

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/32551> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Krol, Charlotte Georgette

**Title:** Pitfalls in the diagnosis and management of skeletal complications of liver transplantation

**Issue Date:** 2015-03-19

# List of abbreviations

25(OH)D	25-hydroxy vitamin D
ALP	alkaline phosphatase
APC	adenomatous polyposis
AIH	auto-immun hepatitis
BALP	bone-alkaline phosphatase
BMD	bone mineral density
BMI	body mass index
BMP	bone morphogenic protein
BMU's	bone remodeling units
BTMs	bone turnover markers
CI	confidence interval
CV	coefficient of variation
CTX	C-terminal telopeptide, beta crosslaps
DAAM1	dishevelled associated activator of morphogenesis 1
DAG	dystroglycan
DBP	vitamin D binding protein
DKK1	Dickkopf-1
DVL	dishevelled
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry
ECLIA	Electro-Chemo-Luminescence Immunoassay
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FGF-23	fibroblast growth factor-23
FN	femoral neck
FZD	Frizzled
GEE	generalized estimation equations
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IGF-1	insulin-like growth factor-1
IGFBP	insulin-like growth factor binding protein
IL	interleukin
IOF	International Osteoporosis Foundation
IP <sub>3</sub>	inositol 1,4,5-trisphosphate, type 3
IRMA	immunoradiometric assay
JNK	Jun kinase
LPR-5	lipoprotein receptor-related protein-5

LS	lumbar spine
LT	liver transplantation
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum / Leiden University Medical Centre
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MMF	mycophenolate mofetil
NFATc1	nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin dependent 1
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NTX	N-terminal telopeptide
OLT	orthotopic liver transplantation
OPG	osteoprogenin
OPN	osteopontin
OR	odds ratio
P1NP	procollagen type 1 N-terminal propeptide
PBC	primary biliary cirrhosis
PDGF	platelet derived growth factor
PGE-2	prostaglandin E-2
PLC	phospholipase C
PPAR- $\gamma$	peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$
PSC	primary sclerosing cholangitis
PTH	parathyroid hormone
PTHrP	parathyroid hormone related peptide
RANK	receptor activator of nuclear factor kappa B
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B- ligand
RCT	randomized controlled trial
ROCK	RHO-associated kinase
ROR	receptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor
RUNX2	Runt-related transcription factor 2
SD	standard deviation
SFRP	secreted frizzled-related proteins
SHBG	sex hormone binding globulin
TCF/LEF	T cell factor/lymphoid enhancer factor
TGF-beta	transforming growth factor beta
TNF	tumor necrosis factor
TPO	thrombopoietin
Ub	polyubiquitination
VDR	vitamin D receptor
VF	vertebral fractures
WHO	World Health Organisation
WIF1	WNT inhibitory factor 1

# Dankwoord

Dit proefschrift vindt haar oorsprong in een uitstapje naar de faculteit Geesteswetenschappen, waar ik colleges van hoogleraren Piet Emmer en Leonard Blussé heb bijgewoond over de geschiedenis van de Nederlandse en Europese expansie overzee. De vrijstelling die mijn opgedane kennis over uitgewisselde ziekten tussen Europa en de Nieuwe Wereld opleverde, gaf mij de ruimte voor een extra wetenschapsstage in mijn derde studiejaar bij **Neveen Hamdy** op de afdeling Endocrinologie en Stofwisselingsziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Vanaf die tijd heeft Neveen mij als co-promotor begeleid en mij veel geleerd over alle aspecten van het opzetten en uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek. Daarnaast is zij als interniste met een schat aan kennis en wijze woorden voor mij een mentor geweest tijdens de roerige jaren van mijn co-schappen en opleiding tot internist.

Toen ik besloot om mijn proefschrift te schrijven over levertransplantatiepatiënten werd **Bart van Hoek** van de afdeling Maag-Darm-Leverziekten mijn promotor. Hij heeft een belangrijke bijdrage geleverd bij het opzetten van het onderzoek, het verkrijgen van de onderzoeksgegevens en bij het begeleiden van mijn promotietraject. **Olaf Dekkers** heeft mij geholpen bij de onderzoeksopzet, de structuur van de artikelen en de analyses, die dankzij hem van een kwaliteit zijn waar ik bijzonder trots op ben. **Herman Kroon** van de afdeling radiologie heeft een belangrijke bijdrage geleverd door de vele wervelkolomfoto's te beoordelen. Vanuit het verre Universitair Medisch Centrum Groningen heeft klinisch chemicus **Eveline van der Veer** met haar kennis over botmarkers bijgedragen door deze te bepalen uit de ingevroren monsters en mee te denken bij de interpretatie van de data.

Een aantal hoogleraren heeft vanaf de zijlijn veel betekend voor mijn promotietraject en zonder hun hulp was dit proefschrift niet tot stand gekomen: **Hans Romijn, Jan Smit, Jan Vandenbroucke, Jaap van Dissel, Alberto Pereira Arias en Ton Rabelink**. Zij hebben vanuit hun rol als opleiders en afdelingshoofden meegedacht, mij gemotiveerd en geïntroduceerd bij de sleutelfiguren voor mijn promotietraject. Hiervoor was vaak een kort gesprek op de gang van een stafcentrum of tijdens de lunch op de piste in Kaprun al genoeg om mij vooruit te helpen.

