

University of Groningen

The first 1000 days and beyond

Küpers, Leanne Karen

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:

2016

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

Citation for published version (APA):

Küpers, L. K. (2016). *The first 1000 days and beyond: From early life environment to epigenetics and childhood overweight*. 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).

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

SUMMARY
NEDERLANDSE SAMENVATTING
ABOUT THE AUTHOR
OTHER SHARE DISSERTATIONS
GECKO DRENTHE COLLABORATORS
DANKWOORD

SUMMARY

The main aim of this thesis was to investigate determinants of childhood overweight. In brief, we showed that DNA methylation could explain part of the association between maternal lifestyle during pregnancy and childhood health and development. Thus we uncovered biological pathways that could program a newborn as susceptible or resilient to the obesogenic environment. Second, we confirmed that lifestyle and these obesogenic environmental factors during pregnancy and infancy were associated with childhood weight status.

PART I – DNA methylation and childhood weight status

In the studies presented in the first part of this thesis we found support for the hypothesis that maternal smoking during pregnancy causes a lower birth weight in the offspring. Additionally, we provided evidence that exposure to maternal smoking during pregnancy was associated with widespread differences in DNA methylation of the offspring, which partly explained their lower birth weight. Epigenetics can be explained as changes to the DNA that have no effect on the base pair structure, but that can influence gene expression. One of the most studied epigenetic mechanisms is DNA methylation: a methyl molecule binds to a cytosine-phosphate-guanine (CpG) site. This process changes the gene expression, which can increase or decrease the function of the gene. This can result in changes in the biological processes in which the gene plays a role. The development of the 450k chip has enabled us to measure the DNA methylation level of 485,000 CpG sites in a relatively cheap manner for a pretty large number of umbilical cord blood samples. For Chapters 3 and 4 we have worked in the Pregnancy And Childhood Epigenetics consortium, which is an international collaboration of ~15 birth cohorts that all have collected cord blood methylation data using this newest 450k chip. By enlarging the sample size in such a consortium we increased the power of our analyses.

In **Chapter 2** we showed that maternal smoking during pregnancy was related to DNA methylation patterns in the offspring, which mediated the association between maternal smoking during pregnancy and lower birth weight. We observed that smoking mothers had babies that were on average 200 grams lighter and that up to 20% of their lower birth weight could be explained by differences in DNA methylation. The genes that showed differential methylation were *GFI1*, *NEUROG1*, *AHRR*, *CYP1A1*, *MYOG1*, *CNTNAP2*, *FRMD4A* and *LRP5*. Both *GFI1* and *NEUROG1* showed mediation. This study was initially performed in the GECKO Drenthe birth cohort. We tested and confirmed the association

and mediation of the *GFI1* cytosine-guanine (CpG) sites in a replication study in two independent birth cohorts: ALSPAC and Generation R.

Chapter 3 describes the combination of multiple birth cohorts in the international Pregnancy And Childhood Epigenetics consortium. Within this consortium we have performed a meta-analysis of 13 epigenome-wide association studies on maternal smoking during pregnancy. We found that offspring of mothers who smoked during pregnancy showed differential methylation in ~6000 cytosine-guanine (CpG) sites compared to non-exposed offspring. Many of these genes were novel with respect to their biological relation with smoking. Mainly developmental pathways were enriched. Associations were, in general, confirmed and only slightly attenuated in magnitude in older children.

Chapter 4 describes another meta-analysis of 12 epigenome-wide association studies in the context of the international Pregnancy And Childhood Epigenetics consortium. In this study we have observed 490 CpG sites with differential methylation levels associated with differences in birth weight. These CpG sites were mapped to 293 genes of which 279 genes (95%) had not previously been reported to be associated with birth weight. When comparing high birth weight with normal birth weight in a dichotomous birth weight model, we observed 58 CpG sites to be differentially methylated. This large list of differentially methylated genes may provide insight in the biological mechanisms underlying the relation between intrauterine exposures and adult health.

In **Chapter 5** we introduce our R package “QCEWAS”, which is a useful tool for quality control of individual cohorts before combining those into a meta-analysis of epigenome-wide association studies (meta-EWAS). In the near future, numerous meta-EWAS consortia will be initiated to gain power and increase the knowledge on methylation differences in various health outcomes. However, before performing meta-analysis of multiple EWAS results files, proper quality control is necessary. Since EWAS results files are prone to errors, it is best to centrally perform the quality control on these files for all studies included in a meta-analysis. Automating this process will increase the consistency of quality control steps. Therefore, we have constructed a pipeline for quality control before continuing to the meta-analysis of EWASs using the 450k chip. Our R package “QCEWAS” provides the user with information on each cohort and enables the user to visually compare differences in effect sizes, standard errors and p-values between cohorts, thereby ensuring optimal quality of the results files of all cohorts before combining them in a meta-analysis.

PART II - Infant lifestyle and childhood weight status

In the studies presented in the second part of this thesis we examined the association between infant and early childhood lifestyle on weight status. In this part we focused on the role of nutrition in the first years of life. Additionally, we discussed the association between parental and child physical activity.

