

Dietary dicarbonyls

Citation for published version (APA):

Maasen, K. (2022). *Dietary dicarbonyls: friends or foes of human health?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Gildeprint Drukkerijen. <https://doi.org/10.26481/dis.20220413km>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220413km](https://doi.org/10.26481/dis.20220413km)

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.

De inname van dicarbonylen uit voeding: vriend of vijand van onze gezondheid?

Introductie

Dicarbonylen zijn een groep reactieve (=snel bindende) moleculen. Ze binden aan aminozuren in eiwitten en DNA, waardoor deze veranderen van structuur en/of functie. Wanneer dicarbonylen binden aan eiwitten, worden deze ook wel versuikerde eiwitten genoemd, in het Engels 'advanced glycation endproducts' - afgekort AGE's. Verhoogde concentraties dicarbonylen en AGE's in het lichaam spelen een rol in de ontwikkeling van ouderdomsziektes zoals diabetes en hart- en vaatziekten.

Een verhoogde concentratie dicarbonylen in het lichaam - 'dicarbonylstress' - treedt op wanneer er meer dicarbonylen worden gevormd in het lichaam (endogeen) dan wel opgenomen uit voeding (exogeen), dan er afgebroken worden. De endogene vorming van dicarbonylen vindt vooral plaats tijdens de afbraak van glucose in cellen, tijdens de glycolyse. Voeding is de voornaamste bron van exogene blootstelling. Dicarbonylen worden gevormd tijdens de bereiding van eten, met name bij het verhitten van suikerrijke voedingsproducten. Op dit moment is er nog weinig bekend over de bijdrage van dicarbonylen uit voeding aan dicarbonylstress in het lichaam en de mogelijke effecten hiervan op de gezondheid.

In dit proefschrift hebben we onderzocht of mensen die langdurig veel dicarbonylen binnenkrijgen via voeding ook meer dicarbonylen opnemen en meer AGE's in hun lichaam hebben. Hiernaast hebben we onderzocht wat de gevolgen zijn van de inname van dicarbonylen voor de gezondheid. Dit hebben we gedaan door de verbanden tussen inname van dicarbonylen via voeding en verschillende gezondheidsuitkomsten te bestuderen. We hebben gekeken naar laaggradige inflammatie, de functie van kleine bloedvaten, de productie van het hormoon insuline door de bètacellen van de alvleesklier, de gevoeligheid van het lichaam voor dit hormoon, en de aanwezigheid van prediabetes en type 2-diabetes.

Belangrijkste bevindingen

De bijdrage van voeding aan dicarbonylstress

Een inschatting van de inname van dicarbonylen uit voeding kan gemaakt worden aan de hand van de hoeveelheid dicarbonylen in verschillende voedingsproducten. Tot nu toe zijn de hoeveelheden dicarbonylen vooral gemeten in enkele specifieke voedingsgroepen. Daarom hebben we eerst een uitgebreide database samengesteld

van 223 voedingsproducten waarin we de hoeveelheid van drie belangrijke dicarbonylen gemeten hebben: methylglyoxaal (MGO), glyoxaal (GO) en 3-deoxyglucosoon (3-DG). Deze metingen zijn uitgevoerd met een gevalideerde analytische techniek, namelijk vloeistofchromatografie gecombineerd met massaspectrometrie ('UPLC-MS/MS'). Deze dicarbonylendatabase is beschreven in **hoofdstuk 2**. De gemeten totale dicarbonylconcentraties waren het hoogst in suikerrijke producten en/of producten die sterk verhit worden tijdens bereiding, zoals gedroogd fruit, chocoladerepen met karamel, peperkoek, honing en stroop (>200 mg/kg). Concentraties waren het laagst in thee, zuivel, rijst en frisdranken waarin suiker is vervangen door zoetstoffen (<10 mg/kg). Van de drie gemeten dicarbonylen was 3-DG de meest voorkomende en hing deze concentratie het sterkst samen met de hoeveelheid suiker in het product. Koffie bevatte relatief veel MGO en chocolade relatief veel GO, waarschijnlijk door het roosteren van de koffie- en cacaobonen. Daarnaast worden MGO en GO mogelijk geproduceerd door micro-organismen tijdens de fermentatie van de bonen.

Deze database is wereldwijd de meest uitgebreide database van dicarbonylen in voeding die er momenteel beschikbaar is. Omdat er grote overlap is tussen voedingsproducten uit de database en voedingsproducten opgenomen in bestaande Nederlandse voedingsvragenlijsten, is deze database zeer geschikt om de inname van dicarbonylen vanuit de voeding in de Nederlandse populatie te schatten.

In **hoofdstuk 3** hebben we onze dicarbonyl database gebruikt om de inname van MGO, GO en 3-DG vanuit de voeding te schatten in een grote observationele studie: De Maastricht Studie. Hiervoor hebben we onze database gekoppeld aan de voedingsvragenlijsten van De Maastricht Studie. De geschatte innames van MGO, GO, en 3-DG (mediaan [interkwartielafstand]) in deze populatie waren respectievelijk 3.6 [3.0-4.3], 3.5 [2.9-4.3] en 17 [12-23] mg/dag. Koffie en brood leverden de grootste bijdrage aan MGO-inname en brood leverde de grootste bijdrage aan GO en 3-DG inname.

