



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Determinants of vascular complications in type 2 diabetic South Asians**

Siezenga, M.A.

### **Citation**

Siezenga, M. A. (2011, September 27). *Determinants of vascular complications in type 2 diabetic South Asians*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17876>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17876>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

---

**Nederlandse samenvatting**  
**Curriculum Vitae**  
**Nawoord**



## Nederlandse samenvatting

Hindoestanen (Engels: South Asians) zijn oorspronkelijk afkomstig van het Indiase subcontinent. In de 19<sup>e</sup> eeuw zijn velen van daaruit naar Suriname verscheept om te werken op de plantages. Na de onafhankelijkheid van Suriname in 1975 en tijdens de politiek instabiele periode daarna zijn veel Hindoestaanse Surinamers naar Nederland geëmigreerd, waar zij zich vestigden in en rond de grote steden. In Den Haag en omgeving telt de Surinaams-Hindoestaanse gemeenschap rond 50.000 personen.

Personen van Hindoestaanse komaf hebben een verhoogd vóórkomen van type 2 diabetes mellitus (suikerziekte). Type 2 diabetes mellitus is geassocieerd met centrale adipositas (teveel buikvet), en ook dit komt bij personen van Hindoestaanse komaf vaak voor. Diabetes mellitus is geassocieerd met schade aan hart, bloedvaten en nieren leidend tot hartinfarct, beroerte en nierinsufficiëntie (onvoldoende nierfunctie), zelfs tot aan dialyse-noodzaak toe. Ook deze complicaties komen bij Hindoestanen vaker voor dan men zou verwachten. De precieze oorzaak hiervan is niet bekend.

Bij de ontstaanswijze van complicaties aan hart, bloedvaten en nieren staat een ontstekingsproces in bloedvaten en/of nieren centraal. Een teveel aan buikvet is geassocieerd met toegenomen ontstekingsactiviteit. Bij een ontstekingsproces zijn allerlei afweercellen en eiwitsystemen betrokken. Een van die eiwitsystemen is het complementsysteem. Dit systeem bestaat uit ongeveer 30 verschillende eiwitten die elkaar trapsgewijs activeren. De eiwitten van het complementsysteem brengen schade toe aan bacteriën, zorgen dat deze gemakkelijker door afweercellen opgeruimd kunnen worden, en bevorderen tevens de ontstekingsreactie. Het complementsysteem kan via 3 routes worden geactiveerd, en elke route heeft zijn eigen “gangmaker”-eiwit. Bij de lectine-route is dat Mannose-bindend lectine (MBL), dat onder andere suikerstructuren op bacteriën herkent. De hoogte van de MBL waarde in het bloed wordt voornamelijk genetisch bepaald. De twee andere routes worden op gang gebracht door immuuncomplexen (de klassieke route) of doordat spontaan optredende complement-activatie wordt gestimuleerd (alternatieve route). Dit proefschrift onderzoekt de mogelijke rol van het complementsysteem bij hart-, vaat- en niercomplicaties in Surinaams Hindoestaanse type 2 diabetes.

De personen die aan dit onderzoek hebben meegewerkt zijn afkomstig uit een eerder uitgevoerde studie, de zogenaamde HINDINEF studie, die in de jaren 1998-2000 465 Surinaamse Hindoestanen “in kaart heeft gebracht”. Het huidige

onderzoek betreft een vervolgonderzoek onder alle Surinaamse Hindoestanen die destijds diabetes mellitus hadden (168 personen). Na een gemiddelde periode van 7,66 jaar werd nagegaan in hoeverre zij complicaties hebben ontwikkeld aan hart, bloedvaten en nieren. Met de gegevens die uit het eerdere HINDINEF onderzoek waren verkregen is vervolgens gezocht naar factoren (en dan met name eiwitten van het complementsysteem) die geassocieerd zijn met het optreden van deze complicaties.

