



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Urbanization in Indonesia and its impact on non-communicable diseases: a clinical, epidemiological, and immunological study

Kurniawan, F.

Citation

Kurniawan, F. (2023, October 19). *Urbanization in Indonesia and its impact on non-communicable diseases: a clinical, epidemiological, and immunological study*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3644030>

Version: 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/1887/3644030>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In veel lage-middeninkomenslanden, waaronder Indonesië, gaat sociaaleconomische ontwikkeling hand in hand met snelle verstedelijking. Verstedelijking, het proces van migratie van mensen van het platteland naar stedelijke gebieden, evenals het proces van transformatie van een plattelandsbevolking naar een stedelijke bevolking, leidt tot veranderingen in de sociale, ecologische en levensstijlaspecten van het menselijk leven. Dit veroorzaakt een epidemiologische transitie van ziekteprofielen, met enerzijds een dalende prevalentie van infectieziekten, maar anderzijds een stijgende prevalentie van niet-overdraagbare ziekten. Studies hebben gesuggereerd dat verstedelijking mogelijk ook de uitkomst van ziekten kan beïnvloeden. In dit proefschrift beschrijven we de impact van verstedelijking in Indonesië op niet-overdraagbare ziekten, in het bijzonder stofwisselingsziekten en allergieën.

Hoofdstuk 1

In dit hoofdstuk hebben we de mogelijke sociale, ecologische en levensstijlveranderingen beschreven die samenhangen met verstedelijking, zoals voedselinname, fysieke activiteit en sedentair gedrag, blootstelling aan micro-organismen en parasieten, biodiversiteit, landbouw, vervuiling en sociale stress. Deze veranderingen kunnen het menselijke microbioom, epigenoom en immuunsysteem beïnvloeden en zijn dus mogelijk van invloed op de prevalentie en uitkomst van de ziekten. De toenemende prevalentie van niet-overdraagbare aandoeningen en mogelijk slechtere gezondheidssuitkomsten in verband met verstedelijking resulteren in een aanzienlijke belasting van het gezondheidssysteem. Daarom is er meer onderzoek nodig. Vanwege de multidimensionaliteit van verstedelijking zijn studies waarin veel aspecten van wetenschappelijk onderzoek zijn opgenomen belangrijk om het effect van verstedelijking op niet-overdraagbare ziekten te evalueren. In dit proefschrift hebben we verschillende benaderingen gebruikt om de invloed van verstedelijking op metabole en allergische ziekten aan te pakken. We voerden interventiestudies en een prospectieve cohortstudie uit en gebruikten een grote dataset van de Indonesische nationale gezondheidsenquête, maar namen ook een diepgaande immunologische studie op om de impact van verstedelijking op specifieke gezondheidssuitkomsten te evalueren.

Hoofdstuk 2

Dit hoofdstuk beschrijft het effect van geohelminthen, een gemeenschappelijk kenmerk van plattelandsgebieden, op de serumspiegels van vrij IGF-1, een metabool hormoon, essentieel voor menselijke anabole functies. Serummonsters werden geanalyseerd van een cluster-gerandomiseerde, dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie naar behandeling met albendazol in een gebied dat endemisch is voor geohelminthen. We zagen lagere niveaus van serumvrij IGF-1 bij met wormen geïnficeerde proefpersonen, wat gedeeltelijk werd gemedieerd door de lagere BMI en nuchtere insulinespiegel. Interessant is dat met een toenemend aantal verschillende worminfecties, dat vaak ook geassocieerd met een hogere last van deze parasitaire infecties, een verdere verlaging van vrije IGF-1-niveaus werd gezien. Bovendien waren de waardes van dit metabolische hormoon verhoogd na vier rondes van driemaandelijke behandeling met albendazol (400 mg) gedurende drie opeenvolgende dagen, echter niet alléén bij met wormen geïnficeerde proefpersonen. De veranderingen in metabole markers geassocieerd met geohelminthen en albendazol behandeling rechtvaardigen verder onderzoek naar de langetermijnimpact van ontwormen op de metabolische gezondheid van plattelandsbevolking die in gebieden leeft die endemisch zijn voor geohelminthen.

Hoofdstuk 3

In dit hoofdstuk hebben we de bijdrage van de leefomgeving aan het metabool profiel onderzocht. We vergeleken de metabole gezondheid en metabole reacties van mensen die op het platteland wonen en hun tegenhangers, individuen met een vergelijkbare genetische achtergrond die naar een stedelijk gebied waren gemigreerd. We vonden hogere adipositas-indexen (BMI en middelomtrek), insulineresistentie (IR) en leptinewaarden bij inwoners van stedelijke gebieden in vergelijking met plattelandsgebieden. De tijd doorgebracht in het stedelijk gebied was positief gecorreleerd met een hogere vetweefselmassa, wat wijst op een hogere mate van acculturatie van de stedelijke levensstijl, wat kan leiden tot een positieve energiebalans, en dus toenemende adipositas in de loop van de tijd. Bovendien veroorzaakte een acute interventie met een 5-daags vetrijk dieet een vergelijkbare toename van IR in beide groepen die in stedelijke en landelijke gebieden woonden,



evenals bij proefpersonen op het platteland met en zonder worminfectie. Deze resultaten tonen aan dat het leven op het platteland of het hebben van een huidige worminfectie niet beschermend was tegen de inductie van IR na een kort interventie met een vetrijkdiet.

