

# EUR Research Information Portal

## Diet, Inflammation, Body Composition and Type 2 Diabetes: Insights from epidemiological studies

### Publication status and date:

Published: 16/02/2021

### Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

### Citation for the published version (APA):

van der Schaft, N. (2021). *Diet, Inflammation, Body Composition and Type 2 Diabetes: Insights from epidemiological studies*. [Doctoral Thesis, Erasmus University Rotterdam]. Erasmus Universiteit Rotterdam (EUR).

[Link to publication on the EUR Research Information Portal](#)

### Terms and Conditions of Use

Except as permitted by the applicable copyright law, you may not reproduce or make this material available to any third party without the prior written permission from the copyright holder(s). Copyright law allows the following uses of this material without prior permission:

- you may download, save and print a copy of this material for your personal use only;
- you may share the EUR portal link to this material.

In case the material is published with an open access license (e.g. a Creative Commons (CC) license), other uses may be allowed. Please check the terms and conditions of the specific license.

### Take-down policy

If you believe that this material infringes your copyright and/or any other intellectual property rights, you may request its removal by contacting us at the following email address: [openaccess.library@eur.nl](mailto:openaccess.library@eur.nl). Please provide us with all the relevant information, including the reasons why you believe any of your rights have been infringed. In case of a legitimate complaint, we will make the material inaccessible and/or remove it from the website.

# Appendices

Summary

Samenvatting

Dankwoord

PhD Portfolio

About the author



## SUMMARY

Type 2 diabetes remains a growing public health concern. This emphasizes the need for a better understanding of its determinants and how these are related to each other. One of the primary determinants of type 2 diabetes is composition of the diet. The biological pathways through which diet exerts its effects on health are numerous and complex. For instance, diet may affect body composition, in other words the absolute and relative quantities as well as the distribution of fat mass and fat-free mass, and thereby modulate disease risk. Previous research has also put forward the notion that composition of the diet may induce or mitigate a state of chronic low-grade inflammation. This inflammation is in itself closely associated with the pathophysiology of adiposity and, through multiple pathways related or unrelated to obesity, with risk of type 2 diabetes. Considering the high prevalence of type 2 diabetes and the severity of its complications, further insight into how these factors affect type 2 diabetes risk is of great importance.

In chapter 1, I offer a general introduction to the topics at hand as well a brief overview of the studies that form the basis of this thesis. In chapter 2, studies on dietary determinants of type 2 diabetes are described. Specifically, in chapter 2.1, I present our research on total dietary antioxidant capacity in relation to insulin resistance over time, risk of prediabetes and risk of type 2 diabetes. In this study, I found that higher dietary antioxidant consumption is associated with lower insulin resistance and lower risk of developing type 2 diabetes, underlining the presumed beneficial effects of antioxidant consumption. In chapter 2.2, I report how a relatively more plant-based diet, compared to a more animal-based diet, is related to these same endpoints. In this study, a plant-based diet index was constructed where a higher score indicates a higher consumption of plant-based products and a lower consumption of animal-based products. I report that a more plant-based diet is associated with lower insulin resistance and lower risk of prediabetes and type 2 diabetes. These findings strengthen dietary guidelines that recommend preferential intake of plant-based foods, and indicate that plant-based diets may exert health-promoting effects even if they are not strictly vegan or vegetarian.

The studies in chapter 3 are centered around markers of inflammation and their relation to risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. In chapter 3.1, I report that a higher serum level of uric acid, a marker associated with inflammatory processes, is associated with higher risk of prediabetes, specifically among women, but not with risk of type 2 diabetes. This underlines the potential role of uric acid as a determinant of the preliminary stages of type 2 diabetes. In chapter 3.2, I demonstrate that uric acid

may also serve a role as potential risk marker for cardiovascular disease. Specifically, I found that higher serum uric acid is associated with higher risk of fatal and non-fatal cardiovascular events. These associations were also especially pronounced among women, mainly among those with established type 2 diabetes. Further research is warranted to investigate whether serum uric acid is causally associated with these outcomes, and whether serum uric acid could inform clinical management decisions in this regard. Finally, in the research described in chapter 3.3, I confirm previous studies that have found a protective effect of coffee consumption on risk of type 2 diabetes. I also report, for the first time, that this association appears to be mediated by changes in serum levels of C-reactive protein, a marker of inflammation. This indicates that the beneficial effects of coffee consumption on risk of type 2 diabetes may occur in part due to mitigation of systemic inflammation by coffee consumption.

