

The accumulation of advanced glycation endproducts in diabetes and its relation to vascular disease

Citation for published version (APA):

van Eupen, M. G. A. (2017). *The accumulation of advanced glycation endproducts in diabetes and its relation to vascular disease*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20170907mve>

Document status and date:

Published: 01/01/2017

DOI:

[10.26481/dis.20170907mve](https://doi.org/10.26481/dis.20170907mve)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

NEDERLANDSTALIGE SAMENVATTING

NEDERLANDSTALIGE SAMENVATTING

Diabetes mellitus, of suikerziekte, is een groep stofwisselingsziekten. De kenmerkende eigenschap van deze groep ziekten is een verhoging van de glucose (suiker) waarde in het bloed. In 2015 waren er maar liefst 415 miljoen mensen wereldwijd met diabetes. In Nederland waren er in datzelfde jaar 1,1 miljoen diabetespatiënten bekend bij hun huisarts. Het hebben van diabetes verhoogt het risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, nier-, oog- en zenuwschade en leidt zo tot een lagere levensverwachting. Door het grote aantal diabetespatiënten en het verhoogde risico op daarmee samenhangende ziekten schat de World Health Organisation (WHO) dat diabetes in 2030 op de 7^e plaats komt van doodsoorzaken wereldwijd.

Er zijn verschillende typen diabetes, maar de meest voorkomende en bekende zijn diabetes type 1 en diabetes type 2. Hoewel ze beide gekenmerkt worden door een verhoogde glucosewaarde in het bloed, zijn het twee verschillende ziektes. Bij type 1 diabetes worden de cellen van de alveesklier die insuline produceren aangevallen en kapot gemaakt. Insuline is het hormoon dat ervoor zorgt dat glucose kan worden opgenomen in cellen voor de verbranding. Doordat de cellen kapot gaan wordt er geen insuline meer door het eigen lichaam aangemaakt, en moeten mensen met diabetes type 1 zichzelf dagelijks insuline toedienen om in leven te blijven. Ongeveer 5 tot 10% van de mensen met diabetes heeft diabetes type 1. De oorzaak voor het ontwikkelen van diabetes type 1 is grotendeels onbekend en het kan tot nu toe niet voorkomen of genezen worden. Diabetes type 2, ook wel ouderdomssuikerziekte genoemd, wordt veroorzaakt doordat het lichaam de insuline niet goed en efficiënt kan gebruiken doordat de cellen die glucose gebruiken voor de verbranding ongevoeliger worden voor insuline. Type 2 diabetes is voor een deel erfelijk bepaald en komt steeds meer voor. Mensen met overgewicht hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes type 2; het overgewicht zorgt voor ongevoeligheid voor insuline. De behandeling van diabetes type 2 bestaat uit een dieet, gewichtsreductie en het stimuleren van bewegen, wat alle de gevoeligheid voor insuline bevordert. Daarnaast maakt, als dit onvoldoende helpt, ook medicatie deel uit van de behandeling. Hierbij wordt gestart met tabletten, maar kan zo nodig ook worden overgegaan tot de toediening van insuline. Tot voor kort werd dit ouderdomssuikerziekte genoemd, maar met het toenemen van overgewicht onder de bevolking komt het tegenwoordig zelfs voor bij kinderen met obesitas (extreem overgewicht).

Diabetes leidt tot een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, nier-, oog- en zenuwschade door een beschadiging van de vaatwand. Dat kan in de kleine vaatjes van de nieren, zenuwen en de ogen, maar ook in de grote vaten van het lichaam en het hart. In de laatste jaren is bekend geworden dat diabetes ook het risico op dementie verhoogt. Er zijn verschillende mogelijke verklaringen gevonden waarom mensen met diabetes een groter risico lopen op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, nier-, oog-, zenuwschade en dementie. Eén van deze verklaringen is de schade die versuikerde eiwitten, de zogenaamde advanced glycation endproducts (AGE's), aanbrengen in de vaatwand. Versuikering van eiwitten treedt bij iedereen op, maar het aantal versuikerde eiwitten in ons lichaam neemt toe naarmate we ouder worden en nog eens extra bij diabetes. Een van de meest bekende AGEs is het HbA1c, wat gebruikt wordt in de diagnostiek en controle van mensen met diabetes. HbA1c is een voorbeeld van een eiwit dat nog 'ontsuikerd' kan raken. Er zijn ook vormen van AGEs bekend waarbij het eiwit- en suikergedeelte voorgoed met elkaar verbonden is. Dit zijn de AGEs waarvan gedacht wordt dat ze schade toebrengen.

Voorbeelden van deze laatste AGEs zijn pentosidine, CML (Nε-carboxymethyllysine), CEL (Nε-carboxyethyllysine) en THP (tetrahydropyrimidine).

In dit proefschrift staan verschillende onderzoeken beschreven met als doel meer inzicht te krijgen in de relatie tussen AGEs en het ontstaan van vaat-, nier-, oog- en zenuwschade. Voor deze studies hebben we gebruik gemaakt van verschillende cohorten. Dit zijn groepen mensen die een afspiegeling zijn van een bepaalde grotere groep, bijvoorbeeld alle diabetespatiënten of de algehele populatie. Deze groep mensen wordt uitgebreid onderzocht, ondervraagd en ondergaat verschillende metingen die relevant zijn voor het onderzoek. Door verbanden te leggen tussen kenmerken van deze mensen, bijvoorbeeld hun leeftijd, de hoeveelheid AGEs die ze hebben, hoe gezond hun vaten zijn en of ze een hartinfarct ontwikkelen, hopen we iets te kunnen zeggen over deze verbanden in de grotere groep mensen die deze groep weerspiegelt.

Samenvatting en interpretatie van de hoofdstukken

In hoofdstuk 2 beschrijven we hoe we een nieuwe methode hebben ontwikkeld om één van de AGEs te meten in het bloed, namelijk THP. We hebben deze nieuwe meetmethode gebruikt om de THP waarde in het bloed te meten in een cohort mensen met en zonder diabetes type 1. We vonden dat de THP-waarde in bloed hoger was bij mensen met diabetes type 1 vergeleken met de mensen zonder diabetes. Daarnaast vonden we dat mensen met een hoge THP-waarde in hun bloed ook hoge sVCAM-1 waarden hadden, een maat voor schade aan de binnenste bekleding van de vaatwand. Toen we onder de microscoop naar vaten gingen kijken waarin slagaderverkalking zit, kwamen we op de plekken van de verkalking ook daadwerkelijk THP tegen. In hoofdstuk 3 beschrijven we, naast THP, ook de relatie van de AGEs pentosidine, CML en CEL met diabetes en vasculaire schade. We vonden dat mensen met diabetes type 1, naast THP, ook meer pentosidine en CML in hun bloed hadden dan mensen zonder diabetes. Daarnaast hadden mensen met een hoge pentosidine waarde ook een hogere kalkwaarde in de slagaders van hun hart, een maat voor slagaderverkalking van de hartslagaders. Vanaf hoofdstuk 4 nemen we een nieuwe maat voor AGEs mee in onze studies, namelijk een lichtmeting in de huid; afgekort SAF, wat staat voor *skin autofluorescence*. Een aantal AGEs staat erom bekend licht met een specifieke golflengte uit te kunnen zenden. De SAF meting maakt daar gebruik van en gebruikt de huid als orgaan dat mogelijk ook de stapeling in de rest van de organen, bijvoorbeeld het hart, de nieren en de ogen, weerspiegelt. Daarnaast is de huid makkelijker te bereiken dan de andere organen; dit maakt de meting makkelijk toepasbaar. Vanaf dit hoofdstuk maken we gebruik van een ander cohort voor ons onderzoek, de Maastricht Studie: een cohort met mensen met én zonder diabetes type 2, en mensen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes type 2. In hoofdstuk 4 t/m 7 staat beschreven dat mensen met een hoge SAF ook stijvere grote slagaders hadden (hoofdstuk 4). Daarnaast hadden mensen met een hoge SAF, hogere bloedwaarden die duiden op schade van de binnenste bekleding van de vaatwand (hoofdstuk 5). Mensen met een hogere SAF hadden gemiddeld een lagere score op een maat voor de doorbloeding van de beenslagaders, wat een aanwijzing is voor slagaderverkalking in de benen (hoofdstuk 6). In datzelfde hoofdstuk vonden we geen relatie tussen SAF en de dikte van de vaatwand in de slagader in de hals, een maat voor slagaderverkalking in de halsslagader. Ten slotte beschrijven we in hoofdstuk 7 de relatie tussen een hoge SAF waarde en cognitieve achteruitgang, een voorloper van ouderdomsvergeetachtigheid en dementie. We onderzochten in hoofdstuk 4 t/m 7 ook de relatie tussen AGEs gemeten in het bloed met al deze (voorlopers van) ziekten. We vonden dat mensen

met een hoge pentosidine waarde in het bloed stijvere grote slagaders hadden (hoofdstuk 4) en minder goede cognitie (hoofdstuk 7). In tegenstelling tot voorgaande bevindingen vonden we dat mensen met een hoge pentosidine waarden een lagere laaggradige ontstekingswaarde hadden; ook een maat voor vaatschade (hoofdstuk 5). Bij de AGEs CML en CEL vonden we géén of juist een omgekeerde relatie met maten van vaatschade (hoofdstuk 4 t/m 7); dus waren er veel AGEs aanwezig in het bloed, dan was er juist minder vaatschade.

Uit eerdere studies weten we dat CML lager is in het bloed van mensen met obesitas en diabetes type 2 in vergelijking tot mensen zonder overgewicht en diabetes. Hierbij wordt gesuggereerd dat dit kan komen doordat CML wordt 'weggevangen' door een receptor in het vetweefsel. CML gemeten in het bloed is dus mogelijk geen goede weerspiegeling van de mate van CML in het weefsel bij mensen met overgewicht of diabetes type 2. We hebben geen goede verklaring voor het feit dat we ook een omgekeerde relatie vonden tussen CEL en vaatschade. Het zou kunnen zijn dat een lage hoeveelheid AGEs in het bloed betekent dat er juist veel AGEs in de weefsels zijn achtergebleven, maar dat is slechts speculeren. AGEs in het bloed weerspiegelen mogelijk een kortere periode van versuikering dan AGEs gemeten in de huid, zoals bij SAF. Ook dat kan een oorzaak zijn voor de verschillen in gevonden relaties met vaatschade tussen beiden. Concluderend laten onze resultaten zien dat hogere SAF consequent gerelateerd is aan meer vaatschade. De relatie tussen AGEs gemeten in het bloed en vaatschade is niet consistent.

Epidemiologisch onderzoek en confounding

In het onderzoek beschreven in dit proefschrift kijken we naar de relatie tussen twee kenmerken van een persoon. Wat hierbij zeer belangrijk is, is het corrigeren voor mogelijke confounding. In de cohorten die wij hebben onderzocht zitten mensen die niet zijn geselecteerd omdat ze allemaal gezond zijn en op elkaar lijken, maar juist verschillende ziektes hebben, en hun eigen individuele kenmerken. Als je een relatie tussen diabetes en het hebben van vaatschade onderzoekt wil je niet dat andere kenmerken, bijvoorbeeld roken, ervoor zorgen dat de relatie die je vindt eigenlijk (deels) wordt veroorzaakt door de andere kenmerken van die personen. We weten bijvoorbeeld dat roken ook zorgt voor vaatschade. Als de mensen in het cohort met diabetes veel meer roken dan de mensen zonder diabetes, en je kijkt alleen naar het aantal mensen met diabetes die vaatschade hebben, dan zullen dat er meer zijn dan wanneer het aantal rokers in de groep met en zonder diabetes gelijk is. Het effect dat roken heeft op de relatie tussen diabetes en vaatschade heet confounding. Omdat wij willen weten wat het netto effect van diabetes en AGEs op vaatschade is, zonder deze versturende confounding, hebben we bij alle relaties die we hebben onderzocht gecorrigeerd voor confounding, dus factoren die de onderzochte relatie kunnen verstoren. We hebben hierbij alle bekend confounders, zoals roken, geslacht, leeftijd, bloeddruk, etc. meegenomen. Hierdoor kunnen we concluderen dat de relaties die wij hebben gevonden ook zeer waarschijnlijk echte relaties zijn. Het hebben van veel AGEs hangt dus samen met meer vaatschade, onafhankelijk van het feit hoe oud iemand is, of iemand rookt, etc.

Conclusie

De studies beschreven in dit proefschrift zijn uitgevoerd om de mogelijke rol van AGEs in het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, nier-, oog- en zenuwschade en dementie te onderzoeken bij mensen met en zonder diabetes. Door de opzet van ons onderzoek konden we deze relaties onderzoeken in een, zoveel mogelijk, waarheidsgetrouwe steekproef van de normale populatie.

In alle door ons onderzochte relaties hebben we voor confounders gecorrigeerd. Hierdoor zijn de relaties tussen maten van ophoping van AGEs en maten van vaatschade die wij vonden in onze studies zeer waarschijnlijk een juiste weerspiegeling van de relatie in de normale bevolking, met en zonder diabetes. We hebben AGEs gemeten in het bloed en in de huid. De gedachte is dat AGEs schade geven in het vaatweefsel en andere weefsels die worden aangedaan bij mensen met diabetes, zoals de nieren, ogen en zenuwen. We weten niet of de AGEs die wij onderzocht hebben daadwerkelijk een juiste weerspiegeling zijn van de AGEs in weefsels. Ook hebben we in veel van onze studies maten voor vaatschade gebruikt, en niet gekeken naar wie wel of niet een hartinfarct ontwikkelt of eerder dood gaat. Hiervoor is namelijk onderzoek nodig dat mensen veel langer volgt. Desalniettemin vonden we een duidelijke en consistente relatie tussen SAF, een maat voor AGE ophoping in de huid, en maten van vaatschade. Dit maakt dat we sterke aanwijzingen hebben dat AGEs inderdaad betrokken zijn bij het ontwikkelen van vaatschade bij mensen met en zonder diabetes. Uit vervolgonderzoek zal moeten blijken of hogere AGEs ook inderdaad leiden tot meer hartinfarcten, herseninfarcten of overlijden. Middels dit en toekomstig onderzoek krijgen we meer inzicht in het mechanisme achter de relatie tussen diabetes en hart- en vaatziekten, nier-, oog- en zenuwschade en dementie. Iets wat in de toekomst hopelijk leidt tot het ontwikkelen van therapieën om diabetes en de daarbij voorkomende vaatschade te voorkomen en te genezen.