

University of Groningen

Health-related quality of life in thyroid and blood disorders

Wouters, Hanneke

DOI:
[10.33612/diss.178101626](https://doi.org/10.33612/diss.178101626)

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:
2021

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

Citation for published version (APA):
Wouters, H. (2021). *Health-related quality of life in thyroid and blood disorders*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.178101626>

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.

CHAPTER 11

Dutch summary / Nederlandse samenvatting

Acknowledgements / Dankwoord

About the author

List of publications

Nederlandse samenvatting

De komende decennia treedt er een verdere vergrijzing van de bevolking op. Voor de nabije toekomst is gezond ouder worden met een goede kwaliteit van leven dan ook een grote uitdaging. Veroudering gaat vaak gepaard met het optreden van chronische ziekten. Chronische ziekten zijn geassocieerd met negatieve uitkomsten van gezondheid, inclusief een verlaagde kwaliteit van leven (health-related quality of life, HRQoL). Schildklier- en bloedziekten zijn frequent voorkomende aandoeningen bij ouderen. Het doel van dit proefschrift is om inzicht te krijgen in de impact van primaire hypothyreoïdie/ schildklierziekten en van verschillende bloedbeeldafwijkingen op de uitkomsten van gezondheid, waaronder HRQoL. Bij de onderzoeken werd gebruikt gemaakt van gegevens verkregen uit het Lifelines cohort. Binnen dit onderzoeksprogramma worden gedurende dertig jaar meer dan 165.000 inwoners uit Noord-Nederland gevolgd. Lifelines richt zich op genetische, omgevings- en sociaal-demografische factoren die van invloed zijn op, met name, multifactoriële ziekten. Deelnemers werden op drie verschillende manieren geïncludeerd, namelijk via de huisarts (1), via deelnemende familieleden (2) dan wel via zelf-registratie (3). Deze manier van inclusie heeft geresulteerd in een cohort dat representatief is voor de inwoners van Noord-Nederland. Bij alle deelnemers werd lichamenlijk onderzoek verricht en bloed afgenomen. Tevens werd de deelnemers gevraagd vragenlijsten omtrent hun gezondheid in te vullen. HRQoL werd bepaald met behulp van de RAND 36-Item Health Survey/SF-36. Dit is een instrument waarbij de ervaren gezondheid wordt gemeten. Dit instrument bevat een schaal voor fysiek functioneren, sociaal functioneren, rolbeperkingen door fysieke of emotionele problemen, mentale gezondheid, energie, pijn en algemene gezondheidsbeleving.

Deel I - Schildklierziekten

Adequate spiegels van de schildklierhormonen zijn van belang voor veel processen in het lichaam, waaronder ook het energie metabolisme. De schildklier produceert de schildklierhormonen thyroxine (T₄) en triiodothyronine (T₃). T₃ is het actieve schildklierhormoon; 20% komt direct uit de schildklier en 80% wordt omgezet uit T₄ in de rest van het lichaam. De schildklier wordt geactiveerd door het schildklier stimulerende hormoon TSH (thyroid stimulating hormone), dat geproduceerd wordt in de hypofyse. TSH productie wordt strikt gereguleerd middels negatieve terugkoppeling door de schildklierhormoonspiegels. In het bloed bevinden de schildklierhormonen zich ofwel in een vrije toestand, ofwel gebonden aan eiwitten. Voor de functie zijn met name de vrije hormonen van belang. Bij gestegen FT₄ (vrij T₄) en FT₃ (vrij T₃) waarden zal door negatieve terugkoppeling de TSH spiegel dalen en zal de schildklier vervolgens minder schildklierhormoon produceren en afscheiden. Omgekeerd zal bij dalende FT₄ en FT₃ waarden onder

invloed van een stijgend TSH de schildklier harder gaan werken. Achtereenvolgens beschrijven we de epidemiologie van schildklierziekten in de Lifelines populatie en factoren die mogelijk van invloed zijn op HRQoL bij mensen met hypothyreoïdie.

