

# The Impact Of Dietary Advanced Glycation Endproducts

Citation for published version (APA):

Linkens, A. (2022). *The Impact Of Dietary Advanced Glycation Endproducts: Relevance To Glucose Metabolism, Vascular Function, And Gut Microbiota*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20221005al>

## Document status and date:

Published: 01/01/2022

## DOI:

[10.26481/dis.20221005al](https://doi.org/10.26481/dis.20221005al)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# De invloed van versuikerde eiwitten uit voeding op de suikerhuishouding, werking van de bloedvaten, en darmflora

## Type 2 diabetes en versuikerde eiwitten

Er is sprake van een type 2 diabetes (T2D) epidemie. Sinds 1985 is wereldwijd het aantal gevallen verviervoudigd en in Nederland zal het in 2035 naar schatting bijna 1 op de 10 volwassenen treffen. T2D geeft een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten en hierdoor een enorme belasting voor het individu en de samenleving. De huidige aanpak van deze epidemie schiet te kort, ook omdat niet volledig verklaard kan worden waarom er zo'n sterke toename is. Het identificeren van tot nog toe onbekende risicofactoren is nodig om nieuwe aanknopingspunten te geven voor behandelstrategieën.

Het eten van versuikerde eiwitten is mogelijk zo'n risicofactor. Versuikerde eiwitten worden in suiker- en eiwitrijke voeding gevormd wanneer deze wordt blootgesteld aan droge hitte, bijvoorbeeld bij het bakken, braden, en roosteren. Het verhitten van voeding maakt het langer houdbaar, smakelijker, en visueel aantrekkelijker, en dit wordt veelvuldig toegepast. Verhitte vlees, noot- en graanproducten bevatten de meeste versuikerde eiwitten, denk aan saté, gebrande pinda's, en ontbijtgranen.

Naast de vorming in voeding vormen versuikerde eiwitten zich ook in het lichaam door de spontane reactie van suiker met eiwitten. Dit proces treedt versneld op bij mensen met T2D door de verhoogde bloedsuikerspiegels. De ophoping van deze versuikerde eiwitten is schadelijk voor bloedvaten en draagt bij aan het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bij mensen met T2D. De ophoping van versuikerde eiwitten lijkt daarnaast ook het risico op T2D zelf te verhogen doordat het twee belangrijke risicofactoren verslechtert, namelijk de afgifte en werking van het hormoon insuline.

De versuikerde eiwitten die wij eten zijn hetzelfde als de versuikerde eiwitten die zich vormen in het lichaam en waarvan we weten dat ze schadelijk zijn. Er zijn aanwijzingen dat versuikerde eiwitten uit voeding worden opgenomen in het lichaam, maar of ze ook bijdragen aan een verhoogd risico op T2D en problemen van de bloedvaten is onvoldoende onderzocht. Daarnaast is het de vraag via welke mechanismen dit dan gebeurt. Deze vragen staan in dit proefschrift centraal. Als het eten van versuikerde eiwitten bijdraagt aan het risico op T2D en problemen van de bloedvaten, kan dit mogelijk voorkomen worden door de inname van versuikerde eiwitten te verminderen.

## Opzet

De bovenstaande vragen worden beantwoord door gegevens uit drie verschillende studies. In de muizenstudie van **hoofdstuk 2** is onderzocht of versuikerde eiwitten uit voeding worden opgenomen in het bloed en organen, of het eten van versuikerde eiwitten de darmflorasamenstelling verandert, en of het eten van versuikerde eiwitten ontstekingswaarden in het bloed verhoogt. De muizen kregen gedurende 10 weken oftewel normale muizenvoeding oftewel gebakken muizenvoeding waar veel versuikerde eiwitten in zitten. Ook was er een groep muizen die achtereenvolgens 5 weken gebakken en 5 weken ongebakken muizenvoer kreeg, om een oorzakelijk verband tussen het eten van versuikerde eiwitten en de veranderingen in uitkomsten nog aannemelijker te maken.

In een observationele cohortstudie in mensen, genaamd De Maastricht Studie, is in **hoofdstuk 3, 4, en 5** in meer dan 3000 mensen onderzocht of diegene die van zichzelf over het afgelopen jaar dagelijks meer versuikerde eiwitten aten de bloedvaten slechter werken of dat er sprake is van een verhoogd risico op het krijgen van T2D. De dagelijkse inname van versuikerde eiwitten in deze studies is geschat middels voedingsvragenlijsten. Deze vragenlijst is gekoppeld aan onze uitgebreide voedingsdatabase, waarin van meer dan 200 producten de hoeveelheid versuikerde eiwitten staan vermeld. Specifiek gaat het om de versuikerde eiwitten N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)lysine (CML), N<sup>ε</sup>-(1-carboxyethyl)lysine (CEL), en N<sup>δ</sup>-(5-hydro-5-methyl-4-imidazolon-2-yl)-ornithine (MG-H1).

Tenslotte is in een experimentele studie in mensen, genaamd de deAGEing studie, in **hoofdstuk 6 en 7** onderzocht of versuikerde eiwitten uit voeding worden opgenomen in het bloed, de darmflorasamenstelling veranderen, ontstekingswaarden in het bloed verhogen, de werking van bloedvaten verminderen, en het risico op T2D verhogen. Twee groepen van 41 deelnemers kregen hiervoor een speciaal ontwikkeld eetschema met daarin weinig of veel versuikerde eiwitten, maar wel een gelijk aantal calorieën, dat 4 weken duurde. Deze studie levert de hoogst mogelijke bewijslast en is de beste benadering van een oorzakelijk verband.

## Belangrijkste bevindingen

### Versuikerde eiwitten uit voeding worden opgenomen in het lichaam

In **hoofdstuk 2** zagen we dat in muizen die gebakken muizenvoer aten de hoeveelheid versuikerde eiwitten in hun bloed en organen toenamen. Door het gebakken voer weer te vervangen voor ongebakken voer namen de versuikerde eiwitten in bloed en organen vervolgens weer af. Ook in **hoofdstuk 6** zagen we dat in mensen die een eetschema volgden met veel versuikerde eiwitten de hoeveelheid hiervan in bloed en urine toenam. Dit samen zijn sterke indicaties dat de versuikerde eiwitten die wij eten worden opgenomen in ons lichaam.

### Versuikerde eiwitten uit voeding leiden niet tot problemen van de bloedvaten

De versuikerde eiwitten die vanuit voeding in de bloedsomloop worden opgenomen staan in direct contact met de binnenbekleding van bloedvaten. Deze binnenbekleding bepaalt voor een deel hoe goed de bloedvaten werken. Ondanks dit zagen we in **hoofdstuk 3** en **4** overwegend geen verbanden tussen de dagelijkse inname van versuikerde eiwitten en de werking van de allerkleinste en grote bloedvaten. Ook in **hoofdstuk 6** zagen we na een verlaging en verhoging van de inname van versuikerde eiwitten geen verandering in de werking van de allerkleinste en grote bloedvaten. Dit samen zijn sterke indicaties dat het eten van versuikerde eiwitten niet bijdraagt aan een verminderde werking van de bloedvaten.

### Versuikerde eiwitten uit voeding verhogen niet het risico op T2D

In **hoofdstuk 5** zagen we dat mensen die van zichzelf dagelijks meer versuikerde eiwitten aten niet vaker T2D hadden dan mensen die minder versuikerde eiwitten aten. Dit betreft echter een momentopname, en sluit niet uit dat op langere termijn het eten van versuikerde eiwitten het risico op T2D wel verhoogt. Voor de achterliggende risicofactoren voor T2D werd echter eenzelfde beeld gezien. In hoofdstuk 5 zagen we niet dat mensen met een hogere dagelijkse inname van versuikerde eiwitten een slechtere werking of afgifte van insuline hadden. Sterker nog, mensen met hogere dagelijkse inname van MG-H1 hadden zelfs hogere afgifte van insuline dan diegene die dagelijks minder MG-H1 aten. Mogelijk berust deze bevinding echter op toeval, aangezien we in **hoofdstuk 6** geen verandering zagen in de werking of afgifte van insuline nadat de deelnemers minder of meer versuikerde eiwitten hadden gegeten. Dit alles tezamen suggereert dat het eten van meer versuikerde eiwitten niet gepaard gaat met een verhoogd risico op T2D.

## Versuikerde eiwitten uit voeding veranderen wel de darmflorasamenstelling en verhogen wel ontstekingswaarden in muizen, maar niet in mensen

Twee veelbelovende mechanismen waarop het eten van versuikerde eiwitten tot negatieve gezondheidsgevolgen kan leiden is door een interactie met de darmflora en het veroorzaken van laaggradige inflammatie. Gedurende de afbraak en opname van versuikerde eiwitten vanuit de darmen staan deze namelijk in contact met de darmflora en kan er een wisselwerking optreden: enerzijds gebruiken darmbacteriën versuikerde eiwitten als energiebron waardoor ze in getalen kunnen toenemen, anderzijds ontstaan er bij dit proces afbraakproducten die op zichzelf biologisch actief kunnen zijn. In **hoofdstuk 2** was er reeds na 5 weken een verandering te zien in darmflorasamenstelling van de muizen die het gebakken voer aten. Deze verschillen in darmflorasamenstelling verdwenen nagenoeg volledig wanneer het gebakken muizenvoer weer werd vervangen door het ongebakken muizenvoer. Ook zagen we een toename van laaggradige inflammatie in de muizen die het gebakken voer hadden gegeten. Opvallend genoeg was dit in de menselijke studiedeelnemers van **hoofdstuk 6** en **7** niet het geval. Er was geen verandering in de darmflorasamenstelling of mate van laaggradige inflammatie nadat de deelnemers minder of meer versuikerde eiwitten hadden gegeten. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de hoeveelheid versuikerde eiwitten in gebakken muizenvoer naar verhouding te hoog is vergeleken met de hoeveelheid die mensen realistisch gezien kunnen eten. De hoeveelheid versuikerde eiwitten in het gebakken muizenvoer was namelijk 6 keer zo hoog als dat in het “hoge” eetschema van de deAGEing studie.

## Conclusies

De resultaten van de studies in dit proefschrift benadrukken dat alhoewel versuikerde eiwitten uit voeding worden opgenomen in het lichaam, ze niet lijken bij te dragen aan het risico op T2D en problemen van de bloedvaten. Ook zagen we dat het eten van versuikerde eiwitten in mensen niet gepaard gaat met een toename van ontstekingswaarden in het bloed of een verandering in de darmflorasamenstelling. Nadelige gevolgen van versuikerde eiwitten uit voeding op mensen lijken daarom, tegen de verwachting in, afwezig. Opvallend is dat in muizen versuikerde eiwitten uit voeding wel een invloed hebben op ontstekingswaarden en de darmflorasamenstelling, mogelijk doordat de hoeveelheid versuikerde eiwitten in gebakken muizenvoer veel hoger is. Om die reden is het interessant om te onderzoeken of mensen met verminderde nierfunctie, die versuikerde eiwitten minder snel kunnen uitplassen, wel nadelige gezondheidsgevolgen ondervinden van versuikerde eiwitten uit voeding.