Promotieonderzoek combineren met de opleiding tot medisch specialist is niet mogelijk zonder een werkomgeving die dat ondersteunt. De stafleden van de afdeling Endocrinologie van het LUMC en mijn collega-fellows hebben mij in die periode bijgestaan met hun adviezen en geduld en door waar nodig mijn klinische taken waar

te nemen: **Hanno Pijl, Noortje van der Kleij, Nienke Biermasz, Natasha Appelman, Eelco de Koning, Nienke Niemeijer, Esther Donga, Marielle Schroijen** en **Mathilde Bruinsslot-Steenks**. De promovendi van de afdeling hebben mij geholpen met aanwijzingen over praktische zaken rondom het promoveren en met hun gezelschap tijdens congressen, cursussen en op de werkvloer in de kantoortuin: **Kim Claessen, Frank Malgo, Sjoerd Joustra** en **Cornelie Andela**. Logistieke ondersteuning heb ik gehad van het secretariaat van het stafcentrum Endocrinologie (met name **Marjolein Iken** en **Marianne Sjardin**) en van **Eveline de Lange**, aanvankelijk als secretaresse van Neveen en later als lid van het opleidingsteam interne geneeskunde.

Mijn vriendinnen hebben mij in mijn opleidings- en onderzoeksjaren gesteund met hun interesse en adviezen en met de afleiding die hun gezelschap mij bood. Met name wil ik **Karen Heemstra** en **Verzana Mokiem** bedanken voor hun inspanningen als paranimfen rondom de verdediging van mijn proefschrift. **Noortje Pannebakker** heeft mij vaak gemotiveerd om door te zetten en waardevol advies gegeven over allerlei aspecten rondom mijn promotietraject.

De steun vanuit mijn familie is altijd erg belangrijk geweest. Ik wil dan ook graag mijn oma **Gertrud Krol** en haar zus, mijn oud-tante **Anja Mockenhaupt**, bedanken voor hun niet-aflatende interesse in de voortgang van mijn promotie en hun aanmoediging.

Tot slot wil ik mijn ouders **Peter** en **Inge Krol** bedanken. De vrijheid die zij mij hebben gegeven om te worden wie ik wilde zijn, met als enige voorwaarde het beste uit mezelf te halen en geluk na te streven, heeft mogelijk gemaakt dat ik dit heb bereikt.

# List of publications

1. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM, Rabelink AJ, van Hoek B, Hamdy NA. Longitudinal changes in BMD and fracture risk in orthotopic liver transplant recipients not using bone-modifying treatment. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014; 29(8): 1763-1769
2. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM, Rabelink AJ, van Hoek B, Hamdy NA *No association between BMD and prevalent vertebral fractures in liver transplant recipients at time of screening before transplantation* *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99(10): 3677-3685
3. Krol CG, Meiland DC, Dekkers OM, Kroon HM, van der Veer E, Rabelink AJ, van Hoek B, Hamdy NA *Pitfalls in the interpretation of bone turnover markers in orthotopic liver transplantation* – in progress
4. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM, Rabelink AJ, van Hoek B, Hamdy NA *Bisphosphonates in the prevention of bone loss after orthotopic liver transplantation: a review of the literature and case series from the Leiden Liver Transplant Cohort Study* - in progress
5. Krol CG, van Hoek B, Hamdy NA *Skeletal complications before and after liver transplantation: a review of the literature* – in progress



# Curriculum Vitae

Charlotte Georgette Krol werd op 22 april 1983 in Rijswijk geboren. Na *cum laude* te zijn geslaagd voor haar gymnasium aan het Were Di college in Valkenswaard ging zij in 2001 geneeskunde studeren aan de Rijksuniversiteit Leiden. Vanaf haar derde studiejaar deed zij onderzoek naar botmetabolisme bij niertransplantatiepatiënten onder begeleiding van mw. dr. N.A.T. Hamdy op de afdeling Endocrinologie en Metabole ziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). In 2005 behaalde zij haar doctoraal examen met haar scriptie "*Bone and mineral metabolism in kidney transplant patients*".

Na het voltooien van haar co-assistentenschappen behaalde zij eind 2007 ook haar artsexamen. Aansluitend begon zij in 2008 aan haar opleiding tot internist in het Rijnland Ziekenhuis in Leiderdorp (opleider dr. M.J.F.M. Janssen) om in 2010 haar opleiding tot internist voort te zetten in het LUMC (opleiders prof. dr. J.A. Romijn, prof. dr. J.H. Bolk, prof. dr. J.W.A. Smit, prof. dr. J.T van Dissel en prof. dr. J.W. de Fijter). In 2012 begon zij aan haar aandachtsgebied op de afdeling Endocrinologie en Metabole ziekten van het LUMC (opleider prof. dr. A.M. Pereira Arias).

Naast de opleiding tot internist zette zij haar onderzoek voort, waarbij zij zich vanaf 2012 richtte op botmetabolisme bij levertransplantatiepatiënten. Dit promotieonderzoek heeft zij uitgevoerd onder begeleiding van mw. dr. N.A.T. Hamdy en prof. dr. B. van Hoek en in samenwerking met de afdelingen Maag-Darm-Leverziekten, Klinische Epidemiologie en Radiologie. Eind 2013 heeft zij haar opleiding tot internist-endocrinoloog afgerond waarna zij werd aangesteld als chef de clinique in het Catharina ziekenhuis in Eindhoven. In die periode heeft zij ook haar proefschrift voltooid. Sinds 1 januari 2015 is zij werkzaam als internist-endocrinoloog in het Amphia ziekenhuis in Breda.