Chapter 6 describes infant growth in the first six months of life, which was mostly determined by birth weight and breastfeeding. From six months onwards, infant growth was more difficult to explain with the more traditional determinants. Since growth in the first months of life was highly dependent on birth weight, we concluded that the effect of other lifestyle factors on growth could also differ between newborns with a low birth weight and those with a high birth weight. For example, newborns of mothers with gestational diabetes seemed to show a decreased growth compared to newborns of healthy mothers. However, this was explained by the higher birth weight of newborns of diabetic mothers. Thus we suggested that future studies should explore stratification based on birth weight.

In **Chapter 7** we were happy to show that skipping breakfast at a young age (before the age of five) is not a problem in the Netherlands yet. After the age of five, children are expected to start making their own food choices. We found no association between skipping breakfast and overweight. Also the type of breakfast was not related to overweight, probably because of the low prevalence of breakfast skipping in the Netherlands. Differences in skipping breakfast between countries have been observed and thus skipping breakfast could still be a public health problem in other countries (e.g. in the USA and Australia).

In **Chapter 8** we showed that food scores, reflecting common dietary habits in toddlers, like eating more or less fruit or vegetables, type of beverage and frequency of snacks, were not consistently related to overweight or increased waist circumference at two or six years of age. However, these dietary habits were related to accelerated growth in terms of BMI. In other words, more unhealthy dietary patterns were related to larger increase in BMI Z-score than expected based on the child's growth curve. Finally, we highlighted the importance of nutrition on growth by the clear difference in early childhood growth between children with healthy and those with unhealthy dietary habits scores.

Chapter 9 describes the association between intensity and type of parental physical activity and objectively measured children's physical activity. We observed clear differences between boys and girls. Physical activity of girls was associated with physical activity and sports of their mothers. However, physical activity of boys was associated with physical activity of their fathers. Overall, in particular moderate physical activity of young children might be influenced by parental physical activity.

Finally, **Chapter 10** provides a general discussion of the studies described in this thesis. Overall, this thesis shows that maternal lifestyle during pregnancy can alter DNA methylation of the child, which probably can program the child to be resilient or vulnerable to the obesogenic environment later in life. In this chapter I highlighted the first 1000 days of life as a promising window of opportunity for prevention of (childhood) overweight.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Introductie

"Eén van de grootste uitdagingen in de gezondheidszorg in deze eeuw", zo beschreef de Wereldgezondheidsorganisatie de wereldwijde obesitas epidemie in 2015. Geschat wordt dat in 41 van de 53 Euro-regio landen het aantal mensen met overgewicht blijft stijgen, in ieder geval tot 2030. In 2014 hadden volgens de Wereldgezondheidsorganisatie wereldwijd bijna twee miljard volwassenen overgewicht, waarvan 600 miljoen obees waren. In 2013 waren naar schatting 42 miljoen kinderen onder de vijf jaar te dik. En ook in Nederland speelt dit grote gezondheidsprobleem: in 2009 had 15% van de kinderen (2-21 jaar) overgewicht en 2% had obesitas. Zelfs op jonge leeftijd (2-5 jaar oud) was al 8-18% te dik, afhankelijk van leeftijd en geslacht. Dit is een groot probleem, aangezien het voor kinderen met overgewicht heel erg moeilijk is om hier weer van af te komen.

Overgewicht wordt vastgesteld aan de hand van de Body Mass Index (BMI), berekend als gewicht gedeeld door het kwadraat van de lengte (kg/m^2). Een volwassen persoon heeft overgewicht bij een BMI hoger dan 25 en obesitas bij een BMI hoger dan 30. Omdat de groei van kinderen verschilt als gevolg van leeftijd en geslacht zijn er op basis van de BMI voor kinderen internationale afkapwaarden berekend voor het bepalen van overgewicht en obesitas op verschillende leeftijden. Deze afkapwaarden zijn per half jaar gespecificeerd vanaf de geboorte, voor jongens en meisjes apart.

De afgelopen jaren is veel onderzoek verricht naar de risico's voor het ontstaan van overgewicht. Zo is bekend dat overgewicht ontstaat door een disbalans tussen de energie die een persoon binnenkrijgt (via de voeding) en de energie die een persoon verbruikt (o.a. door beweging). Nu zijn er steeds meer aanwijzingen dat baby's in de baarmoeder al zo kunnen worden geprogrammeerd dat ze gevoeliger worden voor (of juist resistent tegen) de ongezonde "obesogene" omgeving. In dit proefschrift hebben we een onderliggend biologisch mechanisme bestudeerd dat ten grondslag zou liggen aan deze programmering door ongezonde blootstellingen in de baarmoeder: epigenetica. Daarnaast hebben we onderzocht welke rol voeding en andere leefstijlfactoren spelen in de groei van kinderen in de periode tussen geboorte en 6 jaar.