In **Hoofdstuk 2** bleek bij inventarisatie dat 3,1% van de Lifelines studiepopulatie medicatie gebruikte voor een afwijkende functie van de schildklier. Het merendeel (95%) gebruikte schildklierhormoon i.v.m. een hypothyreoïdie. Bij slechts 60% van deze schildklierhormoongebruikers bleek er sprake van een biochemisch adequate instelling (dat wil zeggen een TSH waarde binnen het referentiegebied). Naast de mensen met een bekende schildklierfunctiestoornis bleek er ook nog bij 10,8% van de deelnemers sprake van een nog niet bekende afwijking van de schildklierfunctie, waarvan het grootste gedeelte (9,4%) een subklinische hypothyreoïdie (verhoogd TSH, maar nog normaal FT4 in het bloed) betrof. Deze grote groep met subklinische hypothyreoïdie vormt een zeer geschikte populatie voor een toekomstige studie om het natuurlijk beloop van deze afwijking te bestuderen, met name ten aanzien van ontstaan van klachten en het ontwikkelen van een klinische hypothyreoïdie (verhoogd TSH en verlaagd FT4 in het bloed).

Door onze cijfers wat betreft incidentie van hypothyreoïdie te vergelijken met gegevens uit het registratiesysteem van de huisartsen (NIVEL) en een Amerikaanse algemene bevolkingsstudie (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey) bleek dat de gebruikte vragenlijsten in Lifelines, met niet-gestructureerde vragen met betrekking tot schildklierziekten, niet voldoen. Om de volledigheid en betrouwbaarheid van de Lifelines gegevens in de toekomst te verbeteren, zijn vragenlijsten met meer gestructureerde vragen nodig en is koppeling met datasystemen van huisartsen en apothekers aangewezen.

Primaire hypothyreoïdie komt veelvooren de prevalentie stijgt met toenemende leeftijd. Het wordt meestal veroorzaakt door een auto-immuunziekte (ziekte van Hashimoto). Het eigen afweersysteem richt zich hierbij tegen de schildkliercellen waardoor de schildklier geleidelijk minder schildklierhormoon maakt. In **Hoofdstuk 2** bleek 15-20% van de mensen ouder dan 60 jaar een subklinische of klinische hypothyreoïdie te hebben. Conform de huidige richtlijnen bestaat de behandeling van hypothyreoïdie uit schildklierhormoonsubstitutie therapie middels monotherapie met synthetisch schildklierhormoon (levothyroxine). Het doel is om de klachten en symptomen van de hypothyreoïdie te doen verdwijnen, de TSH waarde te normaliseren en overbehandeling te vermijden.

Een aanzienlijk deel van de mensen met gesubstitueerde hypothyreoïdie blijft echter klachten houden, ondanks biochemisch adequate behandeling met levothyroxine, dat wil zeggen een TSH binnen de nagestreefde referentiewaarden. Meerdere factoren zouden hierbij een rol kunnen spelen. In eerdere studies wordt beschreven dat de FT4 waarden hoger en de FT3 waarden lager zijn bij behandeling met levothyroxine dan in de normale situatie. Bij substitutie met levothyroxine monotherapie is het actieve hormoon T3 enkel afkomstig van perifere omzetting uit T4. Een van de hiervoor verantwoordelijke enzymen is deiodinase

