

VOEDING ALS THERAPIE BIJ ROS GEMDIEERDE ORGAANSCHADE ALS GEVOLG VAN DIABETES



Suzan Hulter (S3385159)

Life, Science and Technology – Medisch Farmaceutische Wetenschappen
Rijksuniversiteit Groningen

Moleculaire farmacologie research

Scriptiebegeleider: dr. L.E. Deelman, Klinische Farmacie en Farmacologie,
UMCG, Groningen

10-05-2020

Samenvatting

Diabetes Mellitus is een steeds groter wordend probleem in de westerse wereld; de afgelopen vijftien jaar is het aantal patiënten in Nederland bijna verdubbeld. Naast problemen met de regulatie van de bloedsuikerspiegel en insulineresistentie, kunnen er ook andere complicaties komen kijken bij diabetes, zoals retinopathie, nefropathie en neuropathie. Deze complicaties zijn het gevolg van orgaanschade, die vaak veroorzaakt wordt door een te hoge Reactive Oxygen Species (ROS) productie. Als deze ROS moleculen in een te grote hoeveelheid aanwezig zijn in de cel, kunnen ze onder andere reageren met eiwitten en DNA, waardoor er schade aan cellen ontstaat. Daarnaast kan ROS zorgen voor een verandering in expressie van bepaalde genen, waardoor er indirect orgaanschade kan ontstaan als gevolg van bijv. inflammatie. Aangezien huidige therapieën die deze orgaanschade kunnen verminderen of vertragen vaak bijwerkingen met zich meebrengen, is het belangrijk dat er wordt gekeken naar andere opties. Het aanpassen van de voeding zou een goede, therapeutische toevoeging of zelfs alternatief kunnen zijn in de strijd tegen orgaanschade. In deze scriptie wordt onderzocht met behulp van literatuuronderzoek wat de invloed is van verschillende diëten op ROS gemedieerde orgaanschade bij diabetes. Hierbij wordt er ingegaan op het effect van het mediterrane dieet en het ketogene dieet op de ROS productie. Verder wordt er gekeken naar de invloed van een methionine aanvullend en restrictief dieet op de activiteit en expressie van het enzym cystathionine bèta-synthase (CBS), dat ook een belangrijke rol speelt bij de ROS productie, onder andere via het CBS-H₂S-systeem.

Uit de resultaten blijkt dat het mediterrane dieet de ROS productie kan verminderen door de expressie van NADPH oxidase 2 (NOX2) te verlagen. Dit zorgt onder andere voor een verminderde expressie van MMP-9 en COX-2, waardoor er een downregulatie van pro-inflammatoire plaatsvindt. Daarnaast is gebleken dat het ketogene dieet de ROS productie kan verminderen via verhoogde oxidatie van co-enzym Q (CoQ) en hogere expressie en activiteit van uncoupling proteins (UCPs). De rol van methionine bij ROS productie is nog niet helemaal duidelijk; sommige onderzoeken beweren dat een methionine aanvullend dieet ROS productie vermindert, terwijl andere studies beweren dat een methionine restrictief dieet juist de ROS productie vermindert.

Al met al kan er geconcludeerd worden dat het mediterrane dieet en het ketogene dieet een positieve invloed kunnen hebben op de vermindering van ROS gemedieerde orgaanschade bij diabetes. De rol van methionine is echter nog niet helemaal duidelijk, hier zou nog meer onderzoek naar gedaan kunnen worden.

Inhoudsopgave

Introductie.....	4
1. Reactive Oxygen Species en orgaanschade	5
ROS productie in de cel	5
Bescherming tegen ROS in de cel.....	5
Invloed van diabetes op de ROS productie	6
Huidige behandeling van orgaanschade bij diabetes	7
2. Epidemiologische studies over dieet en diabetes.....	8
Mediterrane dieet	8
Ketogene dieet.....	8
Methionine aanvullend en restrictief dieet.....	9
3. Voeding en Reactive Oxygen Species productie	10
Mediterrane dieet	10
Ketogene dieet.....	10
4. Voeding en cystathionine bèta-synthase	12
Functie van cystathionine bèta-synthase	12
Methionine aanvullend en restrictief dieet.....	13
5. Conclusie en discussie	14
Referenties.....	16

Introductie

Het aantal mensen in Nederland dat lijdt aan Diabetes Mellitus is de afgelopen jaren flink gestegen; van ruim 600.000 patiënten in 2003 naar meer dan 1,2 miljoen patiënten in 2019 (Poortvliet *et al.*, 2007; Diabetesfonds (a), 2019). Patiënten met diabetes hebben moeite met het reguleren van de bloedsuikerspiegel, omdat het lichaam te weinig insuline aanmaakt en/of omdat het lichaam resistent is tegen insuline (Diabetesfonds (c), z.d.).

Er kan onderscheid gemaakt worden tussen twee soorten diabetes: diabetes type I en diabetes type II (Diabetesfonds (b), z.d.). Diabetes type I is een auto-immuunziekte en ontwikkelt zich vaak al op relatief jonge leeftijd. Hierbij worden de eilandjes van Langerhans (groepen bèta-cellen gelegen in de pancreas die insuline produceren) aangevallen en vernietigd door het eigen immuunsysteem. Hierdoor kan het lichaam niet genoeg insuline produceren om de bloedsuikerspiegel op peil te houden. Van alle diabetespatiënten heeft ongeveer 10% dit type diabetes (Diabetesfonds (a), 2019). Diabetes type II ontwikkelt zich daarentegen vaak pas op latere leeftijd. Overgewicht en te weinig lichaamsbeweging zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes type II. Bij dit type diabetes zijn de cellen minder gevoelig voor insuline, waardoor er steeds meer insuline geproduceerd moet worden om de bloedglucosespiegel te reguleren (Diabetesfonds (b), z.d.).

Een veelvoorkomend probleem bij diabetespatiënten is schade aan andere organen, wat vaak gepaard gaat met een verminderde functie van deze organen. Dit heeft vaak bijkomende complicaties tot gevolg, waaronder hart- en vaatziekten, nierschade en aantasting van de zenuwen en hersenen (Diabetesfonds (a), 2019; Klein & Waxman, 2003).

Bovengenoemde orgaanschade kan onder andere veroorzaakt worden door Reactive Oxygen Species (ROS). Dit zijn moleculen die afgeleid zijn van zuurstof en erg reactief zijn, waardoor ze makkelijk reageren met andere structuren in het lichaam, zoals DNA en eiwitten (Turrens, 2003). Dit leidt tot oxidatieve schade en een verminderde functie van deze structuren. ROS moleculen ontstaan voornamelijk in de mitochondriën als bijproduct van het aerobe metabolisme. Oxidatieve schade ontstaat wanneer er relatief meer ‘aanvallende’ ROS moleculen worden aangemaakt en relatief minder ‘beschermende’ antioxidanten, die ROS kunnen afbreken (Sies, 1997).

