

# DIABETES

JAARGANG 4 – NUMMER 6 – NOVEMBER/DECEMBER 2009

## Microvasculaire disfunctie eindelijk goed onderzocht

### Nieuwe onderzoeks- technieken, pag. 4

- Dr. E.H. Serné, VU Medisch Centrum, Amsterdam



**Dr. E.H. Serné**  
Microvasculair onderzoek



**Dr. A.J. Smit**  
Advanced Glycation Endproducts



**Dr. P.H.E.M. de Meijer**  
Diabetes diagnosticeren op  
geleide van het HbA1c?

Door: Arthur van Zuylen

## Betere monitoring van diabetes

# Metten zonder prikken

**Gouden standaard bij de monitoring van diabetes is het meten van bloedglucose of HbA1c via een vingerprik. Maar als het aan de Groningse internist dr. Andries Smit (UMCG) ligt gaat dat veranderen. Samen met collega's ontwikkelde hij een apparaat dat via UV-licht het risico op vasculaire schade bepaalt bij mensen met diabetes. De niet-invasieve methode meet de stapeling van *Advanced Glycation Endproducts*, kortweg AGE's.**

Iedereen kent wel de karakteristieke geur en kleur van vers gebakken brood of gebraden vlees. Beide zijn het gevolg van een chemische bruiningsreactie die begin vorige eeuw voor het eerst werd beschreven door de Franse scheikundige Louis-Camille Maillard. Hij ontdekte dat bij het verhitten van voedingswaren tot boven de 150 °C een reeks reacties optreedt tussen de aanwezige eiwitten (of specifiekere aminozuren) en suikers, waarbij behalve geurstoffen ook allerlei bruine pig-

menten ontstaan. Chemisch gezien gaat het bij deze reactieproducten om 'versuikerde' eiwitten: de *Advanced Glycation Endproducts* ofwel AGE's.

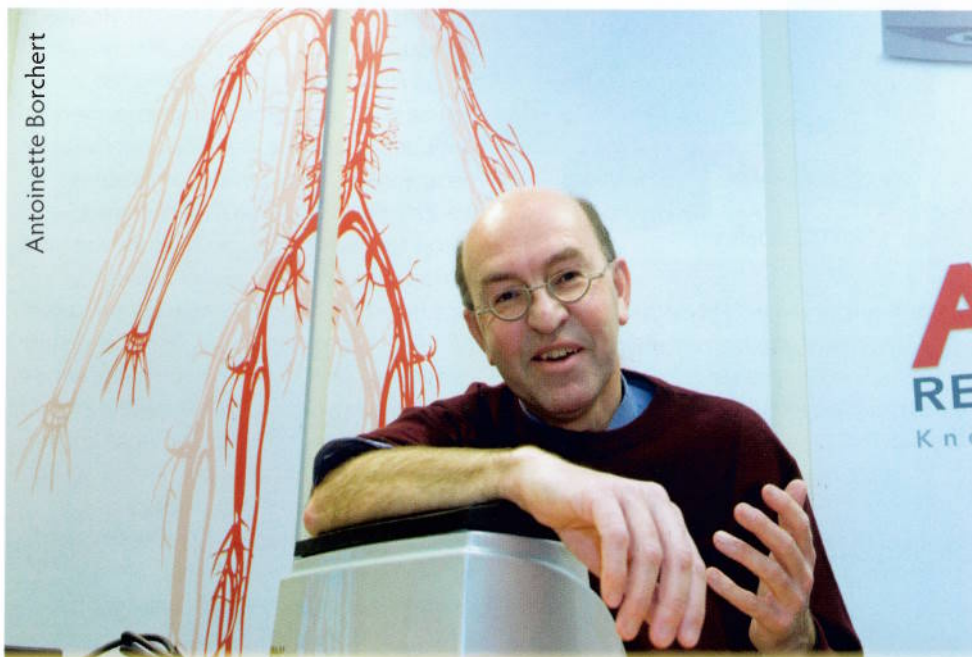
Veel minder bekend is dat diezelfde Maillard-bruiningsreactie ook optreedt binnen ons lichaam. Vanwege de veel lagere temperatuur verlopen de chemische reacties daar natuurlijk veel trager dan in een oven of een braadpan, maar ze verlopen wel degelijk. Het resultaat zijn zogeheten *endogene AGE's* die net

als de *exogene AGE's* uit brood en vlees grotendeels via de nieren worden uitgescheiden. Bij gezonde mensen zijn endogene AGE's een teken van veroudering, maar bij bepaalde ziekten zoals diabetes en nierfalen vindt een versnelde vorming van de verbindingen plaats en stapelen ze zich op in het lichaam van patiënten.

'De laatste decennia is duidelijk geworden dat deze reactieproducten ook ontstaan bij acute en chronische ontstekingen. Bij dergelijke ontstekingen treedt oxidatieve stress op, waarbij in de cellen reactieve carbonylproducten worden gevormd die uiteindelijk worden omgezet in AGE's', aldus internist dr. Andries Smit, hoofd van het Vaatlaboratorium van het UMC Groningen. 'Inmiddels weten we dat de AGE's niet alleen een goede marker zijn voor oxidatieve stress, maar dat ze ook een signaal zijn voor schade in het lichaam. Want wanneer AGE's zich opstapelen vormen ze *crosslinks* met eiwitten, bijvoorbeeld met collageen en elastine in het bindweefsel van de huid of het bindweefsel rond bloedvaten. Hierdoor verliezen die eiwitten hun structuur en functie en gaan de vaten achteruit. Vandaar dat de aanwezigheid van veel AGE's gerelateerd is aan vasculaire schade, bijvoorbeeld in de hersenen, de nieren, het hart en ons vaatselsel.'

### TOEVAL

Begin jaren negentig deed Smit samen met collega's van het UMC Groningen onderzoek aan het endotheel – de binnenbekleding van onze bloedvaten – die aangetast is bij mensen met diabetes. 'Tijdens fluorescentiemetingen zagen we dat er in hun endotheel sprake was van lekkages. Door toeval deden we toen een ongezochte vondst: we zagen een verhoogde autofluorescentie van de huid, die we in verband brachten met de versnelde vorming van AGE's bij deze patiënten. Vervolgens kwam de bal aan het rollen en zijn we begonnen aan de ontwikkeling van een apparaat dat AGE's kan detecteren via niet-invasieve fluorescentiemetingen.'



Dr. Andries Smit: 'Tijdens fluorescentiemetingen zagen we dat er in hun endotheel sprake was van lekkages'

Antoinette Borchert



Smit werkte hierbij nauw samen met de Groningse biofysicus dr. Reindert Graaff, die in de tweede helft van de jaren negentig een aantal prototypes bouwde van een apparaat waarmee AGE-metingen in de kliniek mogelijk werden. Na enkele succesvolle studies in Groningen en de Isala Klinieken in Zwolle besloten Smit en Graaff om hun meetapparaat verder te professionaliseren. In 2003 richtten zij daartoe het bedrijf DiagnOptics op dat de AGE-reader op de markt brengt (zie ook kader op pag 30). Smit is sindsdien parttime medisch directeur van het bedrijf en werkt 80 procent van zijn tijd in het UMC Groningen. Inmiddels staat het apparaat wereldwijd in 200 ziekenhuizen, waarvan 30 in Nederland. Ook wordt gewerkt aan een *handheld*-versie. 'De AGE-reader wordt nu met name gebruikt

### Versuikerde eiwitten voorspellen vasculaire schade

als researchtool om macro- en microvasculaire vaatschade te voorspellen bij mensen met diabetes en patiënten met nierfalen. Dankzij het apparaat blijken we het risicoprofiel van deze patiënten te kunnen bijstellen en kunnen we bovendien patiënten identificeren met een sterk verhoogde kans op cardiovasculaire ziekten', aldus de internist.<sup>2</sup> 'Let wel: de AGE-reader is dus niet zozeer bedoeld voor de opsporing van diabetes. Daar lijkt de fluorescentiemeting aan AGE's op dit moment eigenlijk nog niet specifiek genoeg voor, al werken we daar wel aan door de spectrofotometer van het apparaat verder te verbeteren. Ook het Amerikaanse bedrijf VeraLight is overigens op dit terrein actief, maar hun apparatuur is door de FDA nog niet goedgekeurd voor klinisch gebruik.'

### NIEUWE THERAPIEËN

Volgens Smit zijn AGE's niet alleen bruikbaar als marker voor het voorspellen van lichamelijke complicaties bij patiënten, maar vormen ze ook een mooi aanknopingspunt voor nieuwe therapieën.<sup>3</sup> 'Verschillende studies hebben aangetoond dat een verhoogde AGE-stapeling gerelateerd is aan een verhoogd risico op overlijden. Vandaar dat er wereldwijd allerlei onderzoeken lopen om de stapeling van AGE's te voorkomen. Ook in Groningen werken wij hieraan mee en hebben we bijvoorbeeld studies gedaan bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan en bij dialysepatiënten. Doordat bij hen de klaring niet meer goed werkt hopen de AGE's zich op.'

Tot de middelen die in klinische studies worden beproefd behoort pyridoxamine, een natuurlijke variant van vitamine B. Pyridoxamine verhindert de Maillardreactie en voorkomt op die manier de vorming van AGE's. Een andere middel dat wordt getest is Alagebrium (ALT-711), een stof die *crosslinks* tussen eiwitten kan klieven en op die manier zou kunnen zor-

### Nieuwe researchtool voor studies naar diabetes en nierfalen

gen voor de afbraak van AGE-verbindingen. Deze aanpak wordt momenteel beproefd in een klinische trial, de BENEFICIAL-studie. Ook heeft men klassieke middelen in het vizier om het effect van AGE's in te dammen. Metformine bijvoorbeeld, een medicijn dat inwerkt op de reactieve carbonylproducten die een intermediair zijn bij de vorming van AGE's. Of de in cardiovasculaire kringen bekende ACE-remmers, die inwerken op het zogeheten renine-angiotensine aldosteron systeem waarvan wordt gedacht dat het in verband staat met de vorming van AGE's.

Smit tot slot: 'Het is nog niet zover, maar dankzij dit soort studies hopen we goede medicijnen in handen te krijgen die de stapeling

van AGE's voorkomen. En daarmee hyperglycemische schade kunnen voorkomen aan de vaten en organen van mensen met diabetes of nierfalen.'

### LITERATUUR

1. Gerrits E.G., Smit A.J., Bilo H.J.G. AGEs, autofluorescence and renal function, *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 710-13.
2. Lutgers H.L., Gerrits EG, Graaff R. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2. diabetes mellitus. *Diabetologia* 2009; 52: 789-97.
3. Meerwaldt R., Links T., Zeebregts C. The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes, *Cardiovascular Diabetology* 2008;7:29.
4. Smit A. AGE's en huid-autofluorescentie als voorspeller van vasculaire complicaties, *Patient Care* 2007(10):35-39.

### AUTOFLUORESCENTIE VERRAADT EIWITTEN



Foto: ©2009 DiagnOptics

De AGE-reader van het Groningse bedrijf DiagnOptics is een apparaat waarmee zogeheten *Advanced Glycation Endproducts* (AGE's) snel en niet-invasief gemeten kunnen worden.<sup>1,4</sup> AGE's zijn versuikerde eiwitten die zich van nature in ons lichaam opstapelen bij veroudering, maar die ook een goede marker zijn voor aandoeningen zoals diabetes mellitus en nierfalen. Hoe meer AGE's, des te groter blijkt het risico op vasculaire schade in de hersenen, de nieren, het hart en het vaatstelsel. Het principe van de AGE-reader is vrij eenvoudig: de onderarm wordt op een steun

gelegd waarin een UV-lamp en een spectrofotometer zitten. Het apparaat straalt korte tijd UV-licht met een golflengte van circa 370 nm op de huid, waarna het teruggekaatste licht wordt opgevangen door de spectrofotometer. De meetgegevens worden vervolgens geanalyseerd door een computer die binnen dertig seconden de autofluorescentie van de huid weergeeft.

Bij iemand met veel AGE's zal de uitslag van zo'n meting anders zijn dan bij mensen met minder van deze eiwitten in de huid. Dit komt onder meer door de aanwezigheid van pentosidine, een AGE die fluorescerende *crosslinks* vormt tussen arginine en lysine in collageen. Hoewel het apparaat geen AGE's kan meten die niet fluoresceren (zoals carboxymethyl-lysine of carboxyethyl-lysine) blijkt de autofluorescentie van de huid wel degelijk te correleren met de aanwezigheid van deze schadelijke verbindingen.