Deel I - Epigenetica

In het eerste deel van dit proefschrift hebben we bevestigd dat roken tijdens de zwangerschap een lager geboortegewicht veroorzaakt. Daarnaast hebben we aangetoond dat epigenetica dit verband gedeeltelijk kon verklaren. Epigenetica kan worden uitgelegd als veranderingen aan het DNA die geen effect hebben op de basenpaarstructuur van het DNA, maar die wel de expressie van genen kunnen beïnvloeden. Eén van de meest bestudeerde epigenetische mechanismen is DNA methylatie waarbij een methylmolecuul zich bindt aan een CpG (cytosine-phosphate-guanine). Door dit proces van DNA methylatie verandert het uitlezen van het gen (gen expressie) waardoor de functie van het gen kan worden versterkt of juist verminderd en (in het extreemste geval) helemaal kan worden stilgelegd. Hierdoor kan het biologische proces waarin dit specifieke gen een rol speelt, beïnvloed worden. Door de ontwikkeling van de 450k chip is het nu mogelijk om van 485.000 CpGs in het DNA het methylatie niveau te meten. En aangezien deze 450k chip relatief goedkoop is, hebben wij van een betrekkelijk grote groep kinderen het navelstrengbloed kunnen analyseren.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift hebben we aangetoond dat roken van moeders tijdens de zwangerschap inderdaad een relatie heeft met DNA methylatie in het navelstrengbloed van hun kinderen. Daarnaast vonden we dat het 200 gram lagere geboortegewicht van kinderen van rokende moeders gedeeltelijk verklaard kon worden door DNA methylatie. **Hoofdstuk 3** beschrijft de combinatie van 13 internationale epigenoom-brede associatie studies in een meta-analyse (dit is een samenvoeging van meerdere onderzoeken op hetzelfde onderwerp). Ook in deze studie bevestigden we de relatie tussen roken tijdens de zwangerschap en DNA methylatie in navelstrengbloed van pasgeborenen. In dit hoofdstuk toonden we zelfs aan dat van meer dan 6000 CpGs het methylatie niveau verschilde tussen de groepen kinderen die wel of niet waren blootgesteld aan rokende moeders. De genen die we in deze studie vonden spelen vooral een rol in groei en ontwikkeling. En de verschillen in methylatie waren grotendeels ook aantoonbaar in oudere kinderen. In **hoofdstuk 4** hebben we wederom een meta-analyse uitgevoerd in 12 epigenoom-brede associatie studies en vonden we dat het methylatie niveau van 490 CpGs gerelateerd was met het geboortegewicht van 6027 pasgeborenen. De genen die we hebben geïdentificeerd in deze hoofdstukken kunnen we in de toekomst combineren in een methylatie score voor geboortegewicht om te onderzoeken of deze de relatie tussen (ongezonde) blootstellingen in de baarmoeder en gezondheid op latere leeftijd kan verklaren.

In **hoofdstuk 5** introduceren we het R software programma "QCEWAS" dat wij hebben ontwikkeld om de datakwaliteit van verschillende studies te vergelijken voordat deze studies worden gecombineerd in een meta-analyse van epigenoom-brede associatie studies. In de nabije toekomst zullen veel meta-analyses worden geïnitieerd, om zo de krachten te bundelen en samen meer kennis te verkrijgen uit de verschillen in DNA methylatie. Om de kwaliteit van deze meta-analyses te optimaliseren is het belangrijk dat de gebruikte gegevens van hoge kwaliteit en vergelijkbaar zijn over alle betrokken studies.

Deel II - Leefstijl en gewicht van kinderen

De hoofdstukken in het tweede deel van mijn proefschrift beschrijven het verband tussen de leefstijl van zuigelingen en jonge kinderen en het gewicht van deze kinderen. Dit hebben we gedaan door de gegevens van het GECKO Drenthe onderzoek te gebruiken. Voor dit onderzoek hebben wij de ouders van ruim 2500 kinderen gevraagd om 16 vragenlijsten in te vullen over de voeding, leefstijl en omgeving van het kind en de familie, vanaf de geboorte van hun kind in 2006/2007 in Drenthe. Daarnaast zijn van deze kinderen even vaak lengte en gewicht gemeten op consultatiebureaus (groeiboekjes) en later door jeugdgezondheidszorgmedewerkers in Drenthe. Bovendien hebben we tussen de leeftijd van 4 en 6 jaar de kinderen gevraagd om gedurende 4 dagen een beweegmeter te dragen.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we dat de groei van zuigelingen in de eerste zes maanden voornamelijk beïnvloed wordt door geboortegewicht en borstvoeding. We concludeerden dat omdat groei in de eerste maanden zo sterk afhankelijk was van geboortegewicht, ook het effect van andere leefstijl factoren op groei kan verschillen tussen pasgeborenen met een laag geboortegewicht en pasgeborenen met een hoog geboortegewicht. Daarom stellen we voor dat soortgelijke analyses in de toekomst moeten worden gesplitst in groepen, gebaseerd op geboortegewicht. Daarnaast hebben we in **hoofdstuk 7** laten zien dat het overslaan van het ontbijt bij kinderen van vijf jaar of jonger nog geen probleem is in Nederland. In sommige andere landen (o.a. de Verenigde Staten en Australië) lijkt het overslaan van het ontbijt een groter probleem te zijn, in die landen kan dit nog wel gezondheidsrisico's veroorzaken. Vervolgens toonden we in **hoofdstuk 8** aan dat ongezonde voedingsgewoonten (fruit en groente consumptie, type drankjes en frequentie van tussendoortjes) op kleuterleeftijd al gerelateerd waren aan versnelde toename in gewicht, afwijkend van de gebruikelijke groeicurve. In **hoofdstuk 9** toonden we aan dat het bewegingspatroon van meisjes geassocieerd was met de

lichamelijke activiteit van hun moeders, terwijl het bewegingspatroon van jongens juist geassocieerd was met de lichamelijke activiteit van hun vaders.

