

University of Groningen

Chronic kidney disease

Thio, C. H. L.

DOI:
[10.33612/diss.133648108](https://doi.org/10.33612/diss.133648108)

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:
2020

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

Citation for published version (APA):
Thio, C. H. L. (2020). *Chronic kidney disease: Insights from social and genetic epidemiology*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.133648108>

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).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

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.

Nederlandse samenvatting
Acknowledgements
About the author
List of publications
Previous SHARE dissertations

A large, light grey number '10' is positioned in the lower half of the page, serving as a background for the chapter title.

CHAPTER

Nederlandse samenvatting

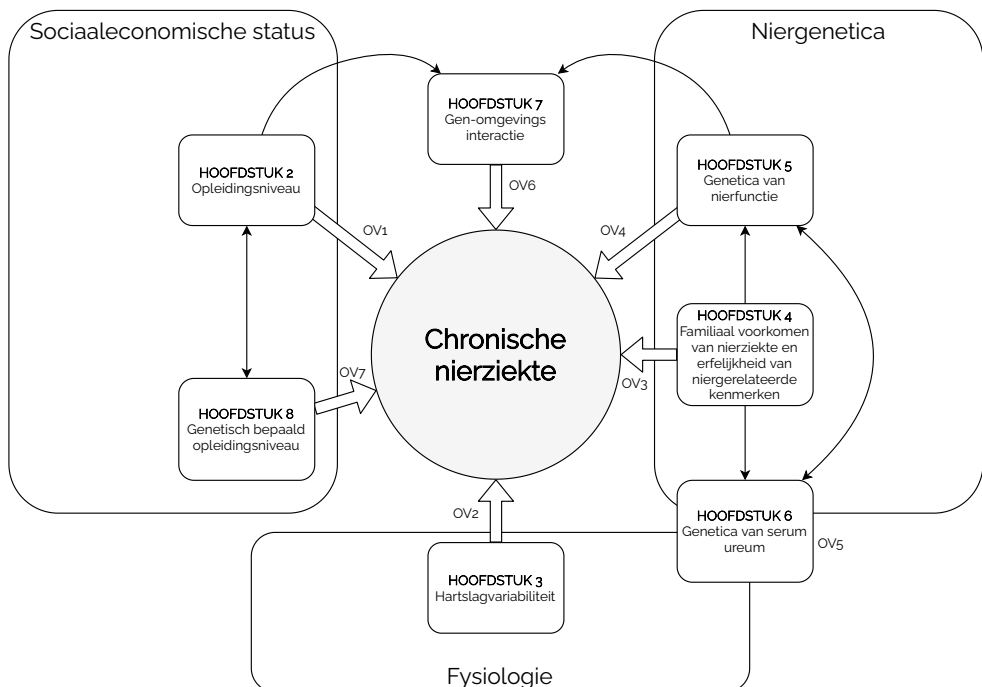
CHAPTER 10

NEDERLANDSE SAMENVATTING

INTRODUCTIE

In dit proefschrift onderzoek ik mechanismen die het risico op chronische nierziekte (CNZ) beïnvloeden. In het bijzonder was ik geïnteresseerd in sociaaleconomische ongelijkheden in CNZ, en hoe kennis van de genetische structuur van CNZ kan helpen in het begrip van deze ongelijkheden. Hiertoe verrichtte ik een aantal studies, gebruik makende van een verscheidenheid aan methodes. Naast traditionele epidemiologische methodes, zoals cohortstudies en survivalanalyse, paste ik moderne, genetisch-epidemiologische designs en concepten toe, zoals genetische risicoscores (GRS), familiestudies, de genoom-brede associatiestudie (Engels: genome-wide association study, GWAS), de gen-omgeving interactiestudie, en de Mendeliaanse randomisatie (MR) studie. In **Hoofdstuk 1** bespreek ik wat er reeds bekend is in de literatuur, en introduceer ik de onderzoeksvragen. In **Figuur 1** geef ik een grafisch overzicht van de verschillende hoofdstukken, de onderzoeksvragen (OV1-7), en hun onderlinge verband in dit proefschrift.

Figuur 1. Grafische weergave van de verschillende onderzoeksvragen (OV) en hun onderlinge verband in het kader van dit proefschrift. Witte pijlen geven de hypothetische richting van het effect weer. Zwarte pijlen geven de overlap weer tussen de verschillende hoofdstukken met betrekking tot de gebruikte data, methodes, en/of resultaten.



Het onderzoek voor dit proefschrift bestaat uit een zevental studies, elk apart beschreven in **Hoofdstuk 2 t/m 8**. Het overkoepelende doel van dit onderzoek was het verkrijgen van een beter inzicht in de oorzaken van CNZ, en in het bijzonder in de sociaaleconomische verschillen in het voorkomen van CNZ. Thematisch kan onderscheid gemaakt worden tussen traditioneel (sociaal-)epidemiologisch onderzoek (**DEEL I: Hoofdstuk 2 en 3**), genetisch-epidemiologisch onderzoek (**DEEL II: Hoofdstuk 4, 5 en 6**), en een combinatie van beide (**DEEL III: Hoofdstuk 7 en 8**). Hieronder volgt een samenvatting van mijn bevindingen.