In the studies contained in chapter 4, I aimed to investigate determinants of body composition. In chapter 4.1, I report that dietary consumption of antioxidants is associated with favorable changes in body composition over time, providing further evidence for the putative beneficial health effects of antioxidant consumption. In chapter 4.2, I describe our research on dietary advanced glycation end-products, compounds with inflammatory potential that are formed when food is processed with high temperatures under low-moisture circumstances, in relation to body composition. Higher consumption of one of these compounds, carboxyethyl-lysine, was associated with detrimental changes in body composition over time. This places emphasis on the influence that cooking methods may have on the health effects of the diet, and further corroborates the notion raised by previous literature that inflammation may have adverse effects on body composition.

Finally, in chapter 5, I provide a general overview of the findings presented in this thesis paired with a discussion on methodological considerations and the potential implications of these findings. Overall, I found that several components of the diet may affect risk of obesity and type 2 diabetes through modulating inflammation. Among these are consumption of dietary antioxidants and coffee consumption, which may mitigate inflammation, as well as advanced glycation end-products, which may promote inflammation. The findings from this thesis also strengthen the notion that a more plant-based diet may have substantial beneficial health effects. In addition, I provide further evidence for the role of uric acid, a marker of inflammation, as a risk marker for type 2 diabetes and cardiovascular events in both early and late stages of disease. Future research may lead to the adaptation of these findings into dietary recommendations and clinical practice guidelines.

## SAMENVATTING

Type 2 diabetes is een nog altijd in frequentie toenemend probleem voor de volksgezondheid. Dit benadrukt de noodzaak om de determinanten van deze ziekte beter te leren begrijpen, alsmede hoe deze determinanten met elkaar in verband staan. De samenstelling van het voedingspatroon is één van de belangrijkste determinanten van type 2 diabetes. Echter zijn de biologische mechanismen waarlangs voedingscomponenten hun gezondheidseffecten uitoefenen gecompliceerd en talrijk. Voeding heeft bijvoorbeeld invloed op lichaamssamenstelling, met andere woorden de verhouding en verdeling van vetmassa en vetvrije massa in het menselijk lichaam, en kan via deze weg het risico op ziekten vergroten of verkleinen. Eerder onderzoek heeft ook aangetoond dat de samenstelling van het voedingspatroon een bepaalde mate van chronische laaggradige ontsteking in het lichaam kan bewerkstelligen of deze ontsteking juist kan verminderen. Dergelijke chronische ontsteking is op zichzelf weer geassocieerd met het ontstaan van overgewicht en, via mechanismen niet noodzakelijkerwijs direct gerelateerd aan overgewicht, met een hoger risico op type 2 diabetes. Gezien de hoge prevalentie van type 2 diabetes en de ernst van de potentiële complicaties van deze aandoening is beter inzicht in hoe deze factoren het risico op type 2 diabetes beïnvloeden van groot belang.

Hoofdstuk 1 van dit proefschrift bevat een algemene inleiding van het onderwerp in kwestie en een overzicht van de studies die samen dit proefschrift vormen. In hoofdstuk 2 beschrijf ik de studies waarin wij voedingscomponenten hebben onderzocht in relatie tot type 2 diabetes. In het bijzonder bevat hoofdstuk 2.1 mijn onderzoek naar het verband tussen de consumptie van antioxidanten en insulineresistentie, risico op prediabetes en risico op type 2 diabetes. Aan de hand van de resultaten van deze studie concludeer ik dat een hogere consumptie van antioxidanten geassocieerd is met lagere insulineresistentie en een lager risico op type 2 diabetes. Verder beschrijf ik in hoofdstuk 2.2 hoe wij de invloed van een voedingspatroon rijk aan plantaardige producten en arm aan dierlijke producten hebben onderzocht in relatie tot de eerder genoemde eindpunten. In dit onderzoek concludeer ik dat een meer plantaardig dieet verband houdt met lagere insulineresistentie en een lager risico op zowel prediabetes als type 2 diabetes. Deze bevindingen bieden verdere ondersteuning aan voedingsrichtlijnen die de consumptie van plantaardige producten aanbevelen. Tevens benadrukken deze resultaten dat een hogere consumptie van plantaardige producten gunstige effecten heeft op de gezondheid, ook indien het voedingspatroon als geheel niet volledig vegetarisch of veganistisch is.

