

Aus der  
Diabetesklinik am Herz- und Diabeteszentrum NRW Bad Oeynhausen  
- Universitätsklinik - der Ruhr-Universität Bochum  
Direktor: Prof. Dr. med. Diethelm Tschöpe

**Akuteffekte einer AGE-reichen  
(Advanced Glycation Endproducts)  
sowie AGE-armen Mahlzeit  
auf die Gefäßfunktion  
bei Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus**

Inaugural-Dissertation zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
einer  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von  
Monica Negrean  
aus Ilva-Mare  
2006

Dekan: Prof. Dr. med. Gert Muhr  
Referent: Prof. Dr. med. Diethelm Tschöpe  
Korreferent: Prof. Dr. med. Horst Harald Klein

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.11.2007

From the  
Diabetes Clinic of the Heart- and Diabetes Centre NRW Bad Oeynhausen  
- University Clinic - of the Ruhr-University Bochum  
Director: Prof. Dr. Diethelm Tschöpe

**Acute Effects of High- and Low-AGE  
(Advanced Glycation Endproducts) Meals  
on Vascular Function  
in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

Inaugural-Dissertation  
for the Degree of a Doctor of Medicine  
of the Faculty of Medicine  
of the Ruhr-University Bochum

submitted by  
Monica Negrean  
from Ilva-Mare  
2006



Berichte aus der Medizin

**Monica Negrean**

**Akuteffekte einer AGE-reichen  
(Advanced Glycation Endproducts)  
sowie AGE-armen Mahlzeit  
auf die Gefäßfunktion  
bei Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus**

Shaker Verlag  
Aachen 2008

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Bochum, Univ., Diss., 2007

Copyright Shaker Verlag 2008

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-6902-9

ISSN 0945-0890

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: [www.shaker.de](http://www.shaker.de) • E-Mail: [info@shaker.de](mailto:info@shaker.de)

---

## Table of Contents

<b>ABBREVIATIONS</b> .....	<b>1</b>
<b>1. THEORETICAL BACKGROUND</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1. Endothelial function and dysfunction</b> .....	<b>3</b>
1.1.1. Pathophysiology.....	3
1.1.2. Assessment of endothelial function .....	5
A. Biochemical markers .....	5
B. Non-invasive techniques .....	6
C. Invasive techniques .....	8
1.1.3. Prognostic value of endothelial function .....	8
1.1.4. Endothelial dysfunction in T2DM .....	9
1.1.5. Endothelial dysfunction in the postprandial state .....	13
<b>1.2. Advanced Glycation Endproducts (AGE)</b> .....	<b>16</b>
1.2.1. Formation of AGEs.....	16
1.2.2. Effects of AGEs at cellular and tissue level .....	17
1.2.3. AGE metabolism.....	20
1.2.4. AGEs and chronic complications of diabetes .....	20
1.2.5. Dietary AGE .....	22
A. Formation and metabolism .....	22
B. Predictive value of serum AGE.....	23
C. Animal studies.....	23
D. Studies in humans .....	24
<b>1.3. Benfotiamine</b> .....	<b>24</b>
<b>2. AIM OF THE THESIS</b> .....	<b>27</b>
<b>3. PATIENTS AND METHODS</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1. Patients</b> .....	<b>29</b>
<b>3.2. Study design</b> .....	<b>30</b>
<b>3.3. The HAGE and LAGE meal</b> .....	<b>31</b>
<b>3.4. Assessment of vascular function</b> .....	<b>31</b>
<b>3.5. Biochemical measurements</b> .....	<b>34</b>
<b>3.6. Statistical analysis</b> .....	<b>35</b>
<b>4. RESULTS</b> .....	<b>37</b>

**Table of contents**

---

<b>4.1. Physiological parameters .....</b>	<b>37</b>
<b>4.2. Flow mediated vasodilatation .....</b>	<b>38</b>
4.2.1. LAGE vs. HAGE .....	38
4.2.2. HAGE vs. HAGE+Benfo.....	42
<b>4.3. Laser Doppler (microcirculation).....</b>	<b>46</b>
4.3.1. LAGE vs. HAGE .....	46
4.3.2. HAGE vs. HAGE+Benfo.....	48
<b>4.4. Laboratory parameters .....</b>	<b>50</b>
4.4.1. Glucose and lipid parameters.....	50
A. Serum glucose.....	50
B. Serum triglycerides .....	52
C. Total cholesterol.....	53
D. HDL-cholesterol .....	54
E. LDL-cholesterol .....	54
F. Apolipoprotein A1 .....	55
G. Apolipoprotein B .....	57
4.4.2. Inflammatory markers.....	59
A. CRP .....	59
B. Fibrinogen .....	59
C. TNF- $\alpha$ .....	60
D. IL-6 .....	62
E. IL-8.....	64
4.4.3. Markers of endothelial dysfunction.....	66
A. E-selectin.....	66
B. ICAM-1 .....	68
C. VCAM-1 .....	70
D. PAI-1.....	72
4.4.4. Markers of oxidative stress (TBARS) .....	74
4.4.5. Serum and urinary AGE .....	76
A. Serum CML .....	76
B. Serum MG.....	78
C. Urinary AGE.....	80
<b>5. DISCUSSION AND CONCLUSIONS.....</b>	<b>81</b>
<b>REFERENCE LIST .....</b>	<b>91</b>
<b>ACKNOWLEDGEMENTS.....</b>	<b>109</b>
<b>CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>111</b>