Universiteit
Leiden
The Netherlands

The glycocalyx: a diagnostic and therapeutic target in cardiometabolic diseases

Velden, A.I.M. van der

Citation
Velden, A. I. M. van der. (2024, September 3). *The glycocalyx: a diagnostic and therapeutic target in cardiometabolic diseases*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4039604

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/1887/4039604

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

CHAPTER 8

Nederlandse samenvatting
List of publications
Curriculum Vitae
Dankwoord

Nederlandse samenvatting

Patiënten met diabetes hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van complicaties in de bloedvaten. Dit kan zowel in de grote- (macrovasculaire) als in de kleine (microvasculaire) bloedvaten zijn. De haarvaten, de kleinste bloedvaten van het lichaam, zijn onderdeel van het microvasculaire stelsel, waar de uitwisseling van voedingstoffen en zuurstof met het omliggende weefsel plaatsvindt. Aan de binnenkant van alle bloedvaten liggen de endotheelcellen, een cellaag die wordt bedekt door een belangrijke suikerlaag, de glycocalyx, welke onder andere bescherming biedt tussen het stromende bloed en het bloedvat. Door jaren van onderzoek is de belangrijke rol van de endotheliale glycocalyx in de gezondheid van de bloedvaten duidelijk geworden. Bij patiënten met diabetes wordt de microcirculatie beschadigd door een verstoord intern milieu als gevolg van hoge bloed glucosewaarden, circulerende inflammatoire cytokinen en oxidatieve stress. Aanhoudende blootstelling aan dit diabetische milieu activeert de endotheelcellen, waarbij er een verhoogde interactie is met circulerende witte bloedcellen en bloedplaatjes. Onder invloed van monocyt chemoatractant-1 (MCP-1) worden monocyten aangetrokken en door heparanase-1 (HPSE-1) wordt heparaan sulfaat in de glycocalyx afgebroken, wat leidt tot structurele veranderingen in de endotheliale glycocalyx. Deze veranderingen in de endotheliale glycocalyx worden gezien als de eerste kenmerken van microvasculaire dysfunctie. Het detecteren van deze vroege veranderingen in de microcirculatie kan worden gebruikt om het risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire complicaties in te schatten, of om het effect van therapeutische interventies te monitoren. Veranderingen in de microcirculatie en endotheliale glycocalyx kunnen worden gedetecteerd met een camera, die door middel van de “sidestream darkfield imaging” (SDF-beeldvorming) techniek rode bloedcellen (RBCs) kan visualiseren. Deze camera kan de sublinguale microcirculatie, een bloedvat netwerk onder de tong, in beeld brengen waarbij er wordt gekeken naar het aantal vaten waardoor RBCs bewegen. Door een nieuwe software kan de snelheid van RBCs bepaald worden, terwijl berekeningen van de zijwaartse beweging van deze RBCs een indicatie geeft van de endotheliale glycocalyx gezondheid, uitgedrukt in “perfused boundary region” (PBR), een omgekeerde maat voor glycocalyx dikte en toegankelijkheid. Een hoge PBR reflecteert hierbij een ongezonde glycocalyx en daarmee mogelijke functionele veranderingen van het bloedvat.

Mensen van Surinaams-Hindoestaanse afkomst hebben meer kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2. We zien dat diabetes patiënten van Surinaams-Hindoestaanse afkomst erg vatbaar zijn voor het ontwikkelen van vasculaire complicaties. Het is belangrijk om de oorzaak van deze verhoogde vatbaarheid te achterhalen, zodat er interventies ontwikkelt kunnen worden die de snelle progressie van vasculair complicaties in deze groep tegen kunnen gaan.

Dit proefschrift onderzoekt een aantal verschillende aspecten: (1) kan de detectie van glycocalyx veranderingen worden gebruikt als een diagnostische marker, (2) wat is de rol van HPSE-1 en MCP-1 als biomarker (indicator) in patiënten met type 2 diabetes mellitus (T2DM) en (3) kunnen dieetinterventies leiden tot een meetbaar herstel van de glycocalyx bij patiënten met T2DM.

