

# VU Research Portal

## Biological risk factors and sleep-related risk factors of type 2 diabetes mellitus

Jansen-Koopman, A.D.M.

2019

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Jansen-Koopman, A. D. M. (2019). *Biological risk factors and sleep-related risk factors of type 2 diabetes mellitus: To refine characterization of high risk subjects and to identify novel risk factors*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **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.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## **Chapter 9**

Summary

Nederlandse samenvatting

List of publications

About the author

Dankwoord



## SUMMARY

### Part 1: Non-modifiable biological factors

Currently, we can identify those with an increased risk of developing Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) reasonably accurately based on risk models for T2DM. However, this group of individuals at risk is still very large, only a small proportion actually progresses to T2DM and those who do have a highly variable phenotype. Hence, information on the different mechanisms that play a role in T2DM is essential for personalized T2DM prevention strategies and underlines the need to refine the characterization of T2DM development. Therefore, the first aim of this thesis was to examine the value of non-modifiable biological factors that could play a role in the development of T2DM and could contribute to the refined characterization of people at risk of developing T2DM.

In the first part of this thesis, the incretin hormones, glucagon and GAD65 antibodies were examined as non-modifiable biological factors that may contribute to elucidating the heterogeneity in the pathophysiological processes to incident T2DM and could refine the characterization of people who develop T2DM. Individuals studied in chapter 2 and 3 were from the Hoorn Meal Study, a prospective general population cohort. **In chapter 2**, we examined the association between incretin responses to an oral glucose tolerance test (OGTT) and mixed meal test (MMT) at baseline and changes in fasting glucose levels 7 years later, in 121 individuals without T2DM at baseline. We showed that a low GLP-1 response to an OGTT was prospectively associated with a steeper increase in fasting glucose levels. Adjusting for possible confounders or mediating variables, including indicators of insulin sensitivity, beta cell function or overweight, did not explain the observed associations. No such association was observed for GIP and neither for the GLP-1 response following a MMT. Although this is the first prospective study on this association, these results suggest that a reduced GLP-1 response precedes glucose deterioration and may play a role in the development of T2DM.

In addition to the role of incretin hormones, we examined in **chapter 3** the association between glucagon responses at baseline and fasting glucose levels 7 years later, in the same 121 individuals from the Hoorn Meal Study. The early glucagon response following the MMT was associated with an increase in fasting glucose levels of 0.18 mmol/l (95%CI: 0.04-0.31,  $p=0.01$ ), per unit increase in the incremental area under the curve of glucagon. Results were adjusted for possible confounders such as fasting glucagon and fasting glucose levels at baseline, BMI at baseline and at follow-up, fasting GIP and GLP-1 levels and indicators of insulin sensitivity and beta cell function. No significant associations were observed for the late response after the MMT or for the responses to the OGTT. These results suggested that a relative lack of glucagon suppression early after a meal precedes deterioration of glycemic control and may play a role in the development of T2DM.

Finally, **in chapter 4** we conducted a systematic review and meta-analysis to assess the association between GAD65 antibody positivity and incident T2DM in a non-diabetic adult population. Our meta-analysis of seven studies showed that diabetes autoimmunity,

as reflected by GAD65 antibody positivity, was associated with incident T2DM with a pooled risk estimate of 3.36 (95%CI: 1.9-5.9). This result was robust to a range of sensitivity analyses. However, the included studies were characterized by heterogeneity due to different risk estimates, study populations and study designs. Nevertheless, our meta-analysis showed that overall, the presence of GAD65 antibodies increases the risk of developing T2DM.

## **Part 2: Sleep as a novel and modifiable lifestyle factor**

While physical inactivity and an unhealthy diet are established lifestyle related risk factors for T2DM, impaired sleep is a relatively novel lifestyle risk factor for T2DM. In the second part of this thesis, we aimed to examine sleep as a possible novel modifiable lifestyle factor associated with T2DM development and progression.