type 2 (DIO2). Hiervan bestaan verschillende verschijningsvormen, die erfelijk zijn bepaald (genetische polymorfismen). In **Hoofdstuk 3** formuleerden wij op basis van de literatuur de hypothese dat een bepaald genetisch polymorfisme van DIO2, namelijk Thr92Ala, geassocieerd is met hogere FT4 en lagere FT3 waarden. Tevens veronderstelden wij dat dit polymorfisme gepaard gaat met een lagere HRQoL en een verlaagd cognitief functioneren. Onze studie toonde dat levothyroxine gebruikers inderdaad verhoogde FT4 respectievelijk verlaagde FT3 waarden hebben en dat vrouwelijke levothyroxine gebruikers een verlaagde HRQoL hebben. Een stoornis in het cognitief functioneren werd niet gezien. In verband met het geringe aantal mannelijke levothyroxine gebruikers kon over mannen geen uitspraak gedaan worden. In tegenstelling tot onze hypothese bleek het DIO2 Thr92Ala polymorfisme noch met de schildklierhormoonwaarden noch met HRQoL of cognitief functioneren geassocieerd te zijn.

Vervolgens hebben we in **Hoofdstuk 4** gekeken of comorbiditeit bij mensen met gesubstitueerde hypothyreoïdie het persisteren van klachten kon verklaren. Comorbiditeit bleek meer frequent aanwezig te zijn bij de mensen met hypothyreoïdie dan in de algemene populatie en dit bleek geassocieerd met een verdere verlaging van de HRQoL. Bovendien bleek ook dat bij de schildklierhormoongebruikers met een verlaagde HRQoL comorbiditeit vaker aanwezig is dan bij deze zonder een verlaagde HRQoL. Met name mentale stoornissen en spier/gewrichtsaandoeningen waren vaker aanwezig. Ook andere auto-immuunziekten werden vaker gezien bij de mensen met hypothyreoïdie. Derhalve lijkt comorbiditeit een bijdrage te hebben aan de verlaagde HRQoL bij behandelde hypothyreoïdie.

Het is derhalve van belang om bij patiënten met gesubstitueerde hypothyreoïdie die klachten blijven houden of een verminderde kwaliteit van leven ervaren, te kijken of de dosering van de schildklierhormoonsubstitutie wel juist is. Bij aanhoudende klachten wordt momenteel geadviseerd om te streven naar een waarde in het lage gedeelte van het referentiegebied van TSH. Het referentiegebied van de parameters aangaande de schildklierfunctie (FT4, FT3 en TSH) wordt gedefinieerd als de centrale 95% van de resultaten bij gezonde volwassenen. Recente literatuur laat echter zien dat het streven naar een TSH binnen de normale referentiewaarden van de gezonde bevolking mogelijk niet het juiste doel is, aangezien er aanwijzingen bestaan dat iedereen een eigen, individueel setpoint voor de schildklierhormonen en TSH heeft, dat deels genetisch is bepaald. Afwijkingen van dit setpoint, ook binnen het normale referentiegebied, zouden aanleiding kunnen geven tot aanhoudende klachten. Tot nu toe is het echter niet mogelijk dit individuele setpoint in de algemene praktijk te bepalen. Nader onderzoek hieromtrent vindt plaats. Tenslotte toonden we dat comorbiditeit frequenter voorkomt bij mensen met hypothyreoïdie en zorgt voor een verdere verlaging van HRQoL. Behandelaars dienen hiervoor aandacht te hebben.

Deel II - Bloedziekten

Hematopoëtische stamcellen worden geacht de populatie van de verschillende bloedcellen gedurende het leven op peil te houden. Bij veroudering treedt er echter een vermindering in het aantal erythrocyten en trombocyten op. Tevens vindt er met oplopende leeftijd een verschuiving in de leukocyten naar de myeloïde reeks plaats. Verder neemt bij het verouderingsproces de kans op maligne myeloïde bloedziekten, zoals leukemie en myelodysplastische syndromen (MDS) toe. Achtereenvolgens beschrijven we de invloed van een aantal bloedbeeld afwijkingen op de uitkomsten van gezondheid waaronder HRQoL. Eerst is gekeken naar aandoeningen van de erythrocyten en daarna naar afwijkingen van de leukocyten en trombocyten. Tot slot beschrijven we de invloed van roken op het mean corpuscular volume (MCV).