In **hoofdstuk 2** vinden we dat Surinaamse Hindoestanen hogere bloedwaarden hebben van complementeiwit C3, het centrale eiwit in het complementsysteem, vergeleken met blanke Caucasiërs. Daarnaast hebben Surinaamse Hindoestanen ook hogere bloedwaarden van complementeiwit SC5b-9, het eindproduct van het complementsysteem. Dit zou erop kunnen wijzen dat het complementsysteem bij Surinaamse Hindoestanen actiever is dan bij Caucasiërs. Echter, de hoogte van zowel C3 als SC5b-9 waren niet voorspellend voor het optreden van hart-en vaatcomplicaties. Bovendien waren C3 en SC5b-9 waarden niet aan elkaar gecorreleerd. Een hoger C3 lijkt dan ook niet noodzakelijkerwijs te leiden tot toegenomen complementactivatie. C3 waarden zijn wel gecorreleerd met maten voor de vetmassa (tailleomtrek, heupomtrek, overgewicht). Inderdaad is aangetoond dat vetcellen C3 kunnen produceren. Dit C3 dient als voorloper voor Acylatie Stimulerend Proteïne (ASP). ASP heeft als functie om vetzuren – die na de maaltijd in het bloed komen – op te nemen in vetcellen. Verhoogde C3 waarden bij Surinaamse Hindoestanen zijn dus wellicht een uiting van toegenomen vetmassa.

In **hoofdstuk 3** vinden we dat het genotype (erfelijk materiaal) dat zorgt voor lage MBL waarden in het bloed wél geassocieerd is met het optreden van hart-en vaat complicaties. Behalve bij het bestrijden van bacteriën is MBL ook betrokken bij het opruimen van vetdeeltjes die schadelijk zijn voor bloedvaten en tot atherosclerose (in de volksmond “aderverkalking” genoemd) leiden. Bij lage MBL waarden verloopt deze opruimreacties onvoldoende, en dit zou mogelijk de verklaring kunnen zijn waarom een laag MBL-genotype geassocieerd is met hart-en vaatziekten. Ook zou een laag MBL gehalte een verhoogde vatbaarheid kunnen betekenen voor infecties met Chlamydia die in verband zijn gebracht met het optreden van atherosclerose. Opvallend genoeg zijn MBL waarden zelf niet voorspellend voor hart-en vaatziekten. Een eenmalige meting van MBL (zoals in onze studie) is wellicht onvoldoende nauwkeurig om de totale hoeveelheid MBL waaraan het lichaam in de loop van jaren wordt blootgesteld te weerspiegelen.

In tegenstelling tot hart-en vaatziekten was complementeiwit SC5b-9 wél geassocieerd met het optreden van nierfunctie verslechtering. Ook hoge MBL waarden waren geassocieerd met nierfunctieverslechtering. Dit zou kunnen duiden op betrokkenheid van het complementsysteem bij nierfunctie verslechtering, hoewel het exacte mechanisme niet is opgehelderd. Wellicht speelt toegenomen bindweefselvorming (fibrose) in de nier een rol. Er is wat MBL betreft dus een paradoxale situatie: een erfelijke aanleg voor lage MBL waarden is geassocieerd met hart-en vaatziekten, terwijl hoge waarden geassocieerd zijn met progressieve nierschade.

Hoofdstuk 4 en 5 gaan verder in op de rol van het complementsysteem bij progressieve nierschade. Wanneer nieren beschadigd raken lekt er dikwijls eiwit in de urine (proteïnurie). Onder deze eiwitten bevinden zich ook complementeiwitten, en die kunnen van binnen uit de nier verder beschadigen. Proefdierstudies laten zien dat wanneer het complementsysteem geremd wordt er minder nierschade optreedt. Het was al langer bekend dat met name de alternatieve route van complement activatie (zie boven) hierbij betrokken is, en dat complementeiwit C3 kan binden aan niercellen. Hoe deze binding tot stand komt was echter niet bekend. In **hoofdstuk 4** laten wij zien dat een ander complementeiwit, properdine genaamd, specifiek bindt aan niercellen. Deze binding van properdine, wat hier dus de functie van “gangmaker-eiwit” vervult, is essentieel voor het optreden van complement activatie. In **hoofdstuk 5** tonen wij aan dat properdine inderdaad in de urine gevonden kan worden van patiënten (in dit geval geen Hindoestanen maar 70 willekeurige patiënten van de polikliniek nierziekten in het LUMC) die een duidelijk eiwitlek hebben. Properdine in de urine is vervolgens weer geassocieerd met SC5b-9 in de urine. Dit duidt erop dat properdine een belangrijke bijdrage levert bij de door het complement systeem toegebrachte nierschade. Wanneer het molecuul geïdentificeerd kan worden waaraan properdine bindt is het in de toekomst wellicht mogelijk om proteïnurie-gemedieerde nierschade (deels) te voorkomen.

