

Summary

Samenvatting

SUMMARY

Lung function tests and genetics are important to understand lung health and to investigate pathways that lead to an impaired lung function. The aim of this thesis was to study the epidemiology of impaired lung function including COPD, to unravel the genetic and non-genetic determinants, and finally to study the impact of impaired lung function on adverse health outcomes.

In **chapter 2**, we studied the epidemiology of COPD and investigated its prevalence and incidence in the general population. Here, we found a higher incidence of COPD in men and smokers.

Chapter 3 includes the genetic epidemiological studies, including heritability and genome-wide association studies in **chapters 3.1** and **3.2**, epigenome-wide association studies in **chapters 3.3** and **3.4** and finally genome-wide linkage scan in **chapter 3.5**. In all these studies, interesting genes and pathways were discovered and where possible replicated, making these findings very interesting candidates for further experimental research.

Chapter 4 includes the clinical epidemiological studies and highlights the consequences of an impaired lung function. In **chapter 4.1** we were able to demonstrate that a higher pulmonary artery to aorta ratio increases the risk of mortality in individuals with COPD, especially in those with a low diffusing capacity. In **chapter 4.2** we found an association between COPD and incident peripheral arterial disease (PAD). We also showed that individuals with both COPD and PAD had higher mortality rates compared to people without both disease, although the increased mortality rate could not be attributed to PAD as cause.

In **chapter 5**, we discuss the most important findings, challenges and future directions.

SAMENVATTING

Longfunctietesten en genetica zijn belangrijk om de physiologie van de long te begrijpen en om “pathways” te onderzoeken die leiden tot een verminderde longfunctie. Het doel van dit proefschrift was om de epidemiologie van een gedaalde longfunctie, zoals bijvoorbeeld bij patiënten met COPD, te bestuderen, om de genetische en niet-genetische determinanten te ontrafelen en om uiteindelijk de impact van een gestoorde longfunctie op slechtere gezondheidsuitkomsten te bestuderen.

In **hoofdstuk 2** bestudeerden we de epidemiologie van COPD en onderzochten we de prevalentie en incidentie van COPD in de algemene populatie. Hier vonden we een hogere incidentie van COPD bij mannen en rokers.

Hoofdstuk 3 omvat de genetisch epidemiologische studies, waaronder de erfbaarheid en genoom-brede associatiestudies (**hoofdstukken 3.1** en **3.2**), epigenoom-brede associatiestudies (**hoofdstukken 3.3** en **3.4**) en tot slot genoomwijde linkage scan in **hoofdstuk 3.5**. In al deze studies werden interessante genen en “pathways” ontdekt en waar mogelijk gerepliceerd. Deze bevindingen worden gezien als zeer interessante kandidaten voor verder experimenteel onderzoek.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we, aan de hand van klinisch epidemiologisch onderzoek, de relatie tussen een gedaalde longfunctie en het risico op klinische eindpunten. In **hoofdstuk 4.1** konden we aantonen dat een hogere “longslagader tot hoofdslagader ratio” het risico op mortaliteit bij patiënten met COPD verhoogt vooral bij individuen met een lage diffusiecapaciteit. In **hoofdstuk 4.2** vonden we een verband tussen COPD en incident perifeer arterieel lijden (PAD). We toonden ook aan dat personen met zowel COPD als PAD hogere sterftecijfers hadden in vergelijking met mensen zonder beide ziekten, hoewel dit verhoogd sterftecijfer niet aan PAD kon toegeschreven worden aan .

In **hoofdstuk 5** bespreken we de belangrijkste bevindingen, uitdagingen en toekomst visies.