Ondanks het feit dat anemie frequent voorkomt bij ouderen zijn gegevens betreffende de impact op HRQoL en overleving schaars. Anemie, gedefinieerd volgens de criteria van de WHO (World Health Organisation) bestaat als het hemoglobine gehalte bij een man lager is dan 8 mmol/L en bij een (niet zwangere) vrouw lager dan 7,5 mmol/L is. Naar oorzaak wordt anemie ingedeeld in anemie door deficiënties (met name ijzer, foliumzuur en vitamine B12), anemie gerelateerd aan chronische ontsteking en onverklaarde anemie. In **Hoofdstuk 5** toonden wij dat anemie bij mensen ouder dan 60 jaar geassocieerd is met een verminderde HRQoL en een verkorte levensverwachting. Dit gold niet voor mensen met een leeftijd van jonger dan 60 jaar. De grootste impact werd gezien bij anemie gerelateerd aan ontsteking. Verder zagen we dat er bij vrouwen ouder dan 60 jaar (en niet bij mannen) al bij een hemoglobine gehalte in het laag-normale gebied een associatie met verminderde HRQoL bestond. Dit suggereert dat voor vrouwen ouder dan 60 jaar wat betreft HRQoL de definitie van anemie niet juist is en dat het afkappunt verhoogd zou moeten worden naar een hemoglobine van 8 mmol/L, zoals bij mannen.

In de studie van **Hoofdstuk 5** bleek de anemie bij zo'n 50% van de ouderen onverklaard. Myelodysplastische syndromen vormen een van de onderliggende oorzaken in deze groep van anemie bij ouderen. MDS bestaan uit een groep van beenmergstoornissen waarbij de productie van bloedcellen ernstig is verstoord. Het is bekend dat MDS gepaard gaan met een verminderde HRQoL. Vaak worden in verband met de anemie bij MDS ter verbetering van HRQoL erythropoïetine of bloedtransfusies toegediend, met wisselend resultaat. Daarom hebben we in **Hoofdstuk 6** gekeken wat het effect van MDS zelf is op HRQoL, onafhankelijk van anemie. Bij deze studie hebben we gegevens gebruikt van een Europese databank van patiënten met laaggradig MDS (EUMDS Registry). Hierbij bleek dat HRQoL slechts in geringe mate geassocieerd was met anemie maar met name met de MDS zelf. Welke factoren hierbij van belang zijn, is nog niet duidelijk. In de literatuur wordt beschreven dat ontsteking bij MDS mogelijk een rol speelt en in de toekomst moet blijken of behandeling hiervan de HRQoL kan verbeteren.

Erythrocytose ligt aan het andere eind van het spectrum van aandoeningen betreffende het aantal erythrocyten. Erythrocytose kan primair zijn, vaak gerelateerd aan myeloproliferatieve ziekten waarvan polycythemia vera (PV) het meest frequent voorkomt. PV wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een JAK2 V671F mutatie of mutaties in exon 12 van JAK2. Secundaire erythrocytose komt veel vaker voor en is vaak een gevolg van een onderliggende aandoening zoals een chronisch zuurstoftekort, meestal ten gevolge van ernstige longziekten. Primaire erythrocytose gaat gepaard met een verhoogde kans op trombose en is geassocieerd met een verkorte levensverwachting. Bij secundaire erythrocytose is dit minder duidelijk.

