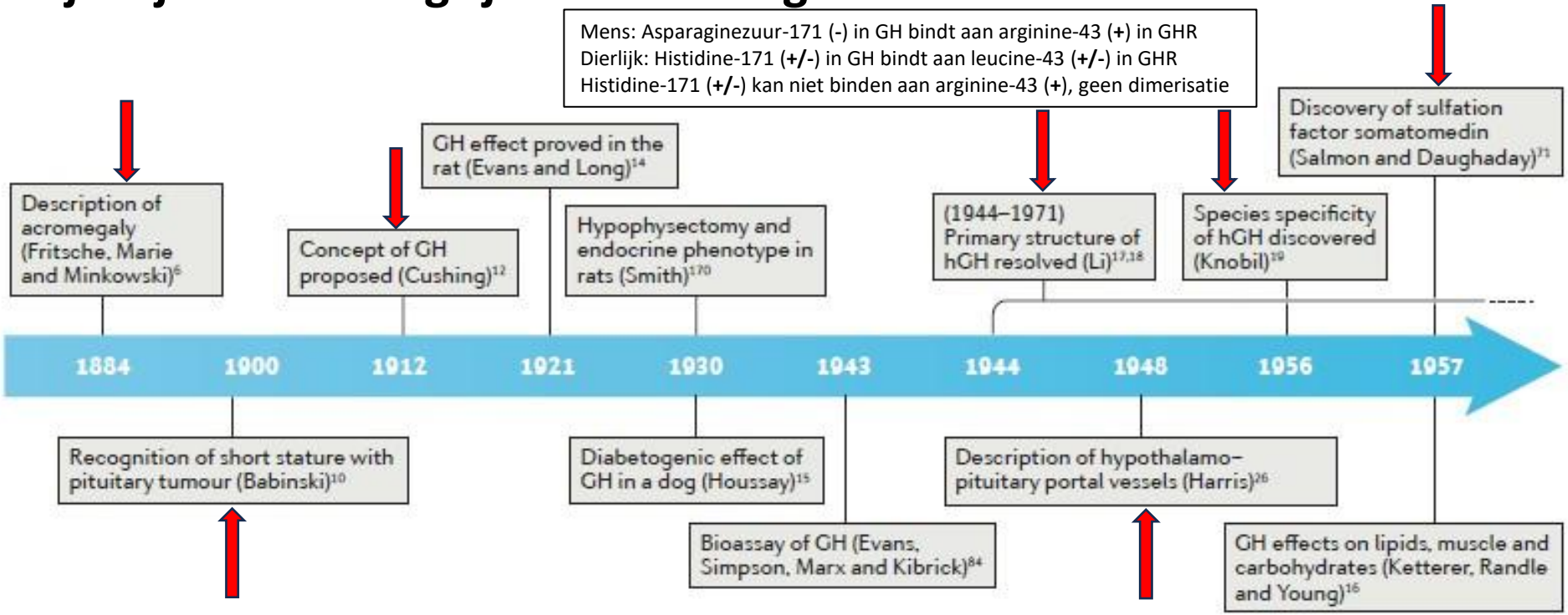




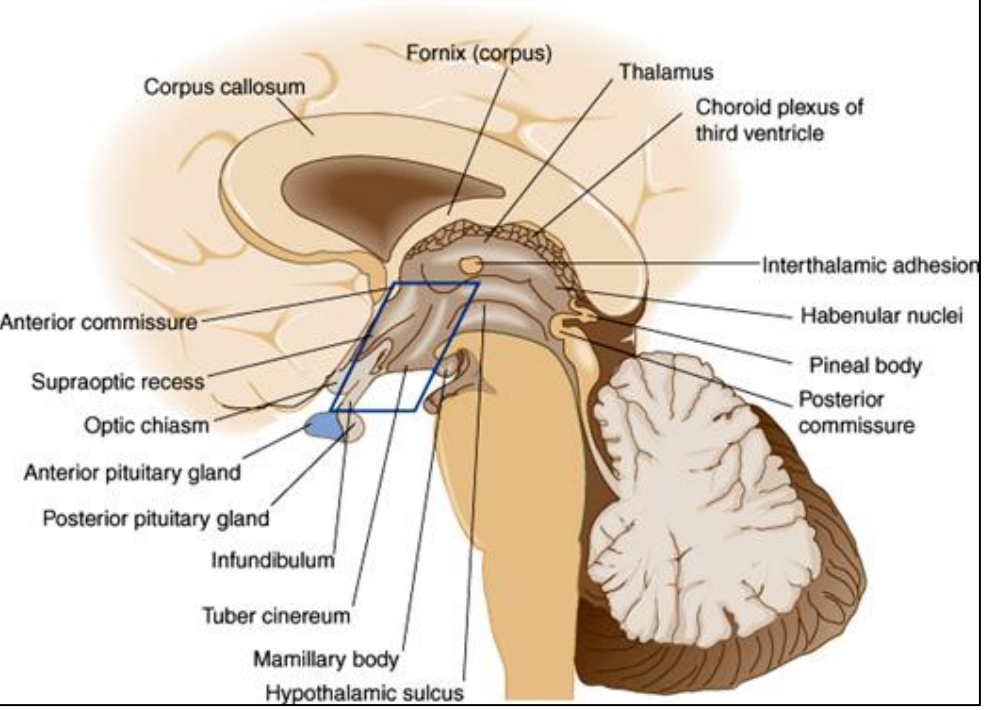


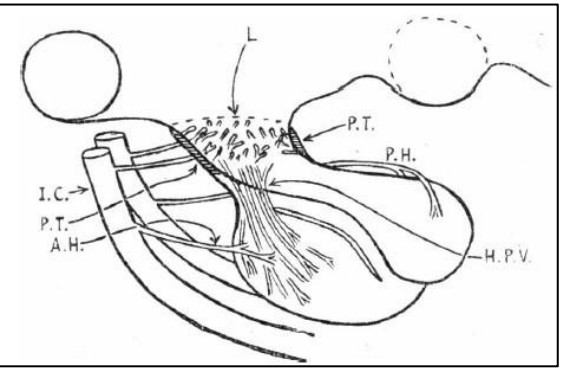
DE REUS VAN ROTTERDAM

Tijdslijn van belangrijke ontdekkingen m.b.t. GH–IGF-as

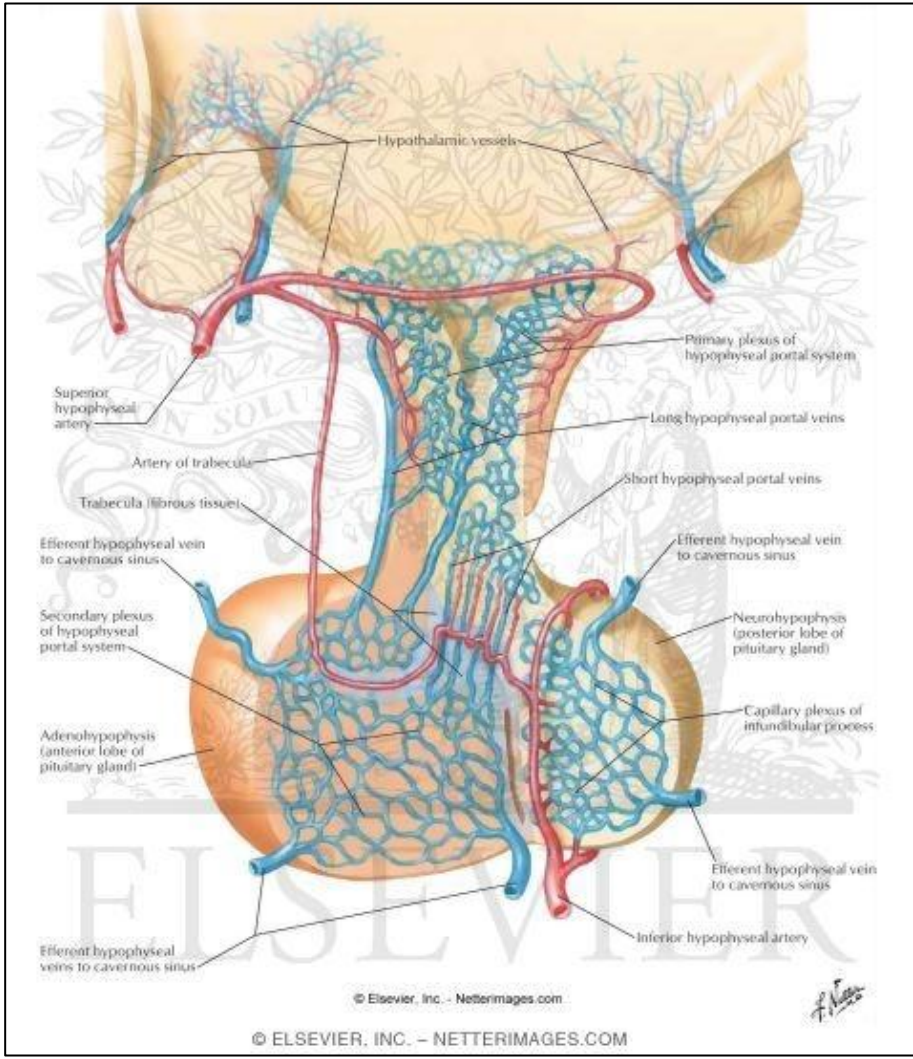


Ranke MB & Wit JM. Growth hormone — past, present and future. Nature Reviews Endocrinology 2018;14:285-300





Harris et al, Br Med J 1948; 1:339–42



“Groei” in Tekstboek Kindergeneeskunde (Gorter)

- Gorter’s tekstboek[1] ingedeeld naar “systemen”, niet naar “problemen”.
- Groei vooral besproken voor zuigelingen, gekoppeld aan voeding/infecties

<u>Voedingsstoringen bij oudere kinderen:</u>

1. Maagcatarrh en gastritis
2. Maagdarmcatarrh, enteritis en colitis
3. Intestinaal infantilisme (coeliakie)

“Doordat de kinderen jarenlang bijna niet in de lengte zijn gegroeid, vindt men grote achterstand in lengte”… “Dit tekort kan voor een kind van 6 jaar wel tot 20 cm bedragen”

NB: Dicke suggereerde al in 1941 dat gluten de symptomen veroorzaken[2], wat werd bevestigd door observaties in hongerwinter (proefschrift 1959)

[1]Gorter E. Kindergeneeskunde, 5de Druk, Deel 1, Stenfert Kroese, Leiden, 1948. Pg 266

[2]Dicke WK . Eenvoudig dieet bij het syndroom van Gee-Herter . Ned T v Gen. 1941 ; 85 : 1715

De groeicurve (in hoofdstuk “voedingsstoringen”)

VOEDING VAN OUDERE KINDEREN

Voordat ik de voeding van oudere kinderen bespreek, wil ik hier een kromme laten volgen, waaruit valt af te leiden, hoeveel jongens (♂) en meisjes (♀) van 1—15 jaar behoren te wegen.

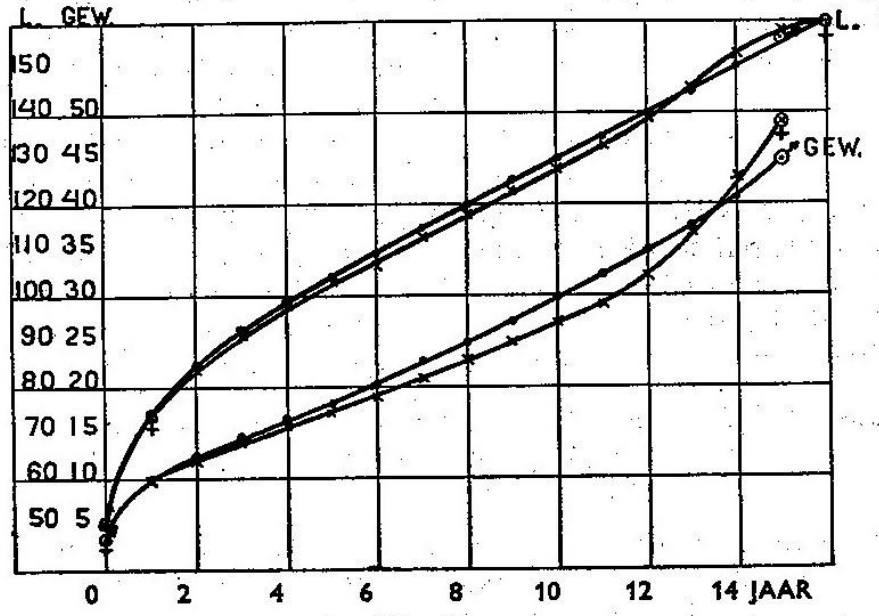


Fig. 35

Lengte en gewicht van jongens ♂ en ♀ meisjes naar PIRQUET

E. Gorter. Kindergeneeskunde, 5de Druk, Deel 1, Stenfert Kroese, Leiden, 1948. Pg 266

Men kan gemakkelijk onthouden, dat een kind (vooral een jongen) vanaf de leeftijd van zijn 4e tot zijn 14e jaar

per jaar 5 c.M. in lengte groeit

en per jaar 5 pond (2.5 K.G.) in gewicht toeneemt.

Op 4-jarige leeftijd is zijn beginlengte verdubbeld, dus juist 1.00 M. en zijn gewicht van de geboorte vervijfvoudigd, dus 15 K.G.

Hieruit volgt:

	lengte	2010	gewicht
geboorte	50 c.M.	50	3 K.G.
4 jaar	100 „	106	15 „
6 „	110 „	120	20 „
8 „	120 „	133	25 „
10 „	130 „	143	30 „
12 „	140 „	154	35 „
14 „	150 „	168	40 „

Dit zijn de cijfers van PIRQUET, die aan de lage kant zijn.

De Nederlandse gemiddelden liggen thans ongeveer 10 % hoger [1]).