In **hoofdstuk 3** hebben we aangetoond dat mensen met een hogere gebruikelijke inname van MGO of GO uit voeding ook een hogere concentratie MGO of GO in het plasma hebben. Daarnaast hebben mensen met een hogere MGO inname ook meer AGE's in het weefsel (gemeten als autofluorescentie van de huid). Deze resultaten doen vermoeden dat de dicarbonylen MGO en GO opgenomen worden vanuit de voeding en op die manier een bijdrage leveren aan dicarbonylstress in het lichaam. Het verband tussen MGO-inname en MGO in plasma en AGE's in de huid werd vooral verklaard door koffieconsumptie, ook goed voor meer dan een kwart van de MGO inname. Het verband tussen GO-inname en plasma GO werd vooral verklaard door het eten van fruit en het drinken van

fruitsap. Hoewel GO-inname vooral uit brood afkomstig is, lijkt het verband niet verklaard te worden door broodconsumptie. Deze bevindingen suggereren dat opname van dicarboxylen vanuit voeding afhankelijk is van de voedingsmatrix waarin deze zich bevinden en dat dicarboxylen mogelijk gemakkelijker opgenomen worden uit simpelere voedingsmatrices.

Hoewel we in dit proefschrift met name focussen op de inname van dicarboxylen vanuit voeding, kan voeding ook de mate van de endogene vorming van dicarboxylen in het lichaam beïnvloeden. We hebben daarom onderzocht of een voedingspatroon dat gekenmerkt wordt door hogere postprandiale glucosepieken, samenhangt met hogere concentraties dicarboxylen en AGE's in het lichaam. In **hoofdstuk 6** vonden we dat een voedingspatroon met een hogere glycemische last samenhangt met hogere concentraties van een uit MGO gevormde AGE in urine. AGE's in urine zijn waarschijnlijk een weerspiegeling van de opstapeling van AGE's in het weefsel, waar ze bijdragen aan een verminderde functie van het weefsel. Deze resultaten doen vermoeden dat een koolhydraatarm dieet kan helpen bij het verlagen van dicarboxylstress in het lichaam.

De rol van afbraak van dicarboxylen in dicarboxylstress

Een verminderde afbraak van dicarboxylen kan ook bijdragen aan verhoogde dicarboxylstress. Een belangrijk enzym in de afbraak van MGO naar D-lactaat is glyoxalase-1 (Glo1). Genetische variatie in het *GLO1* gen heeft mogelijk invloed op de expressie en activiteit van het Glo1 enzym, en is daarmee een weerspiegeling van de afbraakcapaciteit van MGO in het lichaam. In **hoofdstuk 7** hebben we het verband bestudeerd tussen negen 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs) in het *GLO1* gen en verschillende uitkomstmaten: de expressie van Glo1 in witte bloedcellen en markers van MGO stress. Voor twee van de negen SNPs vonden we een verband met Glo1 expressie, maar dit verband was niet meer statistisch significant nadat we corrigeerden voor multiple testing. Deze resultaten doen vermoeden dat deze polymorfismen van *GLO1* niet samenhangen met Glo1-expressie en MGO-stress, en dus geen functionele SNPs zijn.

Mogelijke gezondheidseffecten van dicarboxylen uit voeding

In de **hoofdstukken 4 en 5** hebben we de cross-sectionele (op één tijdstip gemeten) verbanden tussen de inname van dicarboxylen uit voeding en verschillende gezondheidsuitkomsten onderzocht in De Maastricht Studie. In hoofdstuk 4 vonden we dat een langdurige hogere inname van MGO samenhangt met minder laaggradige inflammatie. Deze bevinding is verrassend, aangezien de meeste studies met kleine proefdieren schadelijke effecten van MGO inname

rapporteren. Onze bevinding wordt gesterkt door een vergelijkbaar verband in een onafhankelijke observationele studie; de CODAM-studie. In hoofdstuk 4 vonden we ook een verband tussen een hogere inname van MGO en een verslechterde vaatfunctie in de venule van de retina, maar we vonden geen verband tussen de functie van kleine bloedvaten in andere vaatbedden. In hoofdstuk 5 zagen we dat mensen met een langdurig hogere inname van MGO of 3-DG gevoeliger zijn voor het hormoon insuline. Daarnaast hadden deze mensen minder vaak type 2-diabetes. We vonden geen verband tussen de inname van dicarboxylen uit voeding en de afgifte van het hormoon insuline door de bètacellen van de alvleesklier.

Conclusies

Uit de resultaten van de studies in dit proefschrift blijkt dat zowel een voedingspatroon met meer dicarboxylen MGO en GO, als een voedingspatroon met meer koolhydraten bijdragen aan verhoogde dicarboxylstress in het lichaam. Hoewel verhoogde dicarboxylstress in de literatuur in verband is gebracht met ongunstige gezondheidsuitkomsten, hing hogere inname van dicarboxylen vanuit voeding in onze studies vooral samen met gunstige gezondheidsuitkomsten, zoals minder inflammatie, betere insulinegevoeligheid en minder type 2-diabetes. Onze resultaten doen vermoeden dat de inname van dicarboxylen uit voeding gunstige effecten heeft op het ontstaan van type 2 diabetes, in tegenstelling tot de verwachting. Om te bepalen of de gevonden verbanden oorzakelijk zijn, is het nodig om data uit grotere bevolkingsonderzoeken te analyseren, waarin mensen door de tijd gevolgd worden. Daarnaast kunnen voedingsinterventies waarbij mensen een dieet krijgen met weinig of veel dicarboxylen meer inzicht geven in de gevolgen van inname van dicarboxylen vanuit voeding.