We hebben in **Hoofdstuk 7** gekeken in de Lifelines populatie naar deelnemers met erythrocytose. Tot 2016 werd erythrocytose gedefinieerd aan de hand van strikte criteria (hemoglobine $>11.5/10.2$ mmol/L of hematocriet $\geq 52/48\%$ (mannen/vrouwen)), daarna worden ruimere grenzen aangehouden (hemoglobine $>10.2/10.0$ mmol/L of hematocriet $\geq 49/48\%$ (mannen/vrouwen)). Het doel van de ruimere criteria is om te voorkomen dat de diagnose PV gemist wordt. In de Lifelines populatie voldeden 185 (0.3%) en 223 (0.3%) vrouwen aan de strikte criteria voor erythrocytose en 4868 (7.6%) mannen en 309 (0.4%) vrouwen aan de ruime criteria. Het bleek dat alleen erythrocytose gedefinieerd aan de hand van de strikte criteria geassocieerd was met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekten, overlijden ten gevolge van cardiovasculaire ziekten en overlijden in het algemeen. Dit was dus niet het geval voor erythrocytose gedefinieerd aan de hand van de ruimere grenzen. Om onnodige diagnostiek ten aanzien van (secundaire) erythrocytose te voorkomen lijkt het dus van belang om de strikte criteria aan te houden.

Klonale hematopoëse is de aanwezigheid van een kloon van gemuteerde bloedcellen waarbij in de bloedcellen mutaties worden gevonden die ook gevonden worden bij hematologische maligniteiten. Klonale hematopoëse wordt gezien als consequentie van veroudering. In een subgroep van deelnemers met erythrocytose (strikte criteria) met gelijktijdig aanwezige leukocytose en/of trombocytose, die werd gematcht met deelnemers met geïsoleerde erythrocytose, zagen we bij next generation sequencing (NGS) een onverwacht hoge proportie van individuen met klonale hematopoëse (38%). De JAK2 V617F mutatie met een variant allel frequentie $>5\%$, was aanwezig bij 7 van de 133 geteste deelnemers. Deze hadden allen erythrocytose gecombineerd met leukocytose en/of trombocytose. Erythrocytose met klonale hematopoëse bleek verder sterk geassocieerd met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekten.

Voorgaande hoofdstukken hadden betrekking op stoornissen in de erythrocyten populatie. In **Hoofdstuk 8** hebben we gekeken naar de associatie tussen afwijkingen in de leukocyten / trombocyten en HRQoL. Wij zagen dat met name aan ontsteking gerelateerde afwijkingen (leukocytose) en een naar de myeloïde reeks opgetreden verschuiving in de leukocyten (neutrofilie en verhoogde

ratio van neutrofielen ten opzichte van lymfocyten) onafhankelijk geassocieerd waren met een verlaagde HRQoL. Leukocytose bleek een betere marker voor afgenomen HRQoL dan high sensitivity-CRP.

Tenslotte hebben we in **Hoofdstuk 9** gekeken naar het effect van roken op het MCV in twee grote cohorten uit de algemene populatie, enerzijds het Lifelines cohort en anderzijds het Prevention of Renal and Vascular EndStage Disease (PREVEND) cohort. PREVEND is een langlopende studie naar nierziekten. In beide studies werd de mate van roken bij de (actieve) rokers bepaald aan de hand van het door de deelnemers aangegeven aantal dagelijks gerookte sigaretten. In de PREVEND studie werd dit bovendien bepaald aan de hand van 24-uurs urine cotinine excretie. Cotinine is een metaboliet van nicotine dat uitgescheiden wordt via de nieren. In beide cohorten bleek dat roken een onafhankelijke determinant is van MCV en macrocytose (MCV ≥ 100 fL). Deze studie toonde dat in de differentiaal diagnose van macrocytose naast bekende oorzaken zoals overdadig alcoholgebruik, leverziekten en vitamine B12 of foliumzuur deficiëntie ook roken hoort te staan.