In **hoofdstuk 2** onderzoeken we of individuen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekte, gedefinieerd door de Framingham risico score, gekenmerkt worden door veranderingen in de sublinguale microcirculatie. In de nieuwe software is het nu mogelijk om de snelheid van RBCs in de microcirculatie te meten en deze bloedvaatjes te analyseren op basis van diameterklasse (elke 1 µm, van 4- tot 25 µm). Met deze metingen is het mogelijk om de PBR voor de RBC snelheid te corrigeren, wat de variabiliteit in de geschatte PBR minimaliseert. Echter, we vonden nog steeds grote variabiliteit en overlap tussen de Framingham risico groepen. Hoewel de hoge variabiliteit binnen en tussen de risicogroepen te wijten kan zijn aan individuele variabiliteit in de PBR, of aan een compensatoire verhoogde synthese van de glycocalyx, zien we nu wel duidelijk dat ten opzichte van de laagste risico groep, de kleinste doorbloede haarvaten verloren gaan bij individuen met een hoog risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire complicaties. Dit ging gepaard met een toename van de RBC snelheid, wat wijst op een verminderde rekrutering van haarvaten, en mogelijk verlies van de haarvaten in de individuen in de hoog risico groep. Met dit onderzoek tonen we aan dat het detecteren van vroege microvasculaire veranderingen met behulp van SDF-beeldvorming een nuttig hulpmiddel kan zijn om individuen te monitoren voor het ontwikkelen van cardiovasculaire complicaties.

Patiënten met diabetische nefropathie hebben een verhoogde activiteit van MCP-1 en HPSE-1 in plasma en in de urine. MCP-1 zorgt voor een instroom van monocyten in de nierfilters (glomeruli), waardoor een ontstekingsreactie optreedt. HPSE-1 breekt de heparaan sulfaten in de glycocalyx binnen deze glomeruli af, waardoor de glomerulaire filtratie barrière wordt verstoord, wat kan leiden tot eiwit lekkage in de urine. We onderzochten of de MCP-1 en HPSE-1 gehaltes in de urine de mate van ontsteking en schade in de glomeruli bij patiënten met diabetische nefropathie kan voorspellen. Omdat er opvallende etnische verschillen zijn in de ontwikkeling en progressie van diabetische nefropathie, hebben we in **hoofdstuk 3** de urine gehaltes van MCP-1 en HPSE-1 gemeten in een cohort van de HELIUS studie met individuen van verschillende etnische achtergronden met T2DM. Van de 6 verschillende etnische groepen (Nederlands, Surinaams Hindoestaans, Surinaams Afrikaans, Ghanees, Marokkaans en Turks) hadden Marokkaanse en Surinaams Hindoestaanse individuen een hogere MCP-1 activiteit in de urine in vergelijking met de Nederlanders, onafhankelijk van confounding factoren (variabelen die zowel de afhankelijke variabele als de onafhankelijke variabele beïnvloeden). Bovendien was de MCP-1 activiteit geassocieerd met de gevonden albumine-creatinine levels (maat voor eiwitlekkage in de

