

Gastrointestinal manifestations in patients with diabetes mellitus

Citation for published version (APA):

de Kort, S. (2019). *Gastrointestinal manifestations in patients with diabetes mellitus: focus on symptoms, barrier function and colorectal cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20190704sk>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190704sk](https://doi.org/10.26481/dis.20190704sk)

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.

■ Samenvatting van het proefschrift

Dit proefschrift heeft zich gericht op de associatie tussen type 2 diabetes mellitus (T2DM) en het gastro-intestinaal (GI) stelsel: op functionele gastro-intestinale manifestaties van T2DM met focus op colorectaal kanker (CRC). De onderzoeksdoelen zijn gesplitst in twee delen. In het eerste deel was het doel om de effecten van T2DM op GI-symptomen te onderzoeken. Tevens verkenden we de rol van de GI-barrière in T2DM patiënten in een literatuurstudie. In het tweede deel van dit proefschrift hebben we ons gericht op de associatie tussen T2DM en de incidentie van CRC.

In **hoofdstuk 1** werd een kort overzicht gegeven van de relevante literatuur met aandacht voor de twee belangrijke onderzoeksdoelen. Ook zijn daar de doelen van dit proefschrift beschreven.

Hoofdstuk 2 rapporteerde over GI-symptomen bij diabetes mellitus (DM) en hun relatie tot angst en depressie. De prevalentie van GI-symptomen is verhoogd bij patiënten met DM. In het algemeen worden GI-symptomen beïnvloed door psychologische factoren zoals angst en depressie. Er is echter weinig bekend over deze associatie bij diabetische patiënten. We testten de hypothese dat angst en depressie een grote invloed hebben op de GI-symptomen bij diabetespatiënten. Een groep van 280 diabetische patiënten en 355 niet-diabetische controlepersonen, die op leeftijd en geslacht waren gekoppeld, werden bestudeerd met gevalideerde vragenlijsten die betrekking hadden op algemene GI-symptomen, angst en depressie. Patiënten met DM scoorden significant hoger op de symptomen "diarree" (OR 1.64, 95% CI 1.05-2.56), "vroeg verzadiging" (OR 2.50, 95% CI 1.39-4.49) en een opgeblazen gevoel (OR 1.58, 95% CI 1.03-2.43). De prevalentie van angst en depressie was significant hoger bij diabetische patiënten in vergelijking met de controlegroep. Na correctie voor angst en depressie bleef alleen het GI-symptoom "vroeg verzadiging" significant vaker voorkomen bij patiënten met DM. Dit zou kunnen wijzen op een somatische oorsprong van de klacht. In dit onderzoek werden psychologische factoren in hoge mate geassocieerd met GI-symptomen bij diabetische patiënten. Hiermee zou rekening gehouden moeten worden bij het overwegen van de behandeling van GI-symptomen.

Recente studies naar de onderliggende mechanismen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van DM wijzen naar het disfunctioneren van de darmbarrière. Daarom hebben we in **hoofdstuk 3** de literatuur besproken met betrekking tot de darmbarrièrefunctie, disfunctie en DM. Door veranderingen in darmdoorlaatbaarheid wordt de darmbarrièrefunctie aangetast. Hierdoor wordt de toegang van bacteriën, virussen en voedingsantigenen tot onderdelen van het immuunsysteem van het slijmvlies vergemakkelijkt. Uiteindelijk kan dit leiden tot immunoreacties met schade aan de insuline producerende bètacellen van de alvleesklier of tot insulineresistentie. Het begrijpen van de factoren die de darmbarrièrefunctie reguleren zal inzicht geven in de interacties tussen antigenen in de darm en de onderdelen van het immuunsysteem. We analyseerden de recente vooruitgang in het mechanistische begrip van de rol van de darmbarrièrefunctie bij de ontwikkeling van type 1 diabetes mellitus (T1DM) en T2DM. Gezien onze huidige kennis kunnen we

aannemen dat versterking van de darmbarrière nieuwe therapeutische opties kan bieden bij de behandeling of preventie van T1DM en T2DM.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat T2DM geassocieerd is met een verhoogde incidentie van CRC. Studies die een onderscheid maken tussen de locatie van CRC in de dikke darm zijn echter beperkt. In **hoofdstuk 4** hebben we onderzocht hoe T2DM wordt geassocieerd met locatie-specifieke CRC incidentie bij mannen en vrouwen. Als bron gebruikten de Nederlandse cohortstudie over voeding en kanker (NLCS). Deze studie is prospectief opgezet en beschikt over gegevens van 120 852 mannen en vrouwen van 55-69 jaar oud bij aanvang van de studie in 1986. Informatie over DM, antropometrische-, dieet- en leefstijlfactoren was zelf-gerapporteerd. T2DM werd gedefinieerd als een diagnose van DM na het 30^{ste} levensjaar. Incidente CRC-gevallen werden geïdentificeerd door middel van een koppeling met de Nederlandse kankerregistratie en het Nederlandse pathologie register. Na 17,3 jaar vervolgen van de studiepersonen kregen 1.735 mannen en 1.321 vrouwen de diagnose CRC. Zij werden gebruikt in de analyses. Bij baseline rapporteerde 3,1% van de subcohortleden T2DM, van wie 80% werd gediagnosticeerd met T2DM na het 50^{ste} levensjaar. Multivariabel gecorrigeerde Cox-modellen toonden aan dat de incidentie van proximale darmkanker significant was verhoogd bij vrouwen met T2DM versus vrouwen zonder T2DM (HR = 1,80 ; 95% BI: 1,10-2,94). Er was geen verband tussen T2DM en de incidentie van alle colorectale kankers tezamen, linkszijdige colonkanker of endeldarmkanker bij vrouwen. Bij mannen was T2DM niet geassocieerd met de incidentie van colorectaal kanker noch met een specifieke locatie van CRC in de dikke darm. Concluderend waren we in staat om een verhoogde incidentie van proximale darmkanker bij vrouwen met T2DM te laten zien in vergelijking met niet-T2DM-vrouwen in deze studie.

In **hoofdstuk 5** hebben we gerapporteerd over de rol van genetische varianten in de insulineachtige groeifactor (IGF) route, T2DM en darmkankerrisico. Genetische variatie in de IGF-route kan de geassocieerde ontvankelijkheid voor darmkanker in type 2 diabetespatiënten mogelijk verder vergroten. We onderzochten of de gezamenlijke effecten van T2DM en genetische variatie in de IGF-route op CRC-risico mechanistische inzichten kunnen vergroten. We gebruikten dezelfde gegevensbron (NLCS) zoals beschreven in hoofdstuk vier. Bovendien werden achttien single nucleotide polymorfismen (SNP's) van de IGF-route samengevoegd tot een genetische risicoscore (GRS). Cox proportional hazard ratios (HRs) voor darmkanker werden geschat door combinaties van T2DM status, GRS score (in tertielen c.q. driedeling) en categorieën van een IGF1 19-CA herhalingspolymorfisme te maken. De prevalentie van T2DM was 3,1% in subcohortleden en 3,8% in de groep met darmkanker. Een vergelijking van gecombineerde categorieën met personen zonder T2DM met de laagste GRS (laagste tertiel) als referentie toonde aan dat personen met de hoogste GRS significant verhoogde CRC-risico's hadden, in het bijzonder de personen met T2DM (HR = 2,28 ; 95% BI: 1,11-4,66). Vergeleken met IGF1-19-CA wild-type dragers zonder T2DM, hadden personen zonder T2DM met twee IGF1 19-CA variant allelen een significant verlaagd CRC-risico (HR = 0,76 ; 95% BI: 0,63-0,91). Deze associatie werd tenietgedaan wanneer er wel sprake was van T2DM. We concludeerden dat als we ge-

lijktijdig T2DM en genetische variatie in de IGF-route, als marker van IGF-betrokkenheid, laten interacteren het CRC-risico beïnvloed wordt in de verwachte richting.

Het doel van **hoofdstuk 6** was om het endoscopische fenotype en de histopathologie van colorectale poliepen bij patiënten met en zonder DM te onderzoeken. We onderzochten in het Maastrichtse polieponderzoek of darmpoliepen vaker voorkwamen bij patiënten met DM in vergelijking met de algemene populatie. Hiervoor hebben we een dwarsdoorsnede studie uitgevoerd van patiënten die een colonoscopie ondergingen bij het Universitair Medisch Centrum Maastricht. Het betrof de personen die ook een vragenlijst hadden ingevuld met betrekking tot risicofactoren voor darmkanker. We verzamelden endoscopie- en histopathologiegegevens van darmpoliepen, waaronder colorectale adenomen. Een totaal van 3.654 patiënten (gemiddelde leeftijd (SD): 62 (12) jaar, 47% mannen) werden onderzocht. Van hen had 360 (9,9%) DM. In het algemeen was de prevalentie van colorectale adenomen (42% versus 32%, $p < 0,01$), meerdere (≥ 3) adenomen (12% versus 7%, $p = 0,01$) en rechtszijdige adenomen (30% versus 19%, $p < 0,01$) hoger bij patiënten met DM ten opzichte van patiënten zonder DM. In multivariabele Cox-regressieanalyses berekenden we de prevalentie ratio's (PR). De prevalentie van colorectale adenomen (PR 1,17, 95% CI; 1,02-1,34), meerdere (PR 1,37, 95% CI; 1,00-1,86) en rechtszijdige (PR 1,37, 95% CI; 1,16-1,62) adenomen was hoger bij patiënten met DM dan bij personen zonder DM. Dit zagen we vooral bij mannen. We trokken de conclusie dat patiënten met DM vaker meerdere en vaker rechtszijdige colorectale adenomen hebben dan patiënten zonder DM. Nauwkeurige colonoscopie-surveillance van diabetespatiënten is nodig om effectief darmkanker te kunnen voorkomen.

In **hoofdstuk 7** hebben we de incidentie van darmkanker onderzocht bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde T2DM vóór de leeftijd (55 jaar) waarop een inwoner van Nederland wordt opgeroepen voor het bevolkingsonderzoek naar darmkanker. De leeftijd waarop T2DM gediagnosticeerd wordt neemt wereldwijd af en een verhoogd risico op darmkanker bij jonge T2DM-patiënten kan relevant zijn voor de leeftijd waarop darmkankerscreening kan worden gestart. We gebruikten apotheekgegevens (van 1998 tot 2010) van het PHARMO-netwerk gekoppeld aan de kankerregistratie in Eindhoven. Multivariabele tijdsafhankelijke Cox-regressieanalyses werden uitgevoerd. Na 2,599,925 cumulatieve vervolgjaren van de bestudeerde personen werden 394 darmkankergevallen geïdentificeerd onder 41.716 T2DM-patiënten (gemiddelde leeftijd 64 jr., 48% mannen) en 1.939 darmkankergevallen onder 325.054 niet-diabetische patiënten (gemiddelde leeftijd 51,2 jr., 46% mannen). T2DM was geassocieerd met een verhoogde darmkankerincidentie bij zowel mannen als vrouwen (HR 1,3 ; 95% BI 1.2-1.5), vooral in de eerste 6 maanden na diagnose van T2DM en het betrof vooral kanker van de rechtszijdige dikke darm. Dit risico op CRC was zelfs hoger bij mannen jonger dan 55 jaar (HR 2,0 ; 95% CI 1,0-3,8). De bevindingen in dit hoofdstuk zijn relevant voor bevolkingsonderzoeken naar darmkanker en de vraag moet worden beantwoord of darmkankerscreening bij T2DM patiënten moet worden gewijzigd of geïntensiveerd, bijvoorbeeld door het starten van darmkankerscreening op een jongere leeftijd.

Tot slot hebben we in de algemene discussie in **hoofdstuk 8** de observaties en conclusies van de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift geïntegreerd. We rapporteerden over de verhoogde prevalentie en specificiteit van GI-symptomen bij DM-patiënten en over de functie en disfunctie van de darmbarrière. We evalueerden de associatie tussen darmkanker en T2DM met de nadruk op darmkankerincidentie, colonpoliepen, surveillance en de gevolgen voor het bevolkingsonderzoek naar darmkanker.