Samengevat toonden de verrichte studies dat de gebruikte afkapwaarden in de momenteel gebruikte definities voor anemie en erythrocytose niet altijd optimaal zijn. De huidig gebruikte definitie voor anemie van de WHO uit 1968 is gebaseerd op data van 5 studies met slechts 2712 deelnemers uit met name een witte Europese en Noord-Amerikaanse populatie. Later voorgestelde nieuwe criteria voor anemie zijn gebaseerd op het laagste 2,5 percentiel van de hemoglobine waarden van 'gezonde' populaties. Echter, het is discutabel of voor subgroepen zoals ouderen deze methodiek wel correct is, aangezien deze definities geen recht doen aan de complexe relatie tussen de hemoglobine concentratie en uitkomsten van gezondheid in deze subgroepen. Een mogelijk betere manier is een definitie te baseren op de associatie tussen hemoglobine concentratie en klinische uitkomsten, de zogenoemde clinical decision limits. De door ons verrichte cross-sectionele studie suggereert dat de WHO definitie van anemie bij vrouwen ouder dan 60 jaar met het oog op HRQoL niet passend is. Verder lijken op basis van onze doorgevoerde studie ook de nieuwe, verlaagde afkapgrenzen voor erythrocytose in de algemene praktijk, minder geschikt dan de oudere, striktere grenzen, gezien het ontbreken van een associatie met uitkomsten van gezondheid.

Tot slot, veroudering gaat gepaard met chronische inflammatie, de zogenaamde inflammaging. Inflammaging wordt beschouwd als een gemeenschappelijk onderliggend mechanisme van veroudering en van het ontstaan van bij ouderen frequent aanwezige chronische ziekten. In eerdere studies werd gezien dat chronische ontsteking is geassocieerd met een verlaagde HRQoL. Ook wij zagen een associatie tussen aan ontsteking gerelateerde bloedbeeldafwijkingen en HRQoL. Verder bleek met name ook de anemie gerelateerd aan chronische ontsteking in onze studie geassocieerd met een verlaagde HRQoL. Het verrichte onderzoek betreffende de associatie tussen MDS en HRQoL suggereert dat onderzoek naar en behandeling van onderliggende ontsteking aangewezen is.

Dankwoord

Wat een waardevolle en leerzame jaren zijn dit geweest, ik kijk er met veel plezier op terug. Gedurende het gehele traject heb ik veel leuke nieuwe mensen mogen leren kennen en mee mogen samenwerken. Ook zijn er mensen geweest die mij hebben gesteund, een luisterend oor hebben geboden of op een andere manier een bijdrage hebben geleverd om het traject tot een goed einde te kunnen brengen. Het is lastig goed onder woorden te brengen hoe dankbaar ik daarvoor ben. Zonder afbreuk te willen doen aan ieders bijdrage, wil ik toch een aantal mensen specifiek benoemen.

Allereerst dank aan de deelnemers van Lifelines en de andere onderzoeken. Zonder jullie deelname is wetenschappelijk onderzoek onmogelijk.

Daarnaast veel dank aan prof. dr. B.H.R. Wolffenbuttel, prof. dr. G. Huls en dr. M.M. van der Klauw.

Beste Bruce, bedankt dat je mij de mogelijkheid hebt gegeven om in het verlengde van de stage wetenschap verder te gaan met dit promotietraject. Bedankt voor de steun en prettige begeleiding de afgelopen jaren. Jouw scherpe observaties op de momenten dat ik vastliep maakten dat ik dan weer stappen verder kon zetten.

Beste Gerwin, jouw vanzelfsprekende vertrouwen in een goede uitkomst, maakte dat ik hier ook in kon geloven. Veel dank voor je toegankelijkheid, kritische blik en inhoudelijk scherp commentaar waardoor de manuscripten steeds een beetje beter werden.

Beste Melanie, jouw bereidheid om de grote lijnen in de gaten te houden, maar ook letterlijk en figuurlijk de puntjes op de i te zetten waren onmisbaar om tot dit resultaat te komen. Bedankt voor de gezellige tijd en fijne begeleiding.

Prof. dr. R. Sanderman, Prof. dr. E. Fliers en Prof. dr. A.A. van de Loosdrecht, hartelijk dank voor de tijd en bereidwilligheid om als leescommissie mijn proefschrift te beoordelen.