urine) in alle etnische groepen behalve de Nederlanders, wat de link tussen inflammatie en het ontstaan van eiwitlekkage in de diabetische nier bevestigd. Deze associatie was het sterkst in individuen van Surinaams Hindoestaanse- en Afrikaanse afkomst. Daarentegen werd in alle deelnemers lage HPSE-1 activiteit in de urine gevonden. In vergelijking met Nederlanders hadden Afrikaanse Surinamers en Ghanezen een beduidend lagere HPSE-1 activiteit in de urine. Alleen bij de Nederlanders correleerde HPSE-1 activiteit met de mate van eiwitlekkage.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we of twee dieet interventies de endotheliale glycocalyx konden versterken of herstellen bij patiënten van Surinaams-Hindoestaanse afkomst met T2DM. De eerste interventie was een supplement met componenten van de glycocalyx (glycocalyx mimetica), met onder andere een zeewier extract (fucoidan) met een vergelijkbare structuur als heparaan sulfaat, en hyaluronzuur. De tweede interventie was een dieet van 5 dagen waarbij het effect van periodiek vasten wordt nagebootst (fasting mimicking diet; FMD), om de cellulaire weerbaarheid te verhogen. Aan het begin van de studie zagen we dat de Surinaams-Hindoestaanse patiënten minder functionele capillairen hadden in vergelijking met het cohort van hoofdstuk 2, wat wijst op een slechte microvasculaire gezondheid van de Surinaams-Hindoestaanse patiënten. Na 3 maanden dagelijks gebruik van het supplement verbeterde de snelheid onafhankelijke PBR (dynamische PBR) en de microvasculaire gezondheidsscore. Er werden geen veranderingen waargenomen in klinische parameters zoals bloeddruk, albumine-creatinine ratio, of MCP-1 en HPSE-1 activiteit in plasma en urine.

Na 3 maanden een maandelijks dieet van 5 dagen te volgen, verbeterde de body mass index (BMI) en Hba1c waarde significant in vergelijking met het begin van de studie. Echter, de microvasculaire parameters verslechterde na deze dieet interventie, waarbij een toename van de dynamische PBR en een afname van de microvasculaire gezondheidsscore werd gezien. We zagen geen verschil in bloedruk, MCP-1 of HPSE-1 activiteit na het dieet. In één patiënt werd een tijdelijke achteruitgang van de nierfunctie waargenomen op dag 5 van het dieet, dit herstelde na intraveneuze vocht toediening.

Parallel aan deze klinische interventie studies hebben we beide dieet interventies ook onderzocht in een experimenteel muis model, met speciale nadruk op mogelijke effecten in de diabetische nier, in **hoofdstuk 5 en 6**. Na 10 weken van glycocalyx mimetica suppletie aan het voer (**hoofdstuk 5**) werd de bedekking van heparaan sulfaat en hyaluronzuur in het glomerulaire endotheel oppervlak behouden en werd het verlies van de haarvaten voorkomen in vergelijking met controle muizen met diabetes. Deze effecten gingen gepaard met een vermindering van CD11b-positieve macrofagen en dendritische cellen. Zowel in controle muizen met diabetes als in de muizen met diabetes die het supplement

kregen, verminderde de albumine-creatinine ratio's en HPSE-1 activiteit na 10 weken, zonder verschil tussen de twee groepen.

In **hoofdstuk 6** tonen we aan dat de muizen overgingen op vetverbranding tijdens het FMD, wat gepaard ging met lagere glucosewaardes en verlies van voornamelijk spiermassa en water, maar niet het vetgehalte. Na 5 dieet-cycli werd de afbraak van de glomerulaire glycocalyx en het verlies van haarvaten gedeeltelijk voorkomen. Echter, metabole analyse onthulde verhoogde oxidatieve stress en verminderde aanwezigheid van hyaluronzuur precursors, wat wijst op negatieve metabole effecten na het dieet.

In tegenstelling tot eerdere studies met dit muismodel, hebben we in deze studie de glucose waardes op een bepaald niveau gehouden (15-20 mmol/L) gedurende de studie om te voorkomen dat de muizen zelf al over gingen op vetverbranding. Dit resulteerde in een veel mildere diabetische nefropathie model met weinig schade in de glomeruli. Ook kan het houden van de glucosewaardes op een bepaald niveau hebben geleid tot een spontane verminderding van de eiwitlekkage, door verminderde glucosetoxiciteit in de nier.