With regard to examining sleep as a novel modifiable lifestyle factor for T2DM development, we evaluated the association between social jetlag and the metabolic syndrome and pre(T2DM) in **chapter 5**. We used cross-sectional data of 1585 participants from the New Hoorn Study. Social jetlag was defined as the difference in midpoint sleep (the midpoint between bedtime and wake time), between weekdays and weekend days. We observed effect modification by age such that only in younger people (<61 years) social jetlag was associated with a higher prevalence of the metabolic syndrome and (pre)T2DM, compared to no social jetlag. For (pre)T2DM, prevalence ratios of 1.39 (95%CI: 1.1-1.9) for participants with 1-2h social jetlag and 1.75 (95%CI 1.2-2.5) for participants with >2h social jetlag were observed, compared to participants with <1h social jetlag. These results confirm that even small changes of circadian misalignment are associated with adverse health outcomes, such as (pre)T2DM.

In addition to this less-known form of disturbed circadian rhythm, in **chapter 6** we examined the individual and conjoint effect of sleep duration, napping, insomnia and use of sleep medication in relation to the metabolic syndrome. In cross-sectional data of 1679 participants from the New Hoorn study, napping compared to no napping was associated with a 1.7 (95% CI: 1.4-2.2) higher prevalence ratio for the metabolic syndrome for those who napped >30 minutes. In addition, a graded association was observed, such that  $\geq 2$  sleep-related characteristics, compared to no none, were associated with a 40% higher chance of having the metabolic syndrome. Chapter 5 and 6 showed that waist circumference and fasting glucose levels were significantly increased in the participants with larger social jetlag and napping time. In order to confirm any causal associations, prospective studies are needed, but overall, chapter 5 and 6 suggest that the association of social jetlag and napping with the metabolic syndrome and (pre)T2DM was driven by visceral obesity and glucose homeostasis.

With regard to T2DM progression, it is still unclear whether people with T2DM also have an increased risk of insomnia. Therefore, we conducted in **chapter 7** a systematic review and meta-analysis to determine the prevalence of insomnia and its association with metabolic parameters and glycemic control in people with T2DM. Pooled data of 78 studies

showed that the prevalence of (symptoms) of insomnia was 39% (95%CI: 34-45%) in the T2DM population and appeared to be associated with deleterious glycemic control. However, the results of this meta-analysis were limited by the high heterogeneity between the studies and the low methodological quality of the studies examining the association of insomnia with metabolic parameters and glycemic control. Overall, our findings from the second part of this thesis suggested that impaired sleep may be an important modifiable factor related to T2DM development and progression.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### Deel 1: Niet-modificeerbare biologische factoren

Momenteel kunnen we op basis van risicomodellen voor type 2 diabetes mellitus (T2DM), mensen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van T2DM redelijk nauwkeurig identificeren. Deze risicogroep is echter nog steeds heel groot, slechts een klein percentage ontwikkelt daadwerkelijk T2DM en degene die T2DM ontwikkelen hebben weer verschillende fenotypes. Informatie over de verschillende mechanismen die een rol spelen bij T2DM is essentieel voor het ontwikkelen van gepersonaliseerde preventiestrategieën en dit benadrukt dat de karakterisering van T2DM verder moet worden aangescherpt. De eerste doelstelling van dit proefschrift was daarom om niet-modificeerbare biologische factoren te onderzoeken die een rol zouden kunnen spelen in de ontwikkeling van T2DM en zouden kunnen bijdragen aan een verbeterde karakterisering van mensen die een verhoogd risico hebben op T2DM.

In het eerste deel van dit proefschrift, werden de incretine hormonen, glucagon en GAD65 antilichamen onderzocht als niet-modificeerbare biologische factoren. De deelnemers in hoofdstuk 2 en 3 maken deel uit van de Hoorn Maaltijd Studie, een prospectief cohort dat bestaat uit mensen uit de algemene bevolking. In **hoofdstuk 2** hebben we in 121 mensen zonder T2DM bij de start van het onderzoek, de associatie onderzocht tussen de respons van de incretine hormonen na een suikerwatertest en een maaltijdtest en de veranderingen in nuchtere glucose waarden 7 jaar later. Een lage GLP-1 respons na een suikerwatertest was geassocieerd met een steilere toename in nuchtere glucose waarden. Correcties voor versturende of verklarende variabelen, zoals indicatoren van insulinegevoeligheid, de functie van de bètacel of overgewicht, veranderden de associatie niet. We vonden geen associaties voor GIP en evenmin voor GLP-1 na de maaltijdtest. Hoewel dit de eerste prospectieve studie is, wijzen deze resultaten erop dat een verminderde GLP-1 respons voorafgaat aan een verslechterde glucose regulatie en dat dit een rol zou kunnen spelen in de ontwikkeling van T2DM.

