

Vår tids kost bakom inflammation och sjukdomsutveckling

Upphettning av mat ger dysfunktionella proteiner som ansamlas i kroppen



STIG BENGMARK, honorary visiting professor, University College, London University
 s.bengmark@ucl.ac.uk

Det är nästan 100 år sedan den franske biokemisten Louis-Camille Maillard upptäckte att om mat hettas upp så bildas icke-enzymatiska kemiska föreningar mellan reducerande socker (socker med en aldehydgrupp: fruktos, glukos, glycerolaldehyd, laktos, arabinos och maltos) och reaktiva aminosyror i proteiner, peptider och nukleinsyror, både DNA och RNA [1]. Aminosyror som lysin (essentiell) och histidin (essentiell för barn) är ofta involverade. Upptäckten uppmärksammades av dåtiden, och 1914 tilldelades Maillard Franska Medicinakademiens pris. I Maillardprocessen frisätts tusentals, ofta mycket smakrika, s k volatila föreningar men också, tyvärr kanske, betydande mängder av ofta bruna till svarta pigment (melanoider), något som föranlett att processen också kallas bryning. Vanliga bryningprodukter finns i brödskorpa, stekytan på stekt kött och fisk, buljonger, kinesisk soja, balsamico-produkter och i cola-drycker. Vita Maillardprodukter förekommer rikligt i mjölk- och äggpulver.

Upphettning – färre antioxidanter, fler AGE/ALE

De kemiska föreningar som bildas mellan proteiner och karbonylgrupper i socker kallas advanced glycation end products (AGE). Liknande föreningar bildas också mellan volatila fettsyror och proteiner, numera kallade advanced lipoxidation end products (ALE). Industriell hantering av växter – rostning, torkning, åtgärder för att förbättra smak och hållbarhet (curing) – ger upphov till stora mängder AGE/ALE i födan. Färska tobaksblad, färska kaffeböner och färska jordnötter är ytterst rika på antioxidativa substanser, men de försvinner i det närmaste totalt vid industriell behandling och ersätts av mindre nyttiga AGE/ALE-komplex. När temperaturen starkt höjs från 100–120° bildas i tilltagande grad stora mängder av karcinogena substanser, s k heterocykliska aminer.

De flesta kända växtantioxidanter inaktiveras vid temperaturer mellan 30° och 100°. Antioxidanterna i t ex oliv- och rapsolja elimineras redan vid ca 30°, och starkare upphettning, t ex med mikrovågor, eliminerar så gott som alla antioxidanter. I takt med att antioxidanterna försvinner accelererar bildningen av Maillardprodukter och fortsätter närmast exponentiellt i takt med att temperaturen höjs från ca 80° och uppåt.

AGE och ALE bildas också vid bestrålning, jonisering och mikrovågsbehandling och framför allt vid längre tids förvaring i rumstemperatur. Åtskilliga AGE och ALE har identifierats, men varje år tillkommer ytterligare två-tre nya. De Maillardsubstanser som oftast studeras är pentosidin, N^ε-karboximetyllysin (CML) och N^ε-karboxietyllysin (CEL).

Molekylärbiologin ökade vår förståelse

Redan Maillard själv föreslog att intag av AGE/ALE kunde medföra negativa konsekvenser för vår hälsa, åtminstone vid

intag i större mängder, främst därför att de ofta ackumuleras permanent i kroppen men kanske också därför att det kunde medföra minskad tillgång till viktiga aminosyror i kroppen. Han föreslog ett speciellt samband med sjukdomar som diabetes och kronisk njursjukdom. Men dåtidens läkare var inte mogna för tankar av detta slag. Maillardprodukter förblev under åtskilliga årtionden ett begrepp för främst matingenjörer och kokar. Det var först i och med molekylärbiologins intåg, speciellt sedan receptorer i kroppen för dessa substanser identifierats 1992, som intresset vaknade inom medicinen. Idag finns mer än 5 000 artiklar om AGE och ALE förtecknade på PubMed. Till detta skall läggas ytterligare nästan 14 000 om glykerat hemoglobin, HbA_{1c}.

Den helt dominerande andelen av vårt immunförsvar finns i mag-tarmkanalen (till 20–30 procent i benmarg, lymfkörtlar och mjälte och till 70–80 procent i tunntarm och tjocktarm) [2], och det vi äter har ett avgörande inflytande på vår hälsa. RAGE-receptorn, som spelar en central roll i immunförsvaret, anses fungera som »huvudströmbrytare«. Den initierar och koordinerar den inflammatoriska reaktionen i kroppen, främst genom en ofta långvarig aktivering av den proinflammatoriska transkriptionsfaktorn NF-κB men också genom att undertrycka ett flertal autoregulatoriska skyddsfaktorer.

Ökad inlagring av AGE/ALE i vävnaderna rapporteras leda till betydande nedreglering av leptin i fettceller och ha central betydelse för utveckling av metabola syndromet. RAGE anses ha speciellt stark inverkan på endotelceller och stimulerar där till ökat uttryck av en lång rad molekyler som VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, eNOS, TGF-β, TNF-α, Il-6, PAI-1 och VEGF [3]. Men starka RAGE-inducerade effekter har också iakttagits på

SAMMANFATTAT

Ökad ansamling i kroppens vävnader och vätskor av dysfunktionella proteiner, bildade utan medverkan av enzymer genom glykosidering och lipoxidering av proteiner, peptider och nukleinsyror, är starkt associerad med förhöjt blodtryck, ökad kroppsvikt och en rad kroniska sjukdomar.