Uiteindelijk concluderen we in de algemene discussie in **hoofdstuk 10** dat een gezonde respectievelijk ongezonde leefstijl van moeders tijdens de zwangerschap de DNA methylatie in navelstrengbloed van hun kinderen kan veranderen en het kind vervolgens kan programmeren als weerbaar of juist kwetsbaar voor een ongezonde "obesogene" omgeving later in het leven. In deze algemene discussie benadrukken we het belang van de eerste duizend dagen van het leven (van conceptie tot 2 jaar oud) als een cruciale periode voor de preventie van overgewicht.

ABOUT THE AUTHOR



Leanne Küpers was born on Sunday the 5th of April 1987 in Winterswijk, the Netherlands. This is where she graduated from her “VWO training” at secondary school SG De Driemark in 2005. In September 2005 she started her bachelor study Nutrition and Dietetics at the Hogeschool van Arnhem & Nijmegen. For her bachelor thesis she studied the prevention of obesity in the system of after-school care. She obtained her BSc degree in 2009.

In September 2009 Leanne started her Master studies Nutrition and Health with specialization in epidemiology and public health at the Wageningen University, to fulfil her need to engage in science rather than clinical practice. As part of this program she conducted her MSc thesis at the academic work environment AGORA; a collaboration between the Wageningen University and the municipal health service (GGD Gelre-IJssel) in Apeldoorn. In this project Leanne studied the relation between parental rules about nutrition, nutritional habits of children and childhood overweight. In 2011, she wrote a second thesis at University College London in the UK. For this thesis she worked on an observational study about the association between educational level and mobility in elderly in the US and the UK. Leanne obtained her MSc degree from the Wageningen University in 2011.

In November 2011 she began her PhD project under supervision of prof. Harold Snieder, prof. Ronald Stolk and dr. Eva Corpeleijn at the department of epidemiology at the University Medical Center Groningen. For her project she worked in the unit of Lifestyle Medicine in Obesity and Diabetes and in the unit of Genetic Epidemiology. Most studies in her PhD project (presented in this thesis) were obtained in the context of the GECKO Drenthe birth cohort and Leanne was responsible for the data collection and management of this cohort. Additionally, she has supervised over ten MSc students with the Master thesis projects and she was a teaching assistant in (MSc and BSc) statistical courses at the University of Groningen. Two chapters in this thesis were based on her international collaboration in the Pregnancy and Child Epigenetics (PACE) consortium, with a focus on causes and effects of differential DNA methylation in newborns. During her PhD project Leanne finished her training for official registration as Epidemiologist B by the Netherlands Epidemiological Society.

Peer-reviewed publications

Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C, Reese SE, Markunas CA, Richmond RC, Xu CJ, [Küpers LK](#), ..., London SJ. **DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis.** *Am J Hum Genet.* 2016 [epub ahead of print].

[Küpers LK](#), LAbée C, Bocca G, Stolk RP, Sauer PJJ, Corpeleijn E. **Determinants of Weight Gain during the First Two Years of Life - The GECKO Drenthe Birth Cohort.** *PLoS ONE* 2015; 10(7): e0133326.

[Küpers LK](#), Xu X, Jankipersadsing SA, Vaez A, la Bastide-van Gemert S, Scholtens S, Nolte IM, Richmond RC, Relton CL, Felix JF, Duijts L, van Meurs JB, Tiemeier H, Jaddoe VW, Wang X, Corpeleijn E, Snieder H. **DNA methylation mediates the effect of maternal smoking during pregnancy on birthweight of the offspring.** *Int J Epidemiol* 2015 Apr;44(4):1224-1237.

[Küpers LK](#), de Pijper JJ, Sauer PJ, Stolk RP, Corpeleijn E. **Skipping breakfast and overweight in 2- and 5-year-old Dutch children-the GECKO Drenthe cohort.** *Int J Obes.* 2014;38(4):569-71.

Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, ..., [Küpers LK](#), ..., Wijga AH, Vrijheid M, Jaddoe VW, Duijts L. **Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta- analysis of 147,000 European children.** *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1317-29.

Gracchi V, van den Belt SM, [Küpers LK](#), Corpeleijn E, de Zeeuw D, Lambers Heerspink HJ. **Prevalence and distribution of (micro)albuminuria in toddlers.** *Nephrol Dial Transplant.* 2015 [epub ahead of print].

Press releases

Press release in Dutch Journal of Medicine (*Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*):
Over slaan ontbijt gaat niet samen met overgewicht bij jonge kinderen.