Tevens wil ik ook graag alle coauteurs van de verschillende hoofdstukken in dit proefschrift van harte bedanken voor de ideeën, kritische feedback en bemoedigende woorden. Zonder jullie was dit proefschrift niet tot stand gekomen. In het bijzonder wil ik een aantal coauteurs bedanken. Hannah, dank voor het samen zetten van de eerste stappen op het gebied van onderzoek. Isabelle, ik vond het altijd erg gezellig om met je samen te werken. Many thanks to the members of MDS RIGHT, in special Corine van Marrewijk, Annette Conrads-Frank, Karin Koinig,

Reinhard Stauder and Alex Smith for the collaboration and their constructive feedback. Ook gaat veel dank uit naar de mensen van het laboratorium Bijzondere Hematologie. Het lab was een compleet nieuwe wereld voor mij. Bedankt voor alle hulp en de leerzame en gezellig periode. René en André, dank voor alle hulp en tijd die jullie in hoofdstuk 7 hebben gestoken. Michele, dank voor de prettige en efficiënte samenwerking.

Verder wil ik de Junior Scientific Masterclass, het Universitair Medisch Centrum Groningen en de Graduate School of Medical Sciences bedanken voor het (financieel) mede mogelijk maken van dit MD/PhD traject.

Daarnaast wil ik graag alle collega's van de afdeling Endocrinologie bedanken voor de fijne tijd en hulp in de afgelopen jaren. Ik heb me hier snel thuis gevoeld. (Oud)-kamergenoten en mede-onderzoekers Charlotte, Tom, Rita, Annet, Marloes, Bernadette en Annika. Het is fijn om de leuke en minder leuke dingen over onderzoek en niet-onderzoek gerelateerde onderwerpen met elkaar te kunnen delen. Iedereen bedankt voor de gezellige en leuke tijd tijdens borrels, congressen en weekendjes weg, ik heb het ontzettend naar mijn zin gehad.

Dank aan de collega's uit het Medisch Centrum Leeuwarden voor de prettige en leerzame werkomgeving.

Familie en vrienden, bedankt voor alle afleiding, steun en niet aflatende interesse, hoe abstract het 'doen van onderzoek' soms ook heeft geklonken. Jacolien, dank je wel dat je vandaag naast me staat.

Lieve Marijke, vaak is er aan een half woord genoeg. Ik bewonder je doorzettingsvermogen en ook dank je wel voor het naast me staan vandaag. Justin, dank dat je Marijke gelukkig maakt. Lieve papa en mama, dank jullie wel voor jullie niet aflatende betrokkenheid, hulp, onvoorwaardelijke steun en het zijn van de vertrouwde basis.

List of publications

Hoeks M, Bagguley T, van Marrewijk C, Smith A, Bowen D, Culligan D, Kolade S, Symeonidis A, Garelius H, Spanoudakis M, Langemeijer S, Roelofs R, Wiegerinck E, Tatic A, Killick S, Panagiotidis P, Stanca O, Hellström-Lindberg E, Cermak J, van der Klauw MM, **Wouters HJCM**, van Kraaij M, Blijlevens N, Swinkels DW, de Witte T; EUMDS Registry Participants. Toxic iron species in lower-risk myelodysplastic syndrome patients: course of disease and effects on outcome. *Leukemia*. 2021;35(6):1745-1750.

Wouters HJCM, Mulder R, van Zeventer IA, Schuringa JJ, van der Klauw MM, van der Harst P, Diepstra A, Mulder AB, Huls G. Erythrocytosis in the general population: clinical characteristics and association with clonal hematopoiesis. *Blood Adv*. 2020;4(24):6353-6363.

Wouters HJCM*, van Zeventer IA*, van der Klauw MM, Wolffenbittel BHR, Huls G. Association between peripheral blood cell count abnormalities and health-related quality of life in the general population. *HemaSphere*. 2020;5(1):e503.