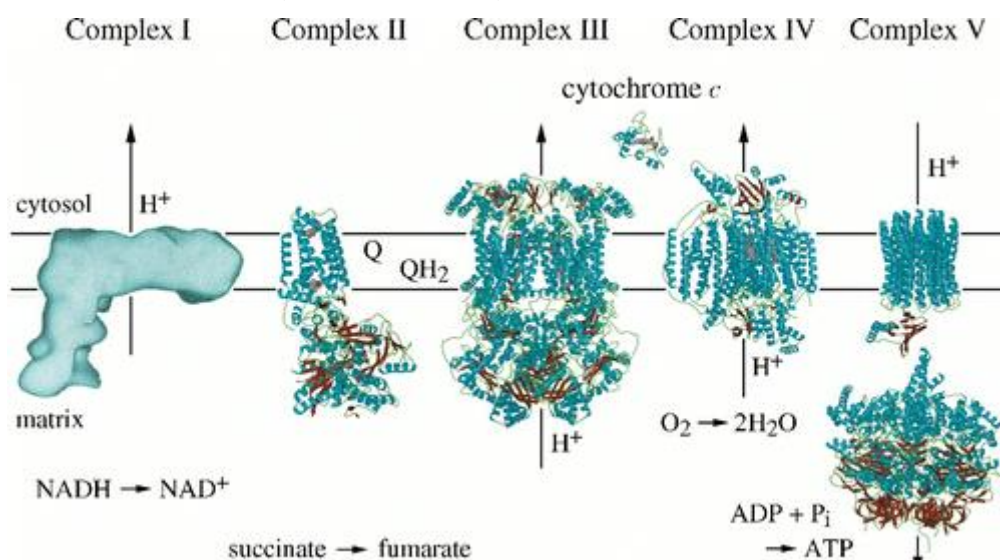
Er is veel onderzoek gedaan naar therapieën ter vermindering van orgaanschade als gevolg van diabetes, zoals het gebruik van angiotensine convertende enzyme (ACE) inhibitors ter voorkoming van nefropathie (Praga *et al.*, 2003; Amann *et al.*, 2003). Niet alleen medicijnen, maar ook bepaalde diëten en voedingsstoffen kunnen van invloed zijn op de vorming van ROS en dus op het ontstaan van orgaanschade bij diabetespatiënten. Zo is er onder andere bewezen dat het volgen van het mediterrane of ketogene dieet resulteert in lagere ROS concentraties (Marin *et al.*, 2012; Maalouf *et al.*, 2007).

In deze scriptie wordt ingegaan op de invloed van verschillende diëten op de vorming van ROS moleculen. Er wordt gekeken naar de invloed van het mediterrane dieet en het ketogene dieet. Verder wordt er specifiek ingegaan op het effect van een methionine aanvullend en restrictief dieet op het enzym cystathionine bèta-synthase (CBS), dat indirect ook betrokken is bij de productie van ROS. De onderzoeksvraag van deze scriptie luidt: ‘*Wat is de invloed van dieet op ROS gemedieerde orgaanschade bij diabetes?*’

1. Reactive Oxygen Species en orgaanschade

ROS productie in de cel

ROS wordt voornamelijk geproduceerd in de mitochondriën tijdens de oxidatieve fosforylering, waarbij elektronen uit de elektronentransportketen reageren met zuurstof tot ROS (Mujahid *et al.*, 2009). De elektronentransportketen in het binnenste mitochondriële membraan bestaat uit complex I tot en met V: complex I, III en IV functioneren als proton pompen en pompen H⁺ ionen van de matrix over het mitochondriële membraan richting de inter-membraan ruimte, waardoor er een protonengradiënt ontstaat (zie Figuur 1). De elektronen die door de elektronentransportketen gaan leveren de energie voor het in stand houden van dit gradiënt. Complex V is de ATP-synthase en koppelt een ADP molecuul aan een fosfaat, zodat er uiteindelijk ATP ontstaat. De energie die hiervoor nodig is, is afkomstig van de verplaatsing van protonen door het complex V richting de matrix (Schultz & Chan, 2001). ROS wordt vooral geproduceerd in complex I en III; zuurstof wordt hier gebruikt als elektronen acceptor en zo ontstaat er een zuurstofradicaal (Lenaz *et al.*, 2002).



Figuur 1 De mitochondriële elektronentransportketen met de verschillende complexen. Complex I, III en IV functioneren als proton pompen en complex V is de ATP-synthase. (Schultz & Chan, 2001)

Er is niet alleen ROS productie in de mitochondriën, maar ook op andere plekken in de cel, zoals in het celmembraan. Hierbij speelt het enzym NADPH oxidase (NOX) een grote rol. Aanvankelijk werd gedacht dat NOX alleen in fagocyten voorkwam en ook alleen daar zorgde voor ROS productie (Segal & Abo, 1993), maar uit later onderzoek bleek dat dit alleen om een bepaald subtype van het NOX enzym ging, namelijk NOX2. Andere subtypen (NOX3, NOX4, NOX5) werden gevonden in verschillende soorten cellen, zoals in cellen van nieren, milt en baarmoeder (Cheng *et al.*, 2001; Bae *et al.*, 2011). NOX katalyseert de reductie van zuurstof naar superoxide ionen (vorm van ROS) door NADPH als elektronendonor te gebruiken (Brown & Griendling, 2009).

Bescherming tegen ROS in de cel

Het lichaam biedt echter ook bescherming tegen (een te grote) productie van ROS via verschillende mechanismen. Eén van deze mechanismen is bescherming door antioxidanten, wat een verzamelnaam is voor verschillende vitamines en elementen die kunnen reageren met ROS om het zo onschadelijk te maken. Verder is van verschillende enzymen bekend dat ze een antioxidante werking hebben, doordat ze het geproduceerde ROS kunnen afbreken in niet schadelijke stoffen. Superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) en glutathion peroxidase (GSH-Px) zijn voorbeelden van deze enzymen. SOD zorgt voor

de omzetting van zuurstofradicalen in waterstofperoxide (H_2O_2). Vervolgens kan H_2O_2 worden omgezet in water en zuurstof door GSH-Px en CAT (Ozcan *et al.*, 2004).

Verder is er ook een belangrijke antioxidante werking weggelegd voor waterstofsulfide (H_2S). H_2S zelf kan dienen als antioxidant, maar het kan ook zorgen voor een verhoging van de concentratie van een andere antioxidant genaamd glutathion (GSH) (Kimura & Kimura, 2004). GSH is eveneens betrokken bij de reductie van H_2O_2 tot water en zuurstof. GSH wordt tijdens deze reactie namelijk geoxideerd tot glutathione disulfide (GSSG) door GSH-Px. GSSG kan vervolgens weer gereduceerd en zo opnieuw omgezet worden in GSH met behulp van NADPH, waardoor GSH weer te hergebruiken is voor de bescherming tegen ROS. Dit proces wordt ook wel de redoxcyclus genoemd (Lu, 2009). H_2S kan worden gevormd door een reactie tussen cysteïne en homocysteïne (Jhee & Kruger, 2005). Deze reactie wordt gekatalyseerd door het enzym CBS, waar in hoofdstuk 4 van deze scriptie verder op in wordt gegaan.

Invloed van diabetes op de ROS productie

Zoals genoemd in de introductie kan ROS zorgen voor schade aan verschillende organen. Maar wat voor invloed heeft diabetes op de productie van ROS?

Een aantal jaar geleden bleek al uit een onderzoek onder 27 diabetespatiënten en 20 gezonde mensen dat diabetespatiënten een significant hogere ROS productie hadden dan de controlegroep. Daarnaast werd er bij de diabetespatiënten een grotere hoeveelheid 8-OHdG gemeten, wat een indicator is voor de hoeveelheid oxidatieve schade aan het DNA (Dandona *et al.*, 1996). Verder onderzocht *Xavier et al.* (2015) de mate van DNA schade bij diabetes type II patiënten met en zonder hyperglycemie (hoge bloedsuikerspiegel) en bij een gezonde controlegroep. Dit onderzoek toonde aan dat diabetespatiënten met hyperglycemie meer DNA schade ondervonden dan diabetespatiënten zonder glycemie en de controlegroep. Diabetespatiënten zonder hyperglycemie vertoonden zelfs een vergelijkbare hoeveelheid DNA schade als de gezonde controlegroep. Daarnaast bleek uit dezelfde studie dat diabetespatiënten met hyperglycemie een hogere mRNA expressie hebben van genen die betrokken zijn bij onder andere inflammatoire processen en ROS productie (*Xavier et al.*, 2015). Deze bevindingen impliceren dat hyperglycemie een belangrijke oorzaak is van ROS productie en daarmee indirect ook voor orgaanschade bij diabetes.

