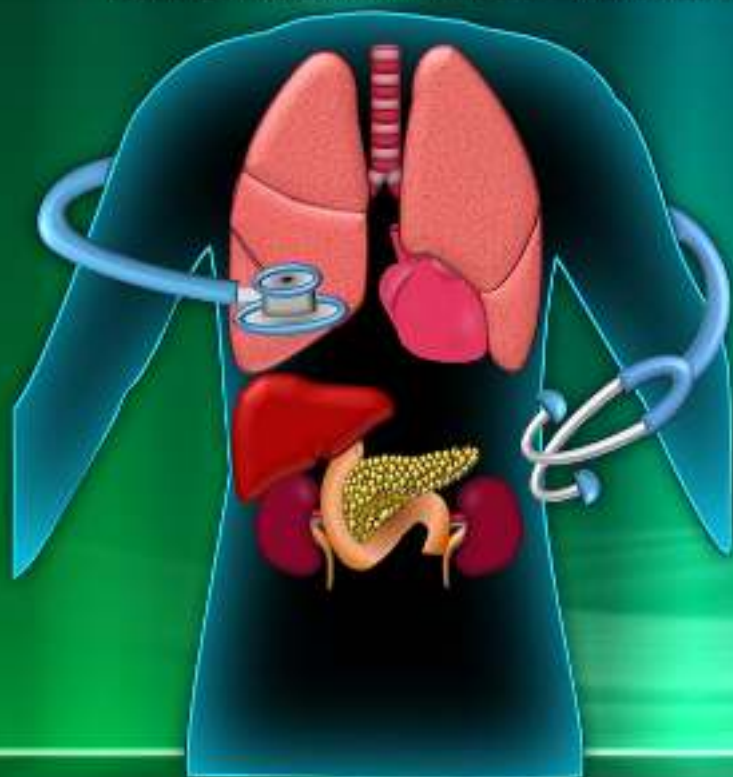




ANTON DE KOM UNIVERSITEIT VAN SURINAME

**DE TOEPASSING VAN  
PATHOFYSIOLOGISCHE PRINCIPES  
BIJ DE AANPAK VAN  
CHRONISCHE AANDOENINGEN**



Dr. Jerry Radjinderdath Toelsie



**DE TOEPASSING VAN  
PATHOFYSIOLOGISCHE PRINCIPES  
BIJ DE AANPAK VAN  
CHRONISCHE AANDOENINGEN**

**Dr. Jerry Radjinderdath Toelsie**

**Dr. Jerry Radjinderdath Toelsie**

**De toepassing van pathofysiologische principes  
bij de aanpak van chronische aandoeningen**

Vormgever en opmaak: Soekirman Moeljoredjo

Drukwerk: Suriprint N.V.

Uitgever: Anton de Kom Universiteit van Suriname

© Dr. Jerry R. Toelsie, Paramaribo 2022

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, elektronisch of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

**DE TOEPASSING VAN  
PATHOFYSIOLOGISCHE PRINCIPES  
BIJ DE AANPAK VAN  
CHRONISCHE AANDOENINGEN**

**Dr. Jerry Radjinderdath Toelsie**

**Inaugurele rede**

In verkorte en vrije vorm uitgesproken bij de aanvaarding  
van het ambt van hoogleraar in de leerstoel  
Pathofysiologie met de nadruk op chronische aandoeningen  
aan de Faculteit der Medische Wetenschappen van  
de Anton de Kom Universiteit van Suriname  
op woensdag 12 januari 2022



**Jerry Toelsie** werd op 24 sept 1969 geboren. Na de St. Ignatiuschool, de St. Paulusschool, en het Ewald P. Meyer Lyceum (Lyceum II) doorlopen te hebben, studeerde hij in 1998 af als arts aan de Faculteit der Medische Wetenschappen. In 2004 promoveerde aan de Universiteit van Hasselt, in België, en behaalde daarmee de graad van Doctor in de Medische Wetenschappen.

In 1998 trad hij als adjunct wetenschappelijke medewerker in dienst van de Anton de Kom Universiteit van Suriname nadat hij er enkele jaren als student-assistent en gastdocent had gewerkt. In 2006 werd hij de eerste richting coördinator van de studierichting Geneeskunde. In 2009 werd hij gekozen als secretaris van het bestuur van de Faculteit der Medische Wetenschappen en in 2012 als decaan. In de afgelopen periode heeft hij zijn bijdrage geleverd aan diverse commissies en projecten zowel binnen als buiten de faculteit. Hij heeft een meegewerkt aan meer dan 60 internationale wetenschappelijke werkstukken en is als begeleider verbonden aan meerdere doctoraten. Momenteel is hij voorzitter van het Medisch Wetenschappelijk Instituut, lid van het interim-bestuur van het Institute for Graduate Studies and Research en hoofd van de discipline fysiologie. Hij is als docent verbonden aan de studierichtingen Geneeskunde en Fysiotherapie.



## INLEIDING

Geachte voorzitter, secretaris en leden van het Bestuur van de Universiteit, voorzitter en leden van het faculteitsbestuur, hoogwaardigheidsbekleders, collega's, familie en vrienden, en genodigden. Met het uitspreken van deze inaugurele rede aanvaard ik het ambt van hoogleraar aan de Anton de Kom Universiteit van Suriname.

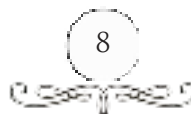
De rede zal ik opsplitsen in drie delen. In het eerste deel van de oratie zal ik uitleggen waarom chronische aandoeningen belangrijk zijn. In het tweede deel zal ik ingaan op de toepassing van de pathofysiologische principes bij de aanpak van chronische aandoeningen. Aan de mensen die niet thuis zijn in de terminologie wil ik voorhouden dat de pathofysiologie zich bezighoudt met storingen in mechanismen die resulteren in klachten en/of ziekten. Door een beter begrip van deze storingen is het klinisch beeld beter te begrijpen en kan men zowel preventief als curatief beter ingrijpen. In het laatste deel zal ik aangeven hoe de in te stellen leerstoel zal inspelen op het geheel.

### **Chronische aandoeningen**

Wereldwijd leggen chronische aandoeningen een enorme druk op het individu, de gezondheidszorg en tenslotte ook op de maatschappij (WHO Global Report on Diabetes, 2016). Deze aandoeningen verkorten de levensduur, zorgen voor invaliditeit, verminderen de arbeidsproductiviteit en verhogen de kosten van de gezondheidszorg. Ter illustratie toon ik u enkele cijfers van diverse onderzoeken.

### **Mortaliteit**

Chronische aandoeningen zijn jarenlang een belangrijke doodsoor-



zaak. In 2016, stierven wereldwijd ongeveer 41 miljoen mensen als gevolg van een chronische aandoening. Dit was ongeveer 71% van het totaal aantal doden (56 miljoen). Als we dit verder uitwerken, komen we op een gemiddelde van meer dan 1 sterfgeval per seconde als gevolg van een chronische aandoening. Van het totaal aantal doden is 1,7 miljoen (dus plm. 4%) jonger dan 30 jaar (Bennett et al., 2018), meer dan 9 miljoen (plm. 22%) jonger dan 60 jaar (Kassa & Grace, 2019) en ongeveer 43% is tussen de 30 en 70 jaar (Balakumar, Maung-U, & Jagadeesh, 2016). Uit deze cijfers blijkt dat een aanzienlijk deel van de mensen met een chronische aandoening vroegtijdig overlijdt.

Hart en vaatziekten, kanker, respiratoire aandoeningen en diabetes mellitus zijn de belangrijkste aandoeningen binnen deze groep (WHO, 2021a). Hart en vaatziekten eisen jaarlijks plm. 17,9 miljoen doden. Kanker is de 2e belangrijkste doodsoorzaak met 9,3 miljoen, gevolgd door respiratoire aandoeningen met 4,1 miljoen en diabetes mellitus met 1,5 miljoen sterfgevallen per jaar.

Momenteel weten we dat de mortaliteit van chronische aandoeningen hoger is in lage- en middeninkomenslanden. Ongeveer 77% van het totaal aantal mensen dat sterft als gevolg van een chronische aandoening en 80% van de mensen die vroegtijdig overlijden wonen in deze landen.

## **Complicaties en invaliditeit**

Naast een hoge mortaliteit zorgen chronische aandoeningen voor een aantal complicaties die kunnen resulteren in ernstige invaliditeit zoals: oogafwijkingen met als gevolg blindheid, chronisch nierfalen waarbij patiënten uiteindelijk moeten dialyseren, vaatafwijkingen die resulteren in amputaties, hartziekten zoals cardiomyopathie, neurologische afwijkingen (neuropathie) en nog veel meer (Richards et al., 2016). Deze invaliderende complicaties zorgen voor een verminderde kwaliteit van het leven, verminderde arbeidsproductiviteit en verhogen de





kosten van de gezondheidszorg.

## **Risico factoren**

De kans op het ontwikkelen van een chronische aandoening wordt beïnvloed door een aantal modificeerbare en niet modificeerbare risicofactoren. Voorbeelden van modificeerbare risicofactoren zijn ongezonde voeding, fysieke inactiviteit, alcohol gebruik en roken. Al deze factoren worden in verband gebracht met hypertensie, overgewicht, obesitas, hyperglycemie en/of hyperlipidemie. Naast deze risicofactoren, is een laag geboortegewicht ook een factor die de kans op hypertensie en diabetes verhoogt (Fall, 2013).

Het oplopen van een chronische aandoening en de daarmee gepaard gaande vroegtijdig sterfte kan men voor een belangrijk deel voorkomen door de aanpak van de modificeerbare risicofactoren. Naar schatting kunnen we meer dan 80% van de hartziekten, beroerten (CVA), hypertensie en diabetes mellitus type 2, en meer dan een derde van de kanker gevallen voorkomen door een adequate aanpak van de modificeerbare risicofactoren (Kassa & Grace, 2019). Een dergelijke strategie kan ook 40% van de vroegtijdige sterfte voorkomen. Deze modificeerbare risicofactoren vormen dus een belangrijk aangrijppingspunt voor het ontwikkelen van interventies om de prevalentie van chronische aandoeningen en vroegtijdige sterfte te reduceren. Helaas blijkt het profiel van de risicofactoren te verschillen tussen landen (Peiris et al., 2021) en zelfs tussen regio's binnen een land (Li et al., 2020). Derhalve is het belangrijk om de risicofactoren in een samenleving te bestuderen.

## **SURINAME**

We zullen ons even richten op de situatie in Suriname. Er is relatief weinig data beschikbaar over chronische aandoeningen in Suriname. Om een beeld te geven over de situatie in Suriname bespreek ik de

mortaliteitscijfers bijgehouden door het Bureau voor Openbare Gezondheidszorg en de resultaten van enkele studies waaraan diverse instellingen hebben meegewerkt zoals de AdeKUS, diverse ministeries, ziekenhuizen, laboratoria en partneruniversiteiten in het buitenland. Ik zal het beperken tot de gegevens over diabetes, cardiovasculaire aandoeningen en het metabool syndroom.

## **Mortaliteit**

In Suriname zijn chronische aandoeningen ook een belangrijke doodsoorzaak. De eerder aangehaalde groep van chronische aandoeningen, te weten: cardiovasculaire aandoeningen, kanker, luchtwegaandoeningen en diabetes mellitus, komen in ons land voor op de lijst van de tien meest frequente doodsoorzaken. In 2011, waren deze vier aandoeningen verantwoordelijk voor meer dan 45% van het totaal aantal doden. Cardiovasculaire aandoeningen waren de belangrijkste doodsoorzaak en zorgden voor meer dan 25% van het totaal aantal doden (Punwasi 2012).

## **Chronische aandoeningen in Suriname**

Over de prevalentie van chronische aandoeningen zijn recentelijk enkele onderzoeken verricht over o.a. diabetes, hypertensie en het metabool syndroom.

## **Diabetes mellitus in Suriname**

In een studie hebben we aangegeven dat de geschatte prevalentie van diabetes mellitus in de Surinaamse populatie gelijk was aan 13% [CI 12,8 – 14,4%] (Ingrid S K Krishnadath, Nahar-van Venrooij, Jad-doe, & Toelsie, 2016). Deze waarde ligt toch hoger dan de geschatte waarde van 9% voor het Caraïbisch gebied. In deze studie steeg de prevalentie van diabetes mellitus van 2,1% in de leeftijdsgroep 15–25

jaar naar 32,1% in de leeftijdsgroep 55-64 jaar. In de laatstgenoemde leeftijdsgroep is dus ongeveer 1 op de 3 mensen bekend met diabetes mellitus. In deze studie was de prevalentie het hoogst onder de Hindostanen (23,3%). De prevalentie in deze groep was 1,7 tot 4,9 x hoger dan bij andere de etnische groepen. Dit duidt op een verschil tussen de etnische groepen waarbij de discussies over de pathofysiologische mechanismen in volle gang zijn.

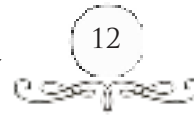
In dezelfde studie werden associaties aangetoond tussen diabetes mellitus en diverse factoren: biologische, demografische, antropometrische en metabole factoren, en ook met de levensstijl. In de totale onderzoekspopulatie was er een associatie met overgewicht en (centrale) obesitas, een van de modificeerbare factoren waarop we later dieper ingaan.

In deze studie was plm. 40% van de mensen met diabetes mellitus nog nooit eerder gediagnostiseerd. Een andere studie rapporteerde dat bij 34,2% van de onderzochte diabeten nooit oogonderzoek was verricht (Minderhoud et al., 2015). Deze resultaten geven een hoge prevalentie en een suboptimale screening/diagnostiek aan. Dergelijke situaties zorgen voor een verlate diagnostiek met als gevolg een grotere kans op complicaties.

## **Cardiovasculaire aandoeningen:**

### ***Hypertensie en beroerte***

Hypertensie wordt gezien als de belangrijkste cardiovasculaire risicofactor. In 2016, rapporteerden we voor hypertensie een geschatte prevalentie van 26,2% [95% CI 25,1- 27,4%] (I.S.K. Krishnadath, Jad-doe, Nahar-van Venrooij, & Toelsie, 2016). Dit betekent dat 1 op de 4 mensen in de leeftijdsgroep 15 tot 65 jaar bekend is met hypertensie. In deze studie werd een hogere prevalentie gevonden onder de Creolen, Hindostanen en de Javanen. Ook in deze studie hebben wij associaties gevonden tussen hypertensie en biologische, demografische



en antropometrische risicofactoren evenals levensstijl. In tegenstelling tot diabetes werd bij alle etnische groepen een verband gevonden tussen hypertensie, overgewicht en (centrale)obesitas.

Ook in dit onderzoek was het aantal onbekende hypertensie patiënten hoog. Meer dan de helft was niet eerder bekend en slechts 25% van de hypertensie patiënten was goed gereguleerd. In de Marron groep was het percentage van onbekende en slecht gereguleerde hypertensie het hoogst.

Ook hier kunnen we opmerken dat een hoog percentage van onbekende en slecht gereguleerde hypertensie patiënten de kans verhoogt voor het ontwikkelen van complicaties hetgeen weer een last zal zijn voor de gezondheidszorg.

In een ander onderzoek over “self-reported” beroertes in Paramaribo, rapporteerden we een prevalentie van 3,2% [95% CI 2,3 – 4,0%] (Jarbandhan et al., 2016). De prevalentie van beroertes nam toe met de leeftijd en was hoger bij mannen dan bij vrouwen. In tegenstelling tot de voorgaande studies werden geen significante verschillen gevonden tussen de diverse etnische groepen. Een uitgebreider onderzoek is aan te bevelen.

## **Metabool syndroom**

Men spreekt van een metabool syndroom wanneer 3 van de volgende 5 condities aanwezig zijn: hypertensie, diabetes, vergrote buikomvang, hypertriglyceridemie (verhoogde triglyceride waarde in plasma) en een laag HDL-C gehalte. In een onderzoek over het metabool syndroom vonden wij een prevalentie van 42% waarbij de diagnose bij vrouwen frequenter werd vastgesteld dan bij de mannen (Ingrid S.K. Krishnadath, Toelsie, Hofman, & Jaddoe, 2016). Evenals bij de vorige studies zijn er verbanden beschreven met diverse risico factoren. Eveneens zijn er verschillen aangetoond tussen de etnische groepen.

In dit onderzoek is beschreven dat obesitas en een lage HDL-C een belangrijke bijdrage leverden bij het vaststellen van de diagnose van het metabool syndroom.

Uit deze studies blijkt dat de prevalentie van chronische aandoeningen in Suriname hoog is en de associaties met de risicofactoren divers zijn. Op grond van de beschikbare gegevens is het aanbevolen interventies te ontwikkelen om de prevalentie en de kans op complicaties te verminderen. Echter moeten we ons realiseren dat er verschillen kunnen zijn. Een bekend voorbeeld uit de literatuur is de lage plasma renine activiteit en angiotensinogeen gehalte bij hypertensie patiënten van Afrikaanse afkomst (S. F. Williams, Nicholas, Vaziri, & Norris, 2014). Uiteraard heeft dit ook consequenties voor de behandeling. Anderzijds konden we in meta-analyse aantonen dat dynamische beweging de bloeddruk kan reduceren in meerdere etnische groepen (Bersaoui, Baldew, Cornelis, Toelsie, & Cornelissen, 2020). In het onderzoek over diabetes mellitus was de associatie tussen diabetes mellitus en de Body Mass Index (BMI) niet bij alle etnische groepen duidelijk. Dit was wel het geval tussen diabetes mellitus en de buikomvang (Ingrid S K Krishnadath et al., 2016). Het suggereert dat de buikomvang, die gebruikt werd als een parameter voor centrale vetophoping, een betere parameter zou zijn dan de BMI bij de analyse van diabetes mellitus.

Al deze bevindingen geven aan dat er verschillen zijn in de pathofysiologische mechanismen bij de diverse chronische aandoeningen. Derhalve is het belangrijk om de pathofysiologie van chronische aandoeningen goed te analyseren om efficiëntere preventieve en curatieve maatregelen te nemen zodat de ziektelast vermindert. “Evidence based interventions” worden ook sterk aanbevolen (Breda et al., 2019). Op grond hiervan zal ik me in het volgende gedeelte richten op de pathofysiologie. Vanwege de beschikbare tijd beperk ik me tot enkele pathofysiologische principes bij diabetes mellitus en vetzucht.

## DIABETES MELLITUS

Alvorens we ingaan op de pathofysiologie is het goed om enige achtergrondinformatie te geven over de aandoening zelf.

### Geschiedenis

Diabetes mellitus is een van de oudst gedocumenteerde aandoening die de mensheid al vele jaren bezighoudt. Verschillende bronnen geven aan dat de eerste geschriften met een beschrijving van een ziektebeeld gelijkend op diabetes mellitus dateren uit de jaren 1552 v. Chr (J Toelsie, Bipat, Algae, & Mans, 2013). In de 2e eeuw v. Chr bedacht de Griekse arts Aretaeus van Cappadocia de naam “diabetes” voor deze aandoening. De naam diabetes, dat sifon betekent, werd geïnspireerd door de klachten van overmatig drinken en urineren die bij de patiënten werden gezien. In de oude geschriften werd ook al een zoete smaak van de urine beschreven die insecten en honden aantrok en de naam “madhu meha” (= honing zoete urine) werd toegekend. Al heel vroeg werd er een onderscheid gemaakt tussen een vorm die op jongere leeftijd begon en een andere die op een latere leeftijd begon. Pas in 1772 werd de term “mellitus” toegevoegd aan deze aandoening nadat men ontdekte dat na koken van urine een bruine korrelige stof achterbleef die rook en proefde naar suiker. In 1866 werd middels autopsies een verband gelegd tussen de pancreas en diabetes mellitus. Benting en Best waren in staat insuline op te zuiveren en in 1922 werd de eerste patiënt met insuline behandeld.

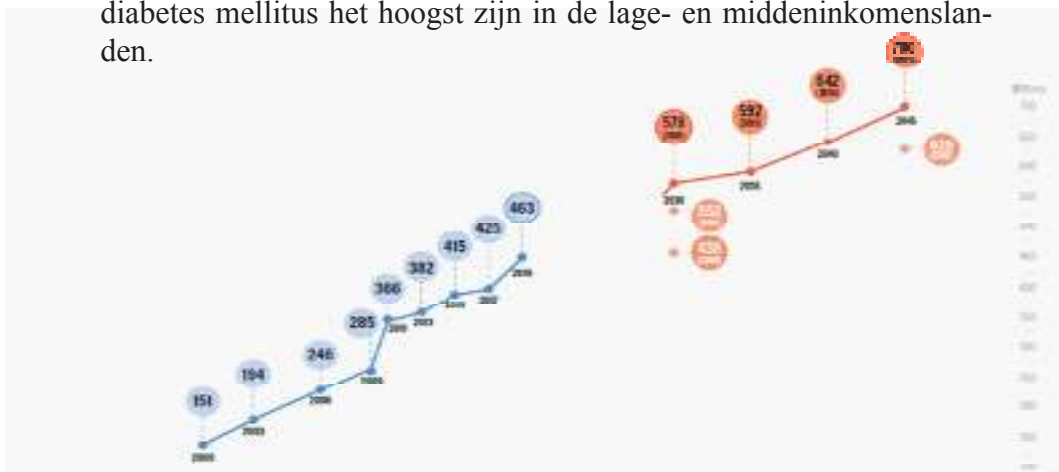
### Classificatie en definitie

In 1965 publiceerde de WHO de eerste classificatie van diabetes mellitus. Door de steeds toenemende inzichten is deze classificatie meerdere keren gewijzigd. In een rapport van 2019 beschrijft de WHO diabetes mellitus als een groep van metabole aandoeningen die gekarakter-

seerd wordt door hyperglycemie (WHO, 2019). De heterogene pathologie omvat defecten in de insuline secretie en activiteit evenals stoornissen in het koolhydraat-, vet- en eiwitmetabolisme. In dit rapport wordt diabetes mellitus in de volgende typen ingedeeld: type 1, type 2, een hybride vorm, overige specifieke typen, niet geclassificeerde en hyperglycaemie voor het eerst vastgesteld tijdens zwangerschap.

## Epidemiologie

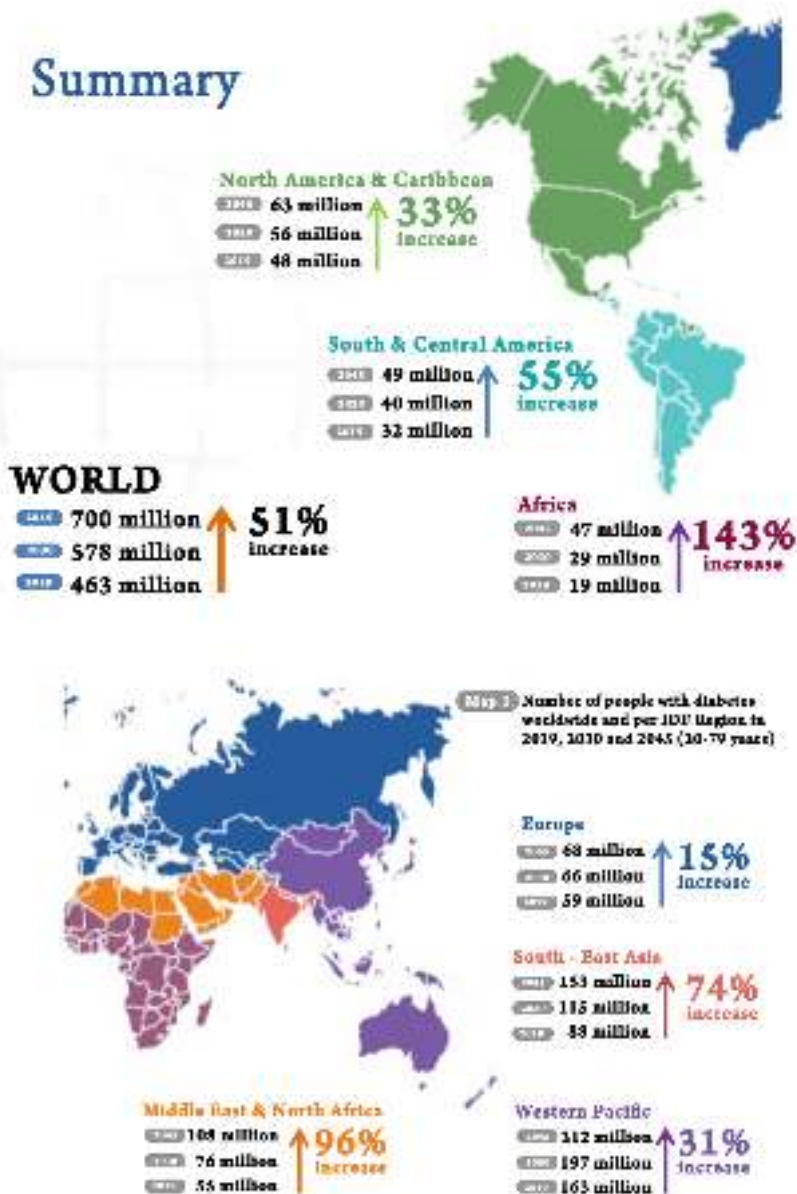
Wereldwijd wordt diabetes mellitus gecategoriseerd als de 7e belangrijkste doodsoorzaak. Helaas neemt het aantal mensen met diabetes mellitus steeds toe. Volgens de schattingen van de WHO is in de periode 1980 tot 2014 het aantal mensen met diabetes mellitus gestegen van 108 miljoen naar 422 miljoen (WHO Global Report on Diabetes, 2016). De prevalentie verhoogde van 4 naar 8,5%. Er was dus een toename van 314 miljoen mensen met diabetes mellitus in 34 jaren. Naar verwachting zal het aantal mensen met diabetes mellitus verder stijgen. Recente schattingen voorspellen dat het aantal zal toenemen tot plm. 700 miljoen in 2045 (International Diabetes Federation, 2019). Volgens deze voorspellingen zal de stijging van het aantal mensen met diabetes mellitus het hoogst zijn in de lage- en middeninkomenslanden.



— Estimates  
— Projections (year made)

Used with permission:  
International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium:  
International Diabetes Federation, 2019. <http://www.diabetesatlas.org>

## Summary



Used with permission:  
 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium:  
 International Diabetes Federation, 2019. <http://www.diabetesatlas.org>



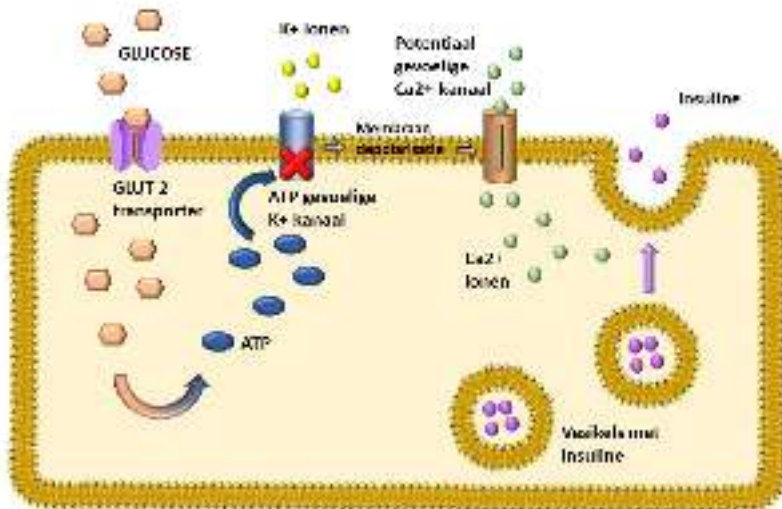
De directe kosten voor de behandeling van diabetes mellitus liggen wereldwijd rond de USD 790 miljard per jaar. Meer dan 2/3 deel van de kosten wordt besteed aan de leeftijdsgroep 50 tot 80 jaar (R. Williams et al., 2020). In de periode van 2000 tot 2015 zijn de totale kosten voor de behandeling van diabetes mellitus 6 tot 7x toegenomen in Latijns Amerika en het Caribisch gebied (Barceló, Aedo, Rajpathak, & Robles, 2003; Barcelo, Arredondo, Gordillo–Tobar, Segovia, & Qiang, 2017). In dezelfde periode stegen de directe kosten met een factor 4 tot 6. De gemiddelde kosten voor de behandeling van een diabetes mellitus patiënt lagen tussen USD 1088 en USD 1888 per jaar. De directe kosten voor de behandeling van 1 (een) diabetes mellitus patiënt in Suriname lag tussen USD 625 en USD 1001 per jaar. In dezelfde studie werden de directe kosten voor deze aandoening geschat tussen de 26,2 en 41,9 miljoen USD. (Barcelo et al., 2017). Dit betekent een enorme last voor de gezondheidszorg.

## PATHOFYSIOLOGIE

Conform de omschrijving van de WHO wordt diabetes mellitus gekarakteriseerd door een verhoogde bloedglucose spiegel (hyperglycemie). De hyperglycemie kan ontstaan door een storing in de secretie of activiteit van insuline.

### *Stoornis in de secretie van insuline*

De  $\beta$ -cellen van de eilandjes van Langerhans, gelokaliseerd in de alveesklier, secreteren insuline. Na een maaltijd stijgt de bloedglucose concentratie. In de membraan van de  $\beta$ -cel is er een glucose transporterende eiwit, de GLUT2. Deze transporteiwit brengt glucose in de  $\beta$ -cel. Deze cellen metaboliseren glucose waardoor de intracellulaire ATP hoeveelheid toeneemt.



*Figuur: Stimulatie van insuline secretie door glucose*

Naast de GLUT2 transporteiwitten zijn nog vele andere transporteiwitten en kanalen in de membraan van de  $\beta$ -cel. Een van deze kanalen is een ATP-gevoelige kalium kanaal. Deze kanalen sluiten bij een verhoging van de intracellulaire ATP-concentratie. Hierdoor vermindert de passage van kalium ionen over de membraan van de  $\beta$ -cel. Een verminderd transport van kalium over de celmembraan zorgt ervoor dat het potentiaalverschil over de celmembraan minder groot wordt, dus de cel depolariseert.

Een ander kanaal in de membraan van de  $\beta$ -cel is de potentiaal gevoelige calcium-kanaal. Deze kanalen gaan juist open wanneer de  $\beta$ -cel depolariseert, waardoor calcium  $2+$  ionen de cel binnenstromen. Een verhoogde beschikbaarheid van calcium in de  $\beta$ -cel zorgt ervoor dat de vesikels waarin insuline is opgeslagen, gaan versmelten met de celmembraan. Hierdoor komt de inhoud van de vesikels, insuline, buiten de cel terecht. Insuline gaat via de portale vene naar de lever. Een deel van de insuline wordt opgenomen in de lever waardoor de concentratie van insuline in de systemische circulatie veel lager is dan in de portale vene.

De secretie van insuline kan beïnvloed worden door verschillende mechanismen. Een interessant mechanisme is dat van de FFA1R/GPR40 receptor. Als vrije vetzuren aan deze receptoren binden wordt meer insuline gesecreteerd bij een verhoging van de bloedglucosewaarde (Imai, Cousins, Liu, Phelps, & Promes, 2020). Het mechanisme hiervan is nog niet helemaal duidelijk maar er wordt verondersteld dat dit effect belangrijk is na een maaltijd. Het kan een interessant aangrijpingspunt zijn voor de behandeling van diabetes mellitus, omdat dit effect alleen optreedt als de glucose concentratie hoog is.

Bij diabetes mellitus kan de secretie van insuline op verschillende niveaus gestoord zijn. Bij de type I diabetes mellitus worden de  $\beta$ -cellen beschadigd, meestal door een immunologisch mechanisme, waardoor de productie van insuline afneemt en een absoluut tekort aan insuline

ontstaat (WHO, 2019). Bij diabetes mellitus type 2 is sprake van een insuline resistentie dat gepaard gaat met hyperglycemie en een compensatoire hypersecretie van insuline. Deze compensatie gaat langzaam over in een secretie stoornis waardoor een tekort aan insuline optreedt. Dit concept suggereert dat de bloedglucosewaarde stijgt als de pancreas niet meer in staat is te compenseren of een storing in de secretie optreedt. De vraag is: zijn we op tijd met de interventie als we een nuchtere bloedglucosewaarden gebruiken als criterium? Moeten we niet eerder interveniëren? Eveneens zijn er studies die aangeven dat het gebruik van een nuchtere bloedglucosewaarde een lage sensitiviteit heeft als diagnostische criteria bij mensen van Afrikaanse afkomst (Utumatwishima, Chung, Bentley, Udahogora, & Sumner, 2018). Tevens is er ook geen uniformiteit in de aanbevolen grenswaarde van een nuchtere plasma glucose. De WHO en de American Diabetes Association hanteren verschillende grenswaarden (American Diabetes Association, 2021).

### ***Verminderde insuline activiteit***

Insuline, die door de  $\beta$ -cel wordt uitgescheiden, komt via de circulatie terecht bij diverse organen en weefsels. De verminderde activiteit van insuline (oftewel insuline resistentie) die optreedt bij diabetes mellitus type 2 is meestal het gevolg van een inadequate response van de doelorganen/weefsels zoals lever, spieren en vetweefsel.

### **Lever**

Insuline beïnvloedt het koolhydraat-, vet- en eiwitmetabolisme in de lever. Het stimuleert opslag van glycogeen door de aanmaak te bevorderen (stimulatie van glucokinase en glycogeen synthase) en de afbraak af te remmen (inhibitie van glucose 6 fosfatase). Daarnaast stimuleert insuline de omzetting van glucose naar pyruvaat en remt het gebruik van pyruvaat voor de gluconeogenesis. Eveneens wordt

de hexose monofosfaat shunt bevordert. Bij insuline resistentie van de lever worden gluconeogenese en glycogenolyse niet in voldoende mate afgeremd, waardoor de bloedglucosewaarde zal toenemen.

Insuline bevordert ook de opslag van vet door de omzetting van pyruvaat naar acetyl-CoA te stimuleren. Acetyl-CoA wordt verder omgezet tot vetzuren en triglyceriden. Deze triglyceriden kunnen opgeslagen worden in vetdruppels of als VLDL-partikels in de circulatie terecht komen. Tevens wordt de afbraak van vet afgeremd door insuline.

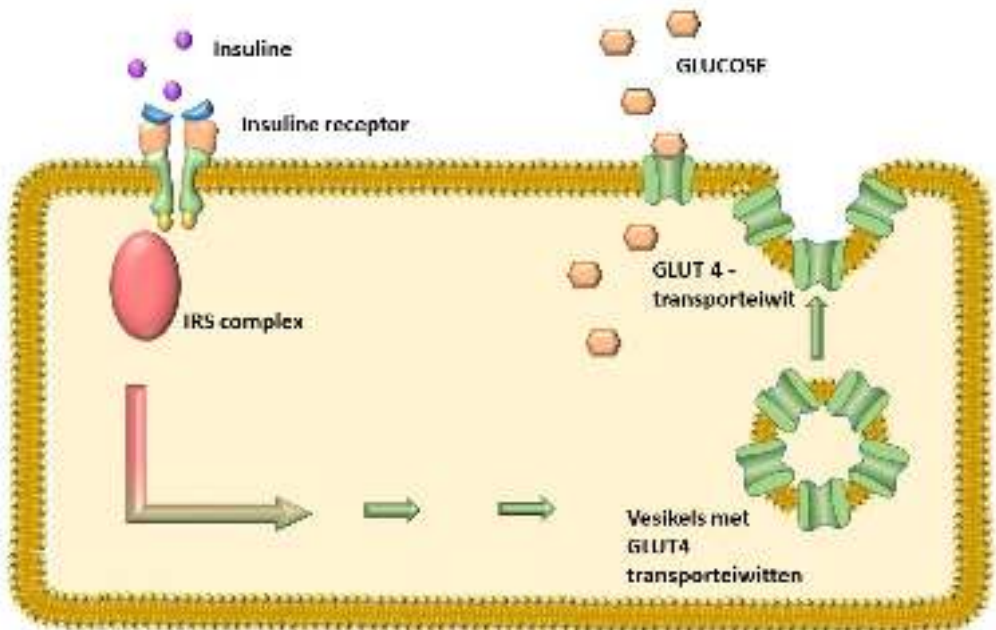
Naast de invloeden op het koolhydraat- en vetmetabolisme heeft insuline ook invloed op het eiwitmetabolisme. Over het algemeen wordt aangenomen dat insuline de aanmaak van proteïnen bevordert en de afbraak daarvan afremt. Insuline stimuleert de vorming van de apoproteïnen van de VLDL-partikels.

## **Spiere**

Insuline komt via de circulatie ook bij de spieren terecht. Dwarsgestreept spierweefsel oftewel skeletspierweefsel is de belangrijkste plaats van insulineafhankelijke glucose opname. In deze spiercellen bindt insuline aan de insulinereceptoren die gelokaliseerd zijn op de celmembraan. Binding van insuline aan deze receptoren activeert tyrosine-kinase, een enzym dat gekoppeld is aan de intracellulaire zijde van de receptor. Dit enzym stimuleert een aantal andere eiwitten in de intracellulaire ruimte zoals de insuline-receptor-substraat-complexen. Het uiteindelijk effect is dat intracellulaire vesikels met een ander glucose transporteiwit, de GLUT4 transporteiwit, gaan versmelten met de membraan van de spiercel. Hierdoor worden er meer glucose transporterende eiwitten ingebouwd in de membraan, waardoor de spier meer glucose kan opnemen en de bloedglucosewaarde vermindert. Na een maaltijd is dwarsgestreept spierweefsel in staat tot ongeveer 80% van de glucose op te nemen (Evans, McMillin, Weyrauch, & Witczak, 2019).

Naast de verhoogde expressie van de GLUT4 transporteiwitten in de celmembran, zorgt insuline ook voor een verhoogde opslag van glycogeen door stimulatie van de enzymen hexokinase en glycogeen synthase. De afbraak van glucose tot pyruvaat en acetyl-CoA wordt gestimuleerd door insuline. Tenslotte wordt de aanmaak van proteïnen gestimuleerd, terwijl de afbraak wordt afgeremd. Een verminderde glucose opname bij diabetes mellitus kan optreden door een storing in een van de bovenstaande mechanismen, waardoor insuline resistentie kan ontstaan.

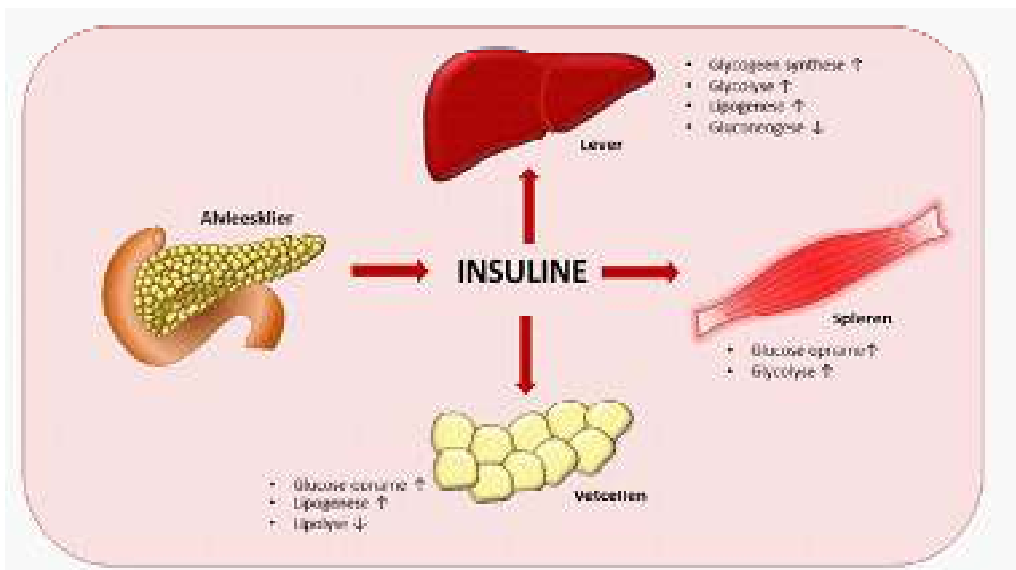
Bewegen/training bevordert ook de translocatie van GLUT4 transporteiwitten vanuit de vesikels naar de celmembran (Evans et al., 2019). Bij diabetes mellitus blijft de translocatie van GLUT4 transporteiwitten door inspanning intact, ondanks een gestoorde translocatie door insuline. Dit is een belangrijk aangrijpingspunt om de bloedglucose beter te reguleren bij mensen met diabetes mellitus.



*Figuur: Verhoogde expressie glucose transporteiwitten in de spiercel na stimulatie met insuline*

## Vetcellen

In vetcellen zorgt insuline ook voor een verhoogde expressie van GLUT4 transporteiwitten in de celmembranen, waardoor de opname van glucose toeneemt. In deze cellen bevordert insuline ook de omzetting van pyruvaat tot acetyl-CoA evenals de aanmaak van vetzuren. Om de aanmaak van triglyceriden te bevorderen, stimuleert insuline de afbraak van glucose zodat de vorming van  $\alpha$ -glycerol fosfaat toeneemt. Insuline is eveneens betrokken bij de uitrijping van pre-adipocyten naar rijpe/volwassen adipocyten (vetcellen). Deze functie van insuline wordt beïnvloed door glucocorticoiden (Tomlinson et al., 2010).



*Figuur: Schematische voorstelling van de effecten van insuline op de lever, spieren en vetcellen*

Door een verminderde activiteit van insuline treden o.a. op: verhoogde glucose spiegels in het bloed, verhoogde aanmaak van glucose door de lever en verhoogde lipolyse door de vetcellen.

Uit het voorgaande zien we dat insuline diverse effecten heeft, waaronder het bevorderen van vetopslag. Anderzijds wordt overmatig vet in ons lichaam gekenmerkt als een belangrijke factor die de kans verhoogt op diabetes mellitus of een andere chronische aandoening. We zullen daarom het verband tussen diabetes mellitus en obesitas verder bekijken.

## **Vetzucht en diabetes**

Het verband tussen diabetes en obesitas wordt al heel lang bestudeerd. Desondanks zijn er nog steeds vele interessante discussies over de pathofysiologische mechanismen.

## **Obesitas**

Overmatige vetophoping in ons lichaam is een uiting dat de inname van energie hoger is dan het verbruik. Een dergelijk concept is eenvoudig en de aanpak hiervan zou niet moeilijk zijn. Helaas zien we dat de prevalentie van overgewicht en obesitas wereldwijd toeneemt. Volgens de WHO is de prevalentie van obesitas ongeveer 3x toegenomen in de periode 1975 tot 2016 (WHO, 2020). Naar schatting is 39% van de volwassenen (ouder dan 18 jaar) bekend met overgewicht en 13% bekend met obesitas.

## **Suriname**

Resultaten van een recent onderzoek geven aan dat meer dan de helft van de Surinaamse populatie bekend is met een hoge BMI-waarde (Khadan, Spencer, Strobl, & Tuffour, 2021). In dit onderzoek wordt vermeld dat ongeveer 36% van de populatie last heeft van overgewicht en 22% van obesitas. In onze studie vonden wij dat ongeveer de helft van de populatie te weinig beweegt (Baldew et al., 2015). Een ander onderzoek beschreef bij 20% van de populatie overmatige voedselinname (Nahar-van Venrooij, Marhe, Antonius-Smits, & Krishnadath, 2018). Eveneens rapporteerden we dat overgewicht en obesitas in belangrijke mate aanwezig zijn bij kinderen (Jerry Toelsie, Morpurgo,



Krishnadath, & Bipat, 2021). Deze studies geven aan dat overgewicht en obesitas zowel bij de volwassenen als bij de kinderen een probleem is en dat er factoren aanwezig zijn die de prevalentie verder zouden kunnen verhogen.

## **BMI**

Vele studies geven aan dat er een verband bestaat tussen overgewicht/obesitas en diverse chronische aandoeningen waaronder diabetes mellitus. De meeste studies hanteren de BMI-waarde voor het categoriseren van overgewicht en obesitas. De BMI wordt berekend door het gewicht (kg) te delen door de lengte (m) in het kwadraat [Gewicht (kg)/ Lengte (m)<sup>2</sup>]. Hierbij wordt een waarde tussen 18,5 en 24,9 als normaal, tussen 25 en 29,9 als overgewicht, > 30 als obesitas gecategoriseerd. Obesitas wordt verder onderverdeeld in: class I met een BMI-waarde tussen 30 en 34,9, class II: tussen 35 en 39,5 en class III: groter dan 40 (WHO, 2021b).

Het wordt steeds duidelijker dat het verband tussen de BMI en obesitas ingewikkelder is dan aanvankelijk werd gedacht. Het blijkt dat niet iedereen met obesitas complicaties ontwikkelt (Tchernof & Després, 2013). Een studie in USA rapporteerde dat ongeveer 51.3% van de mensen met overgewicht en 30% van de mensen met obesitas metabool gezond waren (Wildman et al., 2008). Verder bleek dat 23% van de mensen met een normaal BMI wel metabole afwijkingen hadden. Eveneens verschilt het risico op comorbiditeiten bij mensen met eenzelfde BMI-waarde. Ook rapporteerden enkele studies dat de totale hoeveelheid lichaamsvet toegenomen kan zijn ondanks een normale BMI (Patel & Abate, 2013). Vermeldenswaard is dat er ook andere BMI-grenswaarden worden geadviseerd voor overgewicht en obesitas bij de Aziaten. Al deze fenomenen en de beschrijving van de obesitas paradox zorgen voor vele discussies over het verband tussen overgewicht/obesitas en chronische aandoeningen. Derhalve is het belangrijk dit verband verder te bestuderen.

Vetweefsel maakt een belangrijk deel uit van ons lichaam. Uit beeldvormend onderzoek wordt geschat dat de totale hoeveelheid vet bij de man 18-25% van het lichaamsgewicht bedraagt. Bij de vrouw kan dit oplopen tot 25-31% (Duong et al., 2017). Uiteraard verandert de hoeveelheid bij overgewicht en obesitas. Overmatige inname van energierijke voedingsstoffen, al dan niet gepaard gaande met een verminderde fysieke activiteit, zal zorgen voor opslag van energie in de vorm van triglyceriden in vetcellen. Deze cellen kunnen in volume (hypertrofie) of in aantal (hyperplasie) toenemen. Vetcellen kunnen tot ongeveer 20x toenemen in diameter en meer dan duizendmaal toenemen in volume (Lee, Wu, & Fried, 2013).

Vetweefsel kan ingedeeld worden in bruin en wit vet. Heel lang werd aangenomen dat wit vet slechts diende als een opslagreservoir voor energie. Deze gedachte veranderde in 1994 door de ontdekking dat vetweefsel instaat is leptine te produceren. Vetweefsel wordt nu gezien als een actieve bron van vele endocriene en paracriene stoffen. Meerdere van deze stoffen worden in verband gebracht met chronische aandoeningen (Duong et al., 2017). Vetweefsel bevat naast vetcellen ook bloedvaten en andere cellen zoals macrofagen en zenuwcellen. Hierdoor is vetweefsel in staat te communiceren met andere weefsels en kan verschillende mechanismen en processen beïnvloeden zoals eetlust, bloeddruk, angiogenese, vetmetabolisme en insuline gevoeligheid.

Op basis van de stoffen die geproduceerd worden door vetweefsel worden enkele mechanismen voorgesteld die betrokken kunnen zijn bij de ontwikkeling van chronische aandoeningen. Enkele voorbeelden hiervan zijn:

De “inflammation hypothesis” heeft als vertrekpunt dat bij obesitas er sprake is van een chronische ontsteking. De macrofagen die vetweefsel infiltreren produceren verschillende stoffen die een negatief invloed hebben op de werking van de  $\beta$ -cellen en de insuline gevoelige

weefsels. Er wordt gesuggereerd dat verschillende ontstekingsmediatoren een rol kunnen spelen zoals interleukine 1 en 6, en tumornecrosefactor-alfa (TNF- $\alpha$ ) (Tsalamandris et al., 2019). Deze pathofysiologische mechanismen bieden dan ook belangrijke aangrijpingspunten voor de aanpak. Vele studies richten zich dan ook op het gebruik van anti-inflammatoire middelen bij diabetes mellitus.

De “adipokine hypothesis” stelt dat wit vetweefsel hormonen produceert die auto- en paracrine functies hebben. Door een toename van vetweefsel verandert de productie van deze hormonen, waardoor de balans verstoord raakt. Een verstoorde balans in de hormoonproductie kan bijdragen tot insuline resistentie (Knights, Funnell, Pearson, Crosley, & Bell-Anderson, 2014). Eerdere studies rapporteerden dat bij obesitas de spiegels van leptine toenemen, terwijl die van adiponectine afnemen. Uit een recente studie blijkt dat de veranderingen worden beïnvloed door diverse factoren, waaronder etniciteit. Een studie bij mannen met diabetes mellitus rapporteerde bij de blanken een negatieve associatie tussen adiponectine en oppervlakkige subcutane vetweefsel. Anderzijds was deze associatie positief bij mensen van Afrikaanse origine (Hakim et al., 2020). Al deze resultaten geven aan dat er nog verder onderzoek nodig is voor een beter begrip.

## **Distributie van vet**

De Franse arts van Marseille, Jean Vague (Patel & Abate, 2013), introduceerde in 1947 een concept over een ongelijkmatige distributie van vet in het menselijk lichaam. In 1956 beschreef hij de androïde en gynoïde vorm van vetophoping. Na ongeveer 35 jaar werd dit concept opgepakt en verder onderzocht. Vanaf toen zijn verschillende indelingen van regionale vetdistributie bestudeerd.

De androïde vetophoping bij mannen is waarschijnlijk het gevolg van een hogere lipolyse in de darm, waardoor het aanbod van vetzuren aan de mesenteriale vetcellen hoger is dan bij vrouwen (Nauli & Matin, 2019). Vetophoping in de gluteale regio bij premenopau-

zale vrouwen wordt bevorderd door de grotere expressie van  $\alpha 2A$ -adrenerge-receptoren onder invloed van oestrogeen. Naast geslacht is de verdeling van vet in het menselijk lichaam afhankelijk van een aantal andere factoren zoals leeftijd en etniciteit (Lee et al., 2013).

De opslagplaatsen van vet kunnen op basis van hun locatie ook onderverdeeld worden in subcutaan (onderhuids vet), visceraal (rondom organen) en ectopisch vet (opslag in organen en weefsels). Het blijkt dat er toch wel verschillen zijn in de bouw en functie van deze vet opslagplaatsen zoals type vetcel, de endocriene functie, de lipolyse en gevoeligheid voor hormonen waaronder insuline (Ibrahim, 2010).

## **Subcutaan vet**

Ongeveer 80% van alle vet in ons lichaam is subcutaan opgeslagen. Opslag van subcutaan vet gebeurt voornamelijk in de femurogluteale regio, rug en buikwand. Er zijn aanwijzingen dat de activiteit van subcutaan vet onderling verschilt. Subcutaan vet in de buikwand kan per gewichtseenheid meer vetzuren opnemen en secreteren dan femoraal subcutaan vet. Eveneens blijken er verschillen te bestaan tussen het oppervlakkig en dieper gelegen subcutaan vet (Lee et al., 2013).

Subcutaan vet vervult een belangrijke rol bij het bufferen van de ingenomen vetten tijdens een maaltijd. Echter ontstaan er problemen wanneer subcutaan vet niet verder kan expanderen. Het is mogelijk dat de opslag gelimiteerd is door een functionele stoornis, waarvan de oorzaak nu nog niet duidelijk is. Door de beperkte opname van lipiden in subcutaan vet worden perifere weefsels zoals spieren, lever en alveesklier blootgesteld aan een hoog lipiden gehalte. Dit concept staat ook bekend als de “lipid overflow” hypothese. Opname en opslag van de lipiden in deze weefsels (dus ectopisch vet) zorgen voor functionele stoornissen van de cel bijv een verminderde reactie van de spieren op insuline. (Chadt, Scherneck, Joost, & Al-Hasani, 2018). Ondanks eerder aangegeven synergetisch effect tussen vetzuren en de insuline

secretie na een maaltijd, is het effect toch wel anders bij langdurige blootstelling. Bij een langdurige blootstelling gaat de productie van insuline door de  $\beta$ -cel achteruit (Chadt et al., 2018; Imai et al., 2020). Het mechanisme van deze lipotoxiciteit is niet duidelijk en verder onderzoek zou kunnen resulteren in een belangrijk aangrijpingspunt voor de aanpak.

## Visceraal vet

Visceraal vet is bij mannen ongeveer 10 - 20% en bij vrouwen ongeveer 5 – 8% van de totale hoeveelheid lichaamsvet (Ibrahim, 2010). Zowel bij mannen als bij vrouwen neemt de hoeveelheid visceraal vet toe met de leeftijd. De vetcellen in visceraal vet zijn veel groter en zijn minder gevoelig voor de anti-lipolyse activiteit van insuline. Anderzijds zijn deze cellen gevoeliger voor de lipolyse activiteit van de adrenerge  $\beta$ 3-receptoren. Al deze eigenschappen zorgen ervoor dat visceraal vet een grotere lipolyse activiteit heeft dan subcutaan vet. Naast het verschil in de lipolyse activiteit, heeft visceraal vet een uitgebreidere doorbloeding dan subcutaan vet. De gesecreteerde producten komen via de portale circulatie direct in de lever terecht. De geproduceerde stoffen van visceraal vet kunnen dan direct een invloed op de lever uitoefenen. Visceraal vet heeft ook een grotere expressie van sommige hormoonreceptoren zoals de glucocorticoïd receptoren.

Uit het bovenstaande is het duidelijk dat visceraal vet metabool actiever is dan subcutaan vet. Derhalve kan het verband tussen chronische aandoeningen en de verschillende vetopslagplaatsen ook verschillend zijn. Wanneer er gewerkt wordt met een BMI-waarde, die alleen maar lengte en gewicht als parameters heeft, wordt er geen rekening gehouden met het verschil in activiteit van de diverse vetopslagplaatsen. Dit zou kunnen bijdragen aan de eerdergenoemde discrepanties met betrekking tot de BMI en het risico op een chronische aandoening. De vraag is: “Welke parameter is nauwkeuriger dan de BMI”?

Ondanks het feit dat men het over algemeen eens is dat vet een rol speelt bij de ontwikkeling van chronische aandoeningen, zijn er nog vele discussies. Bijvoorbeeld vele studies suggereren dat visceraal vet, vanwege de verhoogde metabole activiteit, een belangrijke bijdrage levert bij de ontwikkeling van diabetes mellitus. In dit concept gaat men ervan uit dat de verhoogde lipolyse activiteit van visceraal vet, het aanbod van vetzuren aan de lever verhoogt. Een deel hiervan ontsnapt de opname in de lever en komt in de systemische circulatie terecht, waardoor systemische effecten kunnen optreden. Tegenaanhangers van dit concept geven aan dat subcutaan vet de grootste bijdrage levert aan de lipiden in de systemische circulatie. De bijdrage van visceraal vet is slechts 15%. Het is dus niet waarschijnlijk dat visceraal vet een belangrijke bijdrage levert (Patel & Abate, 2013). Andere studies rapporteren weer een verband tussen subcutane vet (met name de abdominale) en diabetes mellitus. Het geheel wordt veel complexer als we ethniciteit als factor meenemen. Het is bekend dat de regionale distributie van vet verschillend is tussen de diverse etnische groepen (Eastwood et al., 2015). Zo is het bekend dat mensen van Afrikaanse afkomst minder visceraal vet hebben dan blanken, maar toch een grotere kans hebben om diabetes mellitus te ontwikkelen. Het voorgaande geeft aan dat er nog heel veel uitgezocht moet worden. Vergaarde informatie uit deze studies kunnen als basis dienen voor het ontwikkelen van efficiëntere “tailor made” interventies.

Zeer geachte aanwezigen en luisteraars, ik zou graag nog meer van deze discussies aan u willen voorhouden maar van vanwege de tijd zal ik overstappen naar het laatste gedeelte.

## Leerstoel

In het voorgaande heb ik getracht in het kort en op een eenvoudige manier de toepassing van enkele pathofysiologische principes te belichten die een belangrijke bijdrage kunnen leveren bij de aanpak diabetes mellitus type 2. Verder onderzoek is noodzakelijk om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie.

Binnen de in te stellen leerstoel zal aandacht besteed worden aan het analyseren van de risicofactoren en het bestuderen van de pathofysiologische mechanismen.

Zo zijn er nog andere belangrijke factoren die ik niet heb besproken bijvoorbeeld de leeftijd. Ongeveer 2/3 deel van de sterfgevallen, die gerelateerd zijn aan een chronische aandoening, is geassocieerd met factoren op kinderleeftijd (Baker et al. 2016). Deze bevindingen gecombineerd met de waarneming dat de prevalentie van chronische aandoeningen toeneemt bij kinderen, zorgt voor een verontrustende situatie. Het blijkt dat tussen 1975 en 2016 de prevalentie van obesitas met een factor 5 is gestegen bij kinderen (leeftijdsgroep 5 en 19 jaar) (Di Cesare et al. 2019). Tevens wordt met steeds toenemende mate diabetes mellitus type 2 bij de kinderen gediagnostiseerd. Een aandoening die voorheen alleen bij volwassenen voorkwam. Het geheel wordt alleen maar interessanter als we de hypothese meenemen waarbij men veronderstelt dat stoornissen in de ontwikkeling van de  $\beta$ -cellen of van vetweefsel zorgen voor een stoornis in de secretie van insuline of in opslag van vet die optreedt op latere leeftijd (Hughes, Hattersley, Flanagan, & Freathy, 2021). Op basis van het voorgaande zal de leerstoel ook aandacht besteden aan de jongeren met het oog op een gezondere populatie in de toekomst.

Uit vergaarde informatie zullen interventies ontwikkeld en geëvalueerd worden.

Zo hebben wij gerapporteerd dat insuline oogdruppels het zicht kunnen bevorderen bij patiënten met een diabetische retinopathie (Themen, Toelsie, Pawiroedjo, Jiawan, & Bipat, 2020). Deze verbetering ging gepaard met een afname van de dikte van de macula. In deze studie stellen we voor dat insuline mogelijk de zwelling van cellen vermindert doordat het de natrium/kalium pomp, een transporteiwit in de celmembraan, stimuleert. Vermindering van de celzwelling zou de dikte van de macula verminderen waardoor het zicht verbetert. Een dergelijke aanpak vanuit de pathofysiologie waarbij reductie van zwelling tot functieverbetering leidt, hebben we ook al beschreven bij de nier. In dit onderzoek toonden we aan dat mannitol de filtratie van de nier verbetert na een ischemische beschadiging. Dit effect is het gevolg van een verminderde zwelling van de tubulaire cellen met als gevolg een afname van de luminale weerstand (Bipat, Steels, Cuypers, & Toelsie, 2011). Echter is er nog meer onderzoek nodig om dit mechanisme verder uit te zoeken. Eveneens zullen nog andere soorten interventies bestudeerd worden, met name op het gebied van levensstijl.



## DANKWOORD

Met deze woorden ben ik gekomen aan het eind van mijn rede en wil direct van de gelegenheid gebruikmaken om een dankwoord uit te brengen aan eenieder die een bijdrage heeft geleverd voor het bereiken van dit resultaat.

Ik dank het huidige en de voorgaande besturen van de Anton de Anton de Kom Universiteit van Suriname die een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan het geheel en ik dank hen ook voor het vertrouwen dat in mij is gesteld.

Eveneens een woord van dank aan het huidige en de voorgaande besturen van de Faculteit der Medische Wetenschappen voor de ondersteuning en de ruimte aan mij geboden, zodat ik een bijdrage kon leveren aan de diverse studies.

Ik dank ook alle collega's in Suriname en in het buitenland voor de prettige samenwerking en de vele interessante discussies. Mijn dank gaat ook uit naar directie en personeel van de faculteit, het MWI, de bibliotheek en overige faculteiten en instituten van de AdeKUS.

Een woord van dank aan directie en personeel van de diverse ministeries, ziekenhuizen en laboratoria voor de prettige samenwerking en de nodige ondersteuning.

Mijn promotoren dank ik ook voor de uitstekende begeleiding gedurende mijn promotie traject in België en de basis die gelegd is voor mijn wetenschappelijke carrière.

Een bijzonder woord van aan wijlen mijn ouders die aan de basis stonden van mijn educatie. Ik dank ook mijn broer voor zijn ondersteuning met name gedurende mijn verblijf in België. Ook mijn dank aan mijn kinderen en wederhelft voor hun ondersteuning, geduld, begrip en de ruimte aan mij geboden waardoor ik het vele werk kon verzetten.



Ook mijn dank aan alle vrienden, kennissen en overige familieleden zowel in Suriname als in het buitenland die mij op welke manier dan ook hebben ondersteund.

Ik dank alle studenten die heb mogen begeleiden en heb veel gehad aan de vele boeiende discussies. Aan de studenten wil ik voorhouden dat hard werken, doorzetten en efficiënt omgaan met de beschikbare tijd belangrijke sleutelwoorden zijn voor succes.

Ik hoop met u allen nog heel veel werk te verzetten.

Ik dank u voor uw aandacht.

**Ik heb gezegd.**

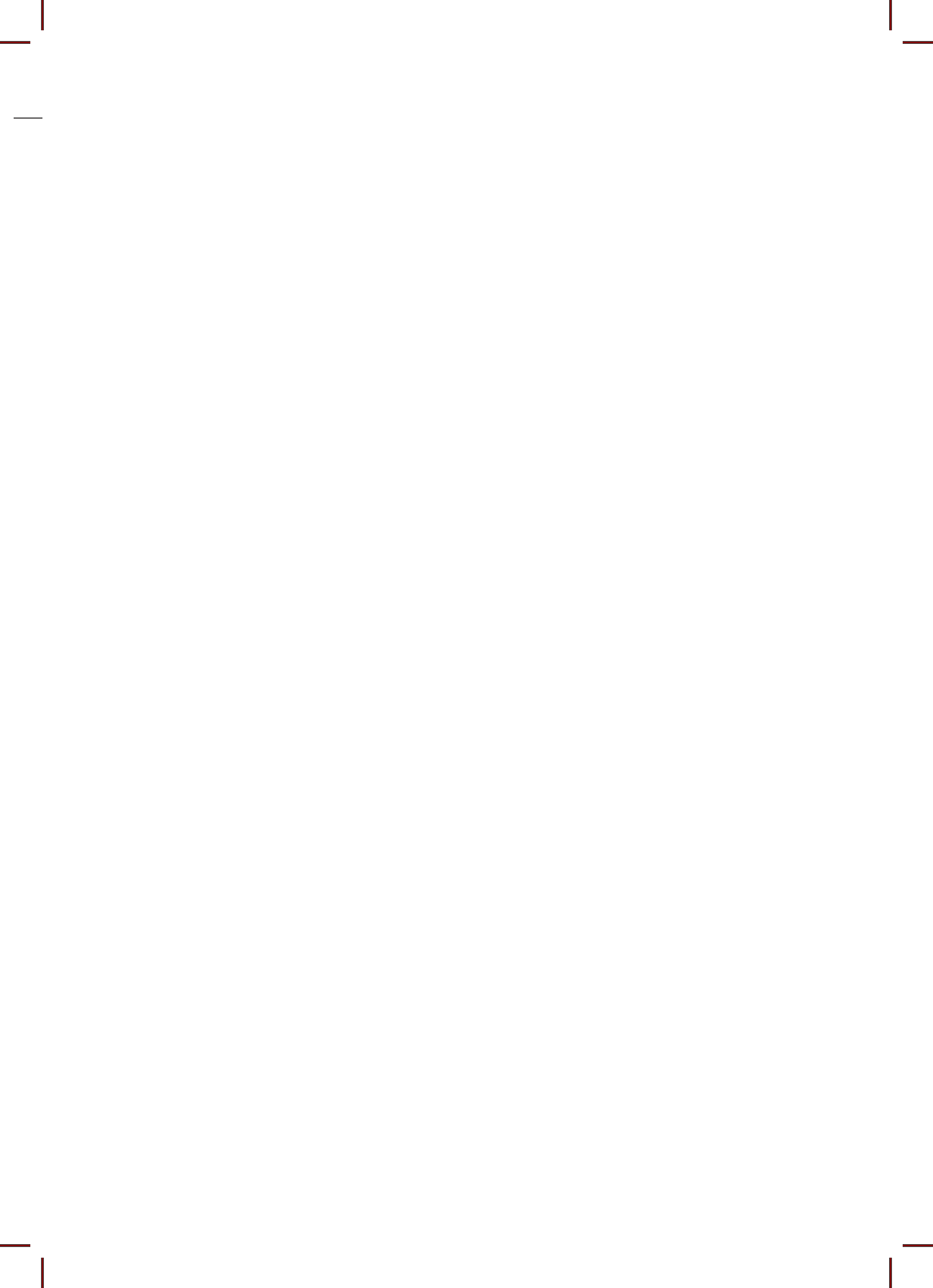
## REFERENTIES

- American Diabetes Association. (2021). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(January), S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- American Diabetes Association. (2021). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(January), S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- Balakumar, P., Maung-U, K., & Jagadeesh, G. (2016, November 1). Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacological Research*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.040>
- Baldew, S.-S. M., Krishnadath, I. S. K., Smits, C. C. F., Toelsie, J. R., Vanhees, L., & Cornelissen, V. (2015). Self-reported physical activity behavior of a multi-ethnic adult population within the urban and rural setting in Suriname. *BMC Public Health*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1807-1>
- Barceló, A., Aedo, C., Rajpathak, S., & Robles, S. (2003). The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bulletin of the World Health Organization*. Retrieved from [www.who.int/bulletin/](http://www.who.int/bulletin/)
- Barcelo, A., Arredondo, A., Gordillo-Tobar, A., Segovia, J., & Qiang, A. (2017). The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean in 2015: Evidence for decision and policy makers. *Journal of Global Health*, 7(2). <https://doi.org/10.7189/JOGH.07.020410>
- Bennett, J. E., Stevens, G. A., Mathers, C. D., Bonita, R., Rehm, J., Kruk, M. E., Ezzati, M. (2018). NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *The Lancet*, 392(10152), 1072–1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31992-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31992-5)
- Bersaoui, M., Baldew, S.-S. M., Cornelis, N., Toelsie, J., & Cornelissen, V. A. (2020). The effect of exercise training on blood pressure in African and Asian populations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(5). <https://doi.org/10.1177/2047487319871233>
- Bipat, R., Steels, P., Cuypers, Y., & Toelsie, J. (2011). Mannitol Reduces the Hydrostatic Pressure in the Proximal Tubule of the Isolated Blood-Perfused Rabbit Kidney during Hypoxic Stress and Improves Its Function. *Nephron Extra*, 1, 201–211. <https://doi.org/10.1159/000333478>
- Breda, J., Wickramasinghe, K., Peters, D. H., Rakovac, I., Oldenburg, B., Mikkelsen, B., ... Townsend, N. (2019). One size does not fit all: implementation of interventions for non-communicable diseases. *BMJ*, 367, 1–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6434>
- Chadt, A., Scherneck, S., Joost, H.-G., & Al-Hasani, H. (2018). Molecular links between Obesity and Diabetes: “Diabesity.” *Endotext*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279051/>

- Duong, M. N., Geneste, A., Fallone, F., Li, X., Dumontet, C., & Muller, C. (2017). The fat and the bad: Mature adipocytes, key actors in tumor progression and resistance. *Oncotarget*, 8(34), 57622. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.18038>
- Eastwood, S. V., Tillin, T., Dehbi, H.-M., Wright, A., Forouhi, N. G., Godsland, I., Chaturvedi, N. (2015). Ethnic Differences in Associations Between Fat Deposition and Incident Diabetes and Underlying Mechanisms: The SABRE Study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 23(3), 699. <https://doi.org/10.1002/OBY.20997>
- Evans, P. L., McMillin, S. L., Weyrauch, L. A., & Witzczak, C. A. (2019). Regulation of Skeletal Muscle Glucose Transport and Glucose Metabolism by Exercise Training. *Nutrients*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/NU11102432>
- Fall, C. H. D. (2013). Fetal programming and the risk of noncommunicable disease. *Indian Journal of Pediatrics. Europe PMC Funders*. <https://doi.org/10.1007/s12098-012-0834-5>
- Hakim, O., Bello, O., Ladwa, M., Peacock, J. L., Umpleby, A. M., Charles-Edwards, G., Goff, L. M. (2020). The Link between Obesity and Inflammatory Markers in the Development of Type 2 Diabetes in Men of Black African and White European Ethnicity. *Nutrients*, 12(12), 1–15. <https://doi.org/10.3390/NU12123796>
- Hughes, A. E., Hattersley, A. T., Flanagan, S. E., & Freathy, R. M. (2021). Two decades since the fetal insulin hypothesis: what have we learned from genetics? *Diabetologia*, 64(4), 717. <https://doi.org/10.1007/S00125-021-05386-7>
- Ibrahim, M. M. (2010). Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews*, 11(1), 11–18. <https://doi.org/10.1111/J.1467-789X.2009.00623.X>
- Imai, Y., Cousins, R. S., Liu, S., Phelps, B. M., & Promes, J. A. (2020). Connecting pancreatic islet lipid metabolism with insulin secretion and the development of type 2 diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1461(1), 53. <https://doi.org/10.1111/NYAS.14037>
- International Diabetes Federation. (2019). *IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019*. France.
- Jarbandhan, A. V., Hoozemans, M. J. M., Buys, R., Diemer, F. S., Baldew, S.-S. M., Aartman, J., ... Vanhees, L. (2016). Prevalence of self-reported stroke in association with ethnic background within a multi-ethnic population in Paramaribo, Suriname: Results from the helisur study. *Neurology Asia*, 21(4).
- Kassa, M., & Grace, J. (2019). The Global Burden and Perspectives on Non-Communicable Diseases (NCDs) and the Prevention, Data Availability and Systems Approach of NCDs in Low-resource Countries. *Public Health in Developing Countries - Challenges and Opportunities*. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.89516>
- Khadan, J., Spencer, N., Strobl, E., & Tuffour, T. (2021). Factors Associated With Being Overweight or Obese in Suriname. *International Journal of Public Health*, 0, 50. <https://doi.org/10.3389/IJPH.2021.1604101>
- Knights, A. J., Funnell, A. P., Pearson, R. C., Crossley, M., & Bell-Anderson, K. S. (2014). Adipokines and insulin action: A sensitive issue. *Adipocyte*, 3(2), 88. <https://doi.org/10.4161/ADIP.27552>

- Krishnadath, I.S.K., Jaddoe, V. W. V., Nahar-van Venrooij, L. M., & Toelsie, J. R. (2016). Ethnic differences in prevalence and risk factors for hypertension in the Suriname Health Study: A cross sectional population study. *Population Health Metrics*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12963-016-0102-4>
- Krishnadath, Ingrid S.K., Toelsie, J. R., Hofman, A., & Jaddoe, V. W. V. (2016). Ethnic disparities in the prevalence of metabolic syndrome and its risk factors in the Suriname Health Study: A cross-sectional population study. *BMJ Open*, 6(12). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013183>
- Krishnadath, Ingrid S K, Nahar-van Venrooij, L. M., Jaddoe, V. W. V, & Toelsie, J. R. (2016). Ethnic differences in prediabetes and diabetes in the Suriname Health Study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 4(1), e000186. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000186>
- Lee, M. J., Wu, Y., & Fried, S. K. (2013). Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2012.10.001>
- Li, X., Wu, C., Lu, J., Chen, B., Li, Y., Yang, Y., ... Li, J. (2020). Cardiovascular risk factors in China: a nationwide population-based cohort study. *The Lancet Public Health*, 5(12), e672–e681. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30191-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30191-2)
- Minderhoud, J., Pawiroredjo, J. C., Themen, H. C. I., Bueno De Mesquita-Voigt, A. M. T., Siban, M. R., Forster-Pawiroredjo, C. M., ... Moll, A. C. (2015). Blindness and visual impairment in the Republic of Suriname. *Ophthalmology*, 122(10), 2147–2149. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.04.033>
- Nahar-van Venrooij, L. M. W., Marhe, E., Antonius-Smits, C., & Krishnadath, I. S. (2018). Adequate and excessive food consumption in Suriname: a multiethnic middle-income country. *International Journal of Public Health*, 63(9), 1059–1069. <https://doi.org/10.1007/s00038-018-1148-9>
- Nauli, A. M., & Matin, S. (2019). Why Do Men Accumulate Abdominal Visceral Fat? *Frontiers in Physiology*, 10, 1486. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2019.01486>
- Patel, P., & Abate, N. (2013). Body Fat Distribution and Insulin Resistance. *Nutrients*, 5(6), 2019. <https://doi.org/10.3390/NU5062019>
- Peiris, D., Ghosh, A., Manne-Goehler, J., Jaacks, L. M., Theilmann, M., Marcus, M. E., Geldsetzer, P. (2021). Cardiovascular disease risk profile and management practices in 45 low-income and middle-income countries: A cross-sectional study of nationally representative individual-level survey data. *PLOS Medicine*, 18(3), e1003485. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1003485>
- Richards, N. C., Gouda, H. N., Durham, J., Rampatige, R., Rodney, A., & Whittaker, M. (2016). Disability, noncommunicable disease and health information. *Bull World Health Organ*, 94, 230–232. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.156869>
- Tchernof, A., & Després, J.-P. (2013). Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. <https://doi.org/10.1152/Physrev.00033.2011>, 93(1), 359–404. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00033.2011>
- Themen, H. C. I., Toelsie, J. R., Pawiroredjo, J. C., Jiawan, D., & Bipat, R. (2020). Sequential applied Benzalkonium Chloride and Insulin Eye Drops Reduces Ocular Central Macular Thickness and Improves vision of Diabetics and Non-

- Diabetics. *International Journal of Retina*, 3(2). <https://doi.org/10.35479/IJRETI-NA.2020.VOL003.ISS002.105>
- Toelsie, J, Bipat, R., Algoe, M., & Mans, D. (2013). Diabetes mellitus: historical background, global aspects, and impact in Suriname. *Acad J Sur*, 4, 365–371.
- Toelsie, Jerry, Morpurgo, F., Krishnadath, I., & Bipat, R. (2021). Childhood Obesity in a Multi-Ethnic Population. In 6th International Conference on Obesity and Chronic Diseases.
- Tomlinson, J. J., Boudreau, A., Wu, D., Salem, H. A., Carrigan, A., Gagnon, A., Haché, R. J. G. (2010). Insulin Sensitization of Human Preadipocytes through Glucocorticoid Hormone Induction of Forkhead Transcription Factors. *Molecular Endocrinology*, 24(1), 104. <https://doi.org/10.1210/ME.2009-0091>
- Tsalamandris, S., Antonopoulos, A. S., Oikonomou, E., Papamikroulis, G. A., Vogiati, G., Papaioannou, S., ... Tousoulis, D. (2019). The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *European Cardiology Review*, 14(1), 50. <https://doi.org/10.15420/ECR.2018.33.1>
- Utumatwishima, J. N., Chung, S. T., Bentley, A. R., Udahogora, M., & Sumner, A. E. (2018). Reversing the tide-diagnosis and prevention of T2DM in populations of African descent. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(1), 45–56. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.127>
- WHO. (2019). Classification of diabetes mellitus. WHO. Geneva. [https://doi.org/10.5005/jp/books/12855\\_84](https://doi.org/10.5005/jp/books/12855_84)
- WHO. (2020). Obesity and overweight.
- WHO. (2021a). Noncommunicable diseases Fact Sheets.
- WHO Global Report on Diabetes. (2016). Global Report on Diabetes. Isbn (Vol. 978). France.
- WHO, R. O. E. (2021b). Body mass index - BMI. Retrieved from <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- Wildman, R. P., Muntner, P., Reynolds, K., McGinn, A. P., Rajpathak, S., Wylie-Rosett, J., & Sowers, M. R. (2008). The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering: Prevalence and Correlates of 2 Phenotypes Among the US Population (NHANES 1999-2004). *Archives of Internal Medicine*, 168(15), 1617–1624. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.168.15.1617>
- Williams, R., Karuranga, S., Malanda, B., Saeedi, P., Basit, A., Besançon, S., Colagiuri, S. (2020). Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2020.108072>
- Williams, S. F., Nicholas, S. B., Vaziri, N. D., & Norris, K. C. (2014). African Americans, hypertension and the renin angiotensin system. *World Journal of Cardiology*, 6(9), 878. <https://doi.org/10.4330/WJC.V6.I9.878>





ANTON DE KOM  
UNIVERSITEIT VAN SURINAME  
Universiteitscomplex  
Leysweg 86, Paramaribo  
T (+597) 465558 of (+597) 465497  
info@uvs.edu  
[www.uvs.edu](http://www.uvs.edu)