Press release in Dutch Journal for Medical professionals (*Medisch Contact*): **Waarom baby's van rokende moeders lichter zijn.**

Press release in Dutch Magazine "*Vakblad Vroeg – Signaleren & vroeghulp bij ontwikkelingsstoornissen*": **Duidelijkheid over oorzaken en oplossingen overgewicht op jonge leeftijd.**

Presentations

- Oct 2015 Oral presentation at Dutch Nutritional Science Days, Heeze, NL.
- June 2015 Oral presentation at European Congress of Epidemiology, Maastricht, NL.
- May 2015 Poster presentation at European Congress on Obesity, Prague, Czech Republic.
- May 2014 Oral presentation at European Congress on Obesity, Sofia, Bulgaria.
- May 2014 Poster presentation at HumanMethylation450 Array Workshop London, UK.
- Apr 2014 Top 3 poster pitch presentation at the Netherlands Association for the Study of Obesity.
- Nov 2013 Poster presentation at Epigenomics of Common Diseases, Hinxton, UK.
- May 2013 Poster presentation at European Congress on Obesity, Liverpool, UK.
- Apr 2011 Poster presentation at the Dutch Conference of Public Health, NCVGZ.

Teaching

- 2011-2015 Supervision of 10+ MSc theses.
- 2011-2015 Teaching assistant in (MSc and BSc) statistical courses, RUG.
- Jan 2013 Guest lecture at HAN University, Nijmegen about my research.

Training

- June 2015 Course systematic reviews and meta-analysis, University of Groningen, NL.
- Dec 2014 Online Coursera course "R programming", John Hopkins University, USA.
- Apr 2014 Short course Epigenetic Epidemiology, University of Bristol, UK.
- Apr 2014 Course Genetic Epidemiology, University of Groningen, NL
- Apr 2013 Course Molecular Epidemiology of Chronic Diseases, Maastricht University, NL.
- May 2012 Course mixed models for longitudinal data, University of Groningen, NL.

Project management and leadership

- 2011 - 2015 Project manager of the GECKO Drenthe birth cohort, for which I am responsible for the communication with participants, data collection and data cleaning.
- 2012 - 2015 Initiator and chairman of monthly university-wide meetings as a knowledge and expertise platform about epigenetic epidemiology and methodologies for methylation analyses.
- 2015 Member of a quality working group at department of Epidemiology, UMCG: to develop, implement & maintain a quality management system for scientific research.

International collaboration

- 2013-2015 Representative of the GECKO Drenthe birth cohort and the UMCG in the international Pregnancy and Child Epigenetics (PACE) consortium, investigating newborn DNA methylation, in utero exposures and childhood health. I lead the meta-analysis on methylation and birth weight, for which I coordinate the analyses of 15 cohorts based on the analysis plan that I wrote.
- Aug 2013 One month work visit to Georgia Prevention Center, Augusta, Georgia, USA. To develop my skills and knowledge of statistical analysis of methylation data.

Scholarships and prizes

- 2015 KNAW Ter Meulen fellowship for paediatrics: partial grant for a one-year postdoc project at University of Bristol, Bristol, UK.
- 2015 Top publication award in 2015 from Research Institute SHARE, University of Groningen.
- 2014 Top 3 abstract and Poster Pitch at the annual meeting of the Netherlands Association for the Study of Obesity, NL.
- 2013 Fellowship from the Graduate School of Medical Sciences from the University of Groningen: one month work visit to the Georgia Prevention Center, Augusta, GA, USA.
- 2013 Fellowship from Simonsfonds by the Dutch Anthropogenetic Society in 2013: one month work visit to the Georgia Prevention Center, Augusta, GA, USA.
- 2011 SHARE Ubbo Emmius Bursary grant from the University of Groningen: talent grant for a three year PhD project.
- 2011 Erasmus scholarship: Six months for a second MSc thesis at University College London, UK.

RESEARCH INSTITUTE SHARE DISSERTATIONS

This thesis is published within the **Research Institute SHARE** (Science in Healthy Ageing and healthcaRE) of the University Medical Center Groningen / University of Groningen. More recent SHARE theses can be found in the list below.

2016

Bijlsma MJ

Age-period-cohort methodology; confounding by birth in cardiovascular pharmacoepidemiology
(*prof E Hak, prof S Vansteelandt, dr F Janssen*)

Dingemans EAA

Working after retirement; determinants and consequences of bridge employment
(*prof CJIM Henkens, dr ir H van Solinge*)

Jonge L de

Data quality and methodology in studies on maternal medication use in relation to congenital anomalies
(*prof IM van Langen, prof LTW de Jong-van den Berg, dr MK Bakker*)

Vries FM de

Statin treatment in type 2 diabetes patients
(*prof E Hak, prof P Denig, prof MJ Postma*)

Jager M

Unraveling the role of client-professional communication in adolescent psychosocial care
(*prof SA Reijneveld, prof EJ Knorth, dr AF de Winter, dr J Metselaar*)

Mulder B

Medication use during pregnancy and atopic diseases in childhood
(*prof E Hak, prof SS Jick, dr CCM Schuling-Veninga, dr TW de Vries*)

Romkema S

Intermanual transfer in prosthetic training
(*prof CK van der Sluis, dr RM Bongers*)