Naast de rol van de incretine hormonen, hebben we in **hoofdstuk 3**, in dezelfde 121 personen uit de Hoorn Maaltijd Studie, de associatie onderzocht tussen de glucagon respons en nuchtere glucose waarden 7 jaar later. De respons van glucagon de eerste 30 minuten na de maaltijdtest was geassocieerd met een toename van nuchtere glucose waarden van 0.18 mmol/l (95%CI: 0.04-0.31, p=0.01), per eenheid stijging in de 'incremental area under the curve' van glucagon. Dit was gecorrigeerd voor mogelijke versturende variabelen zoals nuchtere glucagon waarden, nuchtere glucose waarden, nuchtere waarden van de incretine hormonen, indicatoren van insulinegevoeligheid en bètacel functie en BMI op baseline en 7 jaar later. Er was geen significante associatie tussen de glucagon respons na de eerste 30 minuten van de maaltijdtest en veranderingen in nuchtere glucose waarden en ook niet voor de glucagon respons na de suikerwatertest. Deze resultaten wijzen erop

dat een relatief verminderde glucagon suppressie gelijk na een maaltijd, voorafgaat aan een verslechterde glucose regulatie en dat dit een rol zou kunnen spelen in de ontwikkeling van T2DM.

Ten slotte hebben we in **hoofdstuk 4** een systematische review met meta-analyse uitgevoerd om de associatie te onderzoeken tussen de aanwezigheid van GAD65 antilichamen en de ontwikkeling van T2DM, in volwassenen zonder T2DM. Uit onze meta-analyse van 7 studies bleek dat diabetes auto-immuniteit, ofwel de aanwezigheid GAD65 antilichamen, geassocieerd was met een 3.36 (95% CI: 1.9-5.9) keer zo hoog risico op het krijgen van T2DM. In de verschillende sensitiviteitsanalyses die zijn uitgevoerd veranderde het resultaat niet. Echter, de geïncludeerde studies waren erg heterogeen door het gebruik van verschillende risicomaten, populaties en studie designs. Desalniettemin wijst onze meta-analyse erop dat in het algemeen de aanwezigheid van GAD65 antilichamen het risico op het ontwikkelen van T2DM verhoogt.

## **Deel 2: Slaap als een nieuwe en modificeerbare leefstijlfactor**

Fysieke inactiviteit en een ongezond voedingspatroon zijn erkende leefstijl gerelateerde risicofactoren voor T2DM. Slechte slaap is een relatief nieuwe leefstijlfactor waarvan wordt gesuggereerd dat deze ook met T2DM is geassocieerd. In het tweede deel van dit proefschrift hadden we tot doel slechte slaap te onderzoeken als een mogelijk nieuwe modificeerbare leefstijlfactor die geassocieerd is met het ontwikkelen en de progressie van T2DM.