E. Gorter. Kindergeneeskunde, 5de Druk, Deel 1, Stenfert Kroese, Leiden, 1948. Pg 266. Clemens von Pirquet, Eine einfache Tafel zur Bestimmung von Wachstum und Ernährungszustand bei Kindern, Springer, Berlin *1913*

“Ziekten van de Hypofyse”

1. Dystrophia adiposo-genitalis
   a) Type Frölich (*tumor in hypothalamus/hypofyse*) (Fig)
   b) Type Laurens-Biedl (*dysmorfe syndromen*)
2. Ziekte van Cushing
3. Diabetes insipidus
4. Acromegalie en reuzegroei
5. Ziekte van Simmonds (1914) *(multiple pituitary hormone deficiency, panhypopituitarisme, volwassenen)*
6. Hypophysair infantilisme *(aangeboren GHD/MPHD)*

E. Gorter. Kindergeneeskunde, 5de Druk, Deel 2.Stenfert Kroese,Leiden,1950,Pg620



“Ziekte van Laurence Biedl”

“Onder deze naam worden ziektebeelden beschreven, waarbij een groter of kleiner aantal aangeboren afwijkingen worden gerekend. Vrij regelmatig komen hierbij voor een adipositas met hypogenitalisme, retinitis pigmentosa, geestelijke minderwaardigheid, poly- of syndactylie en familiair optreden”. (…) “Hoewel nog aanhangers van de theorie dat het ziektebeeld berust op een aandoening van de hypofyse, beschouwen meeste auteurs dat de erfelijke aangeboren ziekten of afwijkingen het wezenlijke van de ziekte vormen.”

E. Gorter. Kindergeneeskunde, 5de Druk, Deel 2.
Stenfert Kroese, Leiden, 1950. Pg 622

Wist Gorter van het Turner syndroom?

- Hoofdstuk Coarctatio aortae: “Om onbegrijpelijke redenen hebben jongens met een coarctatie soms een pubertas precox, meisjes een agenesie van het ovarium”[1]
- Pubertas precox?
- “Pseudo-associatie”: hemodynamische gevolgen van aorta-vernauwing: meer spierontwikkeling van bovenlichaam (“Hercules habitus”)
- Ulrich (1930)[2]: Een 8-jarig meisje met pterygium colli (webbed neck), lymfoedeem, groeivertraging, spierslapte, grote afstand tussen tepels
- H.H. Turner (1938)[3]: A Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck, and Cubitus Valgus. Endocrinology 1938;23(5):566-74. Zeven vrouwelijke patiënten (tussen 15 en 23 jaar) met een specifieke combinatie van kenmerken: het uitblijven van de seksuele ontwikkeling, webbed neck, cubitus valgus

[1]E. Gorter. Kindergeneeskunde, 5de Druk, Deel 2. Stenfert Kroese, Leiden, 1950. Pg 496
[2]Ulrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen". Zeitschrift für Kinderheilkunde 1930;49(3):271-6.
[3]Turner HHA. Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck, and Cubitus Valgus. Endocrinology 1938;23(5):566-74

Subspecialisatie in kinderendocrinologie: USA

- In 1935 startte Wilkins een kinder-endo polikliniek (Baltimore), in 1942 Talbot (Boston). Beiden trainden eerste generatie kinderendocrinologen
- 1950: Eerste patienten met congenitale bijnierhyperplasie kregen cortisone
- 1950-1952: Eerste kinderendocrinologische tekstboeken
- 1958: Eerste GH-deficiente patient behandeld met “cadaveric” GH
- 1972: Oprichting Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society
- 1972: Start Committee on Diabetes in Youth of American Diabetes Association
- 1982-1983: na Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) studie, werden kinderendo-fellows ook getraind in diabeteszorg

[1]*Oberfield et al, Horm Res Paed 2022;95:510–514*

Subspecialisatie in kinderendocrinologie: Europa/NL

1950: Dr Lawson Wilkins bezoekt “6th International Congress of Paediatrics” (Zürich, o.l.v. Prof Fanconi), meldt cortisonbehandeling (CAH), presenteert boek

1951: Andrea Prader (arts-assistent in Zurich) bezoekt Wilkins 2 weken

1960-1961: Henk Visser doet fellowship kinderendocrinologie in Boston

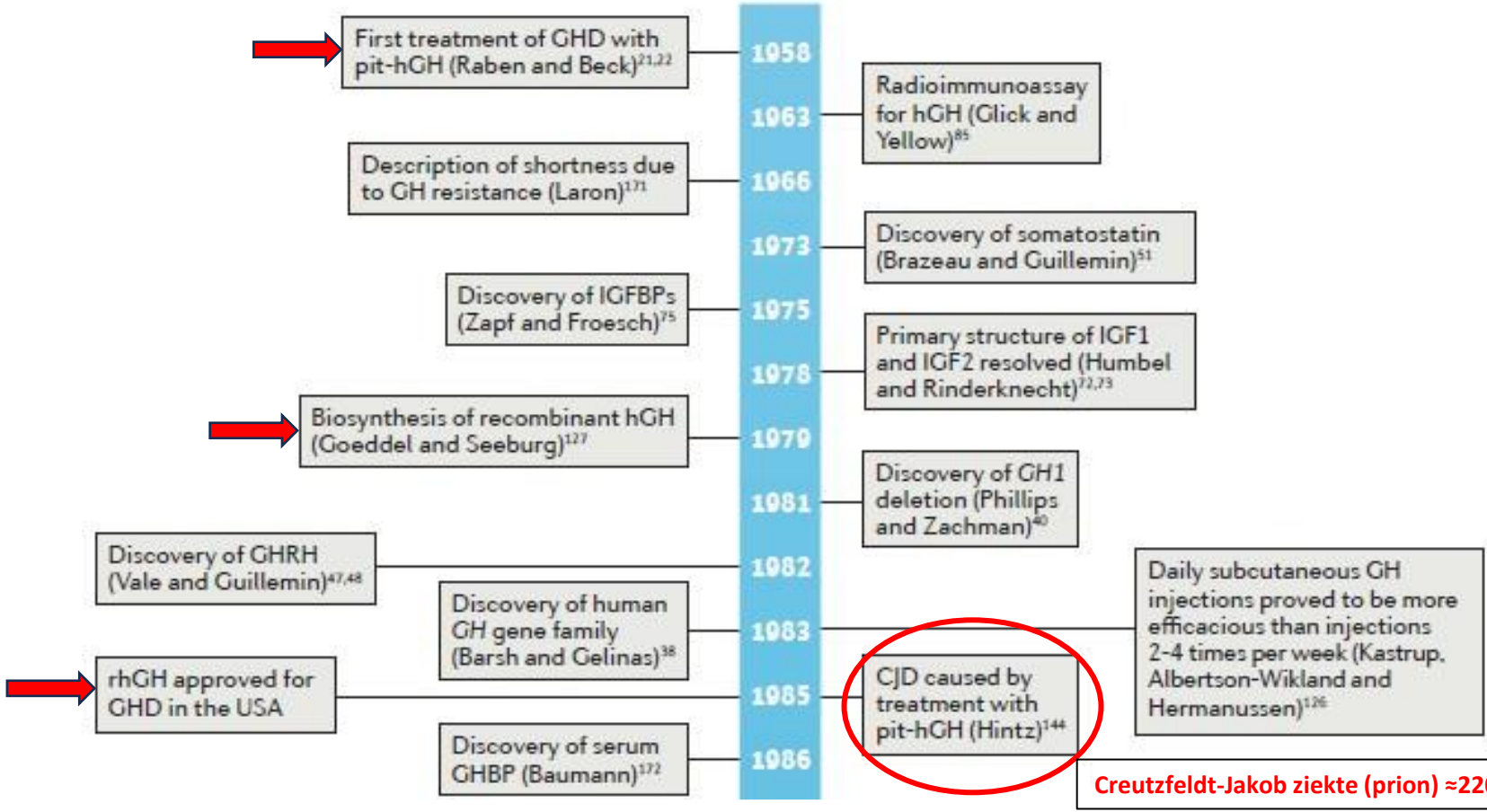
1962: Prof Andrea Prader nodigt 15 Europese kinderendocrinologen uit voor 2-daags satelliet-congres na Acta Endocrinologica congres. Uit Nederland: Visser, Rob Steendijk, Van der Werff ten Bosch. **Oprichting ESPE**.

1963: Oprichting “Nederlandse Groeiclub” door Visser/Steendijk/Van der Werff ten Bosch, later Schwartz, Stoelinga, Drayer -> Nederlandse Groeistichting

1964: Start hypofysen-verzameling, zuivering door Organon

1967: Aanstelling Leo Van den Brande (na 3 jr fellowship/research in US)

Tijdslijn van belangrijke ontdekkingen m.b.t. GH–IGF-as (1958-1986)



Creutzfeldt-Jakob ziekte (prion) ≈220†, 125 in FR

Ranke MB & Wit JM. Growth hormone — past, present and future. Nature Reviews Endocrinology 2018;14:285-300

AGENDA

1. Historische ontwikkelingen m.b.t. groei
2. **Lengtegroei in populaties: secular change en inter-populatie verschillen**
3. Het kind met kleine of grote lengte: DD, vroege opsporing, diagnostiek, genetica
4. Pathophysiologie van de groeischijf
5. Behandeling van kleine lengte
6. Catch-up growth

Motivatie voor opeenvolgende landelijke groeistudies

In veel geïndustrialiseerde landen sinds mid-19de eeuw toename gemiddelde lengte en vroegere puberteitsontwikkeling (**positieve "secular trend"**)

Hypothese over oorzaak: wegnemen factoren die volledige expressie van biologisch potentieel beperken (infecties, inadequate voeding, armoede)

Aanname: positieve seculaire verandering is reflectie van verbeteringen in hygiene, voeding en gezondheidstoestand van een bevolking

Actuele motivatie: monitoring overgewicht/obesitas, actuele referentiediagrammen nodig voor effectieve "growth monitoring" (JGZ) en diagnostiek (kinderarts)

Fredriks et al, Pediatric Research 2000;47:316–23

“Secular change” voor lengte in Nederland

<u>Mannen</u>

IJzer-/Romeinse tijd: **173 cm**

Vroege middeleeuwen: **173cm**

17de-18de eeuw↓: **165-167**cm

Begin 19de eeuw: **163** cm

1955↑: **176** cm

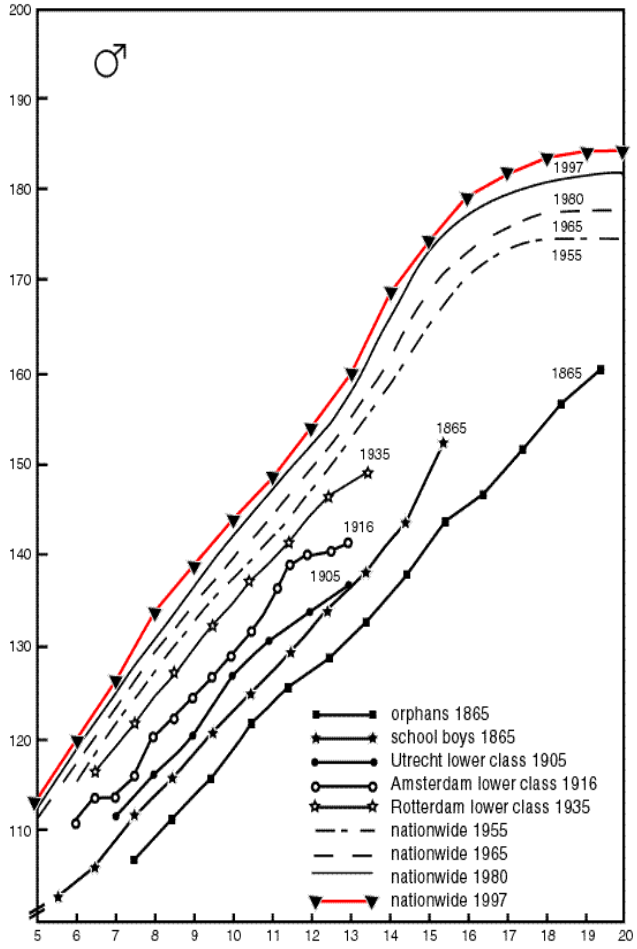
1997-2009↑: **184** cm

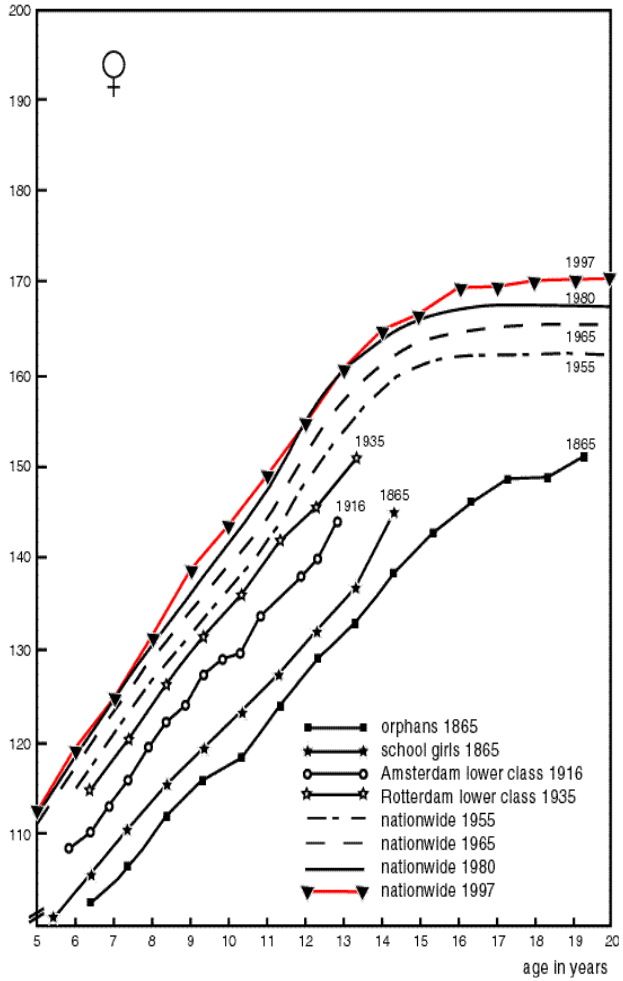
<u>Oorzaken (?)</u>:

900-1300: relatief warm, nog geen grote steden

1300-1850: “kleine ijstijd”, urbanisatie, verspreiding infectieziekten, ongelijkheid