Diest M van

Developing an exergame for unsupervised home-based balance training in older adults
(*prof GJ Verkerke, prof K Postema, dr CJC Lamoth, dr J Stegenga*)

Waterschoot FPC

Nice to have or need to have? Unraveling dosage of pain rehabilitation
(*prof MF Reneman, prof JHB Geertzen, prof PU Dijkstra*)

Zijlema WL

(Un)healthy in the city; adverse health effects of traffic-related noise and air pollution
(*Prof JGM Rosmalen, prof RP Stolk*)

Zetstra-van der Woude AP

Data collection on risk factors in pregnancy
(*prof LTW de Jong-van den Berg, dr H Wang*)

Mohammadi S

The intersecting system of patients with chronic pain and their family caregivers; cognitions, behaviors, and well-being
(*prof M Hagedoorn, prof R Sanderman, dr M Deghani*)

Verbeek T

Pregnancy and psychopathology
(*prof MY Berger, prof CLH Bockting, dr H Burger, dr MG van Pampus*)

2015**Broekhuijsen K**

Timing of delivery for women with non-severe hypertensive disorders of pregnancy
(*prof PP van den Berg, prof BWJ Mol, dr MTM Faassen, dr H Groen*)

Tuuk K van der

Who's at risk? Prediction in term pregnancies complicated by hypertensive disorders
(*prof PP van den Berg, prof BWJ Mol, dr MG van Pampus, dr H Groen*)

Vitkova M

Poor sleep quality and other symptoms affecting quality of life in patients with multiple sclerosis
(*prof SA Reijneveld, prof Z Gdovinova, dr JP van Dijk, dr J Rosenberger*)

Sudzinova A

Roma ethnicity and outcomes of coronary artery disease
(*prof SA Reijneveld, dr JP van Dijk, dr J Rosenberger*)

Otten E

Introducing eHealth and other innovative options into clinical genetic patient care in view of increase efficiency and maintenance of quality of care; patients' and providers' perspectives
(*prof I van Langen, prof AV Ranchor, dr E Birnie*)

Pouwels K

Self-controlled designs to control confounding
(*prof E Hak*)

Voerman AE

Living with prostate cancer; psychosocial problems, supportive care needs and social support groups
(*prof R Sanderman, prof M Hagedoorn, dr APh Visser*)

Janse M

The art of adjustment
(*prof AV Ranchor, prof MAG Sprangers, dr J Fleer*)

GECKO DRENTHE COLLABORATORS



rijksuniversiteit
 groningen



umcg



Hutchison Whampoa Limited

Wearable Technologies for Active Living

Dit project wordt medegefinancierd door het Samenwerkingsverband Noord-Nederland (SNN) Koers Noord Provincie Groningen, Provincie Drenthe, Gemeente Groningen, Gemeente Assen.



provincie Drenthe



DANKWOORD

Na vier jaar ligt hier eindelijk mijn proefschrift voor mijn neus en wat ben ik er trots op! Hoe kan ik dit leuker afsluiten dan door een hoofdstuk te schrijven dat de meeste mensen wel echt van A tot Z zullen lezen?

"Zo is het klaar."

"Maar dit is echt de laatste versie."

"Als het straks helemaal af is, trakteer ik op taart."

"Oh wacht, als we dit nou nog aanpassen, wordt het wel weer beter."

Oké, nu is het echt klaar hoor.

"Hmm, laat maar, ik ga het niet eens meer proberen."

Maar Eva, nu is het toch echt helemaal klaar! Met onze nieuwsgierigheid en ons perfectionisme viel er altijd wel wat bij te schaven en bleven we verbeteren, tot vandaag, want het is klaar! En wat ben ik trots op dit eindresultaat. Bedankt voor de vele uren brainstormen, niet alleen over de dagelijkse praktijk maar ook over het grotere plaatje van de wetenschap. Naast het sparren over het onderzoek en het harde werken was er ook altijd ruimte om gezellig te kletsen, over je nieuwe huis, vakanties of weekendplannen. Ik vond het gezellig om samen met jou naar congressen te gaan en dan vooral ook te genieten van het lekkere eten (bij Jamies Italian in Liverpool) en de muziek (bij het WEON in Maastricht).

Harold, toen ik vier jaar geleden begon was je nog niet betrokken bij mijn promotieproject, maar ik ben blij dat je je al snel bij ons team hebt aangesloten. In het begin vond ik alle epigenetica maar spannend en moeilijk, maar jouw enthousiasme stimuleerde me zodat ik nu ook besmet ben geraakt met het epigenetica virus. Bedankt dat je me van het begin af aan altijd hebt gestimuleerd om zelfstandig te werken. Wat vond ik het spannend om in mijn eerste promotiejaar al alleen naar het Epigenomics of Common Diseases congres in Baltimore te gaan en niet veel later in de VS te vergaderen met de grote namen. Maar door jouw vertrouwen bouwde ik zo snel een leuk internationaal netwerk op. En dan ook nog "gewoon even" een maand naar Augusta in de VS, fijn dat ik die vrijheid had om zo van velen te leren. Dat is ook wel te zien aan mijn vliegreizen in de afgelopen 4 jaar: 52.084 km en 73 vliegreizen voor zeven congressen, twee cursussen, twee vergaderingen en een werkbezoek.