Om slechte slaap als risicofactor voor T2DM te onderzoeken, hebben we in **hoofdstuk 5** de associatie tussen sociale jetlag en het metabool syndroom en pre(T2DM) onderzocht. De term sociale jetlag staat voor een discrepantie tussen de biologische klok en de sociale klok. Deze term werd gedefinieerd als het verschil in het mediane tijdstip van de slaap tussen wekdagen en weekenddagen, waarbij het mediane tijdstip van de slaap wil zeggen: het midden tussen het moment van naar bed gaan en het moment van opstaan. We gebruikten cross-sectionele data van 1585 deelnemers van de Nieuwe Hoorn Studie. Er was sprake van effectmodificatie door leeftijd op zo'n manier dat sociale jetlag alleen in mensen jonger dan 61 jaar geassocieerd was met een hogere prevalentie van het metabool syndroom en (pre)T2DM, vergeleken met geen sociale jetlag en niet voor hen ouder dan 61 jaar. Voor pre(T2DM) vonden we prevalentie ratio's van 1.39 (95% CI: 1.1-1.9) voor mensen met 1-2h sociale jetlag en 1.75 (95% CI: 1.2-2.5) voor deelnemers met >2h sociale jetlag, in vergelijking met mensen met <1h sociale jetlag. Deze resultaten bevestigen dat zelf kleine veranderingen in circadiaan ritme geassocieerd zijn met negatieve gezondheidsuitkomsten, zoals pre(T2DM).

Naast deze minder bekende vorm van een verstoord circadiaan ritme onderzochten we in **hoofdstuk 6** het individuele en het gecombineerde effect van slaapduur, het doen van dutjes, slapeloosheid en het gebruik van slaapmedicatie in associatie met het metabool syndroom. Uit de cross-sectionele data van 1679 deelnemers

van de Nieuwe Hoorn Studie bleek dat het regelmatig doen van dutjes langer dan 30 minuten in vergelijking met het doen van geen dutjes geassocieerd was met een 1.7 (95% CI: 1.4-2.2) hogere prevalentie ratio voor het metabool syndroom. Daarnaast vonden we een 40% hoger risico op het hebben van het metabool syndroom bij het hebben van  $\geq 2$  slaapindicatoren vergeleken met geen van deze slaapindicatoren. Zowel in hoofdstuk 5 als 6 waren de middelomvang en nuchtere glucose aanzienlijk verhoogd in de mensen die meer sociale jetlag hadden en langer dutjes deden. Om een causaal verband aan te tonen zijn prospectieve studies nodig, maar de resultaten van hoofdstuk 5 en 6 suggereren dat de associatie tussen sociale jetlag en dutjes doen en het metabool syndroom en pre(T2DM) gedreven werd door viscerale obesitas en glucose metabolisme.

Wat betreft de progressie van T2DM, is het nog onduidelijk of insomnia vaker voorkomt in mensen met T2DM. Daarom hebben we in **hoofdstuk 7** een systematische review met meta-analyse uitgevoerd om de prevalentie van insomnia te bepalen en om de associatie tussen insomnia en metabole en glycemische parameters te onderzoeken in mensen met T2DM. Onze meta-analyse van 78 studies resulteerde in een prevalentie van (symptomen van) insomnia van 39% (95% CI: 34-45%) en daarnaast bleek insomnia schadelijke effecten te hebben op glycemische parameters in mensen met T2DM. De resultaten van deze meta-analyse werden echter beperkt door de hoge heterogeniteit tussen de studies en de lage methodologische kwaliteit van de studies die de associatie tussen insomnia en metabole en glycemische parameters onderzochten. Samengevat wijzen onze resultaten uit het tweede deel van dit proefschrift erop dat slechte slaap een belangrijke en modificeerbare risicofactor kan zijn voor het ontwikkelen en de progressie van T2DM.



## LIST OF PUBLICATIONS

Koivula RW, Forgie IM, Kurbasic A, Vinuela A, Heggie A, Giordano GN, Hansen TH, Hudson M, **Koopman ADM**, Rutters F, Siloaho M, Allin KH, Brage S, Brorsson CA, Dawed AY, de Masi F, Groves CJ, Kokkola T, Mahajan A, Perry MH, Rauh S, Ridderstrale M, Teare HJA, Thomas EL, Tura A, Vestergaard H, White T, Adamski J, Bell J, Beulens J, Brunak S, Dermitzakis ET, Froguel P, Frost G, Gupta R, Hansen T, Hattersley A, Jablonka B, Kaye J, Laakso M, McDonald TJ, Pedersen O, Schwenk JM, Pavo I, Mari A, McCarthy MI, Ruetten H, Walker M, Pearson E, Franks PW for the DIRECT consortium: Discovery of biomarkers for glycemic deterioration before and after the onset of type 2 diabetes: descriptive characteristics of the epidemiological studies within the IMI DIRECT consortium. *Diabetologia*, 2019.