>1850: warmer, betere landbouwmethoden

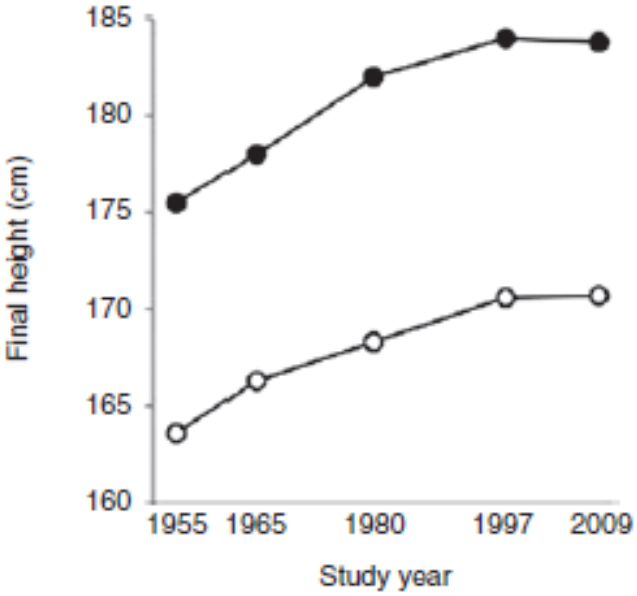




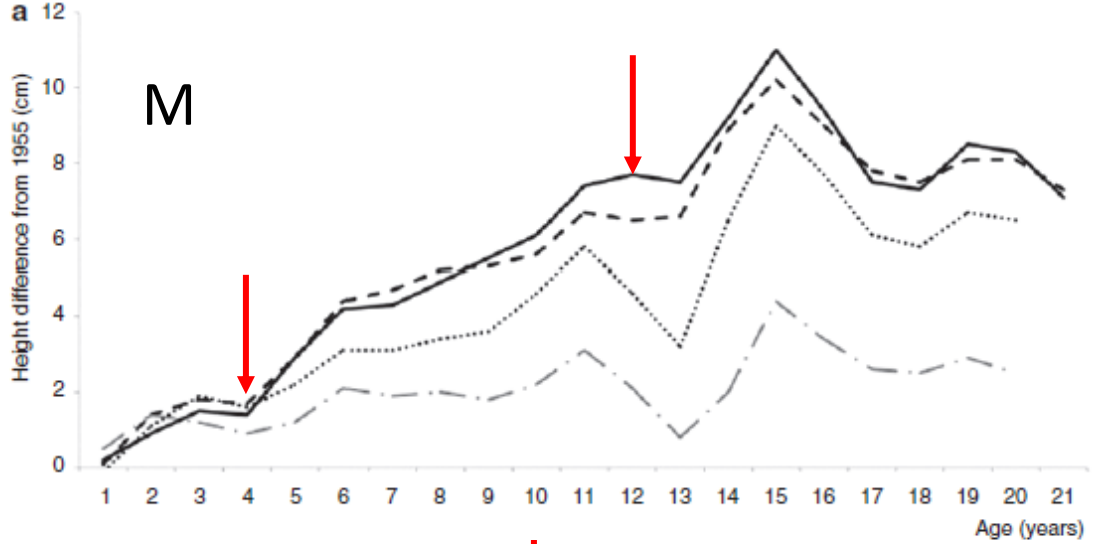
Steckel, Hum Biol 2003;1:139-42

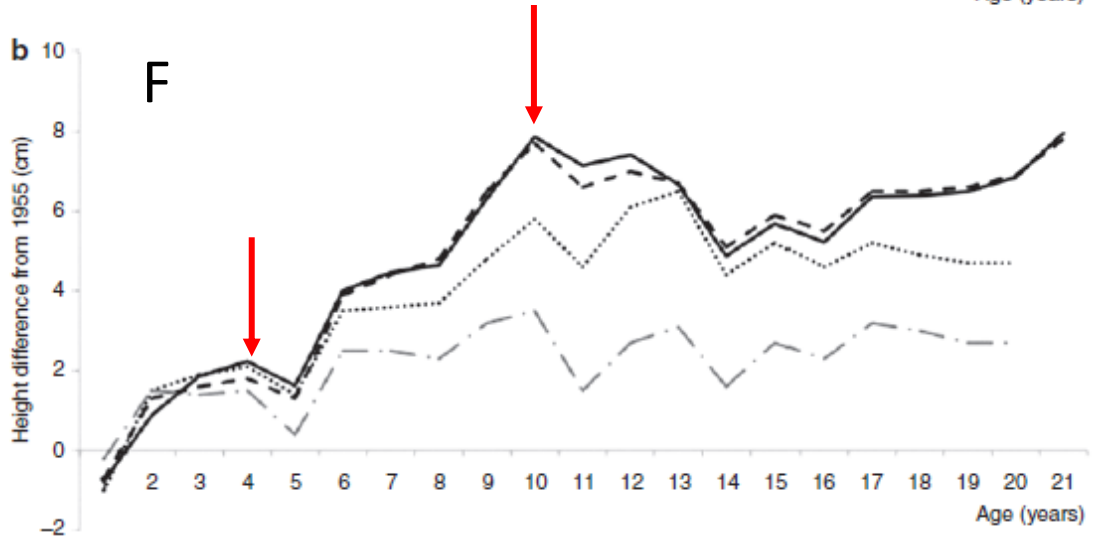
De Beer, Econ Hum Biol 2004;2:45-55.

1955-2009: 176-184 cm (Δ 8 cm)

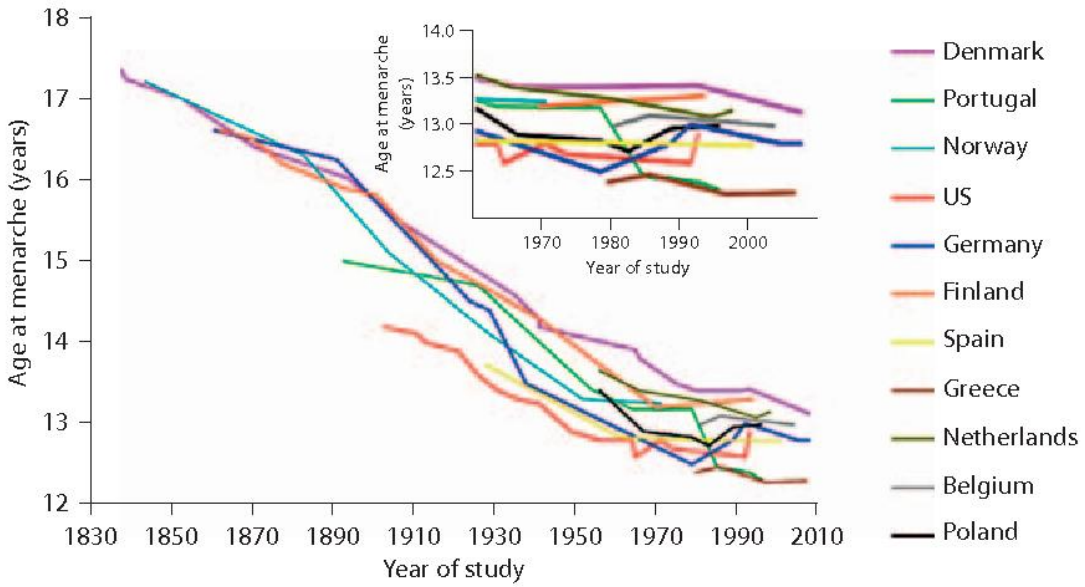


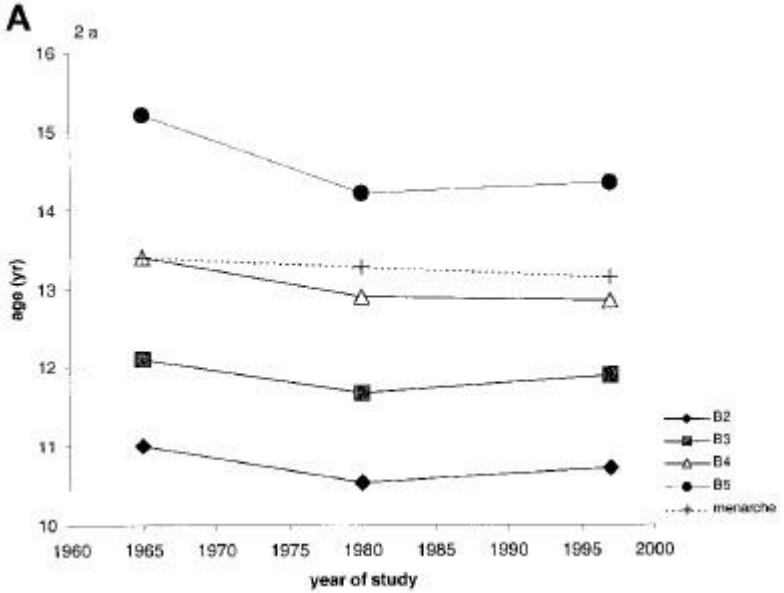
Schönbeck et al, Ped Res 2013;73:371-7





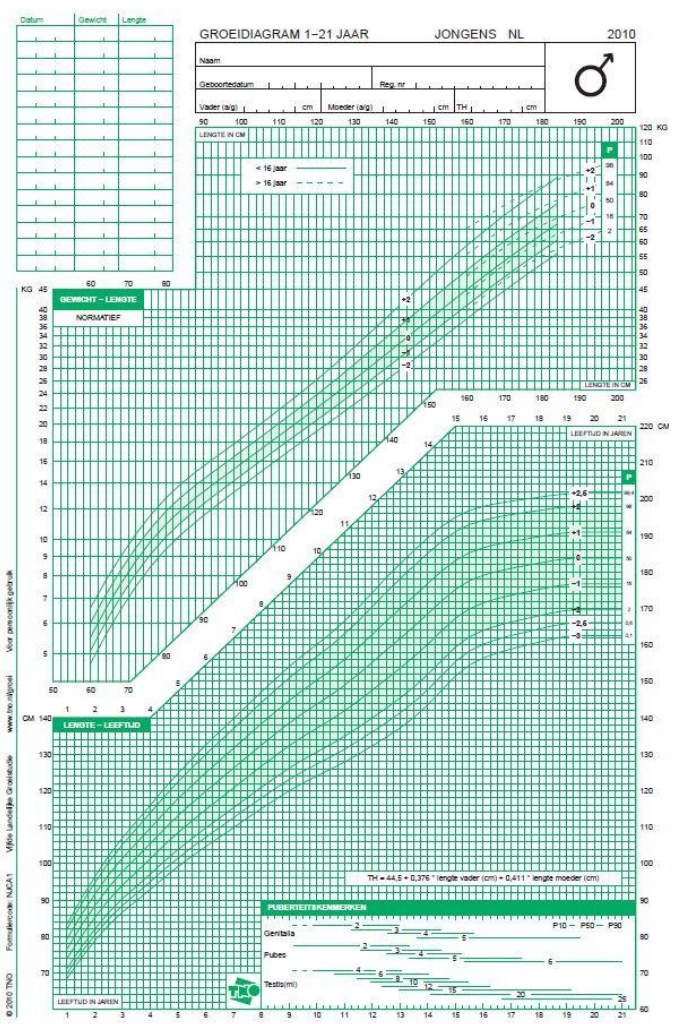
“Secular trend” in leeftijd van menarche

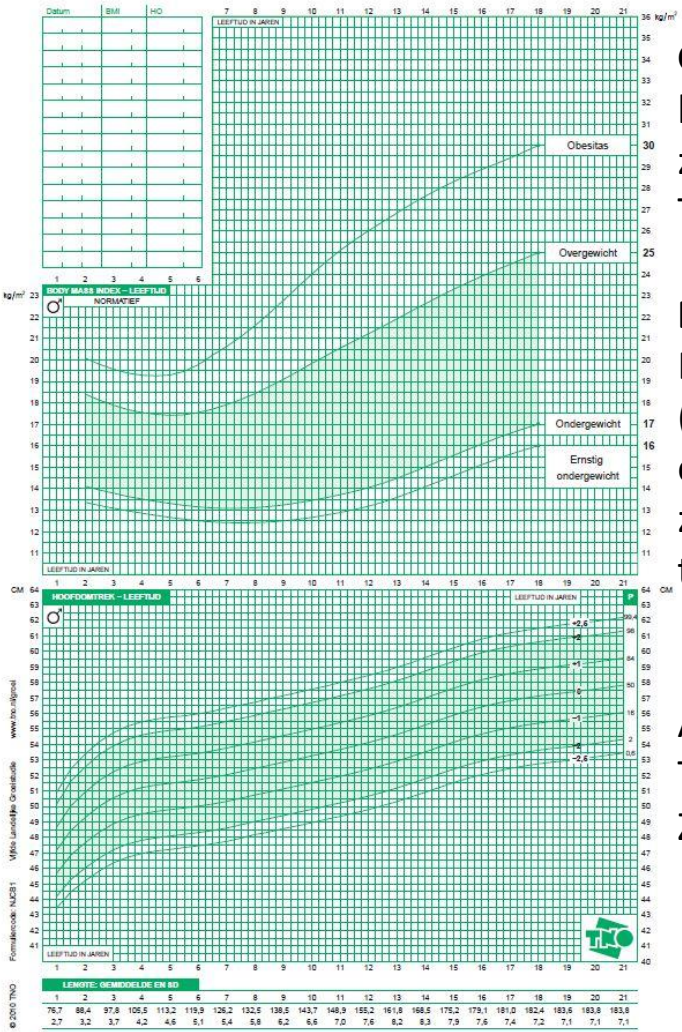




Secular trend menarche-leeftijd vrijwel gestopt laatste 60 jaar in Europa[1] en NL[2]

[1]Sørensen K et al, Horm Res Paed 2012;77:137-45. [2]Mul D et al, Pediatr Res 2001;50:479–486