Bij zowel diabetes type I als type II kan er sprake zijn van hyperglycemie, oftewel een te hoge bloedglucosespiegel. Dit zorgt voor meer NADH en FADH₂ generatie, omdat de citroenzuurcyclus vaker doorlopen kan worden, omdat er meer glucose beschikbaar is (Du *et al.*, 2001). NADH en FADH₂ kunnen fungeren als elektronen donoren in de elektronentransportketen. Meer donatie van elektronen door elektronendonoren aan de elektronentransportketen leidt tot een verhoging van het protonengradiënt over het binnenste mitochondriale membraan. Hierdoor wordt het elektronentransport richting complex III via co-enzym Q geremd, waardoor deze elektronen kunnen reageren met zuurstof tot ROS (Brownlee, 2001).

Als de diabetes therapeutisch wordt behandeld met bijvoorbeeld toediening van insuline is er over het algemeen (bijna) geen sprake meer van hyperglycemie. Desondanks vindt er in sommige gevallen nog steeds (verergering van) orgaanschade plaats. Dit heeft te maken met het fenomeen 'hyperglycemisch geheugen', waarbij er langdurige, of soms zelfs blijvende, epigenetische veranderingen plaatsvinden in de expressie van genen die betrokken zijn bij onder andere ontstekingsreacties en weefselchade (Giacco & Brownlee, 2010). Epigenetische veranderingen zijn veranderingen in de expressie of activiteit van bepaalde genen, zonder dat de DNA sequentie verandert. Hierbij kan worden gedacht aan histon modificaties, DNA methylatie en non-coding RNA. Hyperglycemie kan namelijk verschillende cellulaire processen induceren door bijvoorbeeld epigenetische veranderingen aan te brengen op het promotor gebied van de transcriptiefactor NF- κ B. Hierdoor is er een stijging in expressie van de genen die worden gereguleerd door NF- κ B, zoals

monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) en vascular cell adhesion protein 1 (VCAM-1) (El-Osta *et al.*, 2008). Bovendien toonde onderzoek van *El-Osta et al. (2008)* aan dat wanneer de ROS productie genormaliseerd wordt na een hyperglycemische periode, er minder epigenetische veranderingen plaatsvinden. Dit resultaat suggereert dat ROS productie een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van epigenetische veranderingen. Als de ROS productie verminderd zou kunnen worden met behulp van bepaalde diëten, zouden bepaalde epigenetische veranderingen onderdrukt kunnen worden, waardoor er minder schade aan organen ontstaat.

Huidige behandeling van orgaanschade bij diabetes

Er zijn drie complicaties die veel voorkomen bij ROS gemedieerde orgaanschade als gevolg van diabetes: retinopathie (schade aan het netvlies), nefropathie (schade aan de nieren) en neuropathie (schade aan zenuwen) (Calcutt *et al.* 2009).

Eén van de veelgebruikte medicaties bij alle drie de complicaties zijn de bloeddrukverlagende ACE-inhibitoren. Dit medicijn grijpt aan op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het ACE enzym te remmen dat normaal gesproken angiotensine II maakt. Angiotensine II heeft een vernauwend effect op de bloedvaten, maar doordat er minder angiotensine II is zullen de bloedvaten juist verwijden en zal de bloeddruk dalen (Farmaceutisch Kompas, z.d.). Naast het bloeddrukverlagende effect van ACE-inhibitoren, heeft het ook nog andere beschermende effecten. Zo kan het de expressie van inflammatoire cytokines verlagen (Schindler *et al.*, 1995) en kan het de productie van extracellulaire matrix en fibrosis verminderen (Amann *et al.*, 2003). Hiertegenover staat dat het gebruik van ACE-inhibitoren verschillende bijwerkingen met zich mee kan brengen, zoals prikkelhoest en een te lage bloeddruk (Farmaceutisch Kompas, z.d.).

Bij retinopathie wordt bijvoorbeeld ook fotocoagulatie gebruikt als therapie (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991). Hierbij worden met een laser de delen van het netvlies met een verminderde functie kapot gemaakt, waardoor alleen de delen die nog goed werken overblijven en de visie verbetert. Er zijn echter verschillende complicaties aan deze behandeling verbonden, waaronder nachtblindheid of juist verergering van de retinopathie (Bruijnzeel, 2006).

De hierboven beschreven therapieën en vele andere gebruikte therapieën zijn echter niet gericht op het verminderen van de ROS productie, terwijl hiermee vaak de kern (namelijk de epigenetische veranderingen die hierboven beschreven zijn) van het probleem kan worden aangepakt.

2. Epidemiologische studies over dieet en diabetes

Voordat de mechanismen achter de hogere ROS concentraties en daarmee gepaarde schade bij diabetes bekend waren, was al uit verschillende onderzoeken gebleken dat bepaalde diëten van invloed waren op het risico van het krijgen van diabetes type II en de mate van orgaanschade. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de uitkomsten van epidemiologische studies over het effect van het mediterrane dieet, het ketogene dieet en een methionine aanvullend/restrictief dieet op ROS productie en orgaanschade bij diabetes.

Mediterrane dieet

Het mediterrane dieet werd een aantal decennia geleden voor het eerst beschreven en staat bekend om de vele verse groenten en fruit en de relatief weinige dierlijke producten dat het bevat. Olijfolie wordt gezien als de grootste bron van vetten in het Mediterrane dieet (Keys, 1995; Willett *et al.*, 1995).

Er zijn al verschillende onderzoeken gedaan naar de invloed van het mediterrane dieet op de kans op het krijgen van diabetes type II. Zo toonden verschillende onderzoeken aan dat het volgen van het mediterrane dieet een lager risico geeft op het krijgen van diabetes type II (Martínez-González *et al.*, 2008; Salas-Salvadó *et al.*, 2011). Prospectief cohort onderzoek onder 5390 mensen toonde echter aan dat het volgen van het mediterrane dieet de kans op diabetes type II niet verkleinde (Abiemo *et al.*, 2013). Daarentegen werd wel gevonden dat het volgen van het mediterrane dieet resulteerde in lagere glucose en insuline concentraties in het bloed bij mensen zonder diabetes. Dit onderzoek werd verricht in een populatie met veel verschillende etniciteiten wonend in de Verenigde Staten, wat van invloed geweest kon zijn op de resultaten. De onderzoekers gebruikten namelijk een ‘mediterrane score’ (schaal van 1 tot 10) om het dieet van de proefpersonen te rangeren op basis van gelijkenissen met het mediterrane dieet. De proefpersonen hadden echter allemaal een heel verschillend dieet dat over het algemeen erg verschilde van het mediterrane dieet. Door de invloed van andere voedingsmiddelen die niet bij het mediterrane dieet horen, is het lastig om het effect van specifiek alleen het mediterrane dieet te testen. Het onderzoek van Salas-Salvadó *et al.* (2011) is daarentegen uitgevoerd onder wat oudere mensen die leven in Spanje en allemaal een dieet (mediterraan of niet-mediterraan) kregen toegewezen. Hierdoor is het effect van het mediterrane dieet nauwkeuriger te bepalen.

Naast het feit dat het volgen van het mediterrane dieet wordt gelinkt aan een lager risico op diabetes type II, kan het ook zorgen voor minder ROS productie en dus minder orgaanschade (Marin *et al.*, 2012). Dit bleek onder andere uit een studie door Marin *et al.* (2012) onder twintig ouderen die werden verdeeld in drie groepen: een groep die het mediterrane dieet volgde, een groep die een dieet volgde met veel verzadigde vetzuren en een groep die een laag vetgehalte en hoog koolhydraatgehalte volgde. Vervolgens werden onder andere de ROS productie en de hoeveelheid apoptose in endotheelcellen gemeten. Uit deze experimenten bleek dat de groep die het mediterrane dieet volgde minder ROS aanmaakte en dat er minder apoptose plaatsvond vergeleken met de andere twee groepen.

Ketogene dieet

Het ketogene dieet wordt gekenmerkt door een lage inname van koolhydraten en een hoge inname van vetten. Het lichaam switcht daarom van de primaire energiebron koolhydraatverbranding naar voornamelijk vetverbranding. Als gevolg hiervan worden vetzuren omgezet in ketonen, die voornamelijk door de hersenen worden gebruikt als vervangende energiebron. (Masood & Uppaluri, 2019).