DEEL I: EVALUATIE VAN HET EFFECT VAN SOCIAALECONOMISCHE STATUS EN AUTONOME DYSFUNCTIE OP HET RISICO OP CHRONISCHE NIERZIEKTE

Hoofdstuk 2: Opleidingsniveau is geassocieerd met risico op chronische nierziekte in de algemene bevolking

Dat wat bekend is over de relatie tussen sociaaleconomische status en CNZ is grotendeels gebaseerd op cross-sectioneel onderzoek (d.w.z. onderzoek gebaseerd op een dwarsdoorsnede van de bevolking) uit de Verenigde Staten. In **Hoofdstuk 2** beschrijf ik een longitudinaal onderzoek (d.w.z. onderzoek waarbij mensen gedurende een bepaalde tijd worden gevolgd) dat ik heb uitgevoerd met data van de PREVEND studie, een Nederlandse observationele studie met deelnemers die zijn gerekruteerd uit de algemene bevolking. In dit onderzoek gebruikte ik het hoogst behaalde opleidingsniveau als maat voor sociaaleconomische status. Ik laat zien dat, vergeleken met deelnemers met een hoog opleidingsniveau (HBO of hoger), diegenen met een laag opleidingsniveau (MBO niveau 2 of lager) een 25% hoger risico hebben op het ontwikkelen van CNZ. Daarnaast hebben diegenen met een laag opleidingsniveau een grofweg 15% per jaar snellere nierfunctieachteruitgang hebben. Verkennende analyses suggereren dat dit wordt veroorzaakt door het vaker voorkomen van hoge bloeddruk, suikerziekte, en overgewicht bij diegenen met een laag opleidingsniveau.

De resultaten verkregen uit deze studie dragen in een belangrijke mate bij aan de bestaande literatuur vanwege de verkregen inzichten in de onderliggende mechanismen van de relatie tussen opleidingsniveau en CKD.

Een belangrijke bevinding van deze studie is dat dieet mogelijk een mediërende rol speelt: er is suggestief bewijs dat laag opleidingsniveau tot CNZ leidt via een

ongezond dieet, en in het bijzonder lage kaliuminname (d.w.z. weinig groente en fruit). Ondanks dat een dergelijke mediërende rol reeds lang werd verondersteld, was er tot nu toe weinig bewijs hiervoor.

Een andere belangrijke bevinding is dat hoge bloeddruk, suikerziekte, overgewicht, en een ongezond dieet niet volledig verklaren waarom lager opgeleiden een hoger risico hebben op nierfunctieachteruitgang. Dit suggereert dat er andere, niet-traditionele risicofactoren zijn die de relatie tussen opleidingsniveau en CNZ mediëren. Toekomstig onderzoek zou zich kunnen richten op het identificeren van deze, nog onbekende, factoren. Verder zou kunnen worden onderzocht hoe de verschillende mediërende factoren zich tot elkaar verhouden. Met een completer beeld van de mechanismen die bij laagopgeleiden leiden tot CNZ, zouden we een rangschikking kunnen maken van factoren waarop kan worden ingegrepen teneinde sociaaleconomische ongelijkheden in CNZ te verkleinen.

Hoofdstuk 3: Een lage hartslagvariabiliteit gaat niet vooraf aan chronische nierziekte in de algemene bevolking

Niet-traditionele risicofactoren kunnen een rol spelen in de ontwikkeling van CNZ. Een voorbeeld van een dergelijke factor is een lage hartslagvariabiliteit (Engels: heart rate variability, HRV) als maat voor een dysfunctioneel autonoom zenuwstelsel. In **Hoofdstuk 3** beschrijf ik een onderzoek waarin ik onderzocht of een lage HRV invloed heeft op het ontwikkelen van CNZ.

Een lage HRV komt voor als er een dysfunctie is van het autonome zenuwstelsel, waarbij de functie van de parasympathicus gereduceerd is ten opzichte van die van de sympathicus. Mogelijk leidt een autonome dysfunctie tot nierschade via veranderingen in de renale bloedsomloop; bewijs voor een dergelijk effect komt voort uit dierexperimenteel onderzoek. Mogelijk geldt dit ook voor mensen: een eerder onderzoek in de VS leverde observationeel bewijs voor een associatie van een lage HRV met CNZ-gerelateerde ziekenhuisopname en nierfalen. De verwachting was daarom dat een lage HRV ook voorafgaat aan nieuw ontstane CNZ.

Ik verrichtte een longitudinale analyse in data van 4605 deelnemers aan de PREVEND studie. Hier observeerde ik een 50-100% hoger risico op CNZ in diegenen in het laagste kwartiel (d.w.z. de laagste 25%) van HRV ten opzichte

van die van de bovenste drie kwartielen. Echter, dit sterk verhoogde risico leek volledig te worden verklaard door een hogere leeftijd van diegenen met een lage HRV. Om deze reden kon ik een verband tussen een lage HRV en CNZ niet bevestigen. In verkennende analyses vond ik bewijs voor een omgekeerd effect: omdat een lage HRV alleen geassocieerd was met verminderde nierfunctie in diegenen die reeds CNZ hadden, is het waarschijnlijker dat CNZ leidt tot een lage HRV in plaats van andersom.

DEEL II: DE GENETICA VAN NIERFUNCTIE EN DE VERTALING NAAR DE KLINIEK EN NAAR ONDERZOEK

Hoofdstuk 4: De invloed van erfelijkheid op nier-gerelateerde kenmerken is aanzienlijk, en een positieve familieanamnese is een belangrijke determinant van chronische nierziekte in de algemene bevolking

Lifelines is een unieke studie vanwege zijn familiedesign: meerdere generaties van meerdere families zijn gerekruteerd uit de algemene bevolking. In deze data maakte ik een schatting van de erfelijkheid, d.w.z. de bijdrage van genetische factoren aan interindividuele verschillen, van een aantal nier-gerelateerde kenmerken. Ik observeerde aanzienlijke erfelijkheidsschattingen van onder meer geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (Engels: estimated glomerular filtration rate, eGFR; 44%), urine albumine (20%) en serum ureum (31%). Het risico op het hebben van CNZ, in het geval van een ziek eerstegraadsfamilielid, is drie keer hoger dan het risico in de algemene bevolking. Deze studie, beschreven in **Hoofdstuk 4**, is de grootste familiestudie naar nier-gerelateerde kenmerken en CNZ tot nu toe. Een belangrijke bevinding is dat een positieve familieanamnese het risico op CNZ sterk verhoogt. Verder markeren de erfelijkheidsschattingen een bovengrens voor de hoeveelheid variatie in nier-gerelateerde kenmerken die kan worden verklaard door genetische factoren. Toekomstige studies zouden zich kunnen richten op het identificeren van deze factoren.