Zoals boven reeds vermeld hebben Hindoestanen een aanleg voor het ontwikkelen van teveel buikvet (centrale adipositas). De verhouding tussen buikomtrek en taille-omtrek (Engels: waist-to-hip ratio (WHR)) is een maat voor centrale adipositas. In hoofdstuk 6 beschrijven wij dat de WHR bij Surinaams-Hindoestaanse type 2 diabetes de belangrijkste voorspeller is van hart-en vaatziekten. Personen met de hoogste WHR hadden een 5 x zo hoge kans op hart-en vaatziekten dan personen met de laagste WHR. Hoewel deze bevinding

nog niet bewijst dat vermindering van buikvet automatisch zal leiden tot minder hart- en vaatziekten, is het wel aannemelijk dat, specifiek in deze bevolkingsgroep, een gezondere leefstijl beschermend werkt voor hart- en vaatziekten.

In **hoofdstuk 7** beschrijven wij de resultaten van vaatfunctieonderzoek (IMT en PWV, zie verder) bij 54 Surinaams-Hindoestaanse type 2 diabeten. Tevens werden bloedwaarden gemeten van Connective Tissue Growth Factor (CTGF). Dit is een eiwit dat betrokken is bij bindweefselvorming (fibrose). Bij IMT meting (Intima-Media dikte) wordt met behulp van een echo-apparaat de binnenbekleding van de halsslagader gemeten, en de dikte hiervan is een maat voor atherosclerose (“vaatverkalking”). Bij een PWV meting (Pulse Wave Velocity) wordt de snelheid gemeten waarmee een drukgolf zich via de bloedvaten voortplant. Hoe stijver het bloedvat, hoe sneller de drukgolf zich voortplant (hoge PWV). Stijve bloedvaten leiden tot een grotere belasting voor het hart, en er komen steeds meer aanwijzingen dat stijve bloedvaten het risico op hart-en vaatziekten voorspellen. Wij vonden dat CTGF waarden gecorreleerd zijn aan zowel IMT (maat voor vaatverkalking), PWV (maat voor vaatstijfheid) als de mate van eiwit-lek in de urine (maat voor nierschade). Ook de tailleomtrek (als maat voor hoeveelheid buikvet) was geassocieerd met vaatstijfheid. Hoewel de vraag of en op welke manier CTGF bijdraagt aan vaat- en nierschade nog niet is opgehelderd, lijkt CTGF een veelbelovend aangrijpingspunt om vaat- en niercomplicaties bij diabetes tegen te gaan.

Vanuit dit proefschrift kunnen enkele verbanden worden gelegd naar de medische praktijk. Aangezien centrale obesitas een belangrijke voorspeller is voor hart-en vaatziekten in Surinaams-Hindoestaanse type 2 diabeten, lijkt gewichtsreductie een primair aangrijpingspunt bij het voorkómen van hart-en vaatziekte, hoewel de effectiviteit ervan natuurlijk nog moet worden bewezen. Fascinerend is de kennelijke overlap tussen het complementsysteem en de vetweefsel stofwisseling. Er zijn geen gegevens met betrekking tot ASP in Surinaamse Hindoestanen. Proefdierstudies tonen aan dat een tekort aan ASP leidt tot gewichtsreductie en toegenomen energieverbruik. ASP zou daarom een interessant aangrijpingspunt kunnen zijn in het voorkómen van de schadelijke effecten van centrale adipositas.

De studies uit dit proefschrift roepen natuurlijk ook nieuwe vragen op. De bijdrage van MBL aan hart-en vaatziekte en nierschade dient verder opgehelderd te worden. Met name is nog onduidelijk of MBL zelf echt schadelijk is of slechts een

epifenomeen (dwz een andere –onbekende- factor leidt zowel tot toegenomen nierschade als toegenomen MBL waarden)

Eiwitlekkage in de urine is een belangrijke voorspeller voor progressieve nierfunctieverlechtering. Het verbaasde ons echter dat de personen die een verslechtering van nierfunctie hadden helemaal niet zoveel eiwit in de urine lekten. Ook in de dagelijkse praktijk worden veel patiënten gezien met progressieve nierfunctieverlechtering maar slechts een gering eiwitlek. Hoewel de rol van het complementsysteem bij eiwit lekkage steeds duidelijker wordt is er hoegenaamd niets bekend over de rol van het complementsysteem wanneer er nauwelijks eiwit lek is.