Het ketogene dieet heeft een beschermend en verbeterend effect op de complicaties van verschillende ziektes, waaronder diabetes. Het zorgt voor betere controle over de glucose concentraties in het bloed en leidt zelfs in veel gevallen uiteindelijk tot verminderd gebruik van medicatie bij diabetes type II patiënten (Yancy *et al.*, 2005).

Daarnaast heeft het volgen van het ketogene dieet een positief effect op de ernst van de orgaanschade (Maalouf *et al.*, 2007). Zo is aangetoond door *Maalouf et al. (2007)* dat ketonen een beschermend effect hebben op neuronen, doordat ze de vrije ROS concentraties in neuronen verminderen. Hierdoor ontstaat er minder oxidatieve schade aan de neuronen. Tijdens dit onderzoek is alleen het effect van het ketogene dieet op de productie van ROS in neuronen gemeten, maar het is zeer aannemelijk dat dit effect ook van toepassing is op bijvoorbeeld de bloedvaten.

Methionine aanvullend en restrictief dieet

Methionine is een essentieel aminozuur, wat betekent dat de mens het via het voedsel binnen moet krijgen en het lichaam dit aminozuur niet zelf kan aanmaken. Methionine bevat een zwavel-atoom en is daarom geschikt om gebruikt te worden in het transsulfuratie proces, waarbij er onder andere het aminozuur cysteïne en GSH gemaakt kan worden (Sbodio, Snyder & Paul, 2019). Een methionine aanvullend dieet wordt vaak gerealiseerd met supplementatie, oftewel het innemen van tabletten die methionine of een analoog daarvan bevatten. Een methionine restrictief dieet wordt gekarakteriseerd door een dieet met weinig tot geen vlees en dierlijke producten en juist veel plantaardige producten (Cavuoto & Fenech, 2012).

Er is onderzoek gedaan naar zowel het methionine aanvullend als het methionine restrictieve dieet en het risico op diabetes. Zo onderzocht *Castaño-Martinez et al. (2019)* het effect van het methionine restrictieve dieet in muizen. Hieruit bleek dat de muizen die het methionine restrictieve dieet toegediend kregen een lagere kans hadden op het krijgen van diabetes type II (*Castaño-Martinez et al.*, 2019). Daarnaast toonde ander onderzoek aan dat de mitochondriële ROS productie in de levers van ratten verlaagd werd door een methionine restrictief dieet (*Sanz et al.*, 2006).

Verder is er onderzoek gedaan naar het effect van een methionine aanvullend dieet (door middel van supplementatie van L-methionine) op de epigenetische veranderingen die plaatsvinden bij diabetes type II (*Navik et al.*, 2019). *Navik et al. (2019)* toonde aan dat methionine supplementatie deze epigenetische veranderingen kan voorkomen, wat suggereert dat ook de orgaanschade die ontstaat als gevolg van diabetes verminderd kan worden door een methionine aanvullend dieet.

3. Voeding en Reactive Oxygen Species productie

Mediterrane dieet

Een mogelijke verklaring voor de verminderde ROS productie bij het volgen van het mediterrane dieet is het feit dat het veel vitamines en antioxidanten bevat door de grote hoeveelheden groenten en fruit die geconsumeerd worden bij dit dieet. Zo heeft *Domanico et al. (2015)* bijvoorbeeld het effect van toegevoegde antioxidanten aan het dieet op de ROS concentratie in het bloed van diabetespatiënten met retinopathie bestudeerd (*Domanico et al., 2015*). Hieruit bleek dat mensen die tabletten slikten die extra antioxidanten bevatten een lagere ROS concentratie in het bloed hadden dan mensen die deze tabletten niet slikten. Daarnaast was er ook een minder sterke daling in de dikte van het netvlies te zien wanneer er antioxidant tabletten geslikt werden, wat suggereert dat er ook minder orgaanschade ontstaat. De onderzoekspopulatie was echter niet heel groot (68 personen), dus dit effect zal nog verder onderzocht moeten worden in een groter onderzoek.

Bovendien is het bewezen dat extra vergine olijfolie bijdraagt aan vermindering van oxidatieve stress na het eten van een mediterrane maaltijd. Extra vergine olijfolie zorgt namelijk voor verminderde expressie van het NOX2 enzym (*Carnevale et al., 2014*). Zoals genoemd in hoofdstuk 1 van deze scriptie, is NOX2 betrokken bij de omzetting van zuurstof naar ROS (*Brown & Griendling, 2009*). Wanneer er minder NOX2 beschikbaar is, zal er minder omzetting van zuurstof in ROS plaatsvinden, wat weer zorgt voor minder oxidatieve schade aan cellen.

Verder heeft *Scoditti et al. (2012)* de invloed van polyfenolen afkomstig uit het mediterrane dieet op de productie van pro-angiogenese factoren metalloproteinase 9 (MMP-9) en cyclooxygenase 2 (COX-2) in ontstoken endotheel onderzocht. Dit zijn factoren die de aanmaak van nieuwe bloedvaten bevorderen. Wanneer er meer angiogenese stimulerende factoren dan angiogenese remmende factoren worden aangemaakt, kan dit leiden tot verschillende complicaties bij diabetes, waaronder nefropathie en retinopathie (*Martin et al., 2003*). Het onderzoek toonde aan dat behandeling van endotheelcellen met polyfenolen resulteerde in lagere intracellulaire ROS concentraties vergeleken met niet behandelde endotheelcellen. Daarnaast kan ROS de activatie van transcriptiefactor NF-kB reguleren en kan NF-kB op zijn beurt weer de genexpressie van de pro-inflammatoire en -angiogenese factoren MMP-9 en COX-2 reguleren. De gevonden, verlaagde concentratie ROS als gevolg van toediening van polyfenolen leidde tot minder activatie van NF-kB, waardoor er downregulatie plaatsvond van MMP-9 en COX-2. Hierdoor vindt er minder angiogenese plaats en dit draagt bij aan een vermindering van de orgaanschade (*Scoditti et al., 2012*).

Ketogene dieet

Eén van de oorzaken van verminderde ROS productie bij het ketogene dieet is de rol die ketonen spelen bij de oxidatie van co-enzym Q (CoQ) (*Veech et al., 2001*). CoQ kan aanwezig zijn in gereduceerde vorm (in dat geval ook ubiquinol genoemd) en in geoxideerde vorm (in dat geval ook ubiquinone genoemd). In geoxideerde staat kan het elektronen transporteren van complex I en II naar complex III van de elektronentransportketen. In gereduceerde staat is het vooral werkzaam als antioxidant. (*Bentinger, Brismar & Dallner, 2007; Mendelson, 2008*). Wanneer CoQ niet geoxideerd is, kan het de elektronen niet meer transporteren van het ene naar het andere complex en zijn de elektronen vrij om te reageren met zuurstof, waardoor er meer ROS ontstaat. Dit is dus minder het geval bij het ketogene dieet, omdat ketonen de oxidatie van CoQ verhogen, waardoor er minder ROS ontstaat.