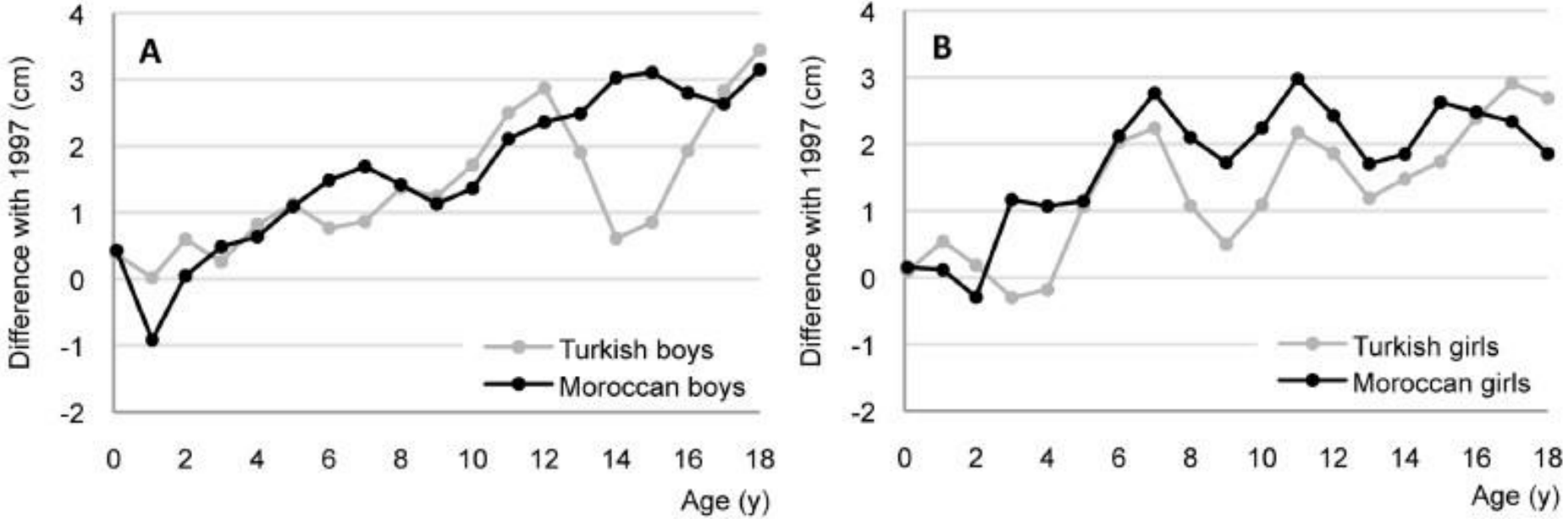
Gemeten: Lengte, gewicht, hoofdomtrek, puberteit, zithoogte, taille, heup, Tanner stadia

Berekend: Gewicht/lengte, Body Mass Index (BMI) (kg/m^2, “normatief”, pre-obesitas-epidemie), zithoogte/lengte ratio, taille-heup ratio

Aparte diagrammen voor Turkse, Marokkaanse en ZO-Aziatische kinderen

Schonbeck et al, Ped Res 2013;73:371-7

Height difference with **1997** (horizontal line at 0 cm) of Turkish and Moroccan boys (A) and girls (B) aged 0–18 y in **2009** (2-3 cm/12 yrs)



Difference with Dutch population (minus Moroccan/Turkish origin) 7 cm at 18 yrs

Schonbeck et al, PLoS ONE 2015;10(5): e0124686

Oorzaken van inter-populatie verschillen in eindlengte

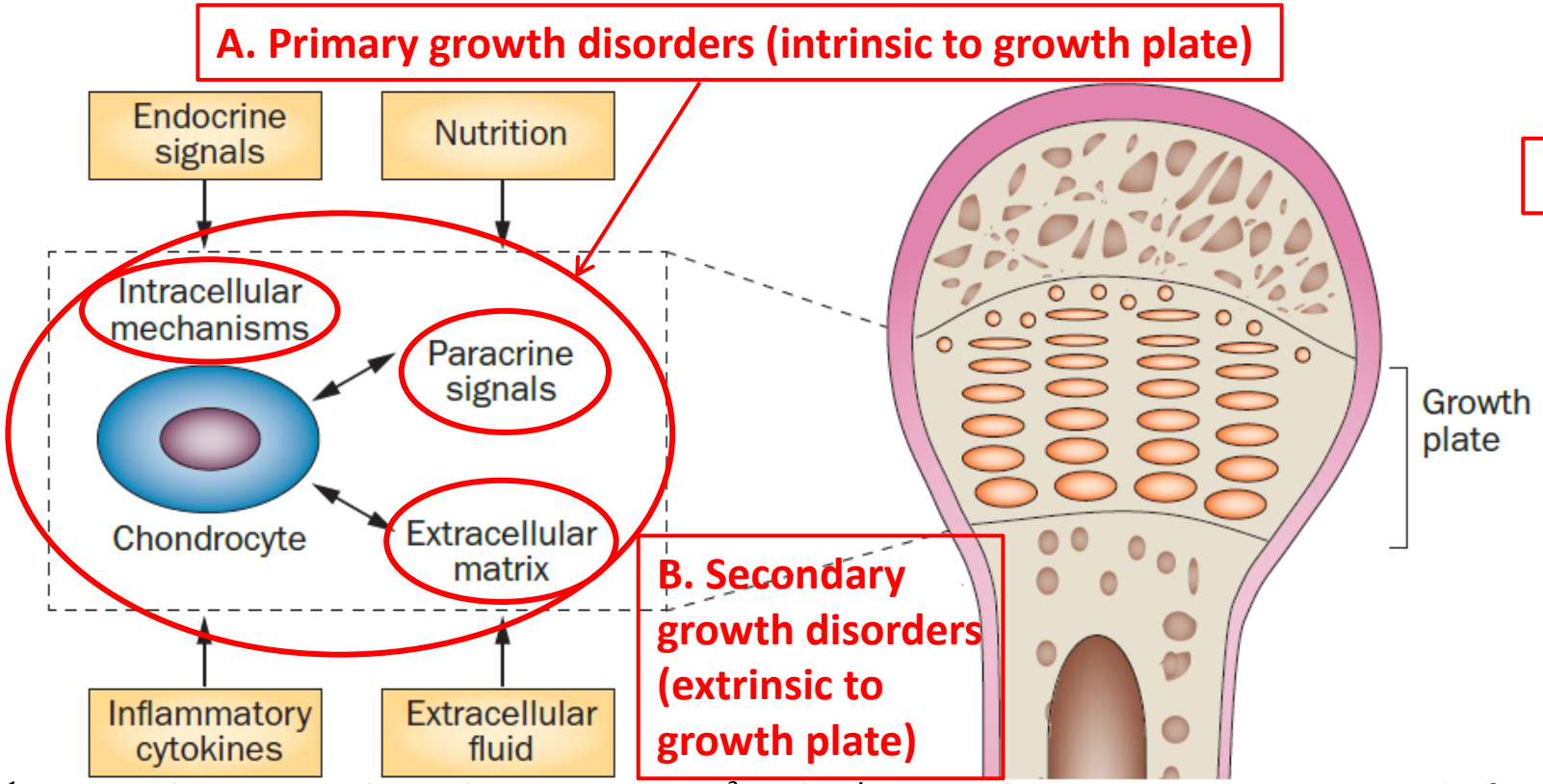
- Verschillen in **gen-varianten** die samenhangen met lengte
- Verschillen in **voeding** (eiwitbron: rijst<tarwe<dierlijk; %essentiële aminozuren)
- Stadium van **secular trend** voor lengte: in NL duurde het >150 jaar voordat maximale (?) eindlengte was bereikt!
- Secular trend waarschijnlijk vooral afhankelijk van kwaliteit van voeding en druk van infecties en parasieten.

Verschillen te groot (NL vs ZO-Azië 20 cm) voor uniforme WHO groei-standaard

AGENDA

1. Historische ontwikkelingen m.b.t. groei tot 1975
2. Lengtegroei in populaties: secular change en inter-populatie verschillen
3. **Het kind met kleine of grote lengte: DD, vroege opsporing, diagnostiek, genetica**
4. Pathophysiologie van de groeischijf
5. Behandeling van kleine lengte
6. Catch-up growth

DD: Paradigma verandering: van “ja/nee hormonen” naar “binnen/buiten groeischijf”



[1]*Baron et al, Nat Rev Endocrinol 2015;11:735-46.* [2]*Dauber/Jorge et al, EJE 2026;194:R17–R36 Suppl Inf 1*

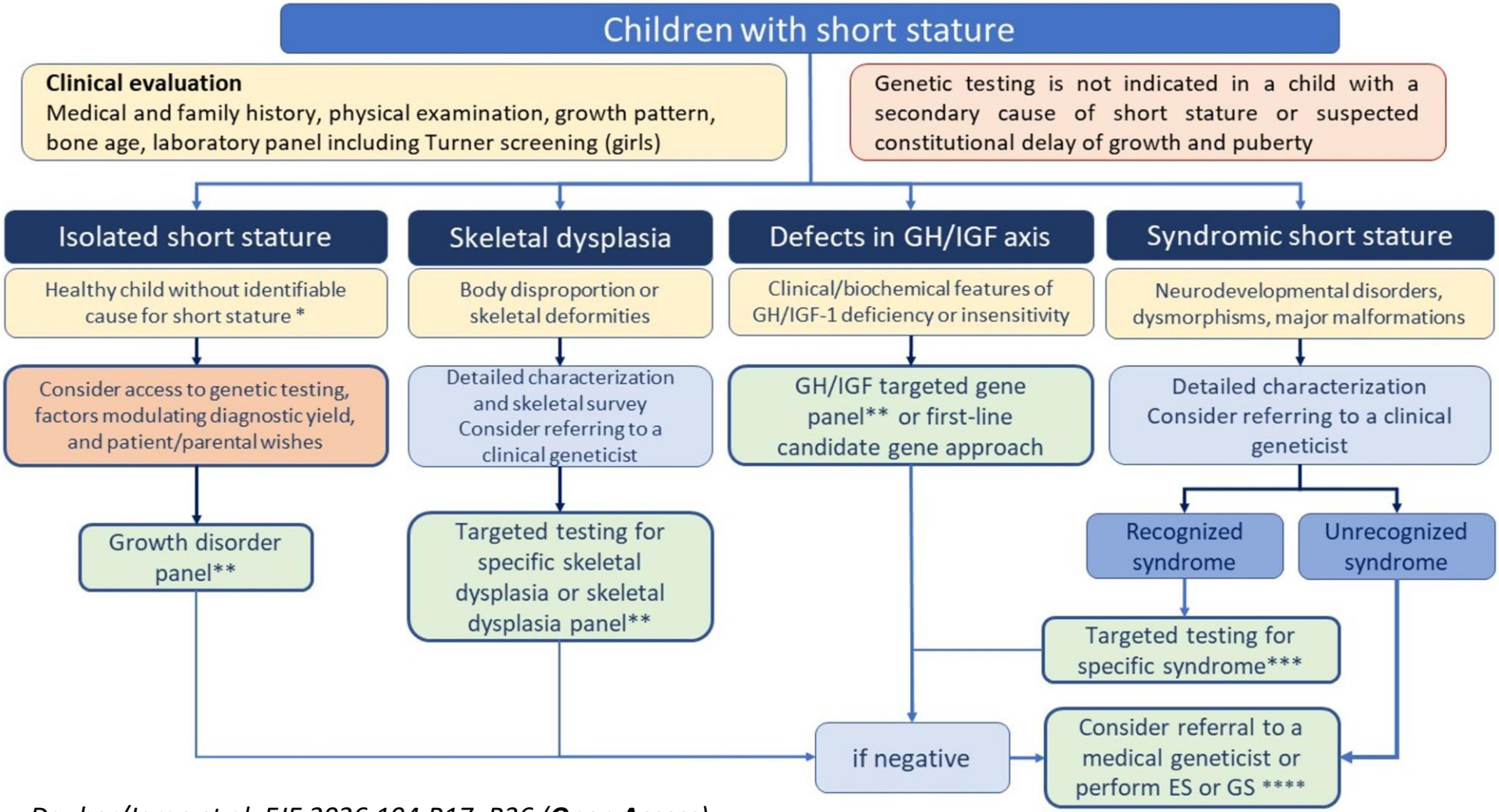
Vroegdetectie (JGZ verwijscriteria) -> diagnostiek (Kg richtlijn) -> kinderendocrinoloog -> “endo-genetica”

European Journal of Endocrinology, 2026, 194, R17–R36
https://doi.org/10.1093/ejendo/lvag013
Published: 16 January 2026
Invited review

EJE OXFORD

International guideline on genetic testing of children with short stature

Andrew Dauber [1†], Alexander A.L. Jorge [2†], Ola Nilsson [3], Olaf M. Dekkers [4,5,6], Jesús Argente [7,8], Irene Netchine [9], Philippe Backeljauw [10], Jeffrey Baron [11], Debora R. Bertola [12], Peter Clayton [13], Justin H. Davies [14], Thomas Edouard [15], Thomas Eggermann [16], Evelien F. Gevers [17,18], Giedre Grigelioniene [19,20], Karen E. Heath [21,22], Youn Hee Jee [1,23], Pablo Lapunzina [22,24,25,26], Geert R. Mortier [27], Stepanka Pruhova [28], Helen L. Storr [29], Emma Wakeling [30], Carlos R. Ferreira [31], Tomonobu Hasegawa [32], Anita C.S. Hokken-Koelega [33], Agnes Linglart [34], Xiaoping Luo [35], Xiumin Wang [36], Vivian Hwa [37], Louise C. Gregory [38], Federica Buonocore [38], Mehul T. Dattani [38,39], Stefano Cianfarani [40,41,42*] and Jan M. Wit [43]