Ronald, ondanks het feit dat we elkaar niet heel vaak zagen, had je altijd een overkoepelende blik op mijn onderzoek. Fijn dat je tijdens mijn eerste maanden in Groningen af en toe vroeg hoe het sociale leven beviel, op de afdeling en in deze nieuwe stad. Tijdens het zwangerschapsverlof van Eva vond ik het prettig dat ik bij jou terecht kon voor de praktische vragen over het management van GECKO. Ik vond het een goede samenwerking en ik hoop in de toekomst te kunnen blijven samenwerken met jullie alle drie, Eva, Harold en Ronald.

Reading committee, dear professor Relton, professor Franco and professor Navis, thank you very much for your effort in reading and evaluating my thesis. Thanks for your very kind words.

Susanne en Anne, ik vind het een eer dat jullie mijn paranimfen zijn. Susanne, wat is het bijzonder dat wij de afgelopen tien jaar alles volgens dezelfde lijn hebben doorlopen. Samen begonnen we aan de opleiding Voeding en Diëtetiek en hebben we Nijmegen voornamelijk "by night" gezien. Toen ik je vertelde dat ik door wilde studeren in Wageningen kwam jij mee naar de open dag en zo studeerden we ook daar nog twee jaar samen. Tussendoor hebben we zelfs samen in Amerika en Londen gewoond! Ook na onze master begonnen we ongeveer tegelijkertijd aan onze promotieprojecten en nu staan we een maand na elkaar voor de corona. Ik vind het dan ook een eer om straks ook jouw paranimf te mogen zijn in Wageningen. Anne, was het nou wel zo handig dat jij op de afdeling kwam werken? ☺ Misschien waren onze projecten wel een stuk sneller gegaan als we niet al die uren hadden staan kletsen bij de koffieautomaat... Ik vond het erg gezellig om altijd bij je binnen te kunnen lopen (en Eva, dit was natuurlijk alléén maar voor advies over imputaties, studentbegeleiding of dataverzameling). En die uren in de Pintelier waren uiteraard ook hard nodig om verder te kunnen brainstormen over de wetenschap. Maar de zondagen werken in de Coffee Company met een stuk cheesecake waren altijd *echt* productief!

Aan alle deelnemers van het GECKO Drenthe onderzoek: bedankt! Jullie inzet is van onschatbare waarde omdat we nu al tien jaar lang van zo veel kinderen de groei, ontwikkeling, voeding en beweging kunnen volgen. En dit onderzoek was natuurlijk ook niet mogelijk geweest zonder de inzet van alle jeugdgezondheidsmedewerkers van de GGD in Drenthe: hartstikke bedankt.

All colleagues at the "Fourth Floor", it was great to work and chat with you. Special thanks to my roommates Nazanin, Jing, Congchao and Natalia. Working is nice, but in between all those quiet hours at the office it was also great to learn about your countries and cultures. And of course it is always good to immediately share frustrations and happiness when you receive an important email in your inbox. Nazanin, it was great to taste the amazing pistachios that you brought from Iran. Natalia, I hope to join you for carnival in Brazil next year ☺ Anna en Kim, bedankt dat ik jullie paranimfen mocht zijn en zo al van de sfeer mocht proeven. Anna, bedankt dat je me zo goed hebt ingewerkt in de GECKO data. En Kim, wat fijn dat we over veel dingen hetzelfde denken en zo ook goed konden sparren tijdens een wandeling in de frisse lucht. Gimon, wanneer drinken we weer een biertje? Ook al is het ondertussen alweer een tijd geleden, het ouwehoeren in de kroeg als twee "buitenstaande Nederlanders in Groningen" was een goede manier om bekend te worden in Groningen. Gert, Brechtsje, Douwe, Daan, Diana, Marloes, Jisca, Pepijn, Jacobien, Alicja, Qi, Zhan, Leo, Anne, Kim, Anna, Gimon, Jing de dagelijkse lunches hebben me veel kennis bijgebracht over: computerspellen, Amerikaanse cultuur, gnocci, politieke kwesties, mooie (motor)vakantiebestemmingen, paaldanstechnieken en groentetuinen. Helaas werd op de pubquiz mijn ware kennis pijnlijk duidelijk: slechts één punt scoren door het logo van Barbie te herkennen

Ook met alle andere collega's op de afdeling was het altijd leuk samenwerken. Natuurlijk vooral dank aan de dames van het secretariaat: Aukje, Roelian en Petra. Bedankt voor het helpen invullen van de declaratieformulieren, het plannen van afspraken en voor het kletsen over mooie reizen en leuke kleren.

I would like to thank all members of the units "lifestyle medicine in obesity and diabetes" and "genetic epidemiology"; I have learned a lot from all your presentations.

Uiteraard wil ik alle studenten bedanken: Marjolein, Jojannie, Annet, Jasper, Anne, Kimberly, Pieter, Gijs, Leanne, Jessica, Lotte, Sam en Fahimeh. Fijn dat jullie me zo hebben geholpen met het verzamelen en opschonen van de data. En door samen aan een grote tafel te zitten met koekjes en muziek is 2500 brieven invouwen helemaal geen ramp.

