

University of Groningen

Albuminuria: more than a renal risk marker?

van den Belt, Sophie Mariëlle

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van den Belt, S. M. (2018). *Albuminuria: more than a renal risk marker? About the prevalence, measurement, and treatment of albuminuria in children*. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

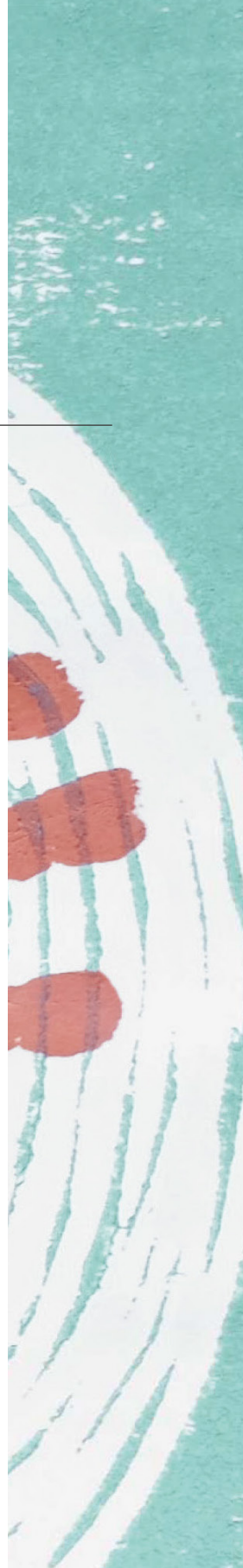
Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Appendices

Nederlandse samenvatting
Dankwoord
About the author



Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Een verhoogde uitscheiding van het plasma eiwit albumine in de urine (albuminurie) is aanwezig in de algemene gezonde populatie en komt vaak voor in patiënten met suikerziekte (diabetes) en een verhoogde bloeddruk (hypertensie). In deze populaties zijn hogere albuminurie waardes geassocieerd met een hoger risico op hart- en vaatziekte en nierziekte. Daarom wordt albuminurie gezien als een belangrijke risico marker voor het ontwikkelen van ziekte. Het verlagen van albuminurie door middel van verschillende behandelingen is geassocieerd met een daling van het risico op hart- en vaatziekte en nierziekte. Dit maakt albuminurie een belangrijk behandeldoel. Het mechanisme waardoor albuminurie resulteert in hart-, vaat- of nierziekte wordt echter niet compleet begrepen.

In de nefrologie is er een aanhoudende discussie of albuminurie een gevolg van ziekte is, zelf ziekte veroorzaakt, of beide. Zowel experimentele als klinische data ondersteunen de hypothese dat albuminurie nierschade kan veroorzaken. Het feit dat hogere albuminurie waardes al aanwezig kunnen zijn bij de geboorte zonder de aanwezigheid van hart- en vaatproblematiek of nierziekte, suggereert dat albuminurie een aangeboren kenmerk zou kunnen zijn. De beschikbaarheid van een behandeldoel dat al aanwezig is bij de geboorte, is zeer belangrijk omdat dit de focus kan doen verschuiven van interventie in ziekte naar preventie van ziekte. Er is echter zeer weinig bekend over de aanwezigheid van albuminurie in jonge kinderen, wat aangeeft dat er nog veel onderzoek in deze richting moet gebeuren. Dit proefschrift heeft verschillende aspecten van albuminurie in kinderen onderzocht, waaronder de prevalentie, het meten en de behandeling van albuminurie, met als doel de kennis over dit onderwerp te vergroten en het mogelijk te maken om verder onderzoek binnen dit onderwerp te verrichten.