10

Hoofdstuk 5: Een genetische risicoscore gebaseerd op 53 eGFR_{crea} SNPs is een bruikbare genetische proxy van nierfunctie, maar mogelijk niet van gevoeligheid voor chronische nierziekte

Naast traditionele risicofactoren en levensstijl spelen genetische factoren een rol in CNZ. Genoom-brede associatiestudies (Engels: genome-wide association studies, GWAS) hebben genetische varianten ontdekt die geassocieerd zijn met CNZ definiërende maten, namelijk eGFR en urine albumine. Tot nu toe zijn de

GWAS naar eGFR het meest succesvol gebleken, gelet op het aantal ontdekte varianten. Ten tijde van het schrijven van **Hoofdstuk 5** waren er 53 enkel-nucleotide polymorfismen (Engels: single nucleotide polymorphisms, SNPs) bekend die associaties vertoonden met eGFR geschat op basis van serum creatinine (eGFR_{crea}). Per SNP zijn de effecten zeer klein en daarom niet betekenisvol in de kliniek. Het is echter mogelijk om alle SNP effecten samen te voegen tot één verzamelsscore, de zogenaamde genetische risicoscore (GRS). Een dergelijke GRS zou in de kliniek kunnen worden gebruikt om onderscheid te maken tussen degenen met hoger en lager risico voor CNZ. Ook zou deze GRS kunnen worden gebruikt voor onderzoeksdoeleinden, bijvoorbeeld als maat voor genetische aanleg voor CNZ. In dit hoofdstuk evalueerde ik de bruikbaarheid van een GRS gebaseerd op eerdergenoemde 53 SNPs geassocieerd met eGFR_{crea}. In 3649 deelnemers aan de PREVEND studie vond ik bescheiden maar robuuste associaties met eGFR_{crea}. Deze resultaten valideerde ik vervolgens met een op cystatine C gebaseerde schatting van eGFR (eGFR_{cysc}) als uitkomst: ik vond vergelijkbare associaties van de GRS met eGFR_{cysc}. Dit is van belang aangezien eGFR_{crea} een onnauwkeurige maat is voor nierfunctie vanwege de relatie tussen creatinine en spiermassa, een relatie die voor cystatine C niet geldt. Een andere belangrijke bevinding was dat de GRS niet geassocieerd was met urine albumine, en een associatie met eGFR vertoonde ongeacht de traditionele risicofactoren voor CNZ, namelijk body-mass index, roken, hypertensie, diabetes, hoog cholesterol, en een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte. Dit geeft aan dat de GRS daadwerkelijk een genetische proxy is van nierfunctie, en niet van nierschade of risicofactoren voor CNZ. Echter werd slechts 1% van de variatie in eGFR verklaard door de GRS. Daarbovenop waren de resultaten van longitudinale analyse niet eenduidig: de GRS was niet geassocieerd met nierfunctieachteruitgang, en vertoonde los van baseline eGFR geen associaties met incidente CNZ. Mijn conclusie is daarom dat een GRS, gebaseerd op onze huidige kennis van de genetica van nierfunctie, geen rol van belang heeft in de kliniek in bijvoorbeeld individuele ziektevoorspellingen. Echter, omdat de GRS een ware genetische proxy is van nierfunctie, zou de GRS kunnen worden gebruikt in onderzoek op populatieniveau, en in studiedesigns zoals Mendeliaanse randomisatie.

Hoofdstuk 6: Een genom-brede associatiestudie van serum ureum in Europeanen identificeert nieuwe associaties met twee genetische loci

In **Hoofdstuk 5** gebruikte ik twee verschillende diagnostische markers voor eGFR,

namelijk serum creatinine en serum cystatine C. In **Hoofdstuk 6** onderzocht ik de genetica van serum ureum, een andere diagnostische marker van nierfunctie waarvan ik de erfelijkheid aantoonde in **Hoofdstuk 4**. Genetisch onderzoek naar deze marker is voornamelijk gedaan in Oost-Aziaten, waarbij SNPs in of nabij 13 genetische loci bekend waren ten tijde van het schrijven van dit hoofdstuk. Slechts enkele genetische studies hebben deze marker onderzocht in Europeanen, waarbij vijf associaties werden gevonden. Echter, deze vijf associaties waren tot dan toe nog niet gerepliceerd. Daarom voerde ik de eerste meta-analyse van GWAS uit op serum ureum in populaties van Europese komaf, met een ontdekkingsfase in 13.312 deelnemers aan de Lifelines studie, en een replicatiefase in 7379 deelnemers aan drie cohorten uit de algemene bevolking (PREVEND, NESDA, en EGCUT). Ik identificeerde repliceerbare associaties van zes SNPs die genoom-breed significant waren ($p < 5 \times 10^{-8}$). Van deze zes SNPs waren er twee in of nabij genetische loci die niet eerder in verband waren gebracht met serum ureum, namelijk rs2003313 op chromosoom 11 nabij *POU2AF1*, en rs998394 op chromosoom 3 in *ADAMTS9-AS2*. Verder kon ik alle SNPs repliceren die eerder in Oost-Aziaten en Europeanen waren gevonden, op SNPs in of nabij drie loci na die mogelijk specifiek gelden voor Oost-Aziaten.