\***Koopman ADM**, Beulens JW, Dijkstra T, Pouwer F, Bremmer MA, van Straten A, Rutters F: Prevalence of insomnia and insomnia symptoms in T2D and its association with metabolic parameters and glycemic control: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, in revision.

Obura M, Beulens JW, Slieker R, **Koopman ADM**, Hoekstra T, Nijpels G, Elders PJ, Dekker JM, Koivula RW, Kurbasic A, Laakso M, Hansen TH, Ridderstråle M, Hansen T, Pavro I, Forgie I, Jablonka B, Ruetten H, Mari A, McCarthy MI, Walker M, McDonald TJ, Perry MH, Pearson ER, Franks PW, 't Hart LM, Rutters F for the DIRECT Consortium: Clinical profiles of post-load glucose subgroups and their association with glycemic traits over time: a DIRECT study. *Submitted*.

Obura M, Beulens JW, Slieker R, **Koopman ADM**, Hoekstra T, Nijpels G, Elders PJ, Dekker JM, Koivula RW, Kurbasic A, Laakso M, Hansen TH, Ridderstråle M, Hansen T, Pavro I, Forgie I, Jablonka B, Ruetten H, Mari A, McCarthy MI, Walker M, McDonald TJ, Perry MH, Pearson ER, Franks PW, 't Hart LM, Rutters F for the DIRECT Consortium: Post-load glucose subgroups and associated cardiometabolic profiles in individuals with type 2 diabetes: a DIRECT study. *Submitted*.

\***Koopman ADM**, Beulens JW, van der Heijden AAWA, Elders PJ, Dekker JM, Alsema M, Rutters F: A prospective study on glucagon responses to oral glucose and mixed meal and 7-year change of fasting glucose. *Clinical Endocrinology*, 2019.

\***Koopman ADM**, Beulens JW, Voerman E, Rauh SP, van der Heijden AAWA, McDonald TJ, Langendoen-Gort M, Rutters F: The association between GAD65 antibody levels and incident Type 2 Diabetes Mellitus in an adult population: A meta-analysis. *Metabolism*, 2019.

**Koopman ADM**, van de Ven M, Beulens JW, Welschen LM, Elders PJ, Nijpels G, Rutters F: The association between eating traits and weight change after a lifestyle intervention in people with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2018.

\*van der Pal KC, **Koopman ADM**, Lakerveld J, van der Heijden AAWA, Elders PJ, Beulens JW, Rutters F: The association between multiple sleep-related characteristics and the metabolic syndrome in the general population: the New Hoorn study. *Sleep Medicine*, 2018.

\***Koopman ADM**, Rutters F, Rauh SP, Nijpels G, Holst JJ, Beulens JW, Alsema M, Dekker JM: Incretin responses to oral glucose and mixed meal tests and changes in fasting glucose levels during 7 years of follow-up: The Hoorn Meal Study. *PLOS One*, 2018.

\***Koopman ADM**, Rauh SP, van 't Riet E, Groeneveld L, van der Heijden AAWA, Elders PJ, Dekker JM, Nijpels G, Beulens JW, Rutters F: The association between social jetlag, the metabolic syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus in the general population: the New Hoorn Study. *Journal of Biological Rhythms*, 2017.

Mast R, Rauh SP, Groeneveld L, **Koopman ADM**, Beulens JW, Jansen AP, Bremmer M, van der Heijden AA, Elders PJ, Dekker JM, Nijpels G, Hugtenburg JG, Rutters F: The use of antidepressants, anxiolytics, and hypnotics in people with Type 2 Diabetes and patterns associated with use: The Hoorn Diabetes Care System Cohort. *BioMed Research International*, 2017.

Rauh SP, Heymans MW, **Koopman ADM**, Nijpels G, Stehouwer CD, Thorand B, Rathmann W, Meisinger C, Peters A, de Las Heras Gala T, Glümer C, Pedersen O, Cederberg H, Kuusisto J, Laakso M, Pearson ER, Franks PW, Rutters F, Dekker JM: Predicting glycated hemoglobin levels in the non-diabetic general population: Development and validation of the DIRECT-DETECT prediction model - a DIRECT Study. *PLOS One*, 2017.

