

Advanced Glycation End producten (AGEs) bij diabetes mellitus tijdens de zwangerschap en de accumulatie van AGEs bij de neonaten

Gepubliceerd: 23-06-2010 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doel: Het bepalen van de accumulatie van AGE's in de huid van zwangere vrouwen met DM1, DM2 of GDM in vergelijking met gezonde zwangere vrouwen en niet-zwangere vrouwen met DM1 of DM2. De accumulatie AGEs zal eveneens bepaald worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diabetescomplicaties
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON34029

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Huid autofluorescentie bij diabetes mellitus en zwangerschap

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Zwangerschaps-, weeën-, partus- en postpartumproblemen

Synoniemen aandoening

Diabetes mellitus, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Advanced Glycation End producten, Diabetes Mellitus, Huid autofluorescentie, Zwangerschap

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De onderstaande descriptieve parameters zullen worden geevalueerd van alle geïnccludeerde vrouwen:

- Leeftijd
- lichaamsgewicht tijdens AGE-meting
- BMI voorafgaande de zwangerschap
- Pariteit
- Familieanamnese mbt diabetes mellitus
- Leeftijd ten tijde van diagnose DM
- Duur van de diabetes
- Roken (zo ja; pack years, indien gestopt; wanneer en niet)
- Serum creatinine
- Co-morbiditeit
- Medicatie
- Bloeddruk voorafgaande de zwangerschap, indien beschikbaar
- Eind-orgaan schade (i.e. retinopathie, nephropathie, neuropathie en cardiovasculaire events)
- Zwangerschapsparameters (i.e. beloop van de zwangerschap, geboortegewicht, duur zwangerschap, lengte van het kind en gewicht van de placenta)

De volgende descriptieve parameters van alle neonaten zullen worden bepaald:

- Zwangerschapsduur
- Geboortegewicht
- Apgar score na 5 minuten
- Hoeveelheid gedronken borstvoeding tot de eerste AGE meting
- Manier van geboorte (vaginaal/sectio caesara)
- Type DM bij de moeder (DM1, DM2, GDM of geen)
- Tweeling/drieling
- Perinatale asfyxie (pH in arterieel navelstrengbloed <7.1)
- Glucose levels 0 tot 48 uur postpartum/glucose-infuus

Hoofd studieparameters/eindpunten:

SAF accumulatie: Huid AF zal worden bepaald aan de ventrale zijde van de onderarm bij de moeder of aan de dorsale zijde van het onderbeen bij de neonaat met de AGE-Reader (DiagnOptics Technologies BV, Groningen, Nederland) zoals hierboven beschreven. Dit apparaat is snel en eenvoudig in gebruik en kan met een USB-kabel aan elke computer worden aangesloten en een enkele meting neemt ongeveer 30 seconden in beslag. De AGE-reader is handzaam en bevat een black light lichtbron (piek golflengte ~ 370 nm). De AGE-reader zendt lichtgolven uit naar het te onderzoeken weefsel. Dit licht activeert fluorescente functionele groepen van moleculen. Deze groepen zenden op hun beurt lichtgolven van een andere golflengte uit, wat gemeten wordt door een spectrometer in het apparaat. De meting wordt volautomatisch verricht, waarbij een gemiddelde waarde wordt gegeven van 50 verschillende scans. Huid AF wordt berekend door de gemiddelde

waarde van de door de huid uitgezonden lichtintensiteit per nm tussen de 420 en 600 nm te delen door de gemiddelde waarde van de door de huid uitgezonden lichtintensiteit per nm tussen de 300 en 420 nm, weergegeven als arbitrary units (AU). De intra-individuele Altman error percentage is 5.0% op een enkele dag en 5.9% voor seizoenswisselingen.

sAGEs: serum AGEs (CML, CEL en pentosidine) worden bepaald in maternaal serum, en zal tweemaal worden bepaald tijdens reguliere controle van HbA1c. Serum zal worden opgeslagen op een temperatuur van -80°C tot het moment van analyse van de sAGEs.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studie parameters/eindpunten:

Obstetrische complicaties:

- Pre-eclampsie (Gedefinieerd als diastolische bloeddruk ≥ 90 mm Hg bij twee metingen met een interval van tenminste 4u in de tweede helft van de zwangerschap bij voorheen normotensieve vrouwen en proteinurie (≥ 300 mg/24h). Bij vrouwen met pre-existente hypertensie werd pre-eclampsie gediagnosticeerd op het moment dat er proteinurie de novo optrad in de tweede helft van de zwangerschap.
- Vroeggeboorte (gedefinieerd als bevalling voor de 37ste week).
- Sectio caesara
- Hemorrhagia postpartum (bij bloedverlies >500 ml)
- Maternale mortaliteit
- Andere obstetrische complicaties

Perinatale outcome:

- Te groot voor zwangerschapsduur (gedefinieerd als geboortegewicht >90e percentiel)
- Te klein voor zwangerschapsduur (gedefinieerd als geboortegewicht <10e percentiel)
- Congenitale afwijkingen (dat wil zeggen deze die leiden tot de dood, die zorgen voor een handicap in de toekomst of die complexe chirurgie moeten ondergaan ter correctie)
- Spontane abortus
- Perinatale mortaliteit (gedefinieerd als foetale dood na de 24ste week, $\geq 500\text{g}$, of beide, inclusief alle sterfte tot 7 dagen na de bevalling.
- Andere perinatale complicaties

Neonatale outcome

- Neonatale hypoglycaemie (gedefinieerd als bloed glucose $< 2,6 \text{ mmol/L}$)
- Infant respiratory distress syndrome (gedefinieerd volgens de richtlijnen van Giedion et al en volgens de klinische symptomen van respiratoire stress)
- Neonatale icterus (gedefinieerd als hyperbilirubinemie welke behandeld moet worden met fototherapie)
- Andere perinatale complicaties

Andere studie parameters:

Alleen bij zwangere vrouwen met GDM wordt de ontwikkeling van verminderde glucose tolerantie of DM onderzocht, volgens de ADA criteria, door middel van

een 75 gram OGTT 6-12 weken na de partus als onderdeel van de standaard zorg.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Door het feit dat de incidentie van diabetes mellitus wereldwijd bij jonge mensen stijgende is, is er eveneens een toename in het aantal vrouwen in de fertile levensfase met DM, en dan met name DM2. Wanneer de zwangerschap gecompliceerd wordt door DM1, DM2 of GDM, wordt er een verhoogde incidentie van zwangerschapscomplicaties gezien, zoals een verhoogde incidentie aangeboren afwijkingen en perinatale complicaties, maar ook maternale complicaties (zoals pre-eclampsie) komen in verhoogde mate voor. De prevalentie van zowel maternale als foetale en perinatale morbiditeit en mortaliteit is hoger in zwangerschappen gecompliceerd door DM2 in vergelijking tot DM1. Zowel bij DM1, DM2 als GDM kan het aantal complicaties terug gedwongen worden door strikte metabole instelling. Echter, ondanks deze strikte metabole instelling die de laatste jaren wordt nagestreefd, zien we nog steeds een verhoogd aantal complicaties ten opzichte van de gezonde zwangerschap. Hierdoor wordt de suggestie gewekt dat er andere factoren van invloed zijn op de ontwikkeling van door de diabetes geïnduceerde complicaties. Een belangrijk mechanisme is mogelijk de verhoogde concentratie van Advanced Glycation Products (AGE's) in verschillende weefsels, omdat reeds bekend is dat de concentratie van AGE's verhoogd is bij patiënten met DM1, DM2 of GDM. Dit vormt het onderwerp van deze studie.

Glucose en andere monosachariden kunnen snel en reversibel reageren met zowel eiwitten als lipiden. Niet-enzymatische glycosyleringen op vrije N-terminale aminogroepen en de ϵ -aminogroep van lysineresiduen van eiwitten, als ook op de aminogroep van serine van fosfatidylserine, leiden tot een snelle reversibele vorming van Schiff-base en vervolgens tot stabielere Amadori-producten. Op met name eiwitten met een lange halfwaardetijd kunnen uit Amadori-producten, door dehydratie, langzame chemische omleggingen en oxidatie-reductie-reacties, irreversibel AGE's worden gevormd. De formatie van AGE's is een normaal fysiologisch proces, waarbij de ophoping van deze stoffen in de weefsels toeneemt, naarmate men ouder wordt. Echter, tijdens oxidatieve en/of glycemische stress, ontstaan deze AGE's sneller. Een toename in de ophoping van AGE's is gezien in chronische ziekten als atherosclerose, nierfalen en diabetes mellitus. AGE's hopen zich o.a. op in de vaatwand, waar ze celstructuur en functie kunnen verstoren. AGE's zijn zowel deels verantwoordelijk voor de micro- en macrovasculaire complicaties van DM. Het achterliggende mechanisme is als volgt: (1) vorming van 'cross-links' tussen het collageen in de basale membraan van de extracellulaire matrix (ECM), wat leidt tot een definitief veranderde structuur; en (2) interactie van AGE's met receptoren voor AGE's (RAGE) op

verschillende cellen, waardoor de functie van deze cellen veranderd en een inflammatoire respons op gang wordt gebracht. Deze respons zorgt dat verschillende nucleaire transcriptie factoren, zoals NF- κ B, in verhoogde mate aanwezig zijn. Dit zijn o.a. endothelin-1, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), tissue factor en proinflammatoire cytokines.

Deze toename in ophoping is wellicht niet compatibel met de zwangerschap, aangezien zij bijdragen aan vasculaire endotheel dysfunctie, hét kenmerk van pre-eclampsie. Daarnaast deelt pre-eclampsie verschillende risico factoren met cardiovasculaire ziekte, zoals pre-existente hypertensie, thrombofilie (factor II of factor V Leiden mutaties), dislipidemie, obesitas, insulineresistentie, diabetes mellitus, inflammatie, positieve familie-anamnese m.b.t. myocardinfarct en mogelijk verhoogde accumulatie van AGEs. Dit zorgt ervoor dat vrouwen met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit kennen. Dus zijn AGEs mogelijk niet alleen verantwoordelijk voor de ontwikkeling van zwangerschapscomplicaties, maar mogelijk ook voor vroegtijdige cardiovasculaire schade met mogelijk cardiovasculaire ziekte in de toekomst als gevolg. Ook is bekend dat AGEs de placenta passeren. Dit houdt in dat ook de neonat gedurende de gehele zwangerschap bloot staat aan deze stoffen. De accumulatie van AGEs begint dus al tijdens de zwangerschap. Dit wekt de suggestie dat de AGEs accumulatie bij de moeder weerspiegeld wordt in de accumulatie van AGEs bij de neonat. Daardoor zou het goed mogelijk zijn dat neonaten geboren na een door DM gecompliceerde zwangerschap een verhoogde accumulatie AGEs hebben ten opzichte van neonaten die geboren zijn na een ongecompliceerde zwangerschap. Hierdoor zouden zij reeds bij de start van hun leven een verhoogd risico hebben op cardiovasculaire aandoeningen in de toekomst.

De accumulatie van AGE's in de huid kan zeer eenvoudig en non-invasief worden bepaald met behulp van de autofluorescentie reader (AFR; patent nummer PCT/NL99/00607, DiagnOptics BV Groningen, Nederland), een recent geïntroduceerd en gevalideerd apparaat dat de autofluorescentie in de huid meet wat gebaseerd is op de fluorescentie eigenschappen van de verschillende AGE moleculen. Met behulp van de AFR werd niet alleen een sterke relatie gevonden met de hierboven genoemde chronische ziekten, maar ook met inflammatie en oxidatieve stress in acute coronaire syndromen. Echter zijn AGEs in de weke delen niet exact identiek aan AGEs in het serum (sAGEs). Zo is bijvoorbeeld de halfwaardetijd van sAGEs korter en zijn deze minder stabiel dan AGEs in de weke delen. Daarom wordt de accumulatie van AGEs in deze studie op twee manieren bepaald en wel om twee redenen. Ten eerste ter validatie van de SAF-bepaling en ten tweede, om variaties op de korte termijn te detecteren.

De primaire doelen van deze studie zijn het bepalen van de autofluorescentie in de huid van de onderarm bij de moeder, de autofluorescentie in de huid van het onderbeen van de neonat en de concentratie sAGEs bij zwangere vrouwen die bekend zijn met DM1, DM2 en GDM en de associatie tussen verhoogde AGEs en

maternale en foetale complicaties tijdens de zwangerschap gecompliceerd door diabetes te onderzoeken. Wij stellen als hypothese dat de accumulatie van AGEs verhoogd zal zijn in zowel het serum als de huid bij de zwangerschap gecompliceerd door diabetes mellitus. We verwachten dat vrouwen met GDM een AGE-accumulatie kennen wat verhoogde is ten opzichte van gezonde zwangere vrouwen, maar verlaagd is ten opzichte van zwangere vrouwen met DM1 of DM2. Daarnaast zullen we bepalen of de AGEs accumulatie bij neonaten geboren na een door DM gecompliceerde zwangerschap verhoogd is ten opzichte van neonaten geboren na een ongecompliceerde zwangerschap en of de accumulatie van de moeder gerelateerd is aan de accumulatie van haar kind. Wij stellen hierbij als hypothese dat de accumulatie AGEs bij neonaten geboren na een door DM gecompliceerde zwangerschap hoger is dan de accumulatie bij neonaten geboren na een ongecompliceerde zwangerschap.

Als secundaire hypothesen stellen wij dat (1) de verhoogde accumulatie van AGEs geassocieerd is met de verhoogde incidentie van maternale en foetale complicaties tijdens de zwangerschap gecompliceerd door diabetes mellitus, (2) de inflammatoire respons zal worden bepaald, door in het serum verschillende inflammatiemarkers te meten, zoals hsCRP, vWF and VCAM-1 en (3) de accumulatie AGEs van de neonat is gerelateerd aan de accumulatie AGEs van de moeder.

De aandoening zwangerschapsdiabetes (GDM) heeft een verdere introductie. GDM brengt een substantieel verhoogd risico op de ontwikkeling van diabetes mellitus type 2 met zich mee. Er zijn schattingen dat 9-43% van de vrouwen met GDM op latere leeftijd DM2 ontwikkelt. Er is bewijs voor de aanname dat bij vrouwen met GDM reeds voor de zwangerschap sprake is van schade aan de β -cellen in de pancreas, welke pas duidelijk wordt op het moment dat er tijdens de zwangerschap insulineresistentie (normaal fysiologisch proces) ontstaat. Dit heeft mogelijk weer tot gevolg dat de overgebleven, nog functionerende β -cellen in toenemende mate schade oplopen in het geval van een verhoogde insulineresistentie. Hierdoor ligt het in de lijn der verwachting dat hogere pariteit het risico op het ontwikkelen van DM2 verhogen bij vrouwen met GDM in de voorgeschiedenis. Echter, verschillende studies die hebben gekeken naar de relatie rol van pariteit het risico op DM2 geven verschillende conclusies.

Aanbevelingen van de "Recommendations of the 5th Workshop-Conference on GDM" zijn dat vrouwen met GDM 6-12 weken postpartum, 1 jaar na de bevalling en elke 3 jaar daarna een orale glucose tolerantie test (OGTT) te dienen ondergaan met 75 gram glucose. De onderliggende gedachte hiervan is gebaseerd op de potentie om zo vrouwen met DM2 vroeg te diagnosticeren, maar ook om vrouwen met verminderde glucose tolerantie te identificeren, zodat de ontwikkeling van DM kan worden vertraagd of zelfs voorkomen door middel van een veranderde leefstijl of medicamenteuze therapie. In deze studie zal de OGTT alleen worden verricht 6-12 weken postpartum in het geval van GDM als onderdeel van de klinische follow-up.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: Het bepalen van de accumulatie van AGE's in de huid van zwangere

vrouwen met DM1, DM2 of GDM in vergelijking met gezonde zwangere vrouwen en niet-zwangere vrouwen met DM1 of DM2. De accumulatie AGEs zal eveneens bepaald worden bij de neonaten van bovenstaande moeders. De accumulatie van AGE's in de huid zal niet-invasief worden bepaald door middel van de 'skin autofluorescence reader'.

Secundair(e) doel(en):

1. Het bepalen van de inflammatoire respons door middel van het meten van verschillende inflammatie markers in het serum van zwangere vrouwen met DM1, DM2 of GDM. Deze respons zal tweemaal worden bepaald, namelijk voor het eerst in het derde trimester en voor de tweede maal 6-12 weken postpartum.
2. Bepalen of er een relatie bestaat tussen huid autofluorescentie en de aanwezigheid of ontwikkeling van verminderde glucose tolerantie of DM2 na de zwangerschap, door middel van een OGTT 6-12 weken na de bevalling. Daarnaast zal de relatie tussen de SAF en maternale en foetale zwangerschapscomplicaties worden onderzocht.
3. Het bepalen van de relatie tussen de accumulatie AGEs bij neonaten en de accumulatie bij hun moeders.

Onderzoeksopzet

Design: Observationele studie

Deelnemende centra: Diabetescentra van het Universitair Medisch Centrum Groningen en het Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag.

SAF zal worden bepaald bij zwangere vrouwen met DM1, DM2 of GDM in vergelijking met gezonde zwangere controles. SAF zal worden bepaald met behulp van de 'skin autofluorescence reader' (patent nummer PCT/NL99/00607, DiagnOptics BV Groningen, Nederland) op de ventrale zijde van de onderarm. De SAF bij neonaten zal bepaald worden op de dorsale zijde van het bovenbeen.

In tabel 1 staat aangegeven wanneer welke groepen een meting zullen ondergaan.

SAF bij niet-zwangere vrouwen met DM1 of DM2 zal viermaal bepaald worden tijdens een regulier bezoek aan de polikliniek met vergelijkbare intervallen als in de zwangere groepen. SAGEs zullen tweemaal worden bepaald door het afnemen van een veneus bloedmonster in een heparine buis (10 ml) op hetzelfde moment als de laatste 2 SAF bepalingen en tijdens reguliere HbA1c-controle. Het bloed zal worden afgedraaid, waarna het serum zal worden opgeslagen op een temperatuur van -80°C tot het moment van analyse. De SAF bepalingen postpartum vinden plaats nadat de fysiologische status van de zwangerschap geheel is uitgedoofd en zal worden gecombineerd met de reguliere postpartum controle.

Hierdoor krijgen we inzicht over de invloed van zwangerschap op AGE accumulatie. Vrouwen met GDM zullen 6-12 weken postpartum een OGTT ondergaan, als onderdeel van de 'standard care'.

Tabel 1.

Schema van SAF metingen bij zwanger vrouwen met diabetes mellitus.

Deelneemsters 10-14e zwangerschapsweek 20-24e zwangerschapsweek

32-36e zwangerschapsweek 6-12 weken postpartum

DM1 x
x
x x
DM2 Indien mogelijk
x
x x
GDM - Indien
mogelijk
x x
Gezonde zwangeren x
x
x x

De SAF meting bij de neonaten zal maximaal 24u postpartum plaatsvinden en 6-12 weken postpartum.

Inschatting van belasting en risico

Niet van toepassing

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Zwangere vrouwen met gediagnosticeerde DM1, DM2 of zwangerschapsdiabetes in de leeftijd van 18-40 jaar. Zwangere vrouwen met DM1, DM2 of zwangerschapsdiabetes kunnen alleen worden geïncludeerd wanneer de glucosewaarden als volgt kunnen worden vertaald:

- HbA1c <8%, zo mogelijk reeds gemeten tijdens laatste menstruatiecyclus, of tijdens het laatste polikliniekbezoek (maximaal 4 maanden) voor de zwangerschap of tijdens het eerste polikliniekbezoek na een positieve zwangerschapstest.;Er zijn vier controle groepen, namelijk een groep met gezonde zwangere vrouwen, een groep met gezonde niet-zwangere vrouwen, een groep met niet-zwangere vrouwen met DM1 en een groep met niet-zwangere vrouwen met DM2 in de leeftijd van 18-40 jaar.;Tevens zullen alle in het UMCG geboren kinderen van de moeders in bovenstaande groepen worden geïncludeerd en zal er een controlegroep worden opgesteld van neonaten geboren na een ongecompliceerde zwangerschap

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangere vrouwen met DM1 of DM2:

- HbA1c >8%
- Nierfalen (serum kreatinine >120 µmol/L)
- Fitzpatrick huidtype VI (negroïde huidskleur), of huid reflectie <6% of lokale huid abnormaliteiten gelokaliseerd op de volaire zijde van de onderarmen
- Recente (< 3 maanden) serieuze (waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was) infectie of cardiovasculair event;Zwangere vrouwen met GDM:
- HbA1c >7% tijdens 20-24ste week van de zwangerschap
- Behandeling van GDM met dieet alleen
- Nierfalen (serum kreatinine >120 µmol/L)
- Fitzpatrick huidtype VI (negroïde huidskleur), of huid reflectie <6% of lokale huid abnormaliteiten gelokaliseerd op de volaire zijde van de onderarmen
- Recente (< 3 maanden) serieuze (waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was) infectie of

cardiovasculair event;Gezonde (niet-)zwangere vrouwen:

- Bekende actieve ziekte
- Fitzpatrick huidtype VI (negroide huidskleur), of huid reflectie <6% of lokale huid abnormaliteiten gelokaliseerd op de volaire zijde van de onderarmen
- Recente (< 3 maanden) serieuze (waaroor ziekenhuisopname noodzakelijk was) infectie of cardiovasculair event;Niet-zwangere vrouwen met DM1 of DM2:
- HbA1c >8%
- Nierfalen (serum kreatinine >120 µmol/L)
- Fitzpatrick huidtype VI (negroide huidskleur), of huid reflectie <6% of lokale huid abnormaliteiten gelokaliseerd op de volaire zijde van de onderarmen
- Recente (< 3 maanden) serieuze (waaroor ziekenhuisopname noodzakelijk was) infectie of cardiovasculair event;Neonaten (controlegroep):
- Bij exclusie van de moeder
- Aangeboren afwijkingen
- Vroeggeboorte (voor de 37ste week)
- Geboortegewicht < P25 of > P75
- Fitzpatrick huidtype VI (negroide huidskleur), of huid reflectie <6% of lokale huid abnormaliteiten gelokaliseerd op de volaire zijde van de onderarmen
- Meting >24u postpartum

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-11-2010
Aantal proefpersonen:	550
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-06-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 23319

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL32041.042.10
OMON	NL-OMON23319