Het eerste deel van dit proefschrift is gericht op het onderzoeken van de prevalentie en het meten van albuminurie in kinderen. In **Hoofdstuk 2** is de natuurlijke distributie en de prevalentie van (micro)albuminurie in ongeveer 1300 peuters uit de observationele GECKO cohort studie onderzocht. Voor zover we weten is dit de eerste studie die albuminurie waardes in jonge kinderen op een dergelijke schaal heeft onderzocht. De mate van albuminurie binnen de populatie was zeer variabel en de distributie was, zeer intrigerend, vrijwel gelijk aan de distributie in de volwassen populatie. Bovendien was de prevalentie van licht verhoogde albuminurie waardes (zogenaamde microalbuminurie) met 7% opvallend gelijk aan de prevalentie in volwassenen. De albuminurie wordt bij volwassenen regelmatig gecorrigeerd voor verschillen in de vochtbalans van de patiënt door gebruik te maken van de albumine:kreatinine ratio. Bij kinderen levert deze correctie echter onwaarschijnlijk hoge microalbuminurie prevalenties op. Waarschijnlijk is deze hoge prevalentie het gevolg van relatief lage waardes van kreatinine in de urine van peuters vergeleken met volwassenen, wat komt door een lagere spiermassa in kinderen. Hieruit volgt dat het meten van albumine:kreatinine mogelijk nog steeds van belang kan

zijn in peuters, maar dat het zeer lastig is om albumine:kreatinine waarden met behulp van afkapwaarden te standaardiseren tussen personen met verschillende leeftijden en verschillende spiermassa's. Concluderend laten de bevindingen in dit hoofdstuk zien dat verhoogde albuminurie waarden op jonge leeftijd in dezelfde mate aanwezig zijn als in jong volwassenen. Dit suggereert dat verhoogde albuminurie waarden niet het gevolg zijn van ziekte, maar een aangeboren kenmerk zijn, dat mogelijk het risico van het individu op latere leeftijd voorspelt. Er is verder onderzoek nodig om de oorzaken van verhoogde albuminurie waarden op jonge leeftijd te ontdekken.

De urine verzamelingen in de bovengenoemde studie waren lastig voor kind, ouders en laboratorium. Er werd hier gebruik gemaakt van inlegkruisjes in de luiers. Nieuwe urine verzamelmethodes zijn nodig om de kwaliteit van verzamelde data in toekomstige studies te verbeteren. **Hoofdstuk 3** heeft de prestatie van verschillende urine verzamelmethodes in jonge kinderen vergeleken, met als doel de meest betrouwbare, praktische en comfortabele methode te vinden. Het gebruik van inlegkruisjes, welke in hoofdstuk 2 zijn toegepast, en de nieuw ontwikkelde PeeSpot methode werden onderzocht. Beide methodes werden vergeleken met een referentiemonster; de standaard methode (een onbewerkt urine monster dat bewaard werd op 4°C). Het dragen van de luier en verzending naar het laboratorium werden gesimuleerd door de inlegkruisjes en PeeSpots op verschillende temperaturen te bewaren. De PeeSpot methode presteerde zeer goed; met een kleine foutmarge, hoge precisie en hoge accuraatheid. De PeeSpot presteerde beter in het meten van albuminurie dan de inlegkruisjes methode. Bovendien had de PeeSpot vergeleken met de inlegkruisjes methode andere voordelen voor het gebruik in de klinische praktijk: de verwerking in het laboratorium was makkelijker, hij was hygiënischer in gebruik en meer geschikt om te gebruiken bij zindelijke kinderen. Samengevat lijkt de PeeSpot een zeer geschikte methode te zijn voor het verzamelen van urine in kinderen voor de meting van albuminurie.

In **Hoofdstuk 4** is de PeeSpot gebruikt om verschillende urine verzamelstrategieën te onderzoeken om een richtlijn te kunnen ontwikkelen voor het meten van albuminurie in peuters. Verscheidende strategieën werden getest en vergeleken: een eenmalige verzameling versus herhaalde verzamelingen en een eerste ochtendurine versus een spot urine (verzameld op een willekeurig moment op de dag). De beste methode met de kleinste intra-individuele variabiliteit bleek het verzamelen van een eerste ochtendurine op drie achtereenvolgende dagen, wat vervolgens herhaald werd in de tijd. Dit komt overeen met eerdere bevindingen in volwassenen. Interessant genoeg leidde het gebruik van de albumine:kreatinine ratio in plaats van de albumine concentratie tot meer variabiliteit en lijkt het daardoor een minder precieze meting voor albuminurie in kinderen. Deze hogere variabiliteit werd niet verklaard door een hogere variabiliteit in urine kreatinine, noch werden er andere redenen gevonden die dit verschil konden verklaren. Verdere studies naar de urine kreatinine meting zelf en de invloed van spiermassa op de albumine:kreatinine ratio zijn nodig om de albuminurie metingen

definitief te standaardiseren tussen kinderen en volwassenen. De resultaten van dit hoofdstuk in acht nemend, zou het geadviseerd moeten worden om voor de meting en monitoring van albuminurie in peuters de albuminurie concentratie in drie opeenvolgende eerste ochtend urines, herhaald over de tijd, te meten.

Er is slechts weinig bekend over het effect van albuminurie verlagings op progressie van nierziekte in kinderen, hierop wordt verder ingegaan in deel twee van dit proefschrift. Remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS systeem) zijn de belangrijkste medicijnen die worden gebruikt voor het verlagen van albuminurie. Binnen deze medicijnengroep vallen remmers van het angiotensin convertend enzyme (ACE remmers) en angiotensine receptorblokkers (ARBs). In **Hoofdstuk 5** is de associatie tussen het effect van proteïnurie verlagings door middel van de ACE remmer ramipril en progressie van nierziekte onderzocht in 280 kinderen met chronische nierziekte. In deze post-hoc analyse van de ESCAPE studie werd aangetoond dat de behandeling met ramipril in een dosering van 6mg/m²/dag proteïnurie met gemiddeld 42% verlaagde. Er werd echter in de onderzoekspopulatie een grote variabiliteit in het proteïnurie verlagende effect gezien. Kinderen met meer proteïnurie verlagings na start van de medicatie hadden een lager risico op progressie van nierziekte, wat overeenkomt met eerdere bevindingen in volwassenen. Gezamenlijk benadrukken deze resultaten het belang van proteïnurie als een risico factor voor progressie van nierziekte in kinderen met chronische nierziekte. Tevens suggereren zij dat proteïnurie verlagings een belangrijk doel is in de behandeling van kinderen met chronische nierziekte.

Hoofdstuk 6 evalueert het effect van stoppen van RAAS remmers op markers van nierziekte en progressie van nierziekte in kinderen met chronische nierziekte. In deze studie is gebruik gemaakt van observationele data uit het 4C cohort, waarin kinderen met chronische nierziekte over de tijd worden gevolgd. Korte termijn veranderingen in bloeddruk, albuminurie en kalium in het bloed en de verandering in nierfunctie op lange termijn werden onderzocht in 69 kinderen die stopten met het gebruik van RAAS remmers. Op korte termijn werd het staken van RAAS remmers gevolgd door een stijging in albuminurie en daling van kalium. Echter, de nierfunctie achteruitgang versnelde na het stoppen van RAAS remming. Dit suggereert dat het gebruik van RAAS remmers beschermend werkt en dat het stoppen van RAAS remmers de progressie van nierziekte versnelt. We hebben ook de meest belangrijke redenen voor het stoppen van RAAS remmers in deze kinderen geëvalueerd. Dit waren een stijging van kreatinine in het bloed (wat een daling in nierfunctie betekent), een lage bloeddruk en een te hoog serum kalium. Deze studie heeft een uniek design door gegevens van zowel voor als na stoppen van RAAS remming binnen hetzelfde kind te gebruiken. Deze resultaten tonen aan dat er belangrijke klinische redenen kunnen zijn om het gebruik van RAAS remming in kinderen met chronische nierziekte te stoppen, maar dat het stoppen wel tot gevolg heeft dat er een snellere achteruitgang van de nierfunctie optreedt. Bij het stoppen van deze

behandeling moeten de redenen voor het stoppen daarom goed worden afgewogen tegen het mogelijke effect op achteruitgang van nierfunctie.

Toekomst perspectief

Hoewel dit proefschrift verschillende aspecten van albuminurie in kinderen heeft onderzocht, zal er meer onderzoek gedaan moeten worden om het belang van albuminurie als een risico marker voor nier-, hart- en vaatziekten te verhelderen en om de behandeling van albuminurie in kinderen te optimaliseren.

De beste manier om te onderzoeken of albuminurie een aangeboren kenmerk is dat samenhangt met een verhoogd risico op nier-, hart- en vaatziekten, is het uitvoeren van een studie die individuen volgt vanaf hun geboorte tot het eind van hun leven. Deze studie zou regelmatig albuminurie moeten meten, om te bepalen of er een relatie is tussen hogere albuminurie waardes op jonge leeftijd en het risico op hart- en vaatziekte, nierziekte of de dood op latere leeftijd. De uitvoering van een dergelijke studie is in de praktijk echter zeer lastig. Als alternatief zouden afzonderlijke studies kunnen worden gedaan die diverse deelvragen beantwoorden. Allereerst worden op dit moment de albuminurie metingen van de kinderen in het GECKO cohort uit hoofdstuk 1 herhaald, om vast te stellen of de albuminurie waardes in deze kinderen consistent zijn over de tijd. Bovendien heeft een longitudinale cohort studie in de regio Bristol in Engeland (de *Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)*) meerdere malen bloed en urine monster verzameld (voor, tijdens, en na de puberteit). Deze bloed en urine monsters kunnen helpen in het beantwoorden van de vraag of verhoogde albuminurie waardes op jonge leeftijd samenhangen met achteruitgang van nierfunctie op lange termijn.

Om definitief te kunnen bewijzen dat albuminurie een geldig behandeldoel is voor bescherming van de nieren (en hart en vaten) zijn er klinische studies nodig die als primair doel hebben om albuminurie te verlagen en te onderzoeken of deze verlaging samenhangt met het risico op lange termijn. De *Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan (SONAR)* is op deze manier ontworpen. Aangezien de SONAR studie recent is beëindigd worden de resultaten van deze studie in de loop van 2018 verwacht. Een positief resultaat zal de hypothese dat het verlagen van albuminurie een belangrijk doel voor behandeling in volwassenen is versterken. Data van klinische studies in kinderen over dit onderwerp zijn echter nog niet beschikbaar. Hoewel de resultaten in hoofdstuk 5 van dit proefschrift overeenkomen met eerdere bevindingen in volwassenen, zou een studie in kinderen, vergelijkbaar met de SONAR studie, zeer interessant zijn. Dit is vooral belangrijk omdat de kenmerken van kinderen met chronische nierziekte zeer verschillen van de volwassen populatie in verschillende opzichten zoals onderliggende nierziekte, ziekte duur en aanwezigheid van andere aandoeningen. Het is de vraag of de kinderen in deze studie zouden moeten worden behandeld met een endotheline receptor antagonist

zoals in de SONAR studie, met een RAAS remmer of zelfs een nieuw middel dat specifiek albuminurie verlaagt in kinderen.

In het algemeen is het zeer belangrijk om voor de vele onbeantwoorde vragen in wetenschappelijk onderzoek meer gebruik te maken van de beschikbare data die zijn verzameld in data registraties, observationele studies en klinische studies. De deelname van kwetsbare personen, zoals kinderen, in klinisch onderzoek is gelimiteerd. Dit heeft deels te maken met extra regelgeving om hen te beschermen tijdens deelname in klinisch onderzoek. Ten gevolge van deze schaarste aan onderzoek in kinderen is er echter ook een gebrek aan data aangaande de veiligheid en effectiviteit van behandelingen in kinderen. Door gebruik te maken van bestaande data in een pragmatisch studiedesign kunnen mogelijk onderzoeksvragen worden beantwoord waarvoor het bewijs in klinische studies beperkt is. De hoofdstukken in het tweede deel van dit proefschrift zijn voorbeelden van hoe een dergelijk pragmatisch studiedesign kan worden aangepakt.

Concluderend moet er meer onderzoek worden gedaan om het belang van albuminurie als een risico factor op jonge leeftijd verder te analyseren. Gebruik van zowel observationele data uit cohort studies als een gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie zou ons verder kunnen helpen in deze zoektocht.

Dankwoord

Dankwoord

Hoewel ik tot het laatste jaar van mijn geneeskunde studie altijd heb gedacht dat ik me, afgezien van een verplicht half jaar tijdens het laatste masterjaar, nooit bezig zou gaan houden met het doen van onderzoek, is dat in de praktijk toch (gelukkig) anders uitgekapt. Via Dick de Zeeuw kwam ik voor mijn wetenschappelijke stage terecht op de toenmalige afdeling klinische farmacologie, en daar ben ik vervolgens niet meer weg gegaan. Na het afronden van mijn wetenschappelijke stage solliciteerde ik voor een MD/PhD positie, en vanaf november 2015 mocht ik aan de slag met mijn PhD project.

Ik heb dit traject altijd met een hoop plezier doorlopen en heb gigantisch veel geleerd, eigenlijk vind ik het ook wel een beetje jammer dat het nu alweer klaar is. Ik wil voor de totstandkoming van dit proefschrift een aantal mensen dan ook graag heel hartelijk bedanken.

Prof. dr. D. de Zeeuw: Dick, allereerst begin ik daarvoor natuurlijk met jou. Er zijn maar erg weinig mensen op de wereld die mij al zo lang kennen als jij, en met geen daarvan heb ik ook op werkgebied te maken gehad. Ik heb het vanaf het eerste moment heel leuk en bijzonder gevonden om met jou samen te werken en heb daar bovendien ontzettend veel van geleerd. Jouw kritische blik en vele ideeën die wij tijdens regelmatige meetings besproken waren voor mij heel nuttig, je probeerde me daarbij altijd te pushen om het maximale uit mezelf te halen. Ik heb je ondersteuning in de afgelopen jaren enorm gewaardeerd en wil je daar dan ook heel erg voor bedanken. Dus een hele oprechte dankjewel van je oude buurmeisje!

Prof. Dr. H.J. Lambers Heerspink: Beste Hiddo, vanaf het eerste moment dat ik jou ontmoette spatte het enthousiasme voor zowel het doen van onderzoek in het algemeen als het uitvoeren van mijn project er vanaf. Je was een ontzettend fijne begeleider, die laagdrempelig was om te benaderen maar me ook de vrijheid gaf om mijn eigen gang te gaan. Deze combinatie was voor mij ontzettend prettig. De groei die jij zelf doormaakte als wetenschapper was heel leuk om van dichtbij mee te maken, en ik heb dan ook een enorm respect voor hoe jij alle ballen in de lucht houdt.

Alle co-auteurs wil ik graag bedanken voor hun bijdrage aan de studies die we in het kader van dit proefschrift hebben uitgevoerd. In particular I would like to thank prof. dr. F. Schaefer and prof. dr. Wühl. Dear Franz and Elke, I was extremely lucky to have the opportunity to stay in Heidelberg for six months and work on two projects that, in my opinion, are the cherry on the pie of my thesis. I want to thank both of you for your guidance during my stay in Heidelberg and during the completion of the papers after I already returned to Groningen. I have always experienced the collaboration between us as very pleasant, and hope to work with you again in the future. Herzlichen Dank und

bis balt! Marietta, thank you for your help with statistical problems in the 4C study, this has always been extremely helpful.

The reading committee, consisting of Prof. dr. H.J. Verkade, Prof. dr. S.P. Berger en prof. dr. R. Coward; thank you for your willingness to read and judge my PhD thesis. Henkjan, bij de maandelijkse promotiebesprekingen van mij en Valentina waar ook jij regelmatig aanwezig was, gaf je altijd een hele persoonlijke en bijna filosofische draai aan het gesprek, wat ik altijd als heel prettig heb ervaren. Dankjewel voor je ondersteuning tijdens mijn promotie en in het kiezen wat ik hierna zal gaan doen.

Alle kinderen en ouders die hebben meegewerkt aan de studies die in dit proefschrift beschreven zijn: ik wil jullie ontzettend bedanken voor jullie inzet en hulp! Jullie deelname is van enorm belang, zonder jullie zouden deze studies niet uitgevoerd kunnen worden. Duizendmaal dank!

Bettine en Jan, als student had ik eerst een werkplek bij jullie op het lab, en dit was vanaf het begin af aan al heel gezellig. Dank allebei voor jullie hulp om mij bekend te maken op het lab en de begeleiding tijdens mijn eerste experimenten. Allebei, maar met name Bettine, wil ik bedanken voor het overnemen van de verwerking van PREVACE urines wanneer ik afwezig was voor coschappen en vakanties, dit was echt een enorme hulp voor mij die ik altijd heel erg heb gewaardeerd. Zonder jullie had ik niet geweten hoe ik dit had moeten regelen. Maar vooral bedankt voor alle gezelligheid, en hopelijk heb ik jullie laboratorium altijd netjes weer achtergelaten!

Alle supervisors en aanwezigen van Gangoverleg, Monday Morning Meetings en Kidney Center Meetings: bedankt voor jullie aanwezigheid en input. En alle meiden waarmee ik de Kidney Center Meetings mee georganiseerd heb, dankjulliewel en het was gezellig!

Lieve collega's en mede-onderzoekers van de afdeling klinische farmacie en farmacologie, vanaf het begin heb ik me hier ontzettend thuis gevoeld. Zonder jullie was mijn tijd hier toch zeker niet zo leuk geweest. Naast de hulp die iedereen elkaar altijd graag biedt bij een vraag over het schrijven van een artikel, of het correct uitvoeren van een statistisch analyse, hebben we samen ook een hoop leuke dingen meegemaakt, waarvan ik ongetwijfeld de helft alweer vergeten ben. Maar toch een lijstje met een aantal hoogtepunten: het eten van heel veel taarten en gebakjes, de nodige sushi etentjes, het maken van pasta en pizza in Froombosch, reisjes naar de VS met de nodige hotdogs, roadtrips en inparkeren met een grote Amerikaanse auto, slapen in Amerikaanse hotels en heel veel Amerikaans eten, curling in Kardinge, tripjes naar de Lidl en de Action, het samenstellen van DE MUUR op kantoor, schaatsen kijken tijdens de Olympische Spelen (inclusief enthousiast aanmoedigen) en alle verhuizingen. Opvallend genoeg zijn

heel veel dingen gekoppeld aan (lekker) eten, maar je moet toch wat als afdeling die met name onderzoek doet naar diabetes! Dus dankjewel allemaal (waarbij ik ongetwijfeld iemand ben vergeten): Bauke, Claire, Derbew, Ellen, Grigory, Jaco, Jasper, Jeroen, Job, Kim, Maartje, Margje, Marjolein, Michelle, Misghina, Nienke, Peter, Petra, Ruben, Sergei, Skander, Stijn, Taco, Tobias. Verder wil ik graag in het bijzonder Ardy, Alexandra en Marja bedanken voor jullie hulp bij declaraties, het maken van onmogelijke afspraken, andere financiële zaken maar vooral voor jullie interesse en de gezellige kletsmomenten! En natuurlijk lieve Kirsten: vanaf het eerste moment hadden we een goede klik, wat heb ik enorm gelachen met jou tijdens de afgelopen jaren op de afdeling! Jammer genoeg voor ons heb jij een nieuwe baan gevonden in Nijmegen, waar je een nieuw avontuur bent begonnen. Ik vond het een ontzettende eer om onlangs jouw paranimf te zijn, en jij bent stiekem mijn derde (onofficiële) paranimf!

Lieve Valentina, vanaf het begin zijn wij parallel bezig geweest met dit project, waarbij het steeds duidelijker werd op welke richting wij ons beiden zouden focussen. Rondom jouw ontzettend drukke bezigheden in de kliniek vond jij toch de tijd om met een PhD traject aan de slag te gaan, waar je de komende jaren hopelijk met veel plezier mee verdergaat. Zes maanden heb ik bij jou op de afdeling als arts-assistent mogen werken, waarbij ik heel veel heb geleerd en hopelijk jou iets ontlast hebt. Zelfs tijdens deze vreselijk drukke periode voor jou nam je de tijd om mij dingen uit te leggen, heel knap! Jij bent toch wel een van de rode draden geweest tijdens dit MD/PhD avontuur, en ik ben dan ook heel blij dat jij een van mijn paranimfen wilde zijn, grazie mille!

Lieve Sieta, als een van de weinige mede-onderzoekers ben jij hier op de afdeling aanwezig geweest vanaf het moment dat ik als student begon op de afdeling, tot het moment dat ik de afdeling weer verlaat. Met je heerlijk Friese nuchterheid en goede adviezen kon ik altijd weer even vooruit, hopelijk heb ik je niet teveel lastig gevallen met mijn vragen. Verder konden we altijd heel gezellig kletsen en hebben we ontzettend veel gelachen. Dat boek of die documentaire over het kantoorleven komt er hopelijk nog een keer! Als professionele paranimf kon jij natuurlijk ook niet aan mijn zijde ontbreken als rots in de branding, maar zonder gekheid ben ik ontzettend blij dat ook jij mijn paranimf wilde zijn!

De afgelopen jaren heb ik met heel veel leuke en lieve mensen heel veel leuke dingen mogen beleven, dit zijn er teveel om op te noemen! Dus lieve vriendjes van de zeilschool, lieve vriendinnetjes van Gioia, vriendinnetjes van vroeger, studiegenootjes en teamgenootjes van hockey: ik ben heel blij met jullie en hoop op nog heel veel leuke dingen in de toekomst!

Lieve Papa, Mama, Charlotte en Julia. Ik ben heel blij met ons gezin, en heb de afgelopen jaren heel erg genoten van onze vakanties, etentjes en andere gezellige dingen. Papa en mama, dankjewel voor jullie eindeloze vertrouwen in mij, nu dit is afgesloten gaan we op naar het volgende avontuur. Char en Juul, helaas wonen we niet meer alle drie in dezelfde stad, maar ik ben zo ontzettend blij met jullie als mijn zusjes! Onze vakantie met z'n drietjes in Thailand was zo ontzettend leuk, ik hoop dat we in de toekomst dit soort leuke dingen samen blijven doen!

En als laatste natuurlijk Benji. Lieve schat, ik heb de afgelopen jaren ontzettend genoten van al onze avonturen! Maar, het grootste avontuur dat staat op het punt om te beginnen, en hier kan ik alleen maar met ontzettend veel nieuwsgierigheid en plezier naar uitkijken. Harry, ik ben benieuwd wat je allemaal voor ons in petto hebt!

About the author

Sophie van den Belt was born on August 15, 1990 in Groningen, the Netherlands. After finishing secondary school at the Praedinius Gymnasium Groningen in 2008, she started studying Medicine at the University of Groningen.

During her studies, she developed a specific interest in pediatrics, on which she focused during the final year of her studies. She chose to conduct her final internship at the pediatrics clinic in the Martini Hospital (Groningen) and started a research project on albuminuria in young children at the department of Clinical Pharmacy and Pharmacology of the University Medical Center Groningen (UMCG). During this final year, she was accepted for a MD/PhD position in order to expand this research project into a full PhD project that she started from the moment of finishing her studies.

From November 2015 until April 2018, she worked at the department of Clinical Pharmacy and Pharmacology on her PhD project entitled '*Albuminuria: more than a renal risk marker? About the prevalence, measurement and treatment of albuminuria in children*' under supervision of prof. dr. Dick de Zeeuw and prof. dr. Hiddo Lambers Heerspink. During this project, she conducted multiple studies and presented the results of her work at the American Society of Nephrology Kidney Week, the Meeting of the European Society of Pediatric Nephrology, and national congresses. Moreover, she obtained experience in clinical practice by working as a physician at the department of Pediatric Nephrology at the UMCG in 2016 for six months.