I would like to thank all my co-authors for the good collaboration and the nice work that we have delivered. Bedankt Pieter Sauer en Gianni Bocca, we hebben niet heel vaak overlegd, maar altijd kwam jullie klinische blik goed van pas.

Of course I would like to thank my colleagues, especially Xiaoling and Xiaojing, in Augusta, Georgia, US for the warm welcome during the month that I was working with you. I have learned a lot during that one month.

The field of epigenetics was completely new for me at the start of my PhD, so I am thankful for the opportunity of organizing the UMCG-wide monthly methylation methodology meetings. The diversity of the attendants was very useful and I have learned a lot from all your perspectives on methylation. Salome, bedankt voor het binnenhalen van de BBMRI beurs en het overdragen van het methylatieproject aan mij.

En dan de mensen bij wie ik al die werkuren goed kon afwisselen met weekenden en avonden vol feesten, diners, lachen, ontspannen, kletsen, stedentrips en familiedagen. Allereerst bedank ik de Nederlandse Spoorwegen voor het mede mogelijk maken van deze avonden en weekenden ☺ Wat heb ik veel uren in de trein gezeten Dank aan iedereen in Winterswijk die geïnteresseerd vroeg naar mijn onderzoek en waarmee ik vooral ook vaak lekker kon kletsen over van alles en nog wat. De eerste jaren gebeurde dit vooral met de lustrumcommissie van de Skinny en, ook al dansen we tegenwoordig een stuk minder vaak op 90s muziek, het blijft leuk! Corine en Laura, gezellig om bij jullie te kunnen thuiskomen en urenlang te kletsen over de moeilijke keuzes qua werk en privé. Lisette, Susanne en Elselien, onze nieuwe traditie blijft er in! Elke hemelvaart gaan we ons te buiten op culinair gebied ☺ Nienke en Nienke, ook al zien we elkaar tegenwoordig maar weinig, ik vind het bijzonder dat we nog steeds de belangrijke momenten met elkaar delen elf jaar nadat onze wegen zich scheidde na de middelbare school.

Susanne, Inge en Jenneke, jullie zijn bijzondere vriendinnen en ik heb veel goede herinneringen aan jullie (in het nachtleven van Nijmegen). Ik vind het fijn dat we nu al elf jaar lang lief en leed kunnen delen, ook al wonen we zo ver weg van elkaar.

Eline, Yvon, Vera, Valerie, Iris en Faydor, ik heb in ons mooie huis aan de Hardewikerstraat een leuke tijd gehad. De avonden dat ik niet aan het werk was, kon ik altijd gezellig met jullie samen eten en thee of wijn drinken.

Natuurlijk ben ik vooral erg blij met mijn grote familie! Elke Kerst, Pasen, pakjesavond en verjaardag is het weer een heerlijk kippenhok rond de keukentafel op de boerderij. Pap en mam, jullie stimuleerden ons tijdens die discussies met vijf kinderen aan de keukentafel altijd om naar elkaar te luisteren en elkaar te laten uitpraten (moeilijk!). Ik

denk dat daar mijn elfde stelling vandaan komt: "Wie slim wil lijken, praat. Wie slim wil worden, luistert." Ik heb veel van jullie geleerd. De glinstering van trots in jullie ogen, als één van de kinderen iets moois heeft meegemaakt, is heel waardevol. Oh, en bedankt natuurlijk voor al jullie hulp bij de twaalf (!) verhuizingen sinds het begin van mijn studententijd, op naar de volgende verhuizing! Marlijn en Tom, fijn dat we zo lekker ontspannen samen op vakantie konden en dat ik altijd bij jullie kan logeren als ik weer eens de volgende ochtend vroeg op Schiphol moet zijn. Niene, Elin en June, wat zijn jullie lieve meiden. Juist in de drukke perioden de afgelopen jaren was het heerlijk om met jullie te tekenen, puzzelen of om jullie springkussen te zijn. Arieke en Lin, ook bij jullie is het altijd gezellig om langs te komen en te kletsen, samen spelletjes te spelen en te sjoelen op de boerderij. Lin, je hebt ons anderhalf jaar geleden allemaal goed laten schrikken, daarom is het extra bijzonder om jullie nu te helpen verhuizen. Elselien en Edwin, gezellig dat ik bij jullie kan logeren als ik weer eens drie afspraken in Nijmegen of Brabant heb gepland: joa dankoe. En Els, de reis door Argentinië en Brazilië, die wij nu net achter de rug hebben, was een fijne manier om goed af te kicken van het werk en even compleet te ontspannen. Jesse, dat jij nu ook mijn "nerdy promotielevens" achterna gaat, vind ik natuurlijk super stoer. Laten we het vooral vaak hebben over gen-expressie, sequencing technieken, statistiek en beursaanvragen. En Mo, ik ben blij dat ik dan voor de afwisseling met jou leuke jurkjes en mooie schoenen kan bespreken ☺ Ik ben trots op jullie allemaal!