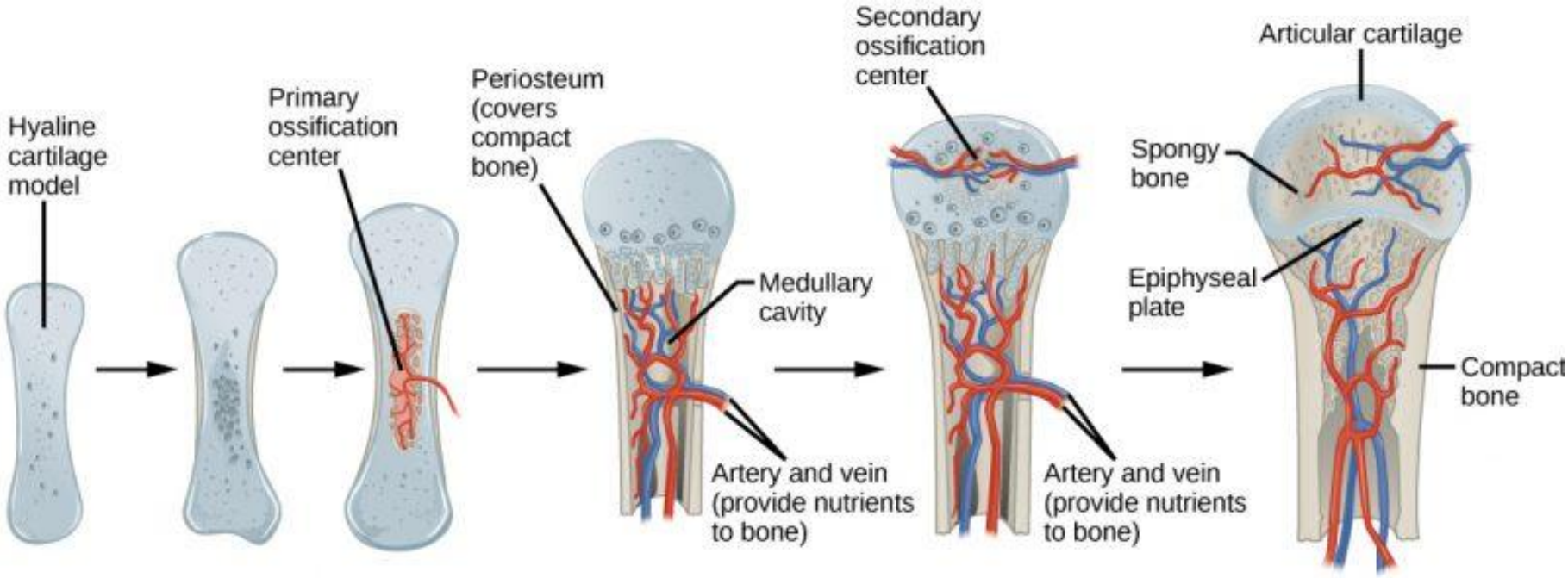


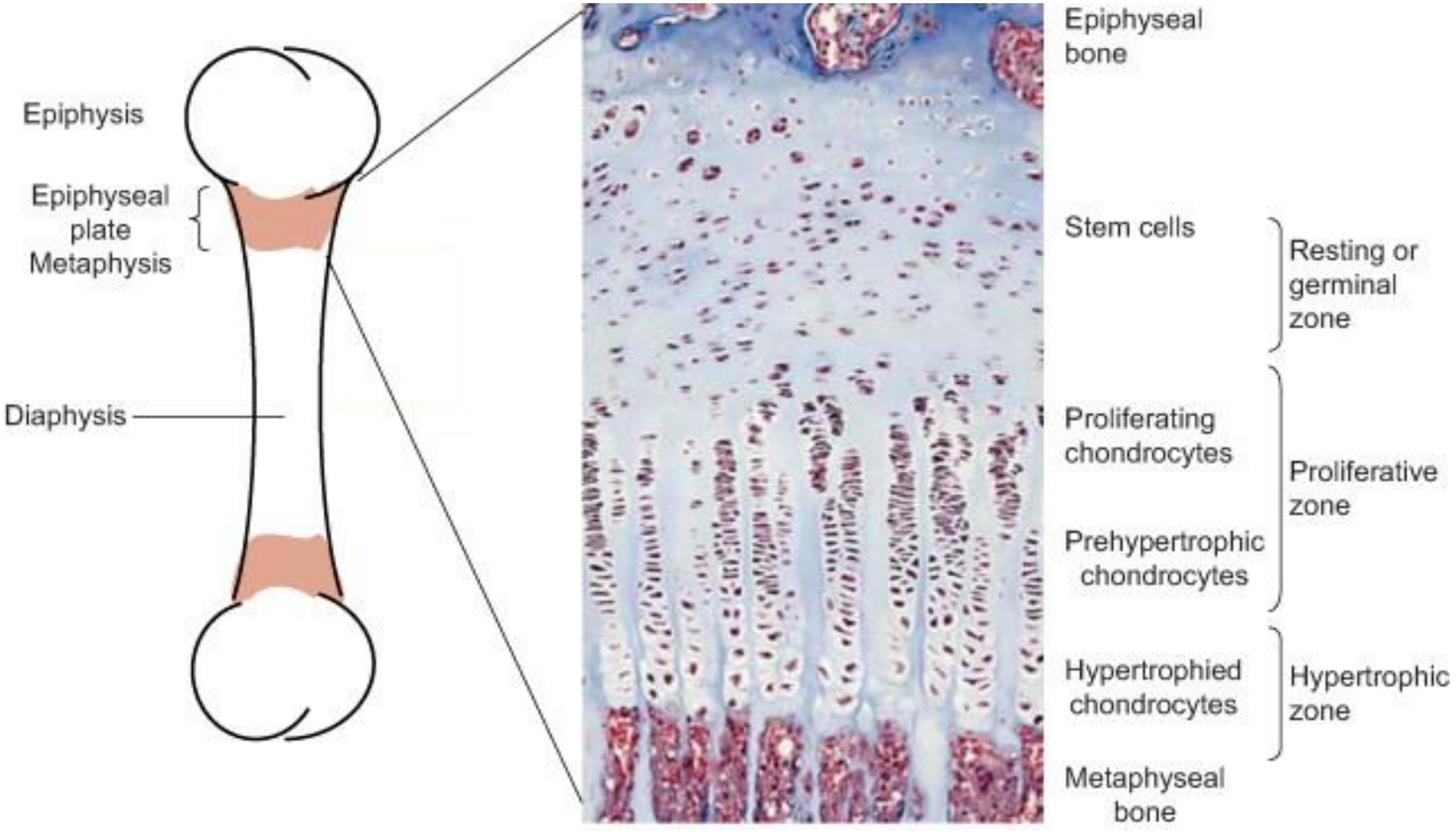
*Dauber/Jorge et al, EJE 2026;194:R17–R36 (**Open Access**)*

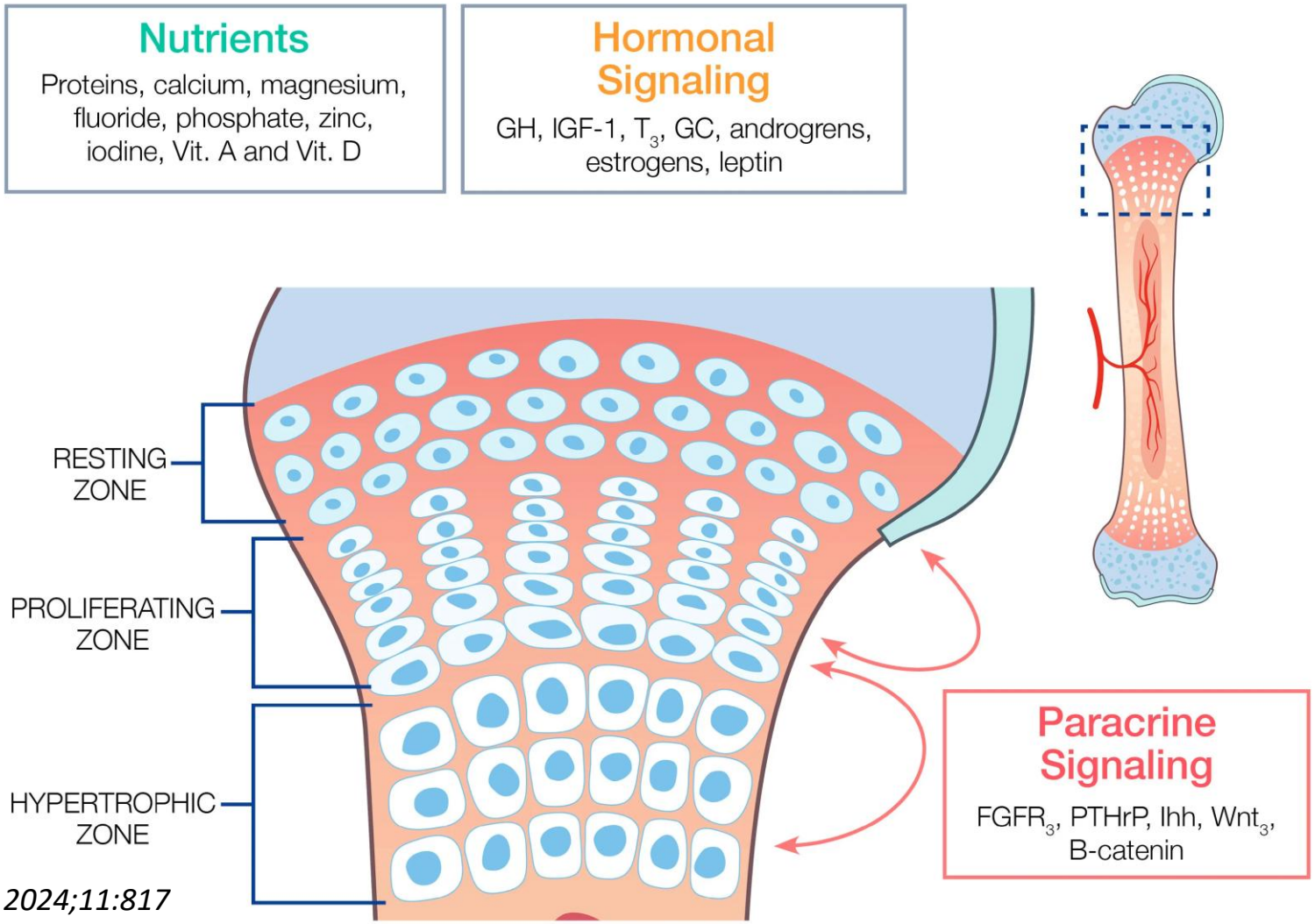
AGENDA

1. Historische ontwikkelingen m.b.t. groei tot 1975
2. Lengtegroei in populaties: secular change en inter-populatie verschillen
3. Het kind met kleine of grote lengte: DD, vroege opsporing, diagnostiek, genetica
4. **Pathophysiologie van de groeischijf**
5. Behandeling van kleine lengte
6. Catch-up growth

Endochondrale ossificatie

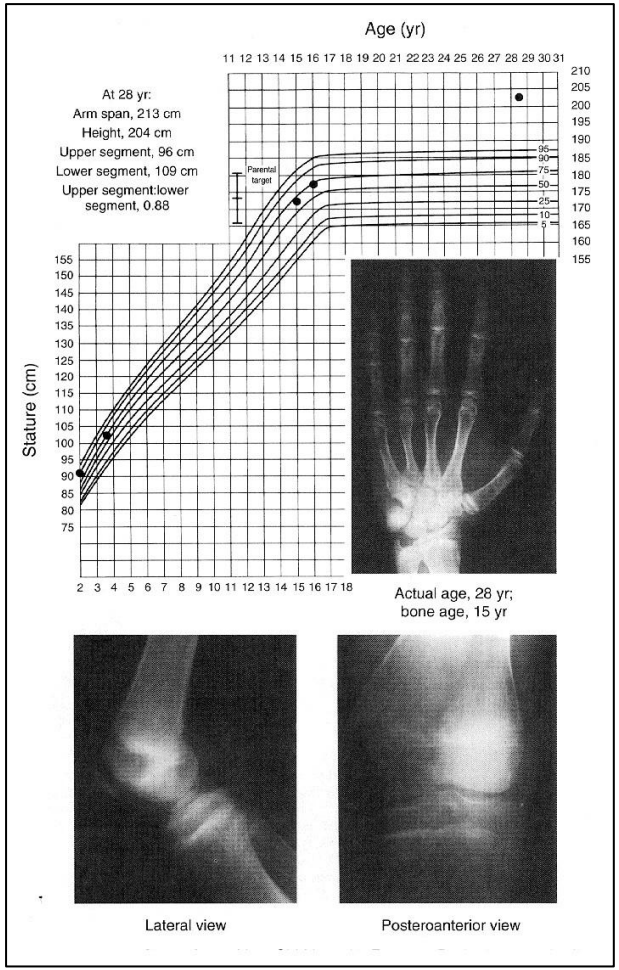


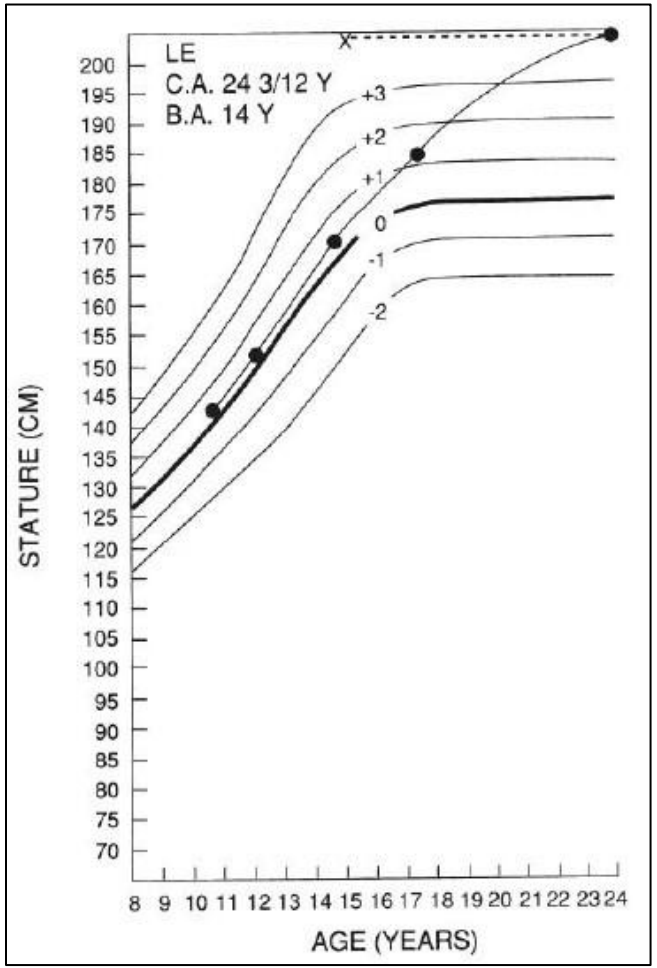

Epiphysis
Epiphyseal plate
Metaphysis
Diaphysis
Epiphyseal bone
Stem cells
Resting or germinal zone
Proliferating chondrocytes
Prehypertrophic chondrocytes
Proliferative zone
Hypertrophied chondrocytes
Hypertrophic zone
Metaphyseal bone