Jarrett et al. (2008) onderzocht bovendien het effect van het ketogene dieet op de mitochondriële GSH productie en de activiteit van het enzym glutamaat cysteïne ligase (GCL) in de hippocampus van ratten. GCL is een enzym dat betrokken is bij de synthese van GSH en wordt ook wel gezien als de snelheidsbepalende stap in dit proces (*Franklin et al., 2009*). Uit het onderzoek van *Jarrett et al. (2008)* bleek dat er bij ratten die het ketogene dieet gevoed kregen sprake was van een verhoogde synthese van

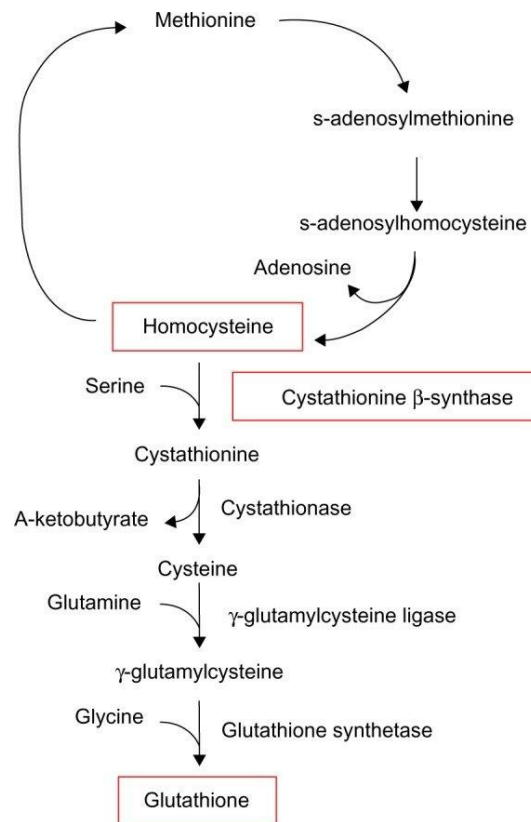
GSH. Dit bleek uit het feit dat zowel de GSH concentratie zelf als de GCL activiteit gestegen waren. Zoals genoemd in hoofdstuk 1 kan GSH dienen als reductor bij de omzetting van het schadelijke H_2O_2 tot water en zuurstof. Een verhoogde GSH concentratie als gevolg van het ketogene dieet zorgt dus indirect voor een verlaagde ROS concentratie in de hersenen (Jarrett *et al.*, 2008). Dit komt echter niet overeen met de bevindingen van Maalouf *et al.* (2007), die juist concludeerde dat de GSH concentratie niet veranderde bij het volgen van het ketogene dieet (Maalouf *et al.*, 2007). Beide onderzoeken zijn uitgevoerd in de hersenneuronen van ratten, maar Maalouf *et al.* (2007) gebruikte mitochondriën uit de somatosensorische cortex en Jarrett *et al.* (2008) gebruikte mitochondriën uit de hippocampus. Dit zou het verschil in uitkomst tussen de twee onderzoeken kunnen verklaren.

Verder is de invloed van het ketogene dieet op de activiteit en expressie van uncoupling proteins (UCP) onderzocht in muizen (Sullivan *et al.*, 2004). UCPs zijn mitochondriële binnenmembraaneiwitten die fungeren als protonen kanaal en zo het protonengradiënt kunnen verlagen. H^+ ionen kunnen zich namelijk via deze UCPs vanuit de inter-membraan ruimte (waar veel H^+ ionen aanwezig zijn) naar de matrix (waar weinig H^+ ionen aanwezig zijn) verplaatsen (Rousset *et al.*, 2004). Hierdoor daalt niet alleen de ATP productie, maar ook de bijkomende ROS productie. Er zijn verschillende subtypen bekend die zich elk in andere organen bevinden, maar subtypen UCP2 en UCP3 zijn voornamelijk betrokken bij de productie van ROS (Rousset *et al.*, 2004). Vidal-Puig *et al.* (2000) vond bijvoorbeeld dat in muizen waarbij het UCP3 eiwit niet aanwezig was, er een hogere formatie van ROS plaatsvond (Vidal-Puig *et al.*, 2000). Sullivan *et al.* (2004) vond dat muizen die het ketogene dieet volgden een hogere expressie en activiteit van UCP hadden in de hippocampus vergeleken met muizen die een standaard dieet volgden (Sullivan *et al.*, 2004). Aangezien deze hogere activiteit en expressie leiden tot een lager protonengradiënt en minder ROS formatie (Rousset *et al.*, 2004), kan worden gesuggereerd dat het ketogene dieet zorgt voor verminderde orgaanschade in de hersenen. Wellicht is dit ook het geval in andere organen.

4. Voeding en cystathionine bèta-synthase

Functie van cystathionine bèta-synthase

Cystathionine bèta-synthase (CBS) is een enzym dat een grote rol speelt in het transsulfuratie proces, oftewel het metabolische proces waarbij er een zwavel atoom wordt overgedragen van een homocysteïne molecuul op een cysteïne molecuul (zie Figuur 2). CBS is namelijk de katalysator van de reactie van homocysteïne naar cystathionine, het tussenproduct bij de transsulfuratie. Bij deze reactie worden homocysteïne en serine samen omgezet tot cystathionine. Homocysteïne is afkomstig van het essentiële aminozuur methionine. Cystathionine kan weer worden omgezet in cysteïne en dit kan uiteindelijk worden omgezet in onder andere glutathion, wat een belangrijke antioxidant is. (Jhee & Kruger, 2005; Sbodio, Snyder, & Paul, 2019). Verder is CBS ook betrokken bij de productie van de antioxidant H₂S vanuit cysteïne. Dit wordt ook wel het CBS- H₂S systeem genoemd. H₂S staat erom bekend dat het ROS productie in de mitochondriën kan verminderen. (Wen *et al.* 2013).



Figuur 2 Het transsulfuratie proces met alle betrokken moleculen en enzymen, waaronder cystathionine bèta-synthase dat zorgt voor de omzetting van homocysteïne in cystathionine (Hughes & Oxford (2014))

Bij diabetespatiënten met bijkomende complicaties als gevolg van orgaanschade wordt er vaak een verhoogde plasmaconcentratie van homocysteïne gemeten. Daarentegen wordt er bij diabetespatiënten zonder bijkomende complicaties vaak juist een verlaagde plasmaconcentratie gemeten (Schalinske, 2003). Andere studies hebben aangetoond dat de verhoogde homocysteïne concentraties het gevolg kunnen zijn van een verminderde expressie of activiteit van het CBS enzym (Sacharow, Picker & Levy, 1993; Jhee & Kruger, 2005). Verder is uit onderzoek gebleken dat muizen met diabetes type I een lagere H₂S concentratie hebben in het bloed (Brancaleone *et al.*, 2008). Dit zou kunnen bijdragen aan de orgaanschade die ontstaat bij diabetes.

Methionine aanvullend en restrictief dieet

Er is onder meer onderzoek gedaan naar het effect van een methionine aanvullend dieet op hittegeïnduceerde stress in kuikens. Hierbij is gekeken naar het effect van methionine supplementatie op de expressie van genen die betrokken zijn bij de ROS productie en bescherming tegen ROS, zoals CBS, UCPs en GSH-Px (Del Vesco *et al.*, 2015). De studie toonde aan dat kuikens die een methionine aanvullend dieet toegediend kregen een hogere expressie van het CBS enzym hadden dan de kuikens die een standaard dieet toegediend kregen.

Daarnaast kan er onderscheid gemaakt worden tussen twee soorten methionine: DL-methionine (DL-M) en de methionine analoog 2-hydroxy-4-methylthiobutaanzuur (DL-HMTBA). *Willemsen et al. (2011)* heeft de effectiviteit van deze twee methionine varianten vergeleken op basis van de ratio gereduceerd GSH en totaal GSH (*Willemsen et al.*, 2011). Uit deze studie bleek dat supplementatie van DL-HMTBA leidde tot een hogere ratio van gereduceerd GSH tegenover totaal GSH dan bij supplementatie van DL-M. Meer gereduceerd GSH is gunstiger als bescherming tegen ROS, omdat het schadelijk H₂O₂ om kan zetten in water en zuurstof, in tegenstelling tot geoxideerd GSH, die dat niet kan (zoals uitgelegd in hoofdstuk 1). Dit resultaat suggereert dat gebruik van DL-HMTBA effectiever is dan het gebruik van DL-M als het gaat om bescherming tegen ROS. Dit zou kunnen komen doordat er bij het metabolisme van DL-HMTBA andere enzymen betrokken zijn en het makkelijker wordt omgezet in cysteïne, de voorloper van GSH. DL-M wordt namelijk gemetaboliseerd tot cysteïne in de lever, terwijl het metabolisme van DL-HMTBA zich naast de lever ook afspeelt in de nieren en darmen. In de darmen kan dan al een deel van het omzettingsproces plaatsvinden, waardoor de omzetting tot het uiteindelijke cysteïne in de lever sneller en efficiënter verloopt (*Martin-Venegas et al.*, 2006). Hiertegenover staat dat er ook onderzoeken zijn die aantonen dat een methionine restrictief dieet juist zorgt voor minder ROS productie. Zo is het effect van een methionine restrictief op de mitochondriële ROS productie onderzocht. Hieruit bleek dat een methionine restrictief dieet resulteert in lagere ROS productie door complex I en III van de mitochondriële elektrontransportketen (*Pamplona & Barja*, 2006). Een studie van *Caro et al. (2009)* wees uit dat een methionine restrictie van 40% in ratten leidt tot verminderde mitochondriële ROS productie en daarmee ook minder oxidatieve schade aan mitochondriële eiwitten en DNA in de nieren en hersenen (*Caro et al.*, 2009).