Hulman A, Simmons RK, Vistisen D, Tabák AG, Dekker JM, Alsema M, Rutters F, **Koopman ADM**, Solomon TP, Kirwan JP, Hansen T, Jonsson A, Gjesing AP, Eiberg H, Astrup A, Pedersen O, Sørensen TI, Witte DR, Færch K: Heterogeneity in glucose response curves during an oral glucose tolerance test and associated cardiometabolic risk. *Endocrine*, 2017.

Rutters F, Pilz S, **Koopman ADM**, Rauh SP, Stehouwer CDA, Elders PJ, Nijpels G, Dekker JM: Stressful life events and incident metabolic syndrome: the Hoorn Study. *Stress*, 2015.

Rutters F, Pilz S, **Koopman ADM**, Rauh SP, Te Velde SJ, Stehouwer CD, Elders PJ, Nijpels G, Dekker JM: The association between psychosocial stress and mortality is mediated by

lifestyle and chronic diseases: The Hoorn Study. *Social Science & Medicine*, 2014.

Koivula R, Heggie A, Barnett A, Cederberg H, Hansen T, **Koopman ADM**, Ridderstråle M, Rutters F, Vestergaard H, Gupta R, Herrgård S, Heymans M, Perry M, Rauh S, Siloaho M, Teare H, Thorand B, Bell J, Brunak S, Frost G, Jablonka B, Mari A, McDonald T, Dekker J, Hansen T, Hattersley A, Laakso M, Pedersen O, Koivisto V, Ruetten H, Walker M, Pearson E, Franks P: DIRECT Consortium Discovery of biomarkers for glycaemic deterioration before and after the onset of type 2 diabetes: rationale and design of the epidemiological studies within the IMI DIRECT Consortium. *Diabetologia*, 2014.

**Koopman ADM**, Eken MM, van Bezeij T, Valent LJ, Houdijk H: Does clinical rehabilitation impose sufficient cardiorespiratory strain to improve aerobic fitness? *Journal of rehabilitation medicine*, 2013.

\*Part of this thesis

## ABOUT THE AUTHOR

Anitra Jansen - Koopman was born on January 7th, 1989 in Heemskerk, the Netherlands. She graduated from secondary school in 2007 at the Bonhoeffer College in Castricum (Gymnasium) and obtained her Master's degree in Human Movement Sciences at the VU University in 2011. In 2012, Anitra started her PhD-project within the Diabetes Research on Patient Stratification (DIRECT) consortium at the department of Epidemiology and Biostatistics, EMGO+ Institute for Health and Care Research, now: Amsterdam Public Health research institute, Amsterdam UMC location VUmc. During this PhD-project, Anitra was instrumental in the execution of the second visit of the New Hoorn Study cohort (n=2807), the revisit of the Hoorn Meal Study cohort (n=208) as well as the establishment of two multicenter prospective cohort studies, comprised of northern European adults at risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) (n=2234) or with recently diagnosed T2DM (n=836) for the DIRECT consortium. During 5 years, in the DIRECT study, a comprehensive array of risk factors, intermediate phenotypes and metabolic outcomes were, repeatedly assessed using cutting-edge technologies. The results of the DIRECT study are not described in this thesis, but have already resulted in tens of publications. This thesis does describe the results of the two other prospective cohorts; the Hoorn Meal Study and the New Hoorn Study. This thesis describes research on non-modifiable biological factors and their association with T2DM as well as impaired sleep as a novel modifiable risk factor for T2DM development and progression. During her PhD Anitra also obtained her Master's degree in Epidemiology in 2016. She currently works as research coordinator of the HHealthy Life In an Urban Setting (HELIUS) study at the Department of Social Medicine, Amsterdam Public Health research institute, Amsterdam UMC, location AMC. Anitra lives in Uitgeest with her husband Robert and their two children Kaat and Kick, who were born in 2016 and 2019.