Hasan S, Children 2024;11:817

Oestrogeen is nodig om groei te laten stoppen

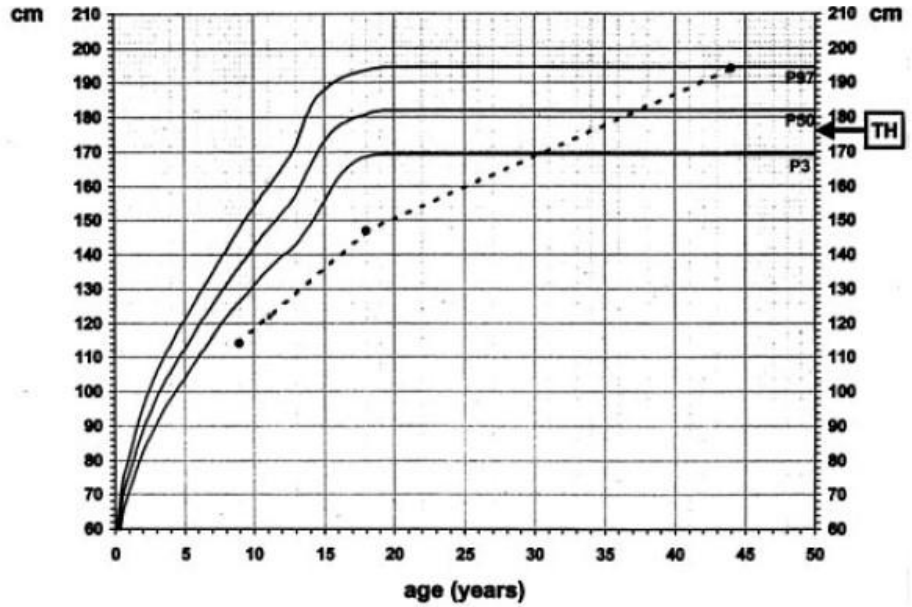




Patienten met oestrogeen-resistentie (ERalpha defect)[1] of aromatase defect[2]

[1]*Smith et al, NEJM 1994;331:1056-61*
[2]*Morishima et al, JCEM1995;80:3689-98*

A 43-Year-Old Male with Untreated Panhypopituitarism due to Absence of the Pituitary Stalk: From Dwarf to Giant

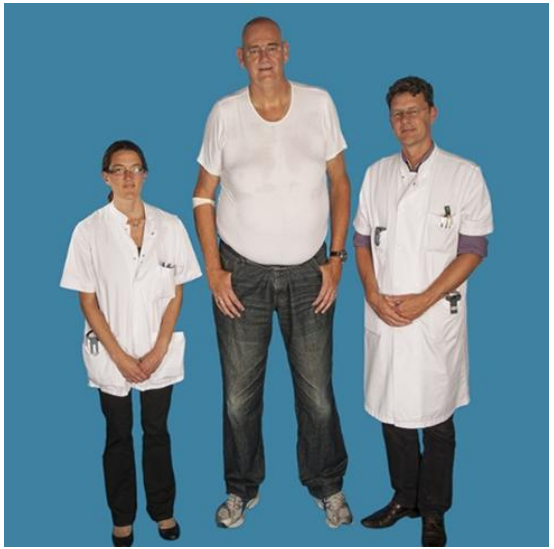




Verwezen voor bovenarm fractuur. Ambtenaar. Lengte 193 cm, TH 175.5 cm, zithoogte 91 cm (P25), beenlengte 102 cm (P97+3), spanwijdte 200 cm, gewicht 109 kg, BMI 29, botleeftijd 16, Bone Mineral Density -0.6 SDS, thorax kyphoscoliose

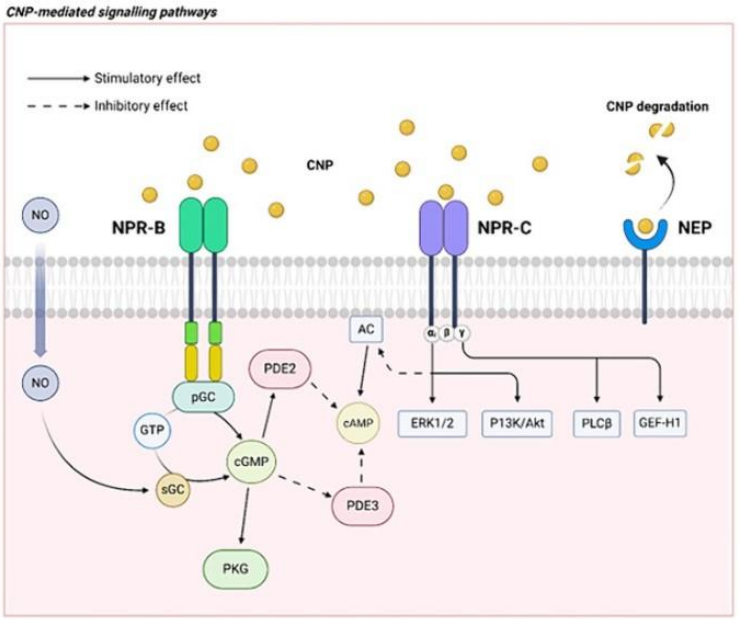
Den Ouden et al, JCEM 2002;87:5430-4

Een reus met een boodschap: activatie van CNP-NPR2 pathway



Age, y	cm	SDS
0	62	6.0
16	216	4.9
53	221	5.2

Effecten van C-natriuretic peptide (CNP):
- Proliferatie/hypertrofie chondrocyten
- Aanmaak matrix
- Opheffen FGFR3-rem
- Regulatie Ca-instroom
- Vertraging mineralisatie



An Activating Mutation in the Kinase Homology Domain of the Natriuretic Peptide Receptor-2 Causes Extremely Tall Stature Without Skeletal Deformities

Sabine E. Hannema,* Hermine A. van Duyvenvoorde,* Thomas Premsler, Ruey-Bing Yang, Thomas D. Mueller, Birgit Gassner, Heike Oberwinkler, Ferdinand Roelfsema, Gijs W. E. Santen, Timothy Prickett, Sarina G. Kant, Annemieke J. M. H. Verkerk, André G. Uitterlinden, Eric Espiner, Claudia A. L. Ruivenkamp, Wilma Oostdijk, Alberto M. Pereira, Monique Losekoot, Michaela Kuhn,** and Jan M. Wit**†

Hannema et al, JCEM 2013;98:E1988–98

Phenotypic spectrum of *NPR2* mutations[1]

Gain-of-function mutations → Tall stature

Gigantism (221 cm)



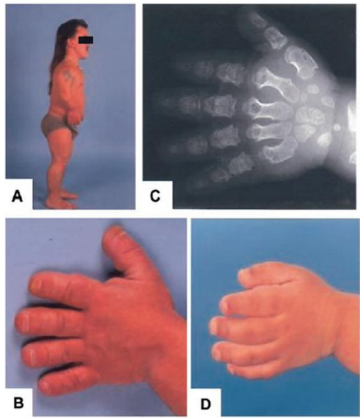
Normal sequence → Normal stature

Mild polymorphisms (modulate function and/or expression) → Low–normal stature

Genome-wide association studies (GWAS)

Less severe mutations (less critical genes, impair function, heterozygous) → Isolated short stature

***NPR2*+/- slightly disproportionately short, -1.8 vs -0.4 SDS[2]**



Severe loss-of-function mutations (critical genes, disrupt function, homozygous) → Skeletal dysplasias

acromesomelic dysplasia, Maroteaux type, 120 cm

[1]*Baron et al, Nat Rev Endocrinol 2015;11:735.* [2]*Olney et al, JCEM 2006;91:1229–32.*
[3]*Hannema et al, JCEM 2013;98:E1988-98*

AGENDA

1. Historische ontwikkelingen m.b.t. groei tot 1975
2. Lengtegroei in populaties: secular change en inter-populatie verschillen
3. Het kind met kleine of grote lengte: DD, vroege opsporing, diagnostiek, genetica
4. Pathophysiologie van de groeischijf
5. **Behandeling van kleine lengte**
6. Catch-up growth



Therapeutisch arsenaal

Groeihormoon (GH) injecties (dagelijks of 1x/week)

- GH-deficientie
- diverse syndromen (bv Turner syndroom, SHOX, Noonan)
- laag geboortegewicht of –lengte zonder inhaalgroei (“SGA”)
- Nierinsufficientie

IGF-1 injecties (bij GH ongevoeligheid)

Combinatie GH + puberteitsremmer (GnRHa of aromatase remmer)

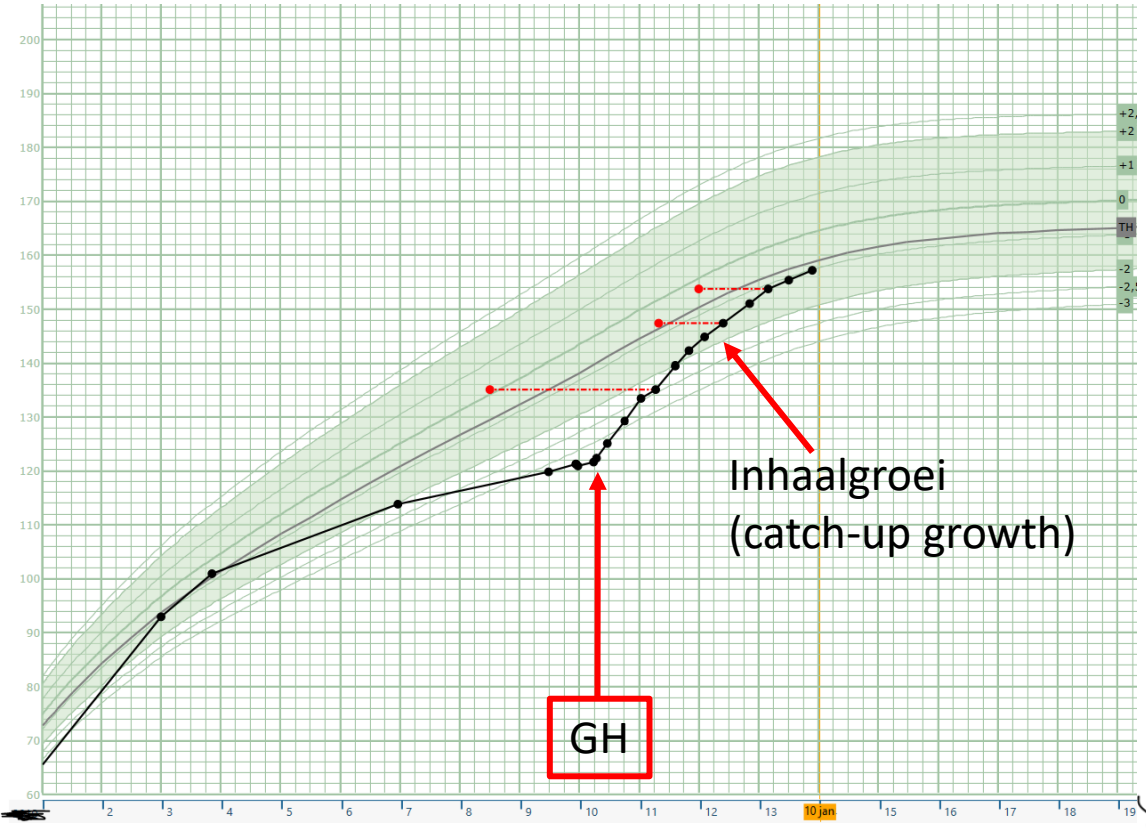
Medicatie voor achondroplasie:

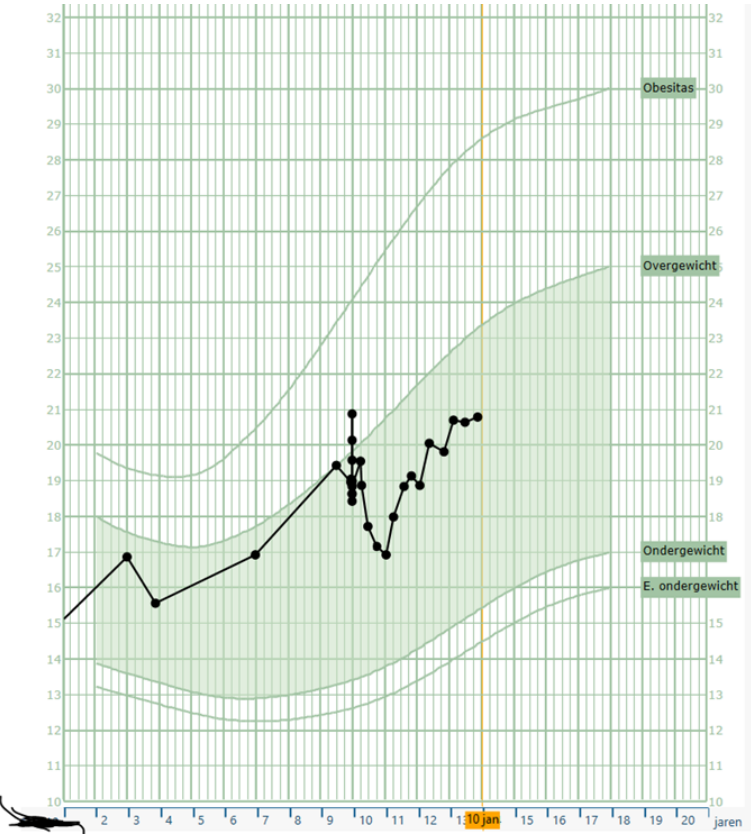
- CNP analoog: Vosoritide (1x/dag), Navepegritide (1x/week)
- FGFR1-3 tyrosine kinase remmer (infigratinib)