Verder is er onderzoek gedaan naar het effect van methionine restrictie op het CBS-H₂S systeem bij muizen (*Hine et al.*, 2015). *Hine et al. (2015)* vond dat methionine restrictie de productie van H₂S verhoogde in de nieren en lever. Volgens *Hine et al. (2015)* is een mogelijke verklaring hiervoor de inhibitie van de mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway als gevolg van het methionine restrictieve dieet. De inhibitie van de mTOR pathway draagt bij aan de kleine stijging in de mRNA- en eiwitconcentratie van het CBS enzym die gemeten werd. Dit effect werd opgegeven wanneer er methionine werd toegediend.

Tang et al., (2010) heeft onderzoek gedaan naar het effect van een methionine-vrij dieet op de expressie en activiteit van CBS bij muizen. Eerst werd er gekeken naar de homocysteïne concentratie in het bloed; deze bleek de eerste 7 dagen van het methionine-vrije dieet te stijgen, maar daalde daarna tot onder de startwaarde. Vervolgens werd er gekeken naar de expressie en activiteit van het CBS enzym. Er werd een downregulatie van 50% van het CBS eiwit gevonden bij de muizen die het methionine-vrije dieet volgden, alhoewel de gevonden hoeveelheid mRNA die correspondeert met CBS wel gelijk bleef. Dit zou betekenen dat er post-transcriptionele veranderingen plaatsvinden. Er bleek echter ook geen verandering in translatie plaats te vinden, want dit werd gecontroleerd met het eiwit actine. Deze resultaten suggereren dat het methionine-vrije dieet invloed heeft op de snelheid van de degradatie van het CBS eiwit (*Tang et al.*, 2010). Dit komt niet overeen met de eerder beschreven resultaten van *Hine et al. (2015)*, die wel degelijk een kleine stijging vond in expressie van CBS. Een volledig methionine vrij dieet staat er echter ook om bekend juist schade aan te kunnen richten aan bijvoorbeeld de lever, doordat er meer expressie van pro-inflammatoire cytokinen plaatsvindt (*Oz et al.*, 2008).

5. Conclusie en discussie

Er kan geconcludeerd worden dat zowel het ketogene als het mediterrane dieet een positieve invloed heeft op de mate van ROS gemedieerde orgaanschade als gevolg van diabetes. Het mediterrane dieet zorgt voor een verminderde ROS productie door de expressie van NOX2 te verlagen (Carnevale *et al.*, 2014) en voor verminderde orgaanschade door downregulatie van MMP-9 en COX-2 (Scoditti *et al.*, 2012). Het ketogene dieet induceert verminderde ROS productie door verhoogde oxidatie van CoQ (Veech *et al.*, 2001) en een hogere expressie en activiteit van UCP (Sullivan *et al.*, 2004; Vidal-Puig *et al.*, 2000). Het is echter nog niet zeker of het ketogene dieet van invloed is op de GSH concentratie (Jarrett *et al.*, 2008; Maalouf *et al.*, 2007).

Er is nog geen consensus over het effect van methionine op de ROS productie en orgaanschade bij diabetes. Sommige onderzoeken wijzen uit dat een methionine aanvullend dieet de expressie van CBS verhoogt en daardoor de ROS concentraties kan verlagen (Del Vesco *et al.*, 2015), terwijl andere onderzoeken uitwijzen dat een methionine restrictief dieet juist zorgt voor activatie van het CBS-H₂S systeem en lagere ROS concentraties (Hine *et al.*, 2015; Pamplona & Barja, 2006). Een mogelijke verklaring hiervoor is het verschil in de soort proefdieren die zijn gebruikt bij deze studies. Deze proefdieren hebben een verschillend metabolisme, waardoor ze waarschijnlijk verschillend reageren op toevoeging of restrictie van methionine. Daarom zal er meer onderzoek gedaan moeten worden naar het effect van methionine in de mens. Bovendien is er voornamelijk onderzoek gedaan naar het effect van methionine op ROS productie in relatie tot de levensduur van organismen, en niet zo zeer naar het effect op ROS productie bij diabetes. Alhoewel ROS productie bij diabetes leidt tot orgaanschade en dit ook bijdraagt aan een kortere levensduur, zou het wel van toegevoegde waarde kunnen zijn om specifiek onderzoek te doen naar de invloed van methionine op ROS productie bij diabetes. Orgaanschade hoeft immers niet altijd direct te leiden tot de dood, maar kan wel vervelende complicaties met zich meebrengen die de kwaliteit van leven van de patiënt kunnen beïnvloeden.

Door het aanpassen van het dieet kan in de meeste gevallen de oorzaak van ROS gemedieerde orgaanschade bij de kern aangepakt worden, namelijk het verminderen van de ROS productie. Daarnaast is het een meer patiëntvriendelijke manier van therapie dan bijvoorbeeld medicijnen als ACE-inhibitoren, omdat deze medicijnen vaak bijwerkingen veroorzaken. Daarentegen is het voor sommige mensen misschien wel lastig om een strikt dieet te volgen, omdat het veel discipline vergt om bijvoorbeeld het ketogene dieet (met weinig koolhydraten) vol te houden. Om deze reden denk ik dat het mediterrane dieet de beste optie is om ROS productie en daarmee gepaarde orgaanschade te verminderen, omdat er veel bewijs is dat het volgen van het mediterrane dieet zorgt voor minder ROS productie. Daarnaast is het voor de meeste mensen makkelijker te volgen dan het ketogene dieet, omdat er minder streng op het aantal koolhydraten gelet hoeft te worden.

Bovendien zijn veel studies die onderzoek gedaan hebben naar de invloed van diëten op de ROS productie niet specifiek gericht op diabetes. Zoals aangegeven in hoofdstuk 2, vinden er bij diabetes als gevolg van overmatige ROS productie vaak epigenetische veranderingen plaats die zorgen voor orgaanschade. Dit aspect is in veel van de studies die gebruikt zijn bij deze scriptie niet meegenomen, maar kan wel van invloed zijn op de uitkomst van bepaalde onderzoeken, omdat het zorgt voor een andere expressie van bepaalde eiwitten die ook weer (direct of indirect) van invloed kunnen zijn op de ROS productie. Er zou dus meer onderzoek gedaan kunnen worden naar het effect van deze diëten specifiek bij diabetespatiënten.

Verder zijn veel onderzoeken die gebruikt zijn in deze scriptie voornamelijk gericht op het effect van een bepaald dieet op diabetes type II. Dit komt waarschijnlijk doordat diabetes type II vaak pas op latere leeftijd ontwikkeld wordt en de soort en hoeveelheid voeding een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van dit type diabetes. Daar staat tegenover dat diabetes type I wordt gekarakteriseerd door

auto-immuniteit en ontwikkeling op jonge leeftijd. Hierdoor is het makkelijker om het effect van een bepaald dieet te meten op ontwikkeling van orgaanschade bij diabetes type II dan op diabetes type I. Het is echter belangrijk dat er ook onderzoek gedaan wordt naar het effect van verschillende diëten op ROS gemedieerde orgaanschade bij diabetes type I, omdat hier misschien net andere mechanismen een rol spelen, waardoor de diëten een ander effect kunnen hebben.