Wouters HJCM, Slagter SN, Muller Kobold AC, van der Klauw MM, Wolffenbittel BHR. Epidemiology of thyroid disorders in the Lifelines Cohort Study (the Netherlands). *PLoS One*. 2020;15(11):e0242795.

Wouters HJCM, van der Klauw MM, Wolffenbittel BHR, Huls G, van Zeventer IA. The association between anemia and skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation. *HemaSphere*. 2020;4(6):e470.

Wouters HJCM, Stam SP, van der Klauw MM, Bakker SJL, Eisenga MF. The association between haemoglobin concentrations and muscle mass determined from urinary creatinine excretion rate: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2020;190(6):e349-e352.

van Zeventer IA, de Graaf AO, **Wouters HJCM**, van der Reijden BA, van der Klauw MM, de Witte T, Jonker MA, Malcovati L, Jansen JH, Huls G. Mutational spectrum and dynamics of clonal hematopoiesis in anemia of older individuals. *Blood*. 2020;135(14):1161-1170.

Wolffenbittel BHR, **Wouters HJCM**, de Jong WHA, Huls G, van der Klauw MM. Association of vitamin B12, methylmalonic acid, and functional parameters. *Neth J Med*. 2020;78(1):10-24.

Wolffenbuttel BHR, **Wouters HJCM**, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(2):200-214.

Eisenga MF*, **Wouters HJCM***, Kieneker LM, van der Klauw MM, van der Meer P, Wolffenbuttel BHR, Gaillard CAJM, Kootstra-Ros JE, Touw DJ, Huls G, Bakker SJL. Active smoking and macrocytosis in the general population: Two population-based cohort studies. *Am J Hematol*. 2019;94(2):E45-E48.

Wouters HJCM, van der Klauw MM, de Witte T, Stauder R, Swinkels DW, Wolffenbuttel BHR, Huls G. Association of anemia with health-related quality of life and survival: a large population-based cohort study. *Haematologica*. 2019;104(3):468-476.

Wolffenbuttel BHR, **Wouters HJCM**, Slagter SN, van Waateringe RP, Muller Kobold AC, van Vliet-Ostapchouk JV, Links TP, van der Klauw MM. Thyroid function and metabolic syndrome in the population-based LifeLines cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2017;17(1):65.

Wouters HJCM, van Loon HCM, van der Klauw MM, Elderson MF, Slagter SN, Muller Kobold AC, Kema IP, Links TP, van Vliet-Ostapchouk JV, Wolffenbuttel BHR. No effect of the Thr92Ala polymorphism of deiodinase-2 on thyroid hormone parameters, health-related quality of life, and cognitive functioning in a large population-based cohort study. *Thyroid*. 2017;27(2):147-155.

About the author

Hanneke Joseph Constance Maria Wouters was born on March 11, 1994 in Geleen, the Netherlands. After completing secondary education at the Hondsrug College in Emmen in 2012, she started Medical School at the University of Groningen. During her medical studies she gained specific interest in the field of Internal Medicine. After achieving her Bachelor's degree, she performed her scientific master's project and successfully applied for a MD/PhD position at the Departments of Endocrinology and Hematology at the University Medical Center Groningen under supervision of prof. dr. B.H.R. Wolffenbuttel, prof. dr. G. Huls and dr. M.M. van der Klauw. This MD/PhD program, facilitated by the Junior Scientific Masterclass, enables medical students to gain their PhD degree next to their medical degree. During this PhD period, she further developed her skills during several academic courses as well as by presenting results of the studies at (inter)national medical conferences. She finalized her master with differentiation clerkships at the Medical Center Leeuwarden at the departments of Internal Medicine and Gastroenterology and Hepatology. She received her medical doctor degree in November 2019. Her PhD project resulted in this thesis, entitled 'Health-related quality of life in thyroid and blood disorders', which she will defend on 13 September 2021. Hanneke is currently working as a medical resident (ANIOS) at the Department of Internal Medicine at the Medical Center Leeuwarden, the Netherlands.

