

Dieet en Advanced Glycation End products

De invloed op gezondheid en lichaamsgewicht

Door: ir. Willem Koert, wetenschapsjournalist

In de fabrieken en levensmiddelenbedrijven, maar ook in de keukens waar consumenten hun maaltijden bereiden, ontstaan bij hoge temperaturen verbindingen, zogenoemde AGEs, die voedsel hun smaak, aroma en kleur geven. Deze verbindingen veroorzaken volgens recent wetenschappelijk onderzoek echter ook welvaartsziekten en versnellen veroudering. De Amerikaanse hoogleraar Helen Vlassara bracht de schade die AGEs aanrichten in kaart en ook hoe we die kunnen voorkomen.

“Mensen moeten voor AGEs worden gewaarschuwd, net zoals ze worden gewezen op de gevaren van transvetzuren, tabak en het overmatig gebruik van zout, vet en suiker.” Met die quote opent de Nederlandse vertaling van het boek van de Amerikaanse hoogleraar geriatrie Helen Vlassara. Vlassara, verbonden aan de Mount Sinai School of Medicine, publiceerde het boek in 2011. Onlangs is de Nederlandse versie ervan verschenen.¹

Vlassara heeft haar volledige carrière als wetenschapper gewijd aan de studie van AGEs-verbindingen en aan hun schadelijke rol in het menselijk lichaam. AGEs ontstaan als glucose-eenheden een chemische binding aangaan met eiwitten en vetten. “In geringe hoeveelheden komen deze verbindingen voor in alle levende organismen”, zegt Vlassara. Schadelijke gevolgen hebben ze niet. In lage concentraties niet, tenminste.

Als hun concentratie laag blijft, kunnen natuurlijke verdedigingsmechanismen in ons lichaam ze opruimen of hun schade neutraliseren. Maar als de hoeveelheid AGEs in ons lichaam de capaciteit van onze verdedigingssystemen overschrijdt, dan worden ze gevaarlijk.

Immuuncellen

Vlassara's eerste publicaties over AGEs dateren uit de jaren zeventig en tachtig van de twintigste eeuw, toen zij diabetes bestudeerde. Zeker in diabetes die de glucosespiegel niet goed onder controle hebben, stijgt de concentratie AGEs aanzienlijk. Aanvankelijk wilde Vlassara weten of ze door AGEs te meten, kon bepalen of diabetes genoeg insuline gebruiken.² Binnen enkele jaren verschoof haar interesse, toen zij in dierstudies ontdekte dat AGEs in proefdieren, die geen insuline konden aanmaken, zich ophoopten in vitale en kwetsbare weefsels, zoals het zenuwstelsel,³ en daar schade veroorzaakten. Immuuncellen probeerden de verbindingen op te ruimen⁴ en bleken zelfs te beschikken over een receptor voor AGEs.⁵ Slaagden de immuuncellen niet in hun taak, dan beschadigden de versuikerde verbindingen niet alleen de zenuwcellen, maar ook het hart en de bloedvaten,⁶ de nieren en de lens in het oog. De klassieke symptomen van onbehandelde diabetes, zoals het uitvallen van zenuwbanen, de aantasting van bloedvaten, de beschadiging van de nieren en het ontstaan van staar in de ooglenzen zijn het werk van AGEs.

Aan het einde van de jaren tachtig van de vorige eeuw ontdekte Vlassara waarom immuuncellen een zintuig hebben voor AGEs. Als cellen verouderen, maken ze AGEs aan. Als bijvoorbeeld bloedcellen aan vervanging toe zijn, kunnen immuuncellen deze aan de hand van AGEs identificeren en vervolgens neutraliseren, rapporteerden Vlassara en haar collega's in 1987.⁷ Die ontdekking luidde een nieuwe fase in Vlassara's onderzoek in. AGEs zouden niet alleen de gezondheid van diabetes kunnen verslechteren, maar zouden ook de veroudering kunnen versnellen.⁸ Na die ontdekking bedachten Vlassara en haar medewerkers de term AGEs. “Die term hebben we bedacht omdat AGEs te maken hebben met verouderingsziekten”, zegt Vlassara. Medio jaren negentig was de hoogleraar betrokken bij onderzoek naar de rol van AGEs bij bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer⁹, en bij studies waaruit bleek dat roken de vorming van AGEs in het lichaam stimuleert.¹⁰