Hoofdstuk 4

Hier onderzochten we de metabolische profielen van Indonesische jongvolwassenen die hun universitaire studie in een stedelijk gebied begonnen. Metabole parameters werden vergeleken tussen studenten afkomstig uit een plattelandsgebied die recent naar de stad waren gemigreerd, en hun tegenhangers afkomstig uit stedelijke gebieden. We zagen over het algemeen betere metabole profielen, weerspiegeld in een lagere BMI, IR en leptine/adiponectine (L/A)-ratio bij degenen die afkomstig waren van het platteland in vergelijking met degenen uit stedelijke gebieden. Bovendien ervoeren de proefpersonen op het platteland na 1 jaar in een stedelijk gebied te hebben gewoond bijna een verdubbelde toename van de BMI en een driemaal hogere toename van de L/A-ratio, in vergelijking met proefpersonen die hun hele leven in een stedelijk gebied woonden. Opnieuw ontdekten we dat het eerder wonen op het platteland individuen niet beschermt tegen de negatieve veranderingen in metabole profielen bij migratie naar een stedelijk gebied en het overnemen van een stedelijke levensstijl.

Hoofdstuk 5

Met behulp van grootschalige, nationaal representatieve gegevens van de Indonesische gezondheidsenquête 2018, rapporteerden we de verschillen in levensstijl en klinische factoren en hun relatie tot diabetes in populaties uit steden en het platteland van Indonesië. Hier hebben we bevestigd dat de Indonesische plattelandsbevolking een gezondere levensstijl en metabole profielen hebben in vergelijking met hun stedelijke tegenhangers. Desalniettemin was de prevalentie van diabetes vergelijkbaar tussen de twee populaties. Opvallend was dat de meerderheid van de mensen met diabetes ongediagnosticeerd en onbehandeld was, vooral in de plattelandsgebieden. Bovendien waren er, ondanks de betere metabole profielen in de plattelandsbevolking, geen verschillen in de associaties van levensstijl en klinische

factoren met de prevalentie van diabetes tussen stedelijke en plattelandsbevolking. Deze bevindingen geven aan dat het leven in een landelijke omgeving de Indonesische bevolking niet beschermt tegen stofwisselingsziekten, zoals diabetes.

Hoofdstuk 6

Verstedelijking kan mogelijk de prevalentie en uitkomst van ziekten beïnvloeden. In dit hoofdstuk hebben we beschreven hoe het immuunsysteem zou kunnen bijdragen aan de verschillen in klinische manifestatie van allergische rhinitis (AR) tussen de stedelijke en plattelandsbevolking in Indonesië. We hebben waargenomen dat stedelijke Indonesische jongvolwassenen met AR sterkere inflammatoire immunoresponsen in het neusslijmvlies hebben in vergelijking met hun tegenhangers op het platteland, zoals blijkt uit de opregulatie van basofielen, mestcellen, CD4 Th2 en pathogene Th2A-cellen. Deze immuuncellen lieten een positieve correlatie zien met een verstoring van de dagelijkse activiteiten als gevolg van AR bij alleen proefpersonen uit stedelijke maar niet uit plattelandsgebieden. Bovendien vertoonden systemische immuunprofielen bij AR-proefpersonen uit plattelandsgebieden een neiging tot meer regulerende toestand met de opwaartse regulatie van CD163+ dendritische cellen, regulerende T-cellen en niet-klassieke monocytten waarvan bekend is dat ze ontstekingsremmende en tolerogene eigenschappen hebben, en die de expressie van ernstig beperkende symptomen kunnen dempen. Deze bevindingen zouden kunnen verklaren waarom minder ernstige AR-manifestaties worden waargenomen bij populaties die in plattelandsgebieden wonen, hoewel verdere bevestiging door functionele studies nodig is.

Hoofdstuk 7

In dit hoofdstuk zijn de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samengevat en besproken. Door meerdere aspecten van verschillende wetenschappelijke gebieden in onze studies op te nemen, hebben we een beter begrip gekregen van de invloed van verstedelijking op niet-overdraagbare ziekten, met name stofwisselingsziekten en allergische rhinitis, bij de Indonesische bevolking. Ten eerste hebben we bevestigd dat worminfecties en behandeling met anthelmintica de metabole gezondheid kunnen beïnvloeden door hun effect op metabolische hormonen, hoewel implicaties



op de lange termijn verder onderzoek rechtvaardigen. Ten tweede toonden onze studies aan dat de Indonesische plattelandsbevolking over het algemeen gunstigere metabole profielen heeft in vergelijking met hun stedelijke tegenhangers, zoals blijkt uit de lagere adipositas-indices, het aandeel overgewicht/obesitas, het aandeel dyslipidemie, de IR en de L/A-ratio. Ten derde beschermt het leven op het platteland individuen niet tegen de negatieve gevolgen van verstedelijking en het aannemen van een stedelijke levensstijl op de metabole gezondheid, zelfs als dit kan resulteren in meer ongunstige veranderingen. Tot slot, in tegenstelling tot de bevinding met betrekking tot de metabole gezondheid, zou het leven op het platteland geassocieerd kunnen worden met minder ernstige klinische manifestaties van allergische aandoeningen, zoals geobserveerd in de systemische en nasale mucosale immuunprofielen. Al met al zou verstedelijking grote gevolgen kunnen hebben voor de gezondheid van mensen, hoewel er meer onderzoek nodig is om de pathogenese beter te begrijpen. Dit proefschrift kan een waardevolle basis vormen voor verder onderzoek. Bovendien moeten gezondheidszorg- en gezondheidsgerelateerde beleidsmaatregelen rekening houden met onze gerapporteerde gevolgen van verstedelijking op de menselijke gezondheid om de algehele gezondheid van de Indonesische bevolking te verbeteren.