Surinaamse Hindoestanen met type 2 diabetes hebben een bijna 40 keer zo hoge kans om door diabetes aan de dialyse te geraken. Echter, eenmaal aan de dialyse hebben zij een betere overleving dan Caucasische lotgenoten. De oorzaak hiervan is niet duidelijk. Er zijn blijkbaar - tot op heden onbekende- factoren die hun schadelijkheid verliezen of juist beschermend werken in dialysepatiënten. Opmerkelijk genoeg heeft ook MBL zo'n "dubbel gezicht": hoge MBL waarden zijn geassocieerd met achteruitgang van nierfunctie, maar bij dialysepatiënten zijn lage MBL waarden juist gekoppeld aan slechtere overleving. Complement activatie op het oppervlak van de kunstnier is een welbekend fenomeen, en het complementsysteem zou de overleving aan de dialyse kunnen beïnvloeden. Het zou daarom interessant zijn om de rol van het complementsysteem bij Surinaams Hindoestaanse dialysepatiënten te bestuderen.





## Curriculum Vitae

De schrijver van dit proefschrift werd geboren op 8 mei 1974 in Rijnsburg. Na het eindexamen VWO aan het dr. W.A Visser 't Hooft lyceum in Leiden werd in 1992 gestart met de studie Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Leiden. Na het behalen van het artsexamen in 1999 werkte hij als arts-assistent Interne Geneeskunde in het toenmalige Leyenburg (thans HAGA) Ziekenhuis in Den Haag. In 2001 werd hier met de opleiding tot internist gestart (opleiders dr. J.C.M. van der Vijver, dr. R.H. Kauffmann) en vanaf 2004 werd de opleiding voortgezet in het Leids Universitair Medisch Centrum (opleiders prof. A.E Meinders, prof. J.J. Romijn). In 2005 startte hij met de opleiding tot nefroloog (prof. A.J. Rabelink) en werd gestart met dit proefschrift onder leiding van prof. A.J. Rabelink, prof. M.R. Daha en dr. S.P. Berger. In 2006 en 2008 volgde respectievelijk registratie als internist en internist-nefroloog. Vanaf mei 2009 is hij werkzaam als internist-nefroloog in ziekenhuis Gelderse Vallei in Ede.

## Nawoord

In den beginne hield ik mijzelf voor geen promotietraject te ondernemen, aangezien ik mezelf primair als clinicus en niet als wetenschapper beschouw. Gelukkig kwam ik er op tijd achter dat het één het andere niet hoeft uit te sluiten en kan ik terugkijkend zeggen dat het goed was.

Het moest gaan over de relatie tussen het complement-systeem en diabetes-gerelateerde complicaties. Het HINDINEF-cohort leek hiervoor bij uitstek geschikt en interessant: dat waren type 2 diabeten met een hoog cardiovasculair risicoprofiel.

Hoewel Moh mij waarschijnlijk graag iets vaker in het lab had gezien, kwam ik er al snel achter dat labwerk zich moeilijk met klinische taken laat combineren. Ik ben daarom zeer dankbaar voor de hulp die velen mij hebben gegeven, zowel in het lab als daarbuiten. Met name dank ik Reinier van der Geest, Nicole Schlagwein en Danielle van Gijlswijk-Janssen voor hun laboratoriumwerk, Jos op 't Roodt, Martin Spaans, Sabrina Hendriksen, Sonja van Berkel en Annemieke Sloeserwij voor het verrichten van de vaatfunctie-metingen. Voorts de secretaresses van de afdeling nierziekten voor administratieve ondersteuning, Romana Nasroe voor het opsporen en uitnodigen van de studiepersonen, Wim Poldermans, Herman Lemkes en Hanno Pijl voor het verrichten en beoordelen van fundusfoto's (hoewel de data hiervan nog wachten op analyse). Ook dank aan Tri Nguyen, Amelie Dendooven en Roel Goldschmeding voor de prettige samenwerking op het CTGF-artikel. En uiteraard Marko Mallat, die altijd bereid was om statistisch significante hulp te verlenen.

Uiteraard ben ik veel dank verschuldigd aan alle Surinaamse Hindoestanen die belangeloos aan het onderzoek hebben meegewerkt. Zonder hen zou dit proefschrift überhaupt niet bestaan. En natuurlijk dank ik Prataap Chandie Shaw voor zijn noeste arbeid aan het HINDINEF cohort. Ik hoop dat ik met dit promotieonderzoek een steentje heb kunnen bijdragen aan de bestudering van een – zeker vanuit Surinaams Hindoestaans oogpunt – belangrijk probleem.

De meeste offers worden achter de schermen en in stilte gebracht. Dat geldt ook voor dit proefschrift. Lieve Silvia: ik ben je intens dankbaar dat je me de gelegenheid hebt gegeven om dit avontuur aan te gaan en -belangrijker- het tot een (goed ?) eind te brengen. Als geen ander weet jij me in balans te houden. Bij jou ben ik thuis!