Voeding

In de 21^e eeuw verschoof de focus van Vlassara's onderzoek nogmaals. Tot dusverre had deze zich geconcentreerd op de rol van AGEs die in het lichaam ontstaan, maar in 2002 publiceerde haar promovendus, Feng Zheng, een studie waarin hij diabetes muizen voer gaf zonder AGEs en standaardvoer met een aanzienlijke hoeveelheid AGEs.¹¹ Hoewel Vlassara zelf had verwacht dat het experiment op niets zou uitlopen, bleek dat de muizen die AGE-loos voer kregen minder nierschade opliepen dan de muizen die standaardvoer met juist veel AGEs consumeerden; bovendien

leefden ze langer. Vervolgonderzoek bevestigde Zheng's resultaten, ook in humane studies.^{12,13,14}

Die ontdekking had grote consequenties, ontdekte Vlassara toen zij zich ging verdiepen in de voedingsleer en de industriële levensmiddelentechnologie. In legio processen verhitten fabrikanten en consumenten voedingsmiddelen bij hoge temperaturen, niet in de laatste plaats omdat suikers en eiwitten daarbij verbindingen vormen die de smaak van voedingsmiddelen verbeteren.

Maillardproducten, noemen voedingstechnologen deze verbindingen. De naam is ontleend aan de Franse arts en chemicus Louis Camille Maillard (1878-1936), die deze verbindingen als eerste omschreef. Maillardproducten en AGEs zijn min of meer hetzelfde.

Maillardproducten ontstaan bij traditionele processen zoals het branden van cacao- en koffiebonen, of bij het bakken van brood en vlees. Levensmiddelentechnologen weten inmiddels vrij precies hoe ze in productieprocessen de vorming van AGEs kunnen optimaliseren. Gewapend met die kennis heeft de voedingsindustrie ervoor gezorgd dat we zo ongeveer bij de consumptie van alle intensief bewerkte levensmiddelen forse hoeveelheden AGEs consumeren. Dat geldt voor chocoladerepen, maar ook voor biscuits, cruesli, crackers, koffiemelk, knakworsten, cola's, smeerkaas - en zelfs voor commerciële babyvoeding.

Vette dierlijke producten

Hoewel de voedingsindustrie de beschikking heeft over geavanceerde modellen en rekenmethoden waarmee procestechnologen vrij precies de vorming van AGEs kunnen bepalen, bestonden er in de beginjaren van deze eeuw nog geen analyses die vertellen hoeveel AGEs in moderne voedingsmiddelen aanwezig zijn. Daarom gingen Vlassara en haar collega's hiermee aan de slag. In 2004 publiceerden ze in de Journal of the American Dietetic Association de uitkomsten van analyses van 250 voedingsmiddelen.¹⁵

Helemaal precies waren Vlassara's analyses niet. Zij en haar medewerkers bepaalden de concentratie van de AGE-marker Epsilon-N-carboxymethyllysine aan de hand van antilichamen. Ze maten de concentratie AGEs dus niet direct. Vlassara's meetmethode leverde slechts een onderbouwde schatting. Desalniettemin kon Vlassara aantonen dat in de keuken bij grillen en bakken meer AGEs ontstaan dan bij roosteren, en bij roosteren weer meer dan bij koken in water. Een factor is ook de hoeveelheid vet in een product. Vooral in eiwitrijke producten die ook veel vet bevatten, zoals spek, ontstaan volgens Vlassara tijdens de bereiding veel AGEs.

Nat bakken

In 2010 publiceerden Vlassara en haar medewerkers nog meer analyses in de Journal of the American Dietetic Association.¹⁶ In dat artikel stelde Vlassara vast dat melk, groenten, fruit en volle granen niet zo problematisch zijn als het om AGEs gaat, maar dierlijke producten juist wel. 'Droog bakken', zoals dat bijvoorbeeld gebeurt bij het grillen van vet vlees, staat garant voor het ontstaan van aanzienlijke hoeveelheden AGEs. Dat gebeurt in mindere mate bij 'nat bakken', zoals gebeurt bij het smoren van vlees in vocht of groenten. Hoe lager het vuur, en des te minder hitte de bereider van de maaltijd in de keuken toevoert naar het vlees, des te geringer is de hoeveelheid AGEs in het vlees. Hetzelfde geldt voor de bereidingstijd. Hoe korter de verhitting, des te minder AGEs er ontstaan. Een andere interessante ontdekking is dat de toevoeging van zuur, bijvoorbeeld in de vorm van wijn- of appelazijn, aan het vlees ook het ontstaan van AGEs afremt. Vlassara adviseert daarom om vlees en vis een uur te marinieren voordat het in de pan of op de grill gaat.