De endotheliale glycocalyx als diagnostische marker voor microvasculaire gezondheid

In dit proefschrift tonen we aan dat veranderingen in de sublinguale endotheliale glycocalyx kan worden gedetecteerd vóór het optreden van klinische tekenen van hart- en vaatziekten. In de afgelopen jaren zijn veranderingen in de sublinguale microcirculatie bestudeerd bij specifieke patiëntengroepen en gecorreleerd aan ernst van de ziekte. Bij patiënten met sepsis zijn microvasculaire veranderingen snel zichtbaar en hebben een sterke correlatie met de ernst van de sepsis. Bij patiënten met diabetes worden microvasculaire veranderingen geassocieerd met een verhoogde calciumafzetting in de kransslagaders en de mate van eiwit verlies in de urine. Wij hebben aangetoond dat verschillende microvasculaire veranderingen, zoals het verlies van de kleinste sublinguale haarvaten, kunnen worden gedetecteerd in een preklinisch cohort van individuen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Een lagere dichtheid van de capillairen kan komen door structureel anatomisch verlies van de capillairen of door vasoconstrictie, wat leidt tot verminderde perfusie van de capillairen. Een lagere dichtheid van de capillairen wordt gezien als een teken van microvasculaire dysfunctie en is gerelateerd aan het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Het is interessant om te onderzoeken of de microvasculaire veranderingen die wij hebben gevonden gebruikt kunnen worden bij de risico-inschatting voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Eén studie met een follow-up van 6 jaar in een cohort zonder vastgestelde hart- en vaatziekten was de eerste studie die aantoonde dat de PBR geassocieerd was met het risico op toekomstige cardiovasculaire gebeurtenissen, zelfs na correctie voor atherosclerotische risicofactoren. In de toekomst zijn meer studies nodig om deze bevindingen te bevestigen.

In de onze studie is een verbeterde software gebruikt die ook de longitudinale RBC snelheid (VRBC) kan meten. Dit resulteerde in nieuwe microvasculaire parameters zoals de dynamische PBR, VRBC in haarvaten en in aanvoerende vaten (> 10µm), perfusiedichtheid- en bloedvolume van haarvaten. De huidige berekening van de dynamische PBR maakt gebruik van de helling tussen VRBC en de statische PBR gebaseerd op de waardes van de groep. Een toekomstige software aanpassing is momenteel in ontwikkeling die de dynamische PBR per individu kan berekenen. Dit zal resulteren in een individuele schatting van de microvasculaire gezondheid.

Voor het gebruik van de microvasculaire parameters in de klinische praktijk is het belangrijk dat er specifieke afkappunten worden vastgesteld om de interpretatie van de parameters toegankelijker te maken.

Concluderend is er een rol weggelegd voor de endotheliale glycocalyx als diagnostische marker voor de microvasculaire gezondheid. Mogelijk kan het uiteindelijk een rol krijgen in de cardiovasculaire risicobeheersing (CVRM) in de huidige praktijk, waarbij individuen met een risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten kunnen worden geïdentificeerd en gemonitord door middel van een SDF-meting.

MCP-1 and HPSE-1 in diabetes mellitus type 2

Verschillende studies hebben aangetoond dat MCP-1 en HPSE-1 activiteit kan worden aangetoond in nierweefsel en urine van patiënten met T2DM, waarbij de activiteit correleert met de mate van eiwit verlies in de urine en de nierfunctie. De ROADMAP-studie toonde zelfs aan dat serum- en urine MCP-1 gehaltes sterke onafhankelijke voorspellers waren voor de ontwikkeling van eiwitlekkage, wat suggereert dat aanwezigheid van MCP-1 een vroege indicator kan zijn van diabetische nefropathie. In de HELIUS-studie in hoofdstuk 3 bevestigden we deze associatie met MCP-1 in de urine en de mate van eiwitlekkage bij individuen met T2DM van verschillende etnische afkomst. Deze bevindingen tonen aan dat MCP-1 activiteit ook kan worden gebruikt als een marker voor diabetische nefropathie in deze etnische groepen en suggereert dat deze patiënten baat kunnen hebben bij therapeutische interventies gericht op het remmen van MCP-1 productie, zoals Emapticap, een MCP-1 remmer.