In de toekomst zou er onderzoek gedaan kunnen worden naar hoe lang een patiënt zich aan een bepaald dieet moet houden voordat er een effect te zien is op de mate van orgaanschade. Verder zou er onderzocht kunnen worden of het volgen van het ketogene of mediterrane dieet voor een langere periode ook effect heeft op het terugdraaien of voorkomen van de epigenetische veranderingen die plaatsvinden bij veel diabetes patiënten. *Navik et al. (2019)* heeft dit bijvoorbeeld al gedaan met methionine supplementatie, maar het is belangrijk dat het effect van andere diëten (zoals het mediterrane en ketogene dieet) op deze epigenetische veranderingen ook onderzocht wordt. Op deze manier zou namelijk de kern van het probleem bij langdurige/permanente orgaanschade bij diabetes aangepakt kunnen worden.

Al met al kan geconcludeerd worden dat de onderzochte diëten in deze scriptie van invloed zijn op ROS gemedieerde orgaanschade bij diabetes. Er is nog meer onderzoek nodig, maar wellicht kunnen bepaalde diëten geïmplementeerd worden in de standaardtherapie van orgaanschade bij diabetes.

Referenties

- Abiemo, E. E., Alonso, A., Nettleton, J. A., Steffen, L. M., Bertoni, A. G., Jain, A., & Lutsey, P. L. (2013). Relationships of the Mediterranean dietary pattern with insulin resistance and diabetes incidence in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *British journal of nutrition*, 109(8), 1490-1497.
- Amann, B., Tinzmann, R., & Angelkort, B. (2003). ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1. *Diabetes care*, 26(8), 2421-2425.
- Bae, Y. S., Oh, H., Rhee, S. G., & Do Yoo, Y. (2011). Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. *Molecules and cells*, 32(6), 491-509.
- Bentinger, M., Brismar, K., & Dallner, G. (2007). The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion*, 7, S41-S50.
- Brancaleone, V., Roviezzo, F., Vellecco, V., De Gruttola, L., Bucci, M., & Cirino, G. (2008). Biosynthesis of H₂S is impaired in non-obese diabetic (NOD) mice. *British journal of pharmacology*, 155(5), 673-680.
- Brown, D. I., & Griendling, K. K. (2009). Nox proteins in signal transduction. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(9), 1239-1253.
- Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813-820.
- Bruijnzeel, P. L. B. (2006). Angiogenese bij diabetische retinopathie (DRP). *Medisch-Farmaceutische Mededelingen*, 44(2), 53-54.
- Calcutt, N. A., Cooper, M. E., Kern, T. S., & Schmidt, A. M. (2009). Therapies for hyperglycaemia-induced diabetic complications: from animal models to clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(5), 417-430.
- Carnevale, R., Pignatelli, P., Nocella, C., Loffredo, L., Pastori, D., Vicario, T., ... & Violi, F. (2014). Extra virgin olive oil blunt post-prandial oxidative stress via NOX2 down-regulation. *Atherosclerosis*, 235(2), 649-658.
- Caro, P., Gomez, J., Sanchez, I., Naudi, A., Ayala, V., López-Torres, M., ... & Barja, G. (2009). Forty percent methionine restriction decreases mitochondrial oxygen radical production and leak at complex I during forward electron flow and lowers oxidative damage to proteins and mitochondrial DNA in rat kidney and brain mitochondria. *Rejuvenation research*, 12(6), 421-434.
- Castaño-Martinez, T., Schumacher, F., Schumacher, S., Kochlik, B., Weber, D., Grune, T., ... & Kleuser, B. (2019). Methionine restriction prevents onset of type 2 diabetes in NZO mice. *The FASEB Journal*, 33(6), 7092-7102.
- Cavuoto, P., & Fenech, M. F. (2012). A review of methionine dependency and the role of methionine restriction in cancer growth control and life-span extension. *Cancer treatment reviews*, 38(6), 726-736.
- Cheng, G., Cao, Z., Xu, X., Van Meir, E. G., & Lambeth, J. D. (2001). Homologs of gp91phox: cloning and tissue expression of Nox3, Nox4, and Nox5. *Gene*, 269(1-2), 131-140.
- Dandona, P., Thusu, K., Cook, S., Snyder, B., Makowski, J., Armstrong, D., & Nicotera, T. (1996). Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *The Lancet*, 347(8999), 444-445.
- Del Vesco, A. P., Gasparino, E., Grieser, D., Zancanela, V., Soares, M. A., & Neto, A. R. (2015). Effects of methionine supplementation on the expression of oxidative stress-related genes in acute heat stress-exposed broilers. *The British journal of nutrition*, 113(4), 549-559.

Diabetesfonds (a). (november, 2019). Diabetes in cijfers. Geraadpleegd op 15-4-2020 via <https://www.diabetesfonds.nl/over-diabetes/diabetes-in-het-algemeen/diabetes-in-cijfers>

Diabetesfonds (b). (z.d.). Verschil tussen diabetes type I en II. Geraadpleegd op 8-5-2020 via <https://www.diabetesfonds.nl/over-diabetes/soorten-diabetes/verschil-tussen-diabetes-type-1-en-2>

Diabetesfonds (c). (z.d.). Wat is diabetes?. Geraadpleegd op 8-5-2020 via <https://www.diabetesfonds.nl/over-diabetes/diabetes-in-het-algemeen/wat-is-diabetes>

Domanico, D., Fragiotta, S., Cutini, A., Carnevale, C., Zompatori, L., & Vingolo, E. M. (2015). Circulating levels of reactive oxygen species in patients with nonproliferative diabetic retinopathy and the influence of antioxidant supplementation: 6-month follow-up. *Indian journal of ophthalmology*, *63*(1), 9–14.

Du, X. L., Edelstein, D., Dimmeler, S., Ju, Q., Sui, C., & Brownlee, M. (2001). Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *The Journal of clinical investigation*, *108*(9), 1341-1348.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology*, *98*(5), 766-785.

El-Osta, A., Brasacchio, D., Yao, D., Poci, A., Jones, P. L., Roeder, R. G., ... & Brownlee, M. (2008). Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *The Journal of experimental medicine*, *205*(10), 2409-2417.

Farmaceutisch kompas. (z.d.). [ACE-remmers]. Geraadpleegd op 9-5-2020 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/ace_remmers

Franklin, C. C., Backos, D. S., Mohar, I., White, C. C., Forman, H. J., & Kavanagh, T. J. (2009). Structure, function, and post-translational regulation of the catalytic and modifier subunits of glutamate cysteine ligase. *Molecular aspects of medicine*, *30*(1-2), 86-98.

Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, *107*(9), 1058-1070.

Hine, C., Harputlugil, E., Zhang, Y., Ruckstuhl, C., Lee, B. C., Brace, L., ... & Wang, R. (2015). Endogenous hydrogen sulfide production is essential for dietary restriction benefits. *Cell*, *160*(1-2), 132-144.

Hughes, A. N., & Oxford, J. T. (2014). A lipid-rich gestational diet predisposes offspring to nonalcoholic fatty liver disease: a potential sequence of events. *Hepatic medicine: evidence and research*, *6*, 15.

Jarrett, S. G., Milder, J. B., Liang, L. P., & Patel, M. (2008). The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels. *Journal of neurochemistry*, *106*(3), 1044-1051.

Jhee, K. H., & Kruger, W. D. (2005). The role of cystathionine β -synthase in homocysteine metabolism. *Antioxidants & redox signaling*, *7*(5-6), 813-822.

Keys, A. (1995). Mediterranean diet and public health: personal reflections. *The American journal of clinical nutrition*, *61*(6), 1321S-1323S.

Kimura, Y., & Kimura, H. (2004). Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *The FASEB journal*, *18*(10), 1165-1167.