Brede beschermende werking

De zojuist genoemde publicatie is integraal beschikbaar via de website van de Journal of the American

Dietetic Association. Enkele gegevens uit de studie staan ook op Vlassara's website, www.theage-lessway.com. Daar rekent Vlassara bezoekers voor, dat wie haar aanbevelingen volgt de inname van AGEs met een factor vier tot vijf kan verminderen.

Voor Vlassara is het een uitgemaakte zaak dat mensen daardoor gezonder kunnen worden. Een AGE-arm dieet vermindert niet alleen het risico op verouderingsziekten zoals Alzheimer, of hart- en vaatandoeningen, een voedingspatroon met weinig AGEs beschermt ook tegen de symptomen van diabetes, en waarschijnlijk ook tegen diabetes zelf. Vlassara denkt bovendien dat een AGE-arm dieet het risico op het ontstaan van kanker vermindert, doordat een dergelijk dieet overbelasting van natuurlijke verdedigingsmechanismen voorkomt.

Ook neemt de kans af dat de kwaliteit van de gewrichten met het klimmen van de jaren verslechtert. AGEs laten zich immers door het lichaam inbouwen in de kraakbeenstructuren van het lichaam, waardoor ze minder elastisch en stijver worden. Daardoor neemt de kans op slijtage toe.

In dierstudies toonde Vlassara aan dat de wonden van ratten met diabetes sneller genezen als de dieren voer krijgen zonder AGEs dan wanneer ze zich voeden met standaardvoer.¹⁷ Mensen die veel AGEs consumeren, krijgen dan ook sneller littekens, vermoedt Vlassara. 'Mensen met veel AGEs in hun lichaam hebben bovendien ook veel AGEs in hun huid', zegt Vlassara. 'Daardoor vermindert niet alleen het vermogen van de huid om te helen zonder dat er littekens ontstaan, maar wordt de huid ook minder elastisch. AGEs werken het ontstaan van rimpels en wallen in de hand.'

Invloed op lichaamsgewicht

Een dieet met minder AGEs is volgens Vlassara bovendien een oplossing voor het grootste gezondheidsprobleem dat op dit moment de wereldbevolking teistert:

overgewicht. De omvang van dat probleem neemt nog steeds toe in praktisch alle landen, inclusief Afrikaanse landen. Vlassara vermoedt dat die 'epidemie van vetzucht' het gevolg is van de explosief toegenomen hoeveelheid AGEs in onze voeding. We zijn immers steeds meer intensief bewerkte en industrieel geproduceerde producten gaan eten, met forse hoeveelheden AGEs. Die verleiden ons om meer te eten dan we nodig hebben.

"We eten niet alleen omdat we honger hebben", legt Vlassara uit. We eten ook omdat we verlangen naar de smaak van voedsel, en de bevrediging die ons voedsel ons geeft. AGEs spelen daarbij een belangrijke rol. AGEs prikkelen de eetlust, en laten ons meer voedsel nuttigen dan we nodig hebben. Het lijkt wel alsof het eten van AGEs ons doet verlangen naar nog meer AGEs. Misschien zijn we zelfs wel verslaafd aan voedsel met veel AGEs. Bewijzen kunnen we dat laatste nog niet, maar we zijn nu wel op het punt beland dat we hierover moeten gaan nadenken.

Wie overstapt op een dieet zonder AGEs zal door een normalisering van de eetlust automatisch afvallen, belooft Vlassara. 'Het is niet nodig om je lievelingsgerechten te laten staan, smakeloze maaltijden te bereiden, alleen maar rauwkost te eten, of honger te lijden. Je hoeft alleen maar de hoeveelheid AGEs in je voeding te halveren.'