## DANKWOORD

Het tot stand komen van dit proefschrift was zeker niet makkelijk en het heeft dan ook 7 jaar geduurd, maar nu ligt het er dan eindelijk toch. Ik wil een aantal mensen hiervoor in het bijzonder bedanken.

Zonder deelnemers ook geen onderzoek. Als eerste wil ik daarom graag alle deelnemers aan de Hoorn Maaltijd Studie, de Nieuwe Hoorn Studie en de DIRECT studie bedanken. Jullie hebben heel wat over gehad voor deelname; bedankt voor jullie inzet!

Daarnaast wil ik graag de leden van de leescommissie bedanken: professor dr. M.G.A.A.M. Nijpels, professor dr. S.J.L. Bakker, professor dr. A. van Straten, professor dr. E.Z. Pearson, dr. M.T. Schram en dr. M. de Wit. Bedankt voor het kritisch lezen en beoordelen van mijn proefschrift.

Ook mijn promotieduo wil ik graag bedanken. Joline Beulens, mijn promotor. Bedankt voor al je hulp en steun. Ik heb veel gehad aan jouw meedenken, je beslisvaardigheid en je realistische kijk op dingen. In eerste instantie deed je dat vanaf de zijlijn, maar later ben je zelfs mijn promotor geworden. Heel erg bedankt dat je me geadopteerd hebt en mijn promotietraject tot een goed einde hebt gebracht! Femke Rutters, mijn copromotor, wat een geluk dat jij er was! Ik heb het je, als één van je eerste promovendi, niet bepaald makkelijk gemaakt maar jij was er altijd, in goede en slechte tijden. We hebben samen heel wat doorgemaakt en jij hebt me er steeds doorheen gesleept, dank daarvoor! Gelukkig kunnen we ook terugkijken op hele leuke momenten zoals mijn bruiloft en de geboorte van onze kindjes! Zonder jou was dit proefschrift er niet gekomen, ik kan je daarvoor nooit genoeg bedanken, dus jij promoveert gewoon een beetje mee!

Mijn dank gaat ook uit naar iedereen die heeft meegeschreven, meegelezen en commentaar heeft geleverd op de papers die mijn thesis vormen. Marjan Alsema, heel veel dank voor het meedenken over de papers van de Hoorn Maaltijd Studie. Het was leuk om de studie die jij hebt opgezet een vervolg te geven en ik waardeer het zeer dat je altijd bereid was om te helpen en je kennis te delen! Ellis, Kaira, Tine en Marlous, door de bergen werk die jullie verzet hebben tijdens jullie wetenschappelijke stage / als datamanager, kon ik weer een aantal artikelen aan dit proefschrift toevoegen, dank daarvoor.

Verder wil ik mijn DIABOLO collega's bedanken. We zagen elkaar niet zo vaak aangezien ik meestal in het DOC in Hoorn aan het werk was, maar als we gezamenlijk congressen bijwoonden was het toch gezellig. Simone, of ook wel dubbel S (statistiek Simone) ;), dank voor je hulp als ik weer statistische issues had en voor je luisterend oor. Het was fijn om met jou te kunnen praten over onze struggles, dat begreep jij namelijk als geen ander. En als we ons hart dan weer even gelucht hadden, konden we lekker kletsen over Kaat en Meike. Dank voor de gezelligheid! Jacqueline Dekker, er moesten meerdere sollicitatiegesprekken aan te pas komen, maar bedankt voor de kans die je me (als

bewegingswetenschapper) gegeven hebt om promotieonderzoek op het gebied van diabetes te doen.

Geert Nijpels, bedankt voor het op poten zetten van de digitale onderzoek database en niet te vergeten, al je werk naderhand om de DIRECT data daarna ook weer te exporteren. Dat heeft mij heel wat bloed, zweet en tranen gescheeld.