AGENDA

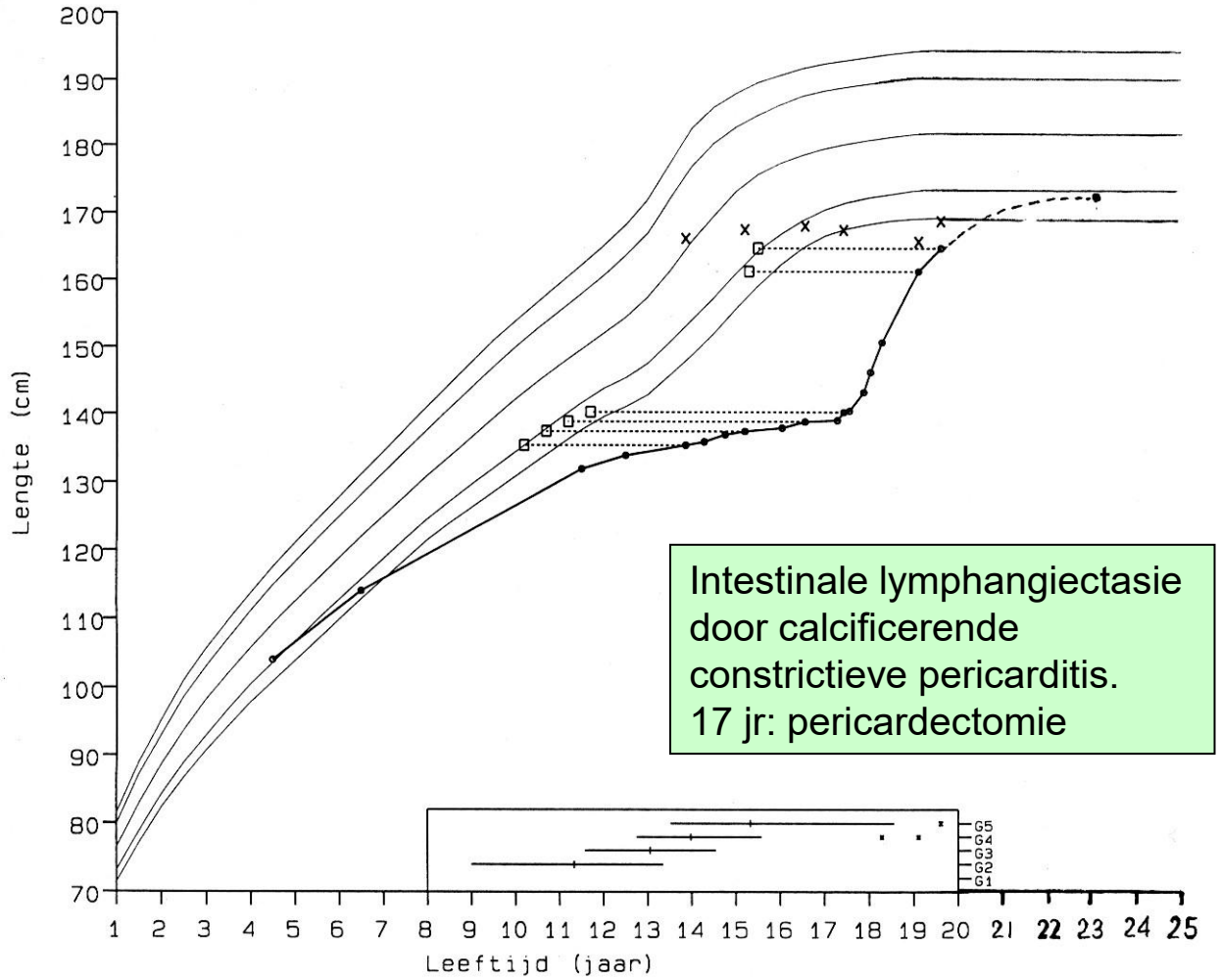
1. Historische ontwikkelingen m.b.t. groei tot 1975
2. Lengtegroei in populaties: secular change en inter-populatie verschillen
3. Het kind met kleine of grote lengte: DD, vroege opsporing, diagnostiek, genetica
4. Pathophysiologie van de groeischijf
5. Behandeling van kleine lengte
6. **Catch-up growth**

Craniopharyngioom: voorbeeld van verworven groeihormoon-deficientie





Courtesy prof. H.van Santen (Utrecht)



Intestinale lymphangiectasie door calcificerende constrictieve pericarditis.
17 jr: pericardectomie

Wat is catch-up growth (inhaalgroei)?

- Een lengtegroeisnelheid boven de normale range voor leeftijd of maturatie-stadium,
- gedurende een bepaalde periode,
- volgend op een tijdelijke periode van groeiremming,
- als reversibele oorzaak adequaat behandeld wordt.
- Resultaat: de lengtegroei gaat naar oorspronkelijke lengte SDS

Boersma & Wit, Endocrine Reviews 1997;18:646–61

Wat is het mechanisme van catch-up growth (CUG)?[1]

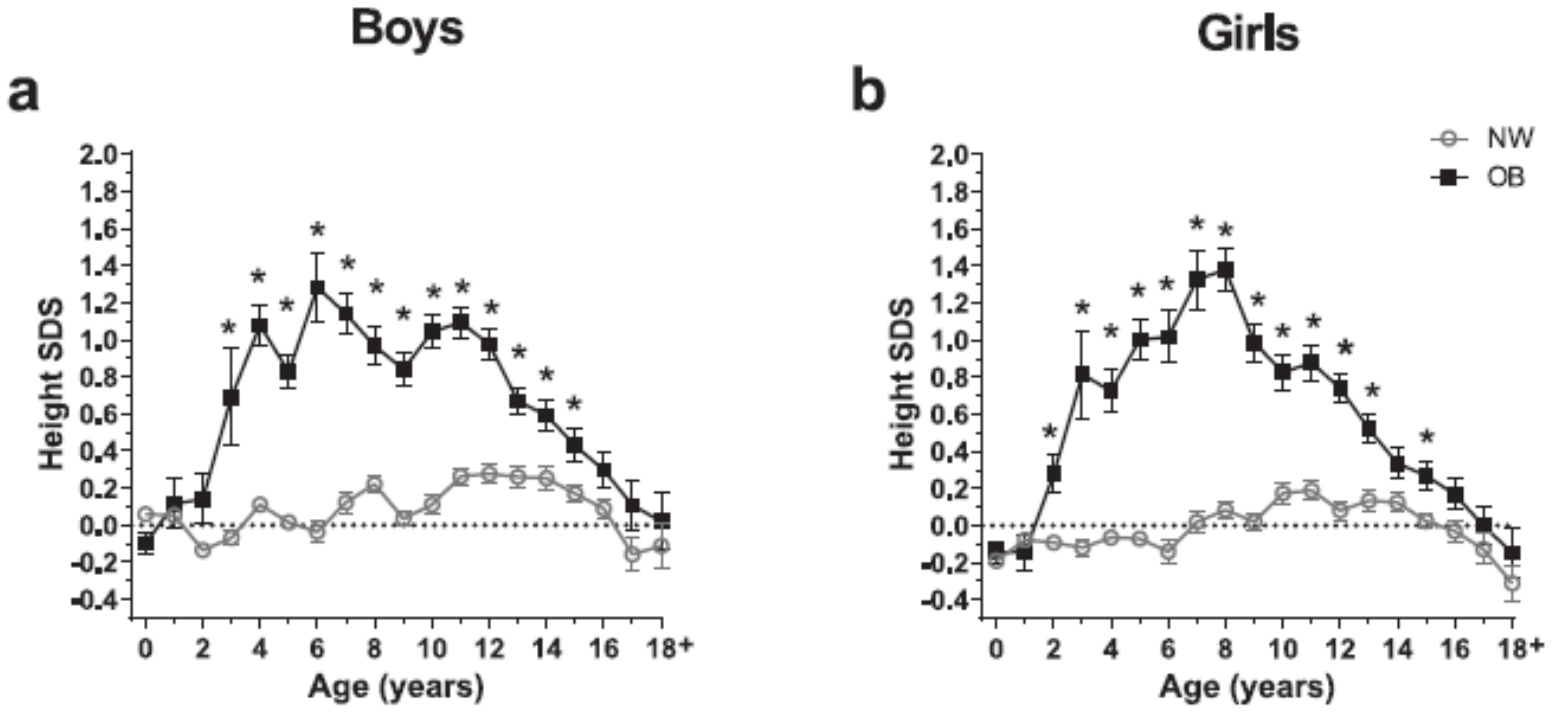
Groeischijf-hypothese: Groei is cellulair fenomeen, waarbij chondrocyten binnen elke groeischijf een eigen verouderings (“senescence”) programma hebben (inclusief paracriene/intracriene hormonen)

Mechanisme binnen groeischijven dat herkent in welke fase programma zich bevindt

Als programma tijdelijk wordt vertraagd (bv door coeliakie, hypothyreoidie, GH deficiëntie) en daarna oorzaak adequaat behandeld: stabiliserend mechanisme om terug te keren naar de juiste koers binnen elke groeischijf

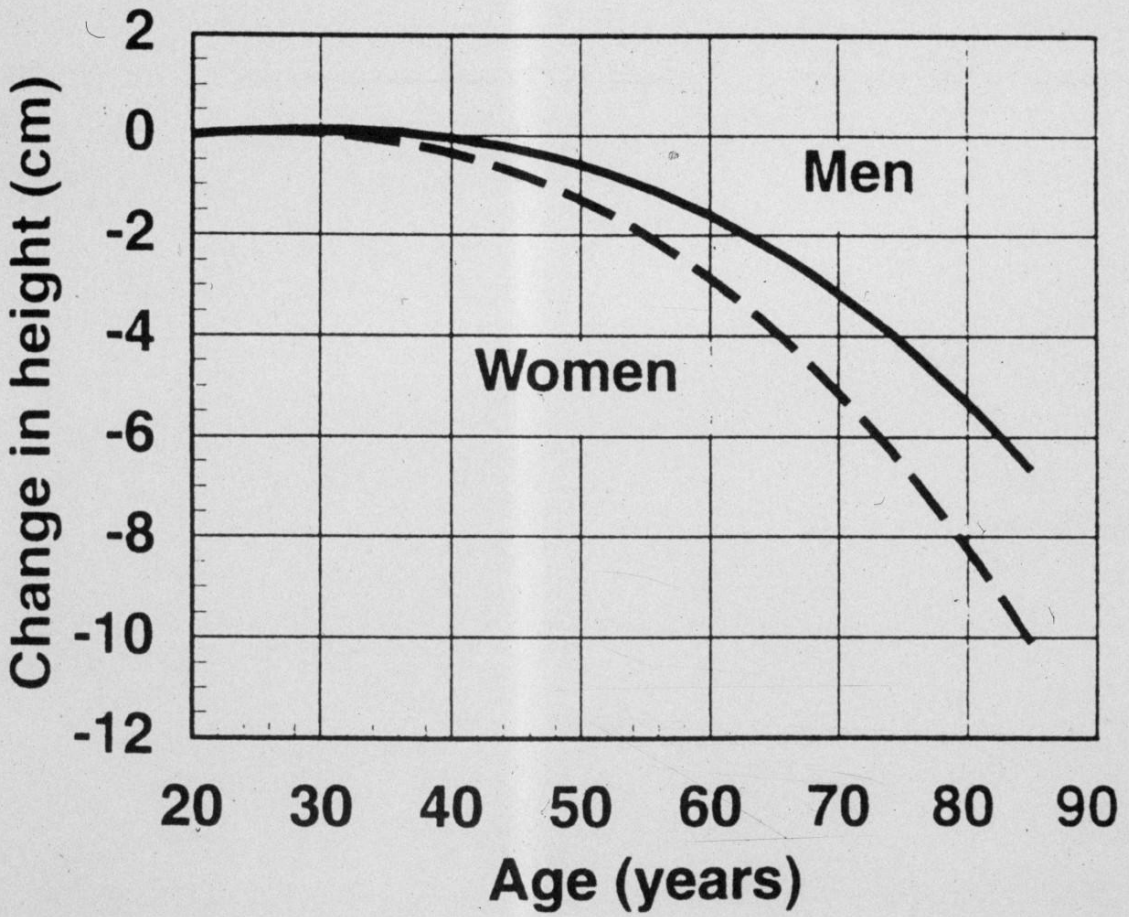
[1]*Boersma & Wit, Endocrine Reviews 1997;18:646–61*

Catch-down groei: lengtegroei van obese adolescenten: lang als kind, eindlengte normaal



Rol van verhoogd caloriën zelf, of via IGF-I, insuline, leptine?

Kempf et al, EClinicalMedicine 2021;37:100977



Sorkin et al, Am J Epidemiol 1999;150:969-977

Kinderen groeien!
Wij krimpen!