Adviezen

Hoe dat precies kan, vertelt Vlassara in haar boek *The AGE-Less Way*. Daarin vat zij in leken taal samen wat haar onderzoek heeft opgeleverd en wat dat betekent voor gezondheidsbewuste consumenten. Vlassara maakt duidelijk dat gezond eten in de eerste plaats 'zelf koken' betekent, en dat consumenten producten als cruesli's, crackers, cola's, biscuits en diepvriespizza's beter niet of met mate kunnen nuttigen.

Vervolgens vertelt Vlassara uitgebreid hoe consumenten in hun keuken te werk moeten gaan als ze de vorming van AGEs in hun voeding willen reduceren. Meer dan de

helft van haar boek bestaat uit recepten. Frituren is uit den boze, grillen mag, maar liever met groenten en liever niet met vlees. Mager vlees heeft de voorkeur boven vet vlees. Vlassara drukt haar lezers op het hart om eieren te roerbakken of te pochieren, maar in ieder geval niet te bakken. Gestoomde of gekookte aardappels zijn prima, gebakken aardappels zijn minder geschikt. Bakken in boter doet AGEs ontstaan, bakken in olijfolie in mindere mate.

Tot slot

Ongetwijfeld zullen er straks, als Vlassara's boek tenminste aanslaat bij het grote publiek, mensen opstaan die kritiek op het Anti-AGE Dieet hebben. Een deel van die kritiek zal misschien gefundeerd zijn. Niet alle collega-onderzoekers van Vlassara zijn bijvoorbeeld even gecharmeerd van de manier waarop zij de concentratie AGEs in voedingsmiddelen heeft gemeten. Maar waarmee Vlassara's critici ook op de proppen zullen komen, ze kunnen niet weerleggen dat Helen Vlassara een gerespecteerd wetenschapper is, die in PubMed op bijna tweehonderd publicaties kan bogen, waarvan bovendien tientallen zijn verschenen in toptijdschriften als de *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Als een degelijke autoriteit een boek schrijft, waarin ze op heldere wijze de implicaties van bijna veertig jaar onderzoek uiteenzet, dan kan niemand om haar boek heen.

Referenties

1. Vlassara H. Het Anti AGE Dieet. CocoBooks, Amsterdam 2014. Oorspronkelijk: *The AGE-Less Way*, 2011.
2. Vlassara H e.a. Assessment of diabetic control by measurement of urinary glycopeptides. *Diabetologia*. 1982 Sep;23(3):252-4.
3. Vlassara H e.a. Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. *Diabetes*. 1983 Jul;32(7):670-4.
4. Vlassara H e.a. Recognition and uptake of human diabetic peripheral nerve myelin by macrophages. *Diabetes*. 1985 Jun;34(6):553-7.
5. Vlassara H e.a. High-affinity-receptor-mediated uptake and degradation of glucose-modified proteins: a potential mechanism for the removal of senescent macromolecules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Sep;82(17):5588-92.
6. Vlassara H e.a. Nonenzymatic glycosylation: role in the pathogenesis of diabetic complications. *Clin Chem*. 1986 Oct;32(10 Suppl):B37-41.
7. Vlassara H e.a. Advanced glycosylation endproducts on erythrocyte cell surface induce receptor-mediated phagocytosis by macrophages. A model for turnover of aging cells. *J Exp Med*. 1987 Aug 1;166(2):539-49.
8. Vlassara H. Advanced nonenzymatic tissue glycosylation: cell-mediated interactions implicated in the complications associated with diabetes and aging. *Blood Purif*. 1990;8(4):223-32.
9. Vitek MP e.a. Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 May 24;91(11):4766-70.
10. Cerami C e.a. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Dec 9;94(25):13915-20.
11. Zheng F e.a. Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002 May-Jun;18(3):224-37.
12. Vlassara H e.a. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov 26;99(24):15596-601.
13. Uribarri J e.a. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Mar;14(3):728-31.
14. Uribarri J e.a. Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: potential role of AGER1 and SIRT1. *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1610-6.
15. Goldberg T e.a. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc*. 2004 Aug;104(8):1287-91.
16. Uribarri J e.a. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc*. 2010 Jun;110(6):911-16.
17. Peppas M e.a. Adverse effects of dietary glycotoxins on wound healing in genetically diabetic mice. *Diabetes*. 2003 Nov;52(11):2805-13.