- Klein, J. P., & Waxman, S. G. (2003). The brain in diabetes: molecular changes in neurons and their implications for end-organ damage. *The Lancet Neurology*, 2(9), 548-554.
- Lenaz, G., Bovina, C., D'aurelio, M., Fato, R., Formigini, G., Genova, M. L., ... & Ventura, B. (2002). Role of mitochondria in oxidative stress and aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 959(1), 199-213.
- Lu, S. C. (2009). Regulation of glutathione synthesis. *Molecular aspects of medicine*, 30(1-2), 42-59.
- Maalouf, M., Sullivan, P. G., Davis, L., Kim, D. Y., & Rho, J. M. (2007). Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation. *Neuroscience*, 145(1), 256-264.
- Marin, C., Delgado-Lista, J., Ramirez, R., Carracedo, J., Caballero, J., Perez-Martinez, P., ... & Yubero-Serrano, E. M. (2012). Mediterranean diet reduces senescence-associated stress in endothelial cells. *Age*, 34(6), 1309-1316.
- Martin, A., Komada, M. R., & Sane, D. C. (2003). Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus. *Medicinal research reviews*, 23(2), 117-145.
- Martin-Venegas, R., Geraert, P. A., & Ferrer, R. (2006). Conversion of the methionine hydroxy analogue DL-2-hydroxy-(4-methylthio) butanoic acid to sulfur-containing amino acids in the chicken small intestine. *Poultry science*, 85(11), 1932-1938.
- Martínez-González, M. Á., De la Fuente-Arrillaga, C., Nunez-Cordoba, J. M., Basterra-Gortari, F. J., Beunza, J. J., Vazquez, Z., ... & Bes-Rastrollo, M. (2008). Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *Bmj*, 336(7657), 1348-1351.
- Masood, W., & Uppaluri, K. R. (2019). Ketogenic Diet. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. Geraadpleegd op 22-4-2020 via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499830/>
- Mendelson, S. D. (2008). Metabolic syndrome and psychiatric illness [electronic resource]: interactions, pathophysiology, assessment and treatment.
- Mujahid, A., Akiba, Y., & Toyomizu, M. (2009). Olive oil-supplemented diet alleviates acute heat stress-induced mitochondrial ROS production in chicken skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 297(3), R690-R698.
- Navik, U., Sheth, V. G., Kabeer, S. W., & Tikoo, K. (2019). Dietary Supplementation of Methyl Donor L-Methionine Alters Epigenetic Modification in Type 2 Diabetes. *Molecular nutrition & food research*, 63(23), 1801401.
- Oz, H. S., Chen, T. S., & Neuman, M. (2008). Methionine deficiency and hepatic injury in a dietary steatohepatitis model. *Digestive diseases and sciences*, 53(3), 767-776.
- Ozcan, M. E., Gulec, M., Ozerol, E., Polat, R., & Akyol, O. (2004). Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *International clinical psychopharmacology*, 19(2), 89-95.
- Pamplona, R., & Barja, G. (2006). Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: the protein and methionine connection. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1757(5-6), 496-508.
- Poortvliet, M. C., Schrijvers, C. T. M., & Baan, C. A. (2007). Diabetes in Nederland. Omvang, risicofactoren en gevolgen, nu en in de toekomst.

- Praga, M., Gutiérrez, E., González, E., Morales, E., & Hernández, E. (2003). Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, *14*(6), 1578-1583.
- Rousset, S., Alves-Guerra, M. C., Mozo, J., Miroux, B., Cassard-Doulicier, A. M., Bouillaud, F., & Ricquier, D. (2004). The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*, *53*(suppl 1), S130-S135.
- Sacharow, S. J., Picker, J. D., & Levy, H. L. (1993). Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. In M. P. Adam (Eds.) et. al., GeneReviews®. University of Washington, Seattle.
- Salas-Salvadó, J., Bulló, M., Babio, N., Martínez-González, M. Á., Ibarrola-Jurado, N., Basora, J., ... & Ruiz-Gutiérrez, V. (2011). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes care*, *34*(1), 14-19.
- Sanz, A., Caro, P., Ayala, V., Portero-Otin, M., Pamplona, R., & Barja, G. (2006). Methionine restriction decreases mitochondrial oxygen radical generation and leak as well as oxidative damage to mitochondrial DNA and proteins. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *20*(8), 1064–1073.
- Sbodio, J. I., Snyder, S. H., & Paul, B. D. (2019). Regulators of the transsulfuration pathway. *British journal of pharmacology*, *176*(4), 583-593.
- Schalinske, K. L. (2003). Interrelationship between diabetes and homocysteine metabolism: Hormonal regulation of cystathionine [beta]-synthase. *Nutrition reviews*, *61*(4), 136.
- Schindler, R., Dinarello, C. A., & Koch, K. M. (1995). Angiotensin-converting-enzyme inhibitors suppress synthesis of tumour necrosis factor and interleukin 1 by human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine*, *7*(6), 526-533.
- Schultz, B. E., & Chan, S. I. (2001). Structures and proton-pumping strategies of mitochondrial respiratory enzymes. *Annual review of biophysics and biomolecular structure*, *30*(1), 23-65.
- Scoditti, E., Calabriso, N., Massaro, M., Pellegrino, M., Storelli, C., Martines, G., ... & Carluccio, M. A. (2012). Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells: a potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer. *Archives of biochemistry and biophysics*, *527*(2), 81-89.
- Segal, A. W., & Abo, A. (1993). The biochemical basis of the NADPH oxidase of phagocytes. *Trends in biochemical sciences*, *18*(2), 43-47.
- Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, *82*(2), 291-295.
- Sullivan, P. G., Rippy, N. A., Dorenbos, K., Concepcion, R. C., Agarwal, A. K., & Rho, J. M. (2004). The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Annals of neurology*, *55*(4), 576-580.
- Tang, B., Mustafa, A., Gupta, S., Melnyk, S., James, S. J., & Kruger, W. D. (2010). Methionine-deficient diet induces post-transcriptional downregulation of cystathionine β-synthase. *Nutrition*, *26*(11-12), 1170-1175.
- Turrens, J. F. (2003). Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *The Journal of physiology*, *552*(2), 335-344.
- Veech, R. L., Chance, B., Kashiwaya, Y., Lardy, H. A., & Cahill Jr, G. F. (2001). Ketone bodies, potential therapeutic uses. *IUBMB life*, *51*(4), 241-247.

Vidal-Puig, A. J., Grujic, D., Zhang, C. Y., Hagen, T., Boss, O., Ido, Y., ... & Muoio, D. M. (2000). Energy metabolism in uncoupling protein 3 gene knockout mice. *Journal of Biological Chemistry*, 275(21), 16258-16266.

Voedingscentrum. [Omschrijving antioxidanten]. Geraadpleegd op 28-4-2020 via <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/antioxidanten.aspx>

Wen, Y. D., Wang, H., Kho, S. H., Rinkiko, S., Sheng, X., Shen, H. M., & Zhu, Y. Z. (2013). Hydrogen sulfide protects HUVECs against hydrogen peroxide induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *PloS one*, 8(2).

Willemsen, H., Swennen, Q., Everaert, N., Geraert, P. A., Mercier, Y., Stinckens, A., ... & Buyse, J. (2011). Effects of dietary supplementation of methionine and its hydroxy analog DL-2-hydroxy-4-methylthiobutanoic acid on growth performance, plasma hormone levels, and the redox status of broiler chickens exposed to high temperatures. *Poultry science*, 90(10), 2311-2320.

Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E., & Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American journal of clinical nutrition*, 61(6), 1402S-1406S.

Xavier, D. J., Takahashi, P., Evangelista, A. F., Foss-Freitas, M. C., Foss, M. C., Donadi, E. A., ... & Sakamoto-Hojo, E. T. (2015). Assessment of DNA damage and mRNA/miRNA transcriptional expression profiles in hyperglycemic versus non-hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 776, 98-110.

Yancy, W. S., Foy, M., Chalecki, A. M., Vernon, M. C., & Westman, E. C. (2005). A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutrition & metabolism*, 2(1), 34.