De studies in hoofdstuk 3 zijn gericht op biologische markers van ontsteking en hun verhouding tot risico op type 2 diabetes en cardiovasculaire aandoeningen. In hoofdstuk 3.1 beschrijf ik dat een hoog serum urinezuur, een marker geassocieerd met ontstekingsprocessen, in verband staat met een hoger risico op prediabetes, met name bij vrouwen. In deze studie werd echter geen verband gevonden tussen serum urinezuur en risico op type 2 diabetes binnen personen met reeds bestaande prediabetes. Deze resultaten suggereren dat serum urinezuur een bruikbare marker zou kunnen zijn voor de vroege stadia in de ontwikkeling van type 2 diabetes. Daarnaast heb ik in de studie beschreven in hoofdstuk 3.2 aangetoond dat hoog serum urinezuur geassocieerd is met zowel cardiovasculaire ziekte als cardiovasculaire sterfte, in het bijzonder bij vrouwen en bij personen met type 2 diabetes. Verder onderzoek is noodzakelijk om vast te stellen of het hier een causaal verband betreft en om te bepalen of serum urinezuur met dit oogmerk een rol zou kunnen hebben in de klinische praktijk. Daarnaast bevestig ik in het onderzoek beschreven in hoofdstuk 3.3 eerdere studies die hebben aangetoond dat de consumptie van koffie mogelijk een beschermend effect heeft op het ontstaan van type 2 diabetes. Tevens is dit de eerste studie die aantoont dat deze associatie mogelijk gemedieerd wordt door koffie-geïnduceerde veranderingen in serum C-reactief proteïne, een biologische marker van ontsteking. Dit betekent dat het beschermende effect van koffieconsumptie op het risico van type 2 diabetes mogelijk tot stand komt door ontstekingsremmende effecten van koffie.

In de studies beschreven in hoofdstuk 4 heb ik mij gericht op determinanten van lichaamssamenstelling. In het onderzoek in hoofdstuk 4.1 concludeer ik dat consumptie van antioxidanten gunstige effecten heeft op herhaadelijk gemeten lichaamssamenstelling, hetgeen de vermeende gezondheidsbevorderende effecten van antioxidanten verder ondersteunt. Hoofdstuk 4.2 bevat mijn onderzoek naar het verband tussen geavanceerde glycatie-eindproducten, ofwel eiwitten en lipiden die ontsteking kunnen bewerkstelligen en gevormd worden wanneer voedsel op hoge temperatuur onder droge omstandigheden wordt bereid, en lichaamssamenstelling. In deze studie constateer ik dat hogere consumptie van één van deze eindproducten, carboxy-ethyl-lysine, geassocieerd is met ongunstige verandering van lichaamssamenstelling door de tijd heen. Deze bevinding benadrukt de potentiële invloed van bereidingsmethoden op de gezondheidseffecten van voedsel en onderstreept de hypothese dat ontsteking veranderingen in lichaamssamenstelling kan bewerkstelligen.

Tot slot bied ik in hoofdstuk 5 een overzicht van de bevindingen van dit proefschrift. In dit hoofdstuk behandel ik ook methodologische overwegingen bij het uitgevoerde onderzoek en beschrijf ik enkele implicaties van de gerapporteerde bevindingen. Over het geheel genomen suggereren de resultaten van dit proefschrift dat meerdere

voedingscomponenten het risico op overgewicht en type 2 diabetes kunnen beïnvloeden door effecten op ontsteking. Het betreft onder andere antioxidanten en koffie, die ontsteking kunnen verminderen, maar ook geavanceerde glycatie-eindproducten, die ontsteking juist kunnen bevorderen. Deze bevindingen benadrukken ook het gegeven dat een voedingspatroon gebaseerd op plantaardige producten aanzienlijke gezondheidsbevorderende effecten zou kunnen hebben. Daarnaast bieden deze resultaten verder inzicht in de mogelijke rol van serum urinezuur als een biologische marker voor type 2 diabetes en cardiovasculaire ziekten. Tezamen met toekomstig onderzoek zouden deze bevindingen vertaald kunnen worden naar voedingsrichtlijnen en de klinische praktijk.





## DANKWOORD

Gedurende de afgelopen jaren is een groot aantal mensen, direct of indirect, betrokken geweest bij de totstandkoming van dit proefschrift. Een aantal van hen wil ik hier in het bijzonder bedanken voor hun bijdrage.

Beste Arfan, dank dat je mijn promotor hebt willen zijn en dat je mij de mogelijkheid hebt geboden om binnen de epidemiologie te promoveren. Bedankt ook voor alle waardevolle inzichten bij mijn manuscripten en de discussies over epidemiologie die wij gevoerd hebben. Ook de overige leden van de commissie ben ik zeer erkentelijk voor het beoordelen van dit proefschrift.