In al onze klinische studies werd een lage HPSE-1 activiteit gevonden, dit is in tegenstelling tot eerdere studies gepubliceerd met T2DM patiënten waar hogere plasma en urine waardes werden gevonden. Verhoogde glomerulaire en tubulaire HPSE-1 expressie werden gevonden bij T2DM patiënten, maar deze histologische bevindingen waren niet gecorreleerd met de HPSE-1 activiteit in de urine. Hoeveel van de HPSE-1 activiteit in de urine de lokale HPSE-1 expressie in de nier weerspiegeld, moet nog worden vastgesteld. In onze studies gebruiken wij de TAKARA HPSE-1 kit, een indirecte ELISA die activiteit meet door

de hoeveelheid geknipte heparaan sulfaat fragmenten te detecteren. Een mogelijk nadeel van deze methode is dat HPSE-1 al gebonden zou kunnen zijn aan heparaan sulfaten aanwezig in de urine en afkomstig van de tubulaire cellen, gezien elke cel in het urinestelsel heparaan sulfaat tot expressie brengt. In aanwezigheid van hoge heparaan sulfaat concentraties in urinemonsters kan de huidige test een onderschatting geven van de hoeveelheid actief HPSE-1. In toekomstig onderzoek zal het nodig zijn om een test te ontwikkelen die onderscheid maakt tussen actief HPSE-1 en het inactieve pro-HPSE-1 zodat een betere indicatie verkregen kan worden van het totaal aan HPSE-1 dat vrijkomt. Een mogelijkheid om dit te doen is door het gebruik van activiteitsgebonden probes (ABP's).

ABP's kunnen binden aan de actieve bindingsplaats van een molecuul, waardoor detectie, visualisatie en zelfs inactivering van het molecuul mogelijk is. Er is een β-glucuronidase-specifieke ABP ontwikkeld die het meten van HPSE-1 in biologische monsters mogelijk maakt. Deze ABP heeft het vermogen om actieve HPSE-1 maar ook het inactieve pro-HPSE-1 te labelen. Het labelen en meten van zowel actief als niet-actief HPSE-1 is belangrijk omdat het een beter inzicht geeft in de daadwerkelijke HPSE-1 activiteit in urine of weefsel. Gezien de huidige methode die wordt gebruikt om HPSE-1 te detecteren niet adequaat is, is HPSE-1 activiteit nog niet geschikt als biomarker.

Dieet interventies om de endotheliale glycocalyx te herstellen

De afgelopen jaren zijn er verschillende therapeutische interventies ontwikkeld gericht op het herstellen van de glycocalyx. De meeste interventies zijn gericht op het remmen van HPSE-1 activiteit, maar zijn nog niet goedgekeurd voor klinische trials. Alleen sulodexide, een heparaan sulfaat mimeticum, is bestudeerd in klinisch onderzoek maar faalde om eiwitverlies in de urine te verminderen in T2DM patiënten.

We hebben onderzocht of dieetinterventies in staat waren de endotheliale glycocalyx te herstellen of de afbraak van de glycocalyx te verminderen in een klinische studie met Surinaams-Hindoestaanse T2DM patiënten en in een experimenteel diabetes muismodel. Het voedingssupplement bevat glycocalyx componenten zoals hyaluronzuur en fucoidan uit zeewier, wat een heparaan sulfaat mimeticum is. In de muizen studie hebben we aangetoond dat het supplement de afbraak van de glomerulaire hyaluronzuur en heparaan sulfaat in de glycocalyx tegen hield en dat de capillaire dichtheid werd behouden. In de klinische studie verbeterde de PBR, een indirecte marker van de endotheliale glycocalyx, na dagelijks gebruik van het supplement. Deze resultaten suggereren dat het supplement in staat is om de endotheliale glycocalyx gedeeltelijk te herstellen of verdere schade aan de glycocalyx die wordt veroorzaakt door de diabetische omgeving te voorkomen. Eerder hebben we laten zien dat fucoidan *in vitro* de endotheliale glycocalyx en de permeabiliteitsbarrière kon herstellen in pulmonale microvasculaire endotheelcellen. De *in vitro* studie in **hoofdstuk 4** toonde aan dat fucoidan HPSE-1 activiteit in glomerulaire