Ik onderzocht verder de overlap van mijn bevindingen met genetische data over eGFR_{crea}. Enige overlap tussen serum ureum en eGFR_{crea} kan worden verwacht, aangezien de serumwaardes van beide worden beïnvloed door nierfunctie. Eerder werd een hoge genetische correlatie van $r_g = 0.56$ gevonden tussen ureum en creatinine. De positieve richting van deze genetische correlatie geeft aan dat ureum en creatinine genetische factoren delen, en dat deze genetische factoren de serumwaarden van beide in de zelfde richting beïnvloeden, oftewel hogere serum ureum is genetisch gecorreleerd met hogere serum creatinine (en dus lagere eGFR_{crea}). Verder bewijs voor genetische overlap tussen deze twee markers lever ik door aan te tonen dat de 53 eGFR_{crea} SNPs (dezelfde 53 SNPs als in **Hoofdstuk 5**) verrijkt waren voor serum ureum: 14 van de 53 eGFR_{crea} SNPs waren ook geassocieerd met serum ureum, veel meer dan kan worden verwachten op basis van kans. Een GRS op basis van deze 53 SNPs vertoonde bescheiden maar significante associaties met serum ureum. Na correctie voor eGFR_{crea} verzwakte de associatie van de GRS met serum ureum, wat suggereert dat de GRS een effect heeft op serum ureum via nierfunctie.

Ondanks de statistische significantie is de klinische waarde van mijn bevindingen beperkt: de geïdentificeerde SNPs verklaarden samen niet meer dan 0.56% van de variatie in serum ureum. Mijn bevindingen genereren echter hypothesen voor twee nieuwe genetische loci (*POU2AF1* en *ADAMTS9-AS2*) en hun relatie tot serum ureum en nierfunctie, die kunnen worden getest in functioneel onderzoek. Verder kunnen de GWAS resultaten op serum ureum worden gebruikt voor het valideren van mogelijke nierfunctie loci: als een bepaalde genetische variant inderdaad een marker is voor nierfunctie, kan worden verwacht dat deze variant zowel gerelateerd is met hoger eGFR_{crea} als met lager serum ureum.

DEEL III: HET BENUTTEN VAN GENETICA BIJ HET VERKLAREN VAN SOCIAALECONOMISCHE ONGELIJKHEDEN IN CHRONISCHE NIERZIEKTE

Hoofdstuk 7: Laag opleidingsniveau versterkt het genetische risico op chronische nierziekte in de algemene bevolking

In **Hoofdstukken 7** en **8** gebruikte ik de kennis die ik opdeed in de voorgaande hoofdstukken om genetische methodes te integreren met traditionele sociaal-epidemiologische methodes. In **Hoofdstuk 7** presenteer ik bewijs, verkregen uit de PREVEND studie, voor een versterkend effect van laag opleidingsniveau op het genetische risico op verminderde nierfunctie. Deze bevinding was het meest uitgesproken in longitudinale analyse, waar ik een interactie vond tussen opleidingsniveau en GRS: een snellere nierfunctieachteruitgang werd gezien in diegenen met een hogere GRS en een lager opleidingsniveau. Dit effect was groter dan de som van de effecten van de GRS en opleidingsniveau. Mijn bevindingen suggereren daarnaast dat een hoog opleidingsniveau het genetische risico op verminderde nierfunctieachteruitgang teniet doet, aangezien in deze groep geen effect van de GRS kon worden aangetoond. De interactie kon slechts voor een beperkt deel worden verklaard door traditionele risicofactoren voor nierziekte, wat suggereert dat er niet-gemeten factoren bestaan waarvan de invloed niet wordt gevangen door traditionele factoren.

Deze resultaten zijn een belangrijke bijdrage aan de literatuur: het zijn de eerste die bewijs leveren voor een gen-omgevingsinteractie in nierfunctie met een modifierend effect van opleidingsniveau. Een belangrijke nevenbevinding is dat de genetische aanleg voor nierfunctie gelijk verdeeld is over verschillende opleidingsniveaus; er is geen bewijs voor selectie voor risicovarianten in

diegenen met een laag opleidingsniveau. Daarom kan het hogere risico op nierfunctieachteruitgang in diegenen met een laag opleidingsniveau worden toegeschreven aan een versterking van genetische aanleg, door een omgeving die samenhangt met een lage opleiding. Deze resultaten pleiten tegen genetisch determinisme, d.w.z. het ontwikkelen van verminderde nierfunctie is niet vooraf gebaseerd op basis van je genen. Gezien het zeer bescheiden interactie-effect (verklaarde variantie 0.1% in nierfunctieachteruitgang) is de klinische toepasbaarheid met betrekking tot individuele risicovoorspelling beperkt. Verder zal uit toekomstig onderzoek moeten blijken of het effect reproduceerbaar is in andere populaties. In dat geval zou er op populatieniveau voordeel kunnen worden verwacht van interventies die ingrijpen op laag opleidingsniveau, en de modificeerbare gevolgen hiervan, in het verkleinen van sociaaleconomische ongelijkheden in nierfunctieachteruitgang. Hoewel de hier beschreven studie genoeg statistische power had om een interactie-effect te vinden met continue uitkomsten, zijn grotere aantallen deelnemers nodig om te bepalen of dit interactie-effect te vinden is met CNZ als uitkomst. Tot slot rechtvaardigen de resultaten verder onderzoek naar de mediërende paden tussen laag opleidingsniveau en CNZ, alsook naar de specifieke genen die betrokken zijn in deze paden.