Trudy, zonder jou zou dit proefschrift er niet in deze vorm geweest zijn. Ik kan me geen betere copromotor voorstellen! Met al jouw energie en enthousiasme voor het onderzoek gaf je me telkens opnieuw inspiratie om door te gaan. Dank voor het feit dat je altijd voor me klaar stond als dat nodig was, hoe druk je het ook mocht hebben. Dank ook voor al het lezen, herlezen en commentariëren van mijn stukken, en de manier waarop je ook op persoonlijk vlak altijd belangstelling voor mij hebt gehad. Ik prijs me gelukkig dat ik met jou heb mogen samenwerken. Je bent een voorbeeld voor velen, en ik wens je het allerbeste voor in de toekomst.

Vincent en Jordi, dank dat jullie mijn paranimfen hebben willen zijn. Vincent, ik wil je bedanken voor alle gesprekken over onze studies en het leven daarbuiten sinds we samen bij de epidemiologie kwamen te werken. Jouw belangstelling voor de mensen om je heen is inspirerend. Jordi, ik heb veel bewondering voor de vastberadenheid waarmee jij op je carrièredoelen afgaat, maar ook voor de manier waarop je de zaken altijd kunt blijven relativeren. Aan jullie beiden dank voor alles.

Ook mijn directe collega's van de afgelopen periode wil ik hier graag noemen. Marlou, dank voor het organiseren van alle wandelingen, spontane koffiepauzes en nog veel meer. Het was een genoegen om jou als collega te hebben. Amy, dank voor alle gezelligheid en je gevoel voor humor. Tosca, jouw vrolijkheid en energie waren altijd een welkome afleiding. Heel veel succes de komende jaren. Michelle, het was leuk om met je samen te werken en ik wens je veel succes met het afronden van je proefschrift de komende maanden. Sven, dank voor al onze interessante discussies. Als jij je met dezelfde bevoegenheid die je telkens weet op te brengen voor je onderzoek richt op het pad tot cardiothoracaal chirurg, twijfel ik er niet aan dat je dat tot een succes gaat brengen. Martijn, bedankt voor onze leuke gesprekken en ook jij alle succes met het voortzetten van je promotie en de vervolgopleiding daarna. Carolina, it was a pleasure

to collaborate with you. We made a great team - thanks for everything. Mijn dank gaat ook uit naar alle andere huidige en vroegere collega's op de afdeling epidemiologie, in het bijzonder Abbas, Adela, Anh Nhi, Banafsheh, Jinluan, Kate, Kim, Laura, Mirjam, Maryam, Natalie, Oguzhan, Oscar, Yuchan en Zhangling.

Beste collega's van het Ikazia ziekenhuis, dank voor het warme welkom dat jullie mij in de afgelopen maanden hebben geboden. Ik kijk er naar uit om ook de komende periode met jullie tot een succes te maken.

Tot slot ook mijn familie. Mam, dank voor je onvoorwaardelijke steun bij alle keuzes die ik in het leven maak. Ik heb veel bewondering voor het positivisme en het doorzettingsvermogen waarmee jij in het leven staat, ook al waren de laatste jaren soms niet de meest gemakkelijkste. Angelique en Rob, jullie ook van harte bedankt voor alle hulp en steun door de jaren heen. Oma, dank voor je altijd aanwezige belangstelling voor mijn studie en het leven ernaast. Paul en Yvonne, jullie bedankt voor alle gezelligheid. Ik hoop dat er nog veel bezoeken aan Roermond zullen volgen. Hans, Tineke en Esmee, van harte bedankt voor al jullie hulp, wijsheid en interesse.

Lieve Kirsten, met iedere poging om te omschrijven hoeveel je voor dit alles hebt betekend zou ik je tekort doen. Dank voor je steun bij iedere stap die naar dit resultaat heeft geleid. Samen lukt ons alles! Ik kijk uit naar wat de komende jaren ons gaan brengen.

## PHD PORTFOLIO

Name PhD student	Niels van der Schaft
Department	Epidemiology, Erasmus University Medical Center Rotterdam
Research School	Netherlands Institute for Health Sciences (NIHES)
PhD period	October 2015 – October 2020
Promotor	prof. dr. M.A. Ikram
Co-promotor	dr. ir. T. Voortman