endotheelcellen dosisafhankelijk kon remmen. Ondanks deze bevindingen werden in zowel de muizenstudie als de klinische studie geen significante verbeteringen in HPSE-1 of albumine-creatinine waardes gevonden.

Bij twee patiënten in de klinische studie daalde de albumine-creatinine ratio van macro-albuminurie bij het begin van de studie naar normo-albuminurie na 3 maanden dagelijkse inname van het supplement. Grotere studies met meer patiënten zijn nodig om deze bevindingen te bevestigen en om te onderzoeken of fucoidan de glomerulaire barrièrefunctie kan herstellen en eiwitlekkage kan verminderen bij mensen met diabetes. Ook zijn er langetermijnstudies nodig om te onderzoeken of het supplement in staat is de progressie van hart- en vaatziekten te vertragen door het beschermen van de endotheliale glycocalyx. Een voordeel van het supplement is dat het bestaat uit natuurlijke ingrediënten en geen ernstige bijwerkingen heeft in de klinische setting, in tegenstelling tot andere medicamenteuze interventies.

Dieetinterventies zijn de afgelopen jaren steeds populairder geworden vanwege positieve effecten op het verouderingsproces en cardiometabole risicofactoren. In dit proefschrift deden we onderzoek naar een dieet van 5 dagen, ook wel periodiek vasten genoemd. Dit dieet liet in een gezonde populatie positieve effecten zien op cardiovasculaire risico factoren. Naast deze effecten wordt gedacht dat periodiek vasten ook positieve effecten heeft op de cellulaire afweer, waarbij ontstekingsreacties worden geremd en beschadigde delen in de cel worden opgeruimd. In de klinische studie toonden we aan dat 3 cycli van het dieet gunstige effecten had op BMI en Hba1c waardes. In tegenstelling tot de eerder gepubliceerde studie in gezonde personen, zagen wij echter geen effect op systolische bloeddruk en inflammatie markers zoals hs-CRP, MCP-1 en HPSE-1 activiteit. In één patiënt verslechterde de nierfunctie op dag 5 van het dieet, dit werd per toeval gemeten bij een poliklinische controle van de patiënt. De nierfunctie herstelde na intraveneuze vochttoediening, wat wijst op uitdroging als de oorzaak voor de achteruitgang van de nierfunctie. In onze muizenstudie zagen we ook dat het gewichtsverlies tijdens het dieet voornamelijk bestond uit het verlies van water en spieren. Het verlies van water tijdens vasten is een bekend effect als gevolg van glycogeen omzetting in de lever en spieren, wat voornamelijk gebonden is aan water. Meer dan de helft van het gewichtsverlies dat kan optreden na periodes van vasten is het gevolg van het verlies van dit overtollige water wat vrijkomt bij de afbraak van glycogeen. Ook zagen we geen positieve effecten op de microcirculatie, aangezien de PBR en microvasculaire gezondheidsscore verslechterde na 3 cycli van het dieet. In het muismodel waren er aanwijzingen bij metabole analyse dat er een verhoogde oxidatieve stress was in de nier. Ook werden er minder hoge concentraties van UDP-GlcA gevonden, een substraat van hyaluronzuur. Verminderde concentraties van UDP-GlcA kunnen er voor zorgen dat er geen optimale synthese is van hyaluronzuur, wat de opbouw en integriteit van de endotheliale glycocalyx kan verstoren.