Hoofdstuk 8: De associatie tussen opleidingsniveau en chronische nierziekte is mogelijk niet oorzakelijk

De resultaten uit **Hoofdstuk 2** suggereren dat een hoger opleidingsniveau een beschermend effect heeft op de nieren, gegeven dat in die studie een hoger opleidingsniveau was geassocieerd met langzamere nierfunctieachteruitgang en lagere incidentie van CNZ. Het is echter onzeker of dit een ware oorzakelijke relatie betreft gezien de observationele aard van het bewijs. In **Hoofdstuk 8** pas ik een Mendeliaanse randomisatie (MR) methode toe, waarin ik gebruik maak van genetische instrumenten voor opleidingsniveau. Door het gebruik van genetische instrumenten wordt het risico op bias beperkt. Hierdoor kunnen, met meer zekerheid dan met traditionele observationele methodes, conclusies worden getrokken met betrekking tot causaliteit. Voor een twee-sample MR analyse verwierf ik gegevens over 1271 SNPs waarvan een bekende associatie is met het aantal voltooide schooljaren. Vervolgens extraheerde ik de associaties van deze SNPs uit genetische data van het CKDGen Consortium aangaande eGFR_{cysc}, eGFR_{crea}, en albuminurie (urine albumine-creatinine ratio). Ik vond dat elke standaard deviatie (4.2 jaar) hoger opleidingsniveau was geassocieerd

met een 3.2% hogere eGFR_{cysc}, conform een beschermende effect van opleidingsniveau op nierfunctie. Voor eGFR_{crea} vond ik echter geen effect van opleidingsniveau. Hoger opleidingsniveau was geassocieerd met een hogere urine albumine-creatinine ratio, wat suggereert dat hoger opleidingsniveau resulteert in nierschade. Deze contra-intuïtieve bevinding onderzocht ik verder in individuele data van deelnemers aan de Lifelines studie, een studie die beschikt over gedetailleerde urine albumine data. Ik construeerde een genetische score die bestond uit eerdergenoemde 1271 SNPs, en gebruikte deze score als genetisch instrument voor aantal voltooide schooljaren in een één-sample MR analyse. Het in twee-sample MR gevonden contra-intuïtieve nadelige effect van hoger opleidingsniveau op urine albumine-creatinine ratio werd ook gevonden in Lifelines. Door de beschikbaarheid van 24-uurs urine in Lifelines kon ik bevestigen dat er inderdaad sprake was van verhoogde urine albumine uitscheiding en niet verminderde urine creatinine uitscheiding (d.w.z. niet een gevolg van vertroebeling door spiermassa). De resultaten suggereren dat hoger opleidingsniveau leidt tot hogere albuminurie.

Er is een grote verzameling aan bewijs voor een beschermend effect van opleidingsniveau op cardiovasculaire gezondheid; ik verwachtte daarom ook een beschermend effect op renale gezondheid. De effecten van opleidingsniveau op eGFR_{crea} en eGFR_{cysc} waren echter niet eenduidig, en ik vond een onverwacht nadelig effect op albuminurie. Toekomstig werk zou zich kunnen richten op het verklaren van deze onverwachte bevinding. Op basis van deze resultaten concludeer ik dat er onvoldoende genetisch bewijs is voor een beschermend causaal effect van opleidingsniveau op renale gezondheid. Toekomstige studies naar ongelijkheden in CNZ zouden zich kunnen richten op andere mogelijk oorzakelijke sociaaleconomische factoren zoals inkomen, beroep, beroepsmatige blootstellingen, sociale achterstand, of factoren op buurtniveau.

ALGEMENE DISCUSSIE

In **Hoofdstuk 9** geef ik een samenvatting van de voornaamste bevindingen en bespreek ik de context waarin deze kunnen worden geplaatst. Daarnaast komen de gebruikte methodes uitgebreid aan bod: ik bespreek de gebruikte data, de manier waarop nierfunctie en sociaaleconomische status is gemeten, de genetische methodes, en zet ik uiteen welke strategieën ik heb gebruikt om tot causale gevolgtrekkingen te komen. Op basis van de bevindingen en gebruikte methodes

geef ik aanbevelingen voor vervolgonderzoek naar de sociaaleconomische en genetische determinanten van CNZ. Tot slot deel ik mijn visie over hoe het beter kan, en waar de sociale en genetische epidemiologie naar toe gaat.

CONCLUSIES

Het onderzoek in dit proefschrift is een combinatie van sociaal- en genetisch epidemiologisch onderzoek in de nefrologie. De resultaten leveren belangrijke inzichten in de oorzaken van chronische nierziekte. Ten eerste bevestig ik dat er sociaaleconomische verschillen zijn in het ontwikkelen van chronische nierziekte, gezien de bevinding dat mensen met een lager opleidingsniveau vatbaarder zijn voor het ontwikkelen van chronische nierziekte en een sterkere nierfunctieachteruitgang vertonen. Ten tweede hebben mensen met een positieve familieanamnese een drie keer verhoogd risico op chronisch nierziekte, en is er sterk bewijs voor een genetische component van nier-gerelateerde kenmerken zoals eGFR, albuminurie, en serum ureum. Ten derde zou een hogere sociaaleconomische status het genetische risico op chronische nierziekte teniet kunnen doen. Tenslotte is het mogelijk dat opleidingsniveau niet de belangrijkste aandrijver is van sociaaleconomische verschillen in chronisch nierziekte, gezien het ontbreken van eenduidig genetisch bewijs hiervoor.

Acknowledgements

CHAPTER 10

ACKNOWLEDGEMENTS/DANKWOORD

Dat was het dan! We zijn aangekomen bij het einde van mijn PhD traject. Echter, niemand komt ver zonder een beetje geluk en de hulp van begeleiders, collega's, vrienden, en familie.