	Year	ECTS
<b>Training</b>		
Master of Science in Health Sciences, NIHES, Rotterdam, the Netherlands		
<i>Core curriculum</i>		
Study design	2015	4.3
Biostatistical Methods I: Basic Principles	2015	5.7
Biostatistical Methods II: Classical Regression Models	2015	4.3
<i>Specialization</i>		
Principles of Research in Medicine and Epidemiology	2015	0.7
Introduction to Public Health	2015	0.7
Primary and Secondary Prevention Research	2015	0.7
Fundamentals of Medical Decision Making	2015	0.7
Clinical Epidemiology	2015	5.7
Methodologic Topics in Epidemiologic Research	2015	1.4
Methods of Clinical Research	2015	0.7
Clinical Practice-relevant Therapeutic Trials	2015	0.7
Pharmaco-epidemiology and Drug Safety	2016	1.9
Advanced Topics in Clinical Trials	2016	1.9
Advanced Analysis of Prognosis Studies	2016	0.9
Principles of Epidemiologic Data-analysis	2016	0.7
<i>Elective courses</i>		
Health Economics	2015	0.7
Repeated Measurements in Clinical Studies	2016	1.4
Causal Inference	2016	0.7
Logistic Regression	2016	1.4
Joint Models for Longitudinal and Survival Data	2016	0.7
Genome Wide Association Studies	2016	0.7
<i>Courses at other institutions</i>		
Society and Health (Harvard University)	2016	1.4
Study Design in Clinical Epidemiology (Harvard University)	2016	1.4
Nutrition & Physical Activity (University of Cambridge)	2016	1.4

	Year	ECTS
<i>General academic courses</i>		
Scientific Writing	2016	2.0
<b>Attended seminars</b>		
Seminars at the department of Epidemiology	2015 – 2020	2.0
2020 meetings	2015 – 2020	2.0
Nutrition & Lifestyle meetings	2015 – 2020	2.0
<b>Conferences</b>		
Annual Dutch Diabetes Research Meeting (oral)	2018	
European/International Conference on Obesity 2020 (poster)	2020	
<b>Teaching activities</b>		
MSc thesis supervision Oguzhan Akgündüz	2020	4.0
<b>Other</b>		
Peer review of manuscripts for scientific journals	2017-2020	0.5

1 ECTS (European Credit Transfer System) is the equivalent of 28 working hours.

## ABOUT THE AUTHOR

Niels van der Schaft was born in 1993 in Zeist, the Netherlands. After graduating from the gymnasium in his hometown at the Christelijk Lyceum Zeist in 2012, he decided to pursue a career in medicine at the Erasmus University in Rotterdam. Upon obtaining a bachelor's degree in medicine, Niels was invited by the Netherlands Institute for Health Sciences (NIHES) to follow a master's program in epidemiology in parallel with the remainder of his medical curriculum based on his academic performance during the bachelor phase. As part of his master's in epidemiology, Niels attended courses at the University of Cambridge (United Kingdom) and Harvard University (Boston, United States). In 2019, he graduated cum laude as a medical doctor, having combined his clinical rotations with work on his future PhD thesis in epidemiology during several years. After graduating, he continued to work on his PhD thesis full-time under the supervision of dr. ir. Trudy Voortman and prof. dr. Arfan Ikram. Shortly after, in 2020, he also received his master's degree in Epidemiology cum laude. Niels obtained his PhD in epidemiology in early 2021. Following this, he will continue his career as a medical doctor in the department of Internal Medicine in Ikazia Hospital, Rotterdam.



## PROPOSITIONS

1. Diet may affect metabolic health through modulation of the inflammatory response (this thesis).
2. Composition of the diet may affect body composition in ways not adequately captured by traditional anthropometrics, emphasizing the importance of using advanced body composition measurement techniques (this thesis).
3. Serum uric acid has potential as a stage-specific risk marker for type 2 diabetes and cardiovascular disease (this thesis).
4. Consumption of antioxidants in the context of a healthy diet has favorable effects on body composition and risk of type 2 diabetes (this thesis).
5. Better adherence to a more plant-based diet may provide significant benefits to population health (this thesis).
6. The close relationship between nutrition and health deserves a more prominent role in clinical practice.
7. Preventive medicine is a key area of responsibility for any physician.
8. The mathematical sciences wield their particular language made of digits and signs, no less subtle than any other. (Jorge Luis Borges, *Palabrería para versos*, 1926)
9. Science demands that facts not be subordinated to opinions, but that opinion be subordinated to facts. (Bertolt Brecht, unpublished version of *Leben des Galilei*, 1939)
10. The history of science is crosshatched with lines of additive and corrective thought. This is how we try to arrive at truth. Truth accumulates. It can be borrowed and paid back. (Don DeLillo, *Ratner's Star*, 1976)
11. La idea es un jaque a la verdad. (José Ortega y Gasset, *La Rebelión de las Masas*, 1929)