Een voordeel van dit dieet is dat het makkelijker is vol te houden in vergelijking tot continue diëten, terwijl er toch positieve effecten worden gezien op glucose levels en gewichtsverlies. We hebben echter waargenomen dat deze effecten verdwenen wanneer het dieetregime werd stopgezet. Dit is een veelvoorkomend fenomeen bij dieet interventie studies waarbij personen intensief gemonitord worden tijdens de studie, wat uitdagingen met zich meebrengt voor het gebruik van levensstijlinterventies in de dagelijkse praktijk.

Concluderend is het dieet niet geschikt als interventie om de endotheliale glycocalyx te herstellen en kan het zelfs nadelige effecten hebben op de microcirculatie en samenstelling van de glycocalyx. Ook adviseren we dat het dieet met voorzichtigheid moet worden gebruikt in patiënten met chronische nierschade vanwege de mogelijke kans op uitdroging tijdens het dieet.

Uitdagingen voor personen van Surinaams-Hindoestaanse afkomst

In het huidige proefschrift hebben we individuen met type 2 diabetes van Surinaams Hindoestaanse afkomst bestudeerd. Van oorsprong komt deze bevolkingsgroep uit Zuid-Azië, met name uit Noord-Oost India. Individuen van Surinaams-Hindoestaanse afkomst hebben een hogere kans op het ontwikkelen van diabetes en cardiovasculaire complicaties. Ondanks standaard medicamenteuze behandelingen blijft de prevalentie en de progressie van cardiovasculaire complicaties hoger in vergelijking met individuen van Europese afkomst. Individuen van Zuid-Aziatische afkomst krijgen diabetes op een jongere leeftijd en bij een lagere BMI, hebben een verhoogd risico op het krijgen van een hartinfarct, een hogere prevalentie van eiwitlekkage en een snellere afname van de nierfunctie. De hoge cardiovasculaire gezondheidslast van personen van Zuid-Aziatische afkomst, zoals de Hindoestanen, is de afgelopen jaren duidelijk onderzocht en beschreven, maar de vertegenwoordiging van deze etnische groep in klinische studies, adequate risico calculators en therapeutische strategieën ontbreken.

Patiënten van Zuid-Aziatische afkomst zijn moeilijk om te werven voor gerandomiseerde onderzoeken, met name voor leefstijl interventiestudies. Het uitvoeren van leefstijl studies in de Zuid-Aziatische bevolking blijkt een uitdaging wegens weinig reacties op uitnodigingen, hoge uitvalspercentages en tegenstrijdige uitkomsten uit de onderzoeken. Een intensieve 1- en 2-jarige leefstijl interventiestudie in huisartsenpraktijken leidde niet tot significante gewichtsverlies of verbetering van metabole parameters bij deelnemers van Surinaams-Hindoestaanse afkomst in Den Haag. In onze studie hadden we ook te maken met weinig reacties op de uitnodigingen, maar we hebben wel significante verbeteringen laten zien na 3 maanden. Een meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken toonde ook aan dat leefstijl interventies ook in individuen van Zuid-Aziatische afkomst succesvol kunnen zijn in het verlagen van het risico op het krijgen van diabetes. Een groot deel van de studies die nu worden uitgevoerd is gericht op preventieve leefstijl interventies.

Andere studies richten zich op het vinden van pathofysiologische verklaringen voor de verschillen in het cardiovasculaire risico. Een andere samenstelling van high-density lipoproteïnen of verschillen in genetische inflammatoire systemen zijn voorbeelden van recent ontdekte verschillen tussen Zuid-Aziatische en Europese individuen. Het ontrafelen van pathologische verklaringen voor het ontwikkelen van cardiovasculaire complicaties, kan in de toekomst leiden tot meer op maat gemaakte interventies voor personen van Zuid-Aziatische afkomst.