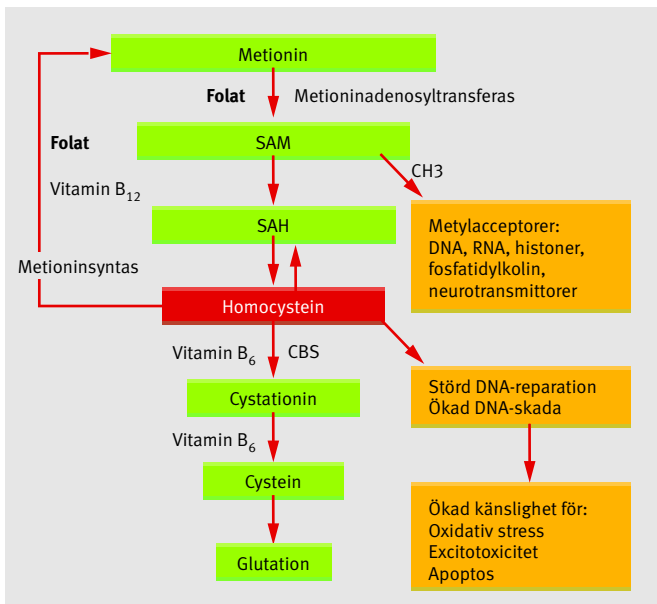
Dessa substanser, kallade AGE (advanced glycation end products) och ALE (advanced lipoxidation end products), aktiverar bl a RAGE, en receptor med central roll i den inflammatoriska kaskaden, med förmåga att undertrycka en rad autoregulatoriska skyddsfaktorer i kroppen och framför

allt aktivera den starkt proinflammatoriska transkriptionsfaktorn NF-κB liksom en mängd andra signalmolekyler, som VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, eNOS, TGF-β, TNF-α, Il-6, PAI-1 och VEGF.

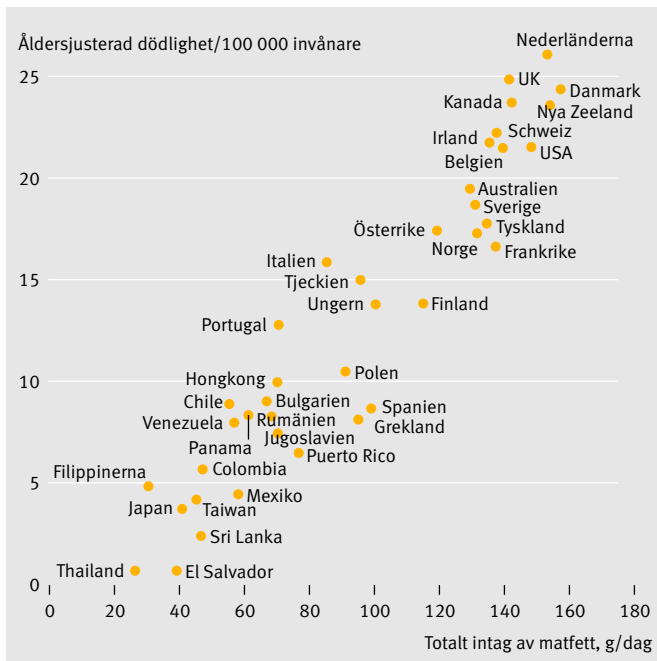
En löslig form av RAGE, benämnd sRAGE, motverkar RAGEs negativa funktioner i kroppen.

Många kroniska sjukdomar kännetecknas av förhöjt RAGE kombinerat med för lågt sRAGE.

Dietära åtgärder har visat sig kunna minska AGE/ALE-ackumuleringen, förbättra RAGE/sRAGE-kvoten och förhindra utveckling och progress av kroniska sjukdomar.

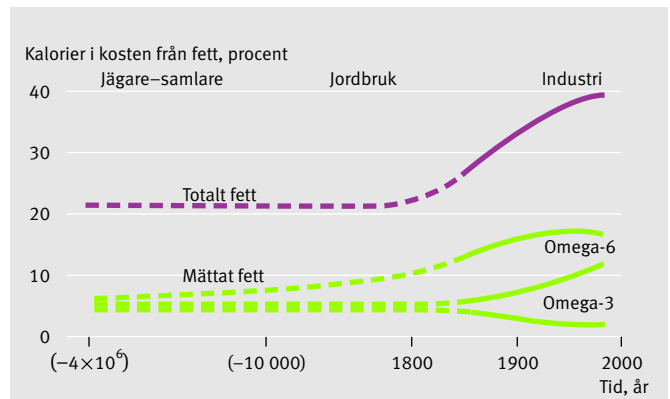


Figur 1. Homocystein, den ökade risken för kronisk sjukdom och betydelsen av tillförsel av folinsyra, vitamin B₆ och vitamin B₁₂. SAM = S-adenosylmetionin, SAH = S-adenosylhomocystein. Efter Mattson [5].



Figur 2. Dödlighet i bröstcancer i ett land relaterad till medelintaget av fett i samma land. Efter Carroll [6].

andra immunceller: makrofager, dendritiska celler och muskelceller, speciellt glatta muskelceller, i blodkärl, under mukosa och i anