

Polyols and polyphenols against glucotoxicity

Citation for published version (APA):

Boesten, D. M. P. H. J. (2014). *Polyols and polyphenols against glucotoxicity*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2014

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.

Nederlandse samenvatting



In dit proefschrift staan studies beschreven die de mechanismen bestuderen waarmee natuurlijke stoffen kunnen helpen om het ontstaan van diabetische complicaties te vertragen of voorkomen. Deze diabetische complicaties kunnen ontstaan door hoge hoeveelheden glucose in het bloed.

In **hoofdstuk 1** wordt een introductie gegeven over de regulatie van glucose homeostase. In **hoofdstuk 2 en 3** hebben we potentieel beschermende mechanismen van polyfenolen onderzocht. In **hoofdstuk 4** hebben we onderzocht hoe glucosetoxiciteit (indirect) schade kan toebrengen aan bètacellen. In **hoofdstuk 5 tot en met 9** hebben we ons gericht op de verschillende beschermende effecten van het polyol erythritol.

Belangrijkste bevindingen

Polyfenolen: stoffen met pleiotrope effecten

In **hoofdstuk 2** hebben we het effect van chronische inhibitie van PARP-1 op telomeer stabiliteit onderzocht. Wij hebben de polyfenol fisetine en het antibioticum minocycline gebruikt om PARP-1 te inhiberen onder condities van chronische oxidatieve stress in een *in vitro* model met humane fibroblasten. Deze twee stoffen werden gekozen om hun verschil in werking. Fisetine, in een concentratie van 1 μM , vertoonde een milde inhibitie van PARP-1, terwijl minocycline, in een concentratie van 100 nM een bijna volledige inhibitie van PARP-1 vertoonde. We vonden dat chronische behandeling met fisetine en minocycline leidde tot kortere telomeren in vergelijking met cellen die gekweekt waren onder normale condities. Deze resultaten laten zien dat voorzichtigheid geboden is wanneer fisetine en minocycline op een reguliere basis worden gebruikt, aangezien ze telomeerstabiele kunnen reduceren en daarmee de snelheid van biologische veroudering kunnen versnellen. Onder condities van chronische oxidatieve stress vonden we echter dat fisetine en minocycline telomeerverkorting juist verminderde, wat betekent dat PARP-1 inhibitie onder chronisch oxidatieve stress omstandigheden juist voordelig kan zijn.

In **hoofdstuk 3** tonen we aan dat polyfenolen endotheelcellen kunnen beschermen tegen een verlaging in NAD^+ concentraties, veroorzaakt door hoog glucose. In de studie gebruikten we de polyfenolen flavon, quercetine en rutine in een concentratie van 5 μM . We toonden aan dat deze polyfenolen het belangrijkste enzym van de polyol pathway, aldose reductase, kunnen remmen. In endotheelcellen lijkt dit kenmerk echter minder belangrijk dan de eigenschap van polyfenolen om PARP-1 overactivatie te voorkomen. We concludeerden dat de combinatie van al deze kenmerken en andere bekende eigenschappen (zoals de

werking als antioxidant) waarschijnlijk de reden is dat polyfenolen een beschermend effect op NAD⁺ concentraties in endotheelcellen lieten zien.

Hoog glucose en de bètacel van de pancreas

In **hoofdstuk 4** beschrijven we een mogelijk mechanisme waardoor hoge glucoseconcentraties kunnen bijdragen aan diabetische complicaties. Hoge glucoseconcentraties kunnen leiden tot de vorming van advanced glycation end products (AGEs), die vervolgens weer kunnen leiden tot een verhoogde hoeveelheid reactieve vormen van zuurstof. Het is bekend dat bètacellen erg kwetsbaar zijn voor oxidatieve stress omdat ze weinig verdedigingsmechanismen hebben. Daarom onderzochten we het effect van de AGE N^ε-carboxymethyllysine (CML) op het glutathion systeem in bètacellen. Behandeling van de cellen met CML leidde tot een verlaging van glutathion (GSH) concentraties en beïnvloedde ook andere componenten van het glutathion systeem. Eveneens verlaagde het de vitaliteit van de cellen en verhoogde de hoeveelheid oxidatieve stress. Via dit mechanisme kunnen hoge glucoseconcentraties (via vorming van AGEs) leiden tot een versnelde dysfunctie van de bètacel en een verhoging in dood van bètacellen.

Erythritol: een kleine polyol met grote gezondheidseffecten

In **hoofdstuk 5** hebben we een overzicht gegeven van de gezondheidseffecten van erythritol. Het is een niet-toxisch, goed getolereerde stof die anti-cariogene en antioxidante eigenschappen heeft. In een vorige studie is aangetoond dat erythritol endotheeldysfunctie in streptozotocine geïnduceerde diabetische ratten kon voorkomen. Omdat dit beschermend effect niet alleen kan worden uitgelegd door de eigenschap van erythritol om hydroxyl radicalen weg te vangen, hebben we de effecten van erythritol verder onderzocht in endotheelcellen die blootgesteld werden aan normale en hoge glucoseconcentraties (**hoofdstuk 6**). We vonden dat erythritol zelf geen effect had onder normale omstandigheden. Echter, in de situatie met hoge glucoseconcentraties kon erythritol enkele schadelijke effecten tegengaan. Op gen transcriptieniveau, veranderde het 148 van de 153 genen terug die beïnvloedt waren door hoog glucose. In **hoofdstuk 7** hebben we het effect op endotheelcellen verder onderzocht, nu gericht op angiogenese, het fysiologische proces van nieuwe bloedvatformatie vanuit bestaande vaten. We vonden enkele anti-angiogene effecten van erythritol. Dit kan als voordelig worden gezien omdat overmatige angiogenese, een conditie waarbij de balans tussen pro-angiogene en anti-angiogene factoren verstoord is, geassocieerd wordt met verschillende ziektebeelden, inclusief diabetes. In **hoofdstuk 8** hebben we onderzocht of erythritol bètacellen kan beschermen tegen door hoge concentratie glucose geïnduceerde celdood. Ook hier vonden we dat erythritol zelf weinig effect had op

de cellen, terwijl in de situatie van hoge glucoseconcentraties erythritol schade en celdood kon voorkomen. Tenslotte hebben we in **hoofdstuk 9** het effect van erythritol consumptie onderzocht in een *in vivo* studie met type 2 diabetes patiënten. Chronische erythritol consumptie (4 weken) leidde niet tot veranderingen in markers van inflammatie of oxidatieve stress, hoewel een kleine vermindering in malondialdehyde (MDA) concentraties, een marker voor vetoxidatie, werd gevonden in het plasma.