Zonder deelnemers geen onderzoek, maar zonder de OA's in het Diabetes Onderzoek Centrum (DOC) was dit proefschrift er ook niet gekomen. Agatha, Linda, Lida, Marian, Marianne Veeken, Marianne van Sluijs, Carolien, Laura, Ferrina, Josette, Jannet, Gabi en Sylvia, wat een toppers zijn jullie, allemaal ontzettend bedankt voor jullie enthousiasme, harde werk en gezelligheid! Gabi en Sylvia, diehards, dank voor jullie luisterend oor en interesse. Het ga jullie goed! Dames van de receptie, bedankt voor het doorschakelen van alle telefoontjes en het afhandelen van de stapels post, het is nu vast lekker rustig! Jolanda Bosman, mede dankzij jou liep alles op rolletjes, bedankt!

Lenka, halleluja dat jij er was, jij verdient een eigen alinea! Jij begon als 1 van de eerste stagiaires op de DIRECT studie. We hadden eigenlijk gelijk al een klik; allebei harde werkers en ook naast het werk hadden we het gezellig. Jij had al snel door hoeveel werk er bij wetenschappelijk onderzoek komt kijken en je weigerde eerder naar huis te gaan dan ik. Jouw bizar goede geheugen, maakte het werk ook een stuk makkelijker want jij wist de gegevens van de deelnemers gewoon uit je hoofd (oeps toch niet helemaal anoniem)! Dank je wel dat jij tot het einde op ons gezamenlijke kindje DIRECT hebt gepast! Dat jij er was maakte het gezelliger, het werk behapbaarder en de dagen smakelijker; bedankt voor al je lekkere baksels! Ik vind het heel stoer dat je nu zelf ook aan een promotietraject bent begonnen! Helaas werken we nu niet meer samen en kan ik jou niet helpen zoals jij mij maar ik vind het super leuk dat we elkaar, met onze mannen erbij, nog zo vaak zien! Respect hoe jij in het leven staat en je door moeilijke tijden slaat, je bent een SUPER WOMAN! Het voelt dan ook heel fijn dat jij naast mij staat tijdens mijn verdediging!

Ik wil ook graag mijn (schoon)familie bedanken. Dank voor jullie steun en begrip! Lieve papa en mama, dank dat jullie er op moeilijke momenten waren, maar eigenlijk altijd zijn, voor wat dan ook! Laten we de wekelijkse etentjes er nog lang inhouden! Lieve mam, jij hebt me niet alleen gesteund en heel wat dagen op Kaat en later ook nog op Kick gepast zodat ik aan mijn proefschrift kon werken, jij was eigenlijk ook een OA, een onbetaalde assistent. Je hielp met het invoeren van vragenlijsten, het controleren van dossiers en het vullen van enveloppen. Daarnaast mocht ik ook lekker bij jou klagen waarna je me weer oppepte om wel door te zetten. Dank voor al jouw hulp en voor de thuiswerkdagen waarop je me verzorgde met kopjes thee en lekkere broodjes! Dit is ook jouw feestje en eindelijk heb jij dan ook je feestjurk mogen kopen! Axel, gelukkig is het me gelukt om eerder op dat podium te staan dan jij, maar hoe leuk dat we straks allebei dr. voor onze naam mogen zetten! Je kan wel alvast bekijken hoe het is op zo'n podium, leuk dat je naast mij staat tijdens mijn verdediging. Succes met de laatste loodjes! Jeff, een zwager die een stuk

handiger is met de computer dan ik, hoe handig, bedankt voor je hulp, op het laatste moment!

En tot slot, lieve Robert, Kaat en Kick, wil ik jullie bedanken. Robert, je mopperde wel als ik s' avonds gelijk weer achter m'n laptop ging zitten maar je kwam me dan wel een kopje thee brengen. Het was fijn om te weten dat het voor jou hoe dan ook goed zou zijn, maar ik hoop dat je ook wel een beetje trots bent dat ik het toch maar mooi gedaan heb! Lieve Kaat en Kick, wat zijn we blij met jullie! Jullie komst maakte het afmaken van dit proefschrift niet makkelijker, maar een knuffel van jou Kaat en jouw grote lach en trappelende beentjes Kick maken de dag wel mooier en dan weet ik weer dat er nog meer in het leven is! Dank voor de vrolijke (wervel)wind in ons leven!