Oorzaken:
versmalling wervels
en tussenwervelschijven,
osteoporose,
verkromming

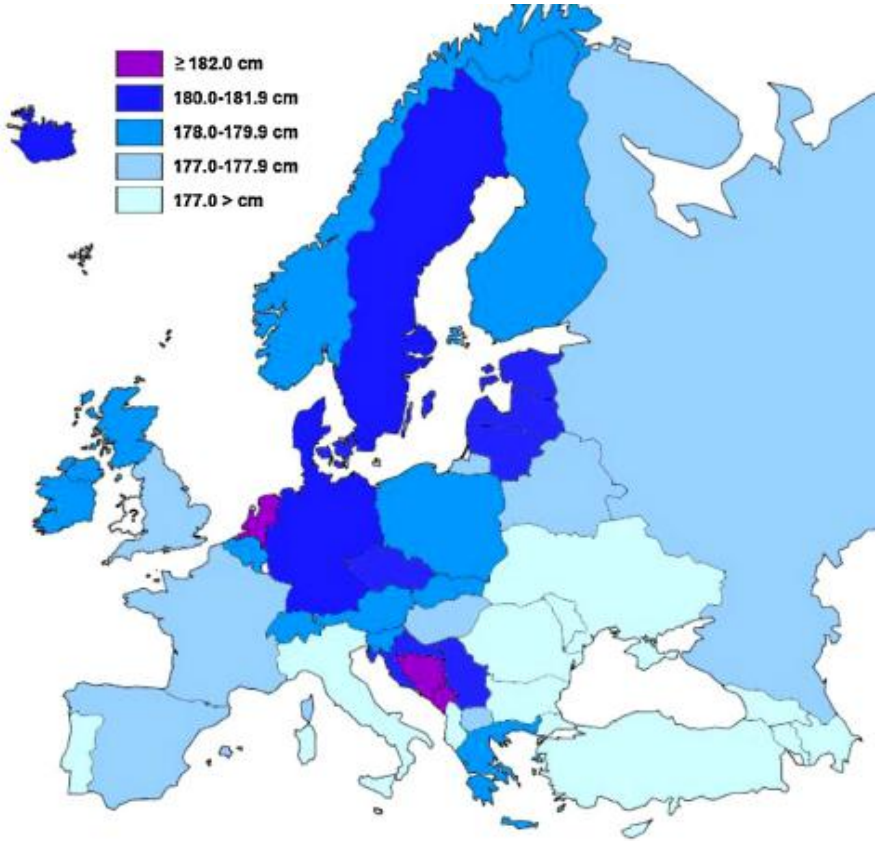


Dank voor aandacht!

Vragen?

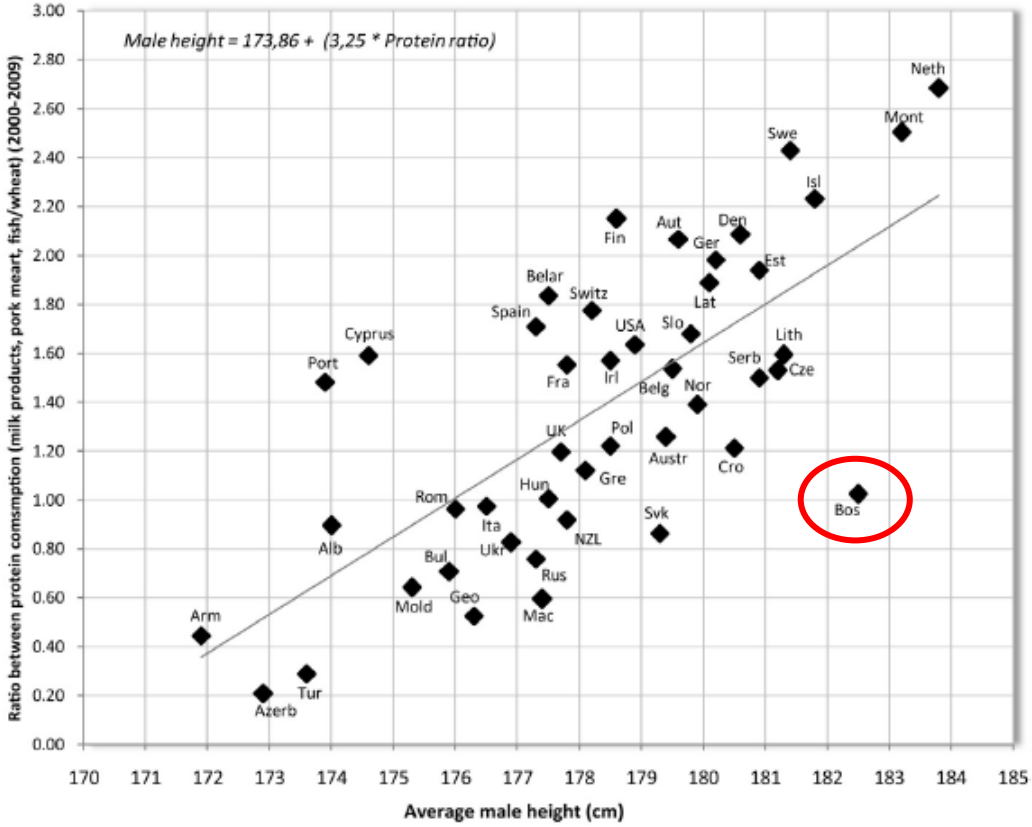
j.m.wit@lumc.nl

Verschillen in gemiddelde lengte in Europese mannen



Grasgruber et al, Economics and Human Biology 2014;15:81–100

Associaties met lengte in Europa: Voeding

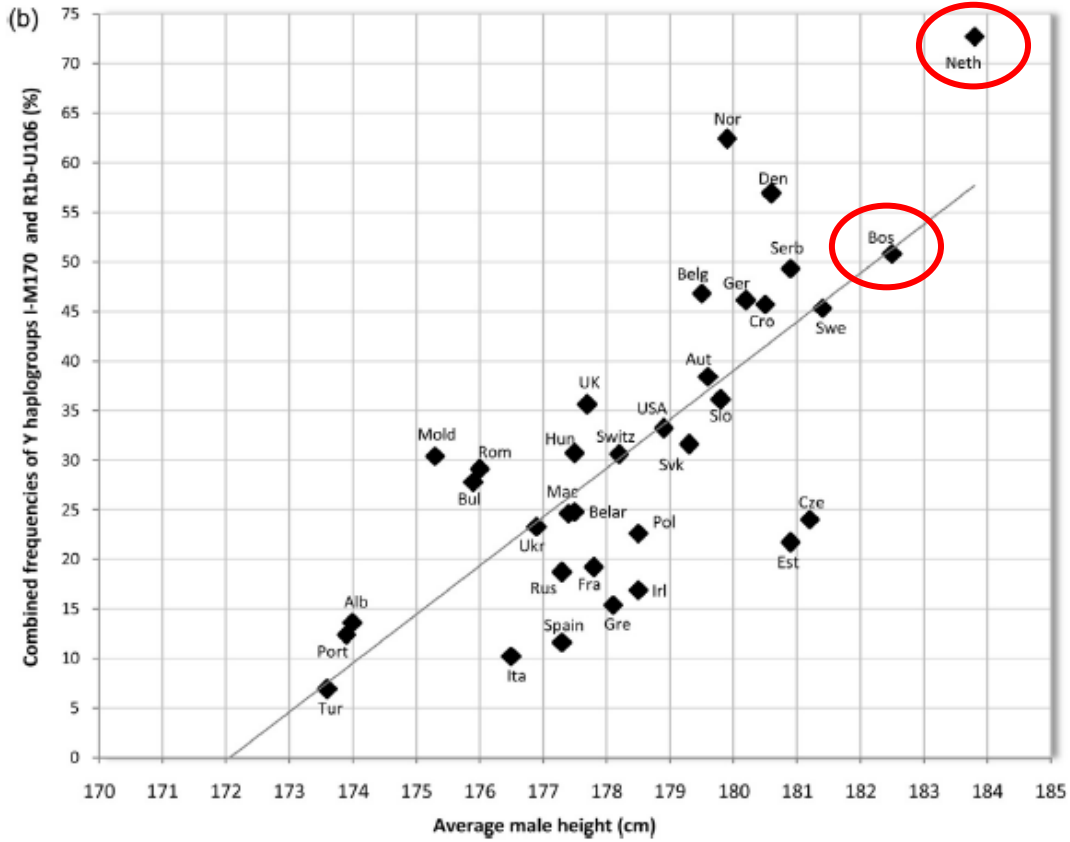


Ratio tussen gemiddelde consumptie van “high-quality proteins” (melkproducten, varkensvlees, vis) en “low-quality proteins” (tarwe)

Bosnië is opvallende uitzondering!

Grasgruber et al, Economics and Human Biology 2014;15:81–100

Associaties tussen lengte en genetica in Europa



Associatie tussen gecombineerde frequenties van Y haplogroepen I-M170 + R1b-U106 en lengte van de man ($r = 0.75$; $p < 0.001$)

I-M170 gelocaliseerd in Scandinavie/Noord Duitsland (I1-M253, I2a2-M436) en Dinarische Alpen in Bosnie/Herzegovina (I2a1b-M423).
R1b-U106 (R1b1a2a1a1-U106) typisch voor Duitstalige landen, **piek in Friesland (43%)**

Grasgruber et al, Economics and Human Biology 2014;15:81–100



Ceramic Comb Pottery
(Uralic speakers)

Volosovo Culture

Sintashta

Abashevo Culture
(Proto-Indo-Iranian)

R1a

Fatyanovo Culture
(Proto-Baltic)

Poltavka Culture

R1a

Corded Ware Culture

R1a

Catacomb Culture

R1a

Globular Amphorae Culture

Late Yamna Culture
(Proto-Greek speakers)

Late Tripolye Culture

Maykop

Usatovo Culture

Bell Beaker & Megalithic Cultures

R1b

R1b

Proto-Italo-Celtic

R1b

Kura-Araxes Culture

"Old Europe"

Printed Cardium

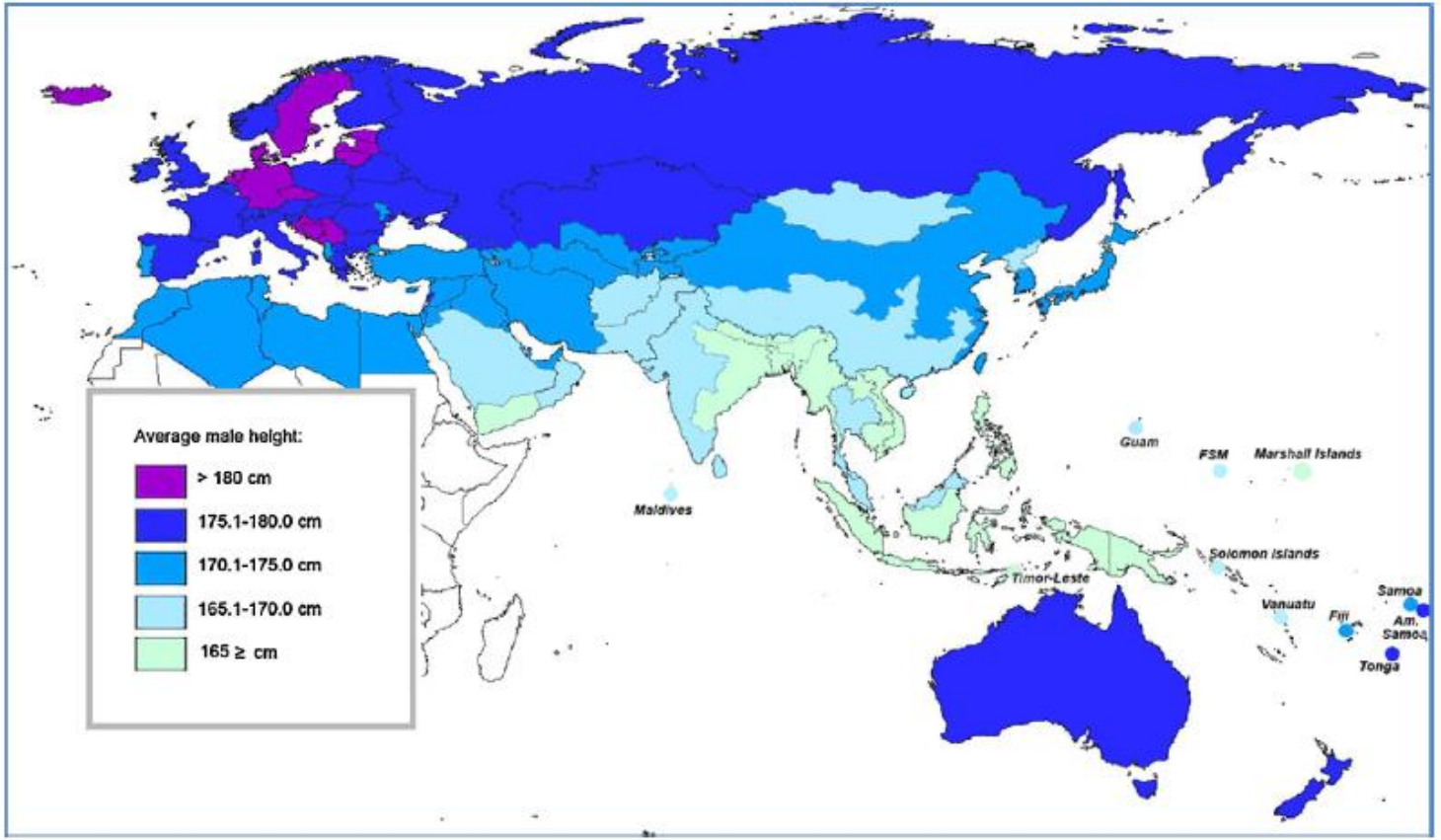
Anatolian IE speakers

J2a

J2a

Troy

Lengteverschillen in de wereld



Grasgruber et al, Economics and Human Biology 2016;21:172–195

Associaties met lengte wereldwijd

Omgeving:

A. Drie basale voedings-stijlen, op basis van belangrijkste eiwitbron:

1. Gebaseerd op rijst (tropisch Azie): lage consumptie van eiwit en energie: 162-168 cm
2. Gebaseerd op tarwe (Noord-Afrika/Midden-Oosten): hoge consumptie van plantaardig eiwit, goede consumptie van eiwit en energie: <174 cm
3. Gebaseerd op dierlijke eiwit (vooral zuivel), Noord/Centraal Europa: >180 cm

B. "Human development index" (children's mortality, total fertility rate, urbanization)

Grasgruber et al, Economics and Human Biology 2016;21:172–195

Associaties met lengte wereldwijd: genetica!

- In het algemeen: lengte is voor 80% genetisch bepaald[1]
- Genome-Wide Association Studies (GWAS): >12.000 SNPs (single nucleotide polymorphisms, met effect tot 2 cm per gen) verklaren 40% van de variatie in lengte bij individuen van Europese afkomst (21% van genoom), 10-20% elders[2,3]
- De genvarianten met het grootste effect op lengte komen veel minder voor in DNA van niet-Europese volken[4]

[1]Guo et al, JCEM 2018;103:3155–3168. [2]Yengo, Nature 2022;610:704–12. [3]Marouli et al, Nature 2017; 542:186–190. [4]Rotwein, J Endocr Soc 2020;4:1-10.