Allereerst wil ik mijn promotieteam bedanken: Ron Gansevoort, Ute Bültmann, en Harold Snieder. Dit proefschrift is het resultaat van een verregaande samenwerking tussen verschillende disciplines, en jullie hebben dat makkelijk doen lijken. Ik hoop nog veel met jullie te werken. Ron, bedankt voor je enthousiasme, toewijding, humor, en kritische blik. Het is absurd hoe snel (en op welke tijdstippen!) je stukken van terugkoppeling voorziet, ik weet niet waar je de tijd vandaan haalt. In het begin botsten we wat (niet in de minste plaats door mijn eigenwijsheid), maar onze discussies tilden het werk altijd naar een hoger niveau. Ute, ik denk met plezier terug aan onze meetings; zeker de meetings die we één-op-één hadden brachten me inzichten over het werk, niet alleen inhoudelijk maar ook eromheen. Deze inzichten zijn onmisbaar geweest voor dit proefschrift en voor mijn persoonlijke groei. Mocht Sigur Rós weer in het land zijn pikken we het concert mee! Beste Harold, soms zit het mee en tref je de juiste persoon, op de juiste plaats, en op het juiste moment. Jij bent die persoon; je zag de wetenschapper in mij en bood jezelf aan als mentor. Het heeft mij de vereiste focus gebracht en mij definitief op het onderzoekspad gezet. Bedankt voor al je vertrouwen in mij!

I would very much like to thank the reading committee, Philipp Koellinger, Nine Knoers, and Anna Köttgen, for assessing this dissertation and approving it for a defense.

I am grateful for having been a part of the Unit of Genetic Epidemiology and Bioinformatics for the past few years. It has been a warm and safe place ever since I joined it, due to the laid back and collaborative atmosphere, and the many brilliant (ex-)members that helped me in one way or the other: Adolfo, Anna L, Ali Reza, Azmeraw, Anna L, Bale, Behrooz, Bram, Fahimeh, Jana, Judith, Katri, Leanne, Loretto, Marzyeh, Nigus, Peter T, Renske, Rujia, Shifteh, Siqi, Sophie, Tian, Valeria, Xuelling, Yldau, Zhen, thank you! Ilja, heel erg bedankt voor alle hulp met betrekking tot statistiek en programmeren die ik van je heb gekregen de afgelopen jaren. Anna R, thank for you laying the groundwork for the serum urea GWAS and for the

informal chit chat during the few conferences we both attended (I fondly remember Regensburg). Jia, in the short time you were in Groningen you managed to leave a great impression. Thank you for the great collaboration on the heritability paper and I hope more joint papers will follow! Ahmad, we were office buddies during the last leg of your PhD, and I had the honor of being your paranymph. Thank you for the wise lessons (don't work too hard!) and your valuable bioinformatics expertise. Zoha, thank you for running the bioinformatics pipeline for the serum urea GWAS. I'm quite impressed by your work and look forward to all you will achieve!

Special thanks go out to my paranymphs, fellow Unit members and also former office buddies during the critical years of my PhD research: Peter van der Most, Eliza Fraszczyk, and Anna Neustaeter. Thank you for putting up with my loud sighs, grunts and curses; for helping me out with bugged R scripts; for the history lectures; for all the drinks, decorated desks and birthday gifts; for sharing stories, frustrations, and happiness. I feel nostalgic for the time we spent together in our little office on the 2nd floor of the Triadegebouw. Thanks for being my friends and paranymphs. You are awesome!

Veel hulp heb ik gekregen vanuit de afdeling Epidemiologie. Hans, ondanks alle drukte was je nooit te beroerd om me te helpen als ik bij je aanklopte met mijn statistische vragen, dank daarvoor! Noha, technically I only started working with you after I finished my PhD. Nevertheless, I would like to thank you for your enthusiasm, experience, and moral support, which are quickly proving invaluable for my development as a teacher. Aukje, Anita, Roelian, en Lisette: dank voor alle logistieke hulp! Eva en Marloes: bedankt voor de fijne samenwerking op alle GECKO, PACE, en LifeCycle projecten. To all PIs, supporting staff, postdocs, and PhD students in the department: thank you all for contributing to a stimulating environment for researchers to thrive in!

Ik wil Jan Aalberts, Maarten van den Berg, en Jan Peter van Tintelen bedanken voor de wetenschapsstage die ik jaren geleden liep in de Marfan-kliniek van het UMCG. Ik heb veel bij jullie geleerd, en de vonk van het onderzoek doen is toen overgeslagen.

Mijn dank gaat uit naar de vele Nefronerds, de (ex-)nierpromovendi van de afdeling Nefrologie, Pathologie, en Farmacologie. Akin, Amber, Antonio, Bart, Claire, Elise, Irina, Isidor, Judith, Laura, Lyanne, Lianne, Maarten, Marco, Marieke, Marjolein, Marloes, Maryse, Michèle, Michelle, Skander, Suzanne, Yusof, en alle anderen: Ik ben dankbaar voor jullie gezelschap tijdens en rondom alle congressen, en de altijd levendige discussies bij de Kidney Center Meetings.

Van de afdeling Health Sciences van het UMCG bedank ik Sander en Priya. Sander, dank voor je bijdrage op het interactiepaper, je bent een fijn iemand om mee samen te werken, en ik hoop dat nog vaker te doen! Priya, thank you for all your input. Your thesis on socioeconomic disparities in CKD was a great springboard for my own work. Adelita, ontzettend bedankt dat je me bij de oren door de cursus Health Psychology heen hebt gesleurd. Ik raak echter nog steeds van streek als ik een gedragsmodel zie.

Arie en Joop, bedankt voor de hulp bij het HRV stuk! Ik ben uiteindelijk een andere richting ingegaan maar ik hoop in de toekomst weer eens met jullie te werken.

A number of genetics consortia contributed data to this thesis. I would like to thank the SSGAC for kindly providing the educational GWAS data, the ICBP for providing GWAS data on blood pressure traits, and the CKDGen Consortium for the kidney traits GWAS data and for having me as an analyst for current projects. Furthermore, I would like to thank the investigators, analysts, and participants of all study cohorts that contributed data to this thesis; these include the PREVEND study, the Lifelines Cohort and Biobank, NESDA, and EGCUT. Pim and Niek, thank you for your help with the PREVEND GWAS data.

Igor, dankjewel voor de layout van dit boekje (sorry, BOEK!) en het spijt me voor al die vreselijke tabellen die je erin hebt moeten proppen. Ik kijk met plezier terug op onze layoutsessies. Senne, dank voor je schitterende illustraties!

OmalsPhDstudentmentaalgezondteblijvenzijnvriendenenvasteontspanningsplekken onmisbaar. Remy, Lisette, Eltjo, Kas, Bart en Susanne, Marie en Tjerk: dank voor alle pubquizen, escape rooms, filmavondjes, festivals, concertjes, etentjes, terrasjes, potjes klaverjas, of welke afleiding dan ook. Patrick, Arjen, fijn dat we, ondanks de afstand, nog steeds met elkaar afspreken. Alle staf, vrijwilligers, en de bandjes-scene in VERA, in het bijzonder die bij Downstage, Zienema, en Beheer, bedankt! Het waren

13 mooie jaren als vrijwilliger. Vanwege een druk onderzoeksleven kom ik er niet meer regelmatig, maar het voelt nog altijd als thuis. Mark, Neil, Jan Anco en Saskia, Edwin, Douwe, Robert, Laura, Marinke, Thomas, Marc en Simone, dank voor de toffe tijd in de kelder en daarbuiten. Dank aan iedereen bij De Minnaar, De Koffer, en De Gans: jullie weten wie jullie zijn. Adriaan, dank voor de nerd-discussies tijdens onze lunches en borrels, we gaan de crap uit die MR cursus lesgeven. Ymkje Anna, wat ben je briljant en toch ook benaderbaar. Dank dat ik altijd bij je terecht kan voor een informeel babbeltje, morele steun, en een goede lunch. Annelene en Margriet, dank dat ik bij jullie kon aansluiten tijdens de studie en tijdens het begin van mijn PhD project. Lieve zeergeleerde opponent dr. Fleur, het klikte met jou meteen en van dat enkele jaartje als CPE studie- en stadsgenoten hebben we het meeste gemaakt. Elke fatsoenlijke kans om je weer te zien grijp ik aan (zelfs in mijn oppositie!).

Bedankt Bert, Gabry, Tara, Koen, Henny en Pieter: jullie zorgen ervoor dat ik me in Scheemda helemaal thuisvoel.

Ik ben ontzettend dankbaar naar mijn lieve familie. Mijn broers Hans, Paul en Willy (en natuurlijk ook Marieke, Leoniek, Sarah, en de kinderen): dank voor jullie onvoorwaardelijke steun, zonder jullie was dit nooit gelukt. Jullie verdienen ook een verontschuldiging: af en toe leek ik van de planeet te zijn verdwenen vanwege het drukke werk. Mam, Pap, ik ben eindelijk afgestudeerd. Bedankt voor jullie liefde, toewijding, harde werk, en jullie geduld, zeker toen ik richting in mijn leven miste. Ik hou van jullie.

Lieve Esther: de laatste paragraaf is voor jou. Je hebt het hele traject van dichtbij meegemaakt, en daarmee ook mijn beste en slechtste karaktereigenschappen ervaren. Dankjewel voor je geduld, je steun, je opoffering, en je begrip. Bedankt dat je me tegenhoudt teveel te werken. Bedankt voor je bereidheid te lachen om mijn flauwe grappen. Sorry dat ik geen ochtendmens ben. Overall is het leuker met jou, en samen kunnen we alles aan. Deze mijlpaal is nu behaald, en nu zijn de avonden en weekenden weer voor ons. Ik hol van die!

Tot slot, een laatste gedachte:

Nunc est bibendum!

About the author

CHAPTER 10

ABOUT THE AUTHOR

Christian Han Liong (Chris) Thio was born on November 28th, 1983, in Hoogeveen, the Netherlands. During his Bachelor's studies in Medicine at the University of Groningen, he joined Prof Harold Snieder's Unit of Genetic Epidemiology and Bioinformatics as an intern. After obtaining his Bachelor's degree in 2013, he enrolled in the Research Master programme Clinical and Psychosocial Epidemiology. In 2015, he obtained his Research Master's degree. He then successfully applied for funding for a PhD project of his own design, which he started that same year. The results of this project are now summarized in this PhD dissertation. For this project, he became a full-time member of the Unit of Genetic Epidemiology. Whilst pursuing his Master's and PhD degrees, he became interested in socioeconomic disparities in health and disease, in particular with regards to kidney disease and cardiometabolic traits. Furthermore, he became interested in biostatistics, (epi-)genetic epidemiology, and causal inference. After finishing his dissertation in 2019, he accepted a position of junior lecturer for the Department of Epidemiology at the University Medical Center Groningen. He is involved in teaching several courses on medical statistics and epidemiology at the undergraduate and graduate levels. Furthermore, he contributes to several international consortia-based collaborative efforts as a researcher/analyst.

List of publications

CHAPTER 10

LIST OF PUBLICATIONS

Thio CHL, van Zon SKR, van der Most PJ, Snieder H, Bültmann U, Gansevoort RT. The association of genetic factors, educational attainment, and their interaction, with kidney function outcomes. *Am J Epidemiol*. In press

Thio CHL, Reznichenko AR, van der Most PJ, Kamali Z, Vaez A, Smit JH, Penninx BWJH, Haller T, Mihailov E, Metspalu A, Damman J, de Borst MH, van der Harst P, Verweij N, Navis GJ, Gansevoort RT, Nolte IM, Snieder H; Lifelines Cohort Study group. Genome-wide association scan of serum urea in European populations identifies two novel loci. *Am J Nephrol*. 2019;49(3):193-202.

Thio CHL, van Roon AM, Lefrandt JD, Gansevoort RT, Snieder H. Heart rate variability and its relation to chronic kidney disease: Results from the PREVEND study. *Psychosom Med*. 2018;80(3):307-16.

Thio CHL, Vart P, Kieneker LM, Snieder H, Gansevoort RT, Bültmann U. Educational level and risk of chronic kidney disease: Longitudinal data from the PREVEND study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018. In press

Thio CHL, van der Most PJ, Nolte IM, van der Harst P, Bültmann U, Gansevoort RT, Snieder H. Evaluation of a genetic risk score based on creatinine-estimated glomerular filtration rate and its association with kidney outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;33(10):1757-64.

Özyilmaz A, de Jong PE, Bakker SJL, Visser ST, **Thio CHL**, Gansevoort RT; PREVEND Study Group. Screening for elevated albuminuria and subsequently hypertension identifies subjects in which treatment may be warranted to prevent renal function decline. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;32(suppl_2):ii200-ii208.

Munoz ML, van Roon AM, Riese H, **Thio CHL**, Oostenbroek E, Westrik I, de Geus EJ, Gansevoort RT, Lefrandt JD, Nolte IM, Snieder H. Validity of (ultra-)short recordings for heart rate variability measurements. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0138921.

Aalberts JJ, **Thio CHL**, Schuurman AG, van Langen IM, van der Pol BA, van Tintelen JP, van den Berg MP. Diagnostic yield in adults screened at the Marfan outpatient clinic using the 1996 and 2010 Ghent nosologies. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158(5):982-88.

Consortium contributions

Wuttke M, Li Y, Li M, et al. A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals. *Nat Genet*. 2019;51(6):957-72.

Tin A, Marten J, Kuhns VLH, et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels. *Nat Genet*. 2019;51(10):1459-74.

Teumer A, Li Y, Ghasemi S, et al. Genome-wide association meta-analyses and fine-mapping elucidate pathways influencing albuminuria. *Nat Commun*. 2019;10(1):4130.

Noordam R, Young WJ, Salman R, et al. Effects of calcium, magnesium, and potassium concentrations on ventricular repolarization in unselected individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3118-31.

Previous SHARE dissertations

CHAPTER 10

Research Institute SHARE

This thesis is published within the **Research Institute SHARE** (Science in Healthy Ageing and healthcaRE) of the University Medical Center Groningen / University of Groningen. Further information regarding the institute and its research can be obtained from our internet site: www.share.umcg.nl

More recent theses can be found in the list below. (supervisors are between brackets)

2020

Raven D

Where's the need? The use of specialist mental health services in adolescence and young adulthood
(*prof AJ Oldehinkel, prof RA Schoevers, dr F Jörg*)

Stoter IK

Staying on track; the road to elite performance in 1500 m speed skating
(*dr MT Elferink-Gemser, prof C Visscher, prof FJ Hettinga*)

Silva Lagos LA

Gestational diabetes mellitus and fetoplacental vasculature alterations; exploring the role of adenosine kinase in endothelial (dys)function
(*dr MM Faas, prof T Plösch, prof P de Vos, prof L Sobrevia*)

Reints R

On the design and evaluation of adjustable footwear for the prevention of diabetic foot ulcers
(*prof ir GJ Verkerke, prof K Postema, dr JM Hijmans*)

Bekhuis E

A body-mind map; epidemiological and clinical aspects of the relation between somatic, depressive and anxiety symptomatology
(*prof JGM Rosmalen, prof RA Schroevers, dr L Boschloo*)

Havinga PJ

Breaking the cycle? Intergenerational transmission of depression/anxiety and opportunities for intervention
(*prof RA Schoevers, prof CA Hartman, dr L Boschloo*)

Geer SJ van der

Trismus in head and neck cancer patients
(*prof PU Dijkstra, prof JLN Rodenburg, dr H Reintsema*)

Salavati N

Preconception environmental factors and placental morphometry in relation to pregnancy outcome
(*prof JJHM Erwich, prof RM van der Beek, dr MK Bakker, dr SJ Gordijn*)

Fels IMJ van der

Movement, cognition and underlying brain functioning in children
(*dr E Hartman, prof C Visscher, prof RJ Bosker, dr J Smith*)

Braaksma P

Moving matters for children with developmental coordination
(prof R Dekker, prof CK van der Sluis, dr MM Schoemaker, dr I Stuive)

Akkerman M

Functioning beyond pediatric burns
(prof LHV van der Woude, dr LJ Mouton, dr MK Nieuwenhuis)

Buurke TJW

Adaptive control of dynamic balance in human walking
(dr CJC Lamoth, prof LHV van der Woude, dr AR den Otter)

Bos GJFJ

Physical activity and physical fitness in children with chronic conditions
(prof PU Dijkstra, prof JHB Geertzen)

Heugten P van

Talent in international business defined: implications and applications for honours education
(prof ADC Jaarsma, dr MVC Wolfensberger, dr M Heijne-Pennninga)

Kranenburg HA

Adverse effects following cervical manual physical therapy techniques
(prof CP van der Schans, dr MA Schmidt, dr GJR Luijckx)

Lameijer CM

Perspectives on outcome following hand and wrist injury in non-osteoporotic patients
(prof CK van der Sluis, prof HJ ten Duis, dr M El Moumni)

2019**Nijholt W**

Gaining insight in factors associated with successful ageing: body composition, nutrition, and cognition
(prof CP van der Schans, dr JSM Hobbelen, dr H Jager-Wittenaar)

Schaap FD

Dementia Care Mapping in the care for elderly people with an intellectual disability and dementia
(prof SA Reijneveld, dr EJ Finnema, dr GJ Dijkstra)

Willems-Jongsma M

Lifestyle change in adults with intellectual disabilities: use and effectiveness of behaviour change techniques
(prof CP van der Schans, dr A Waninge, dr J de Jong, dr TIM Hilgenkamp)

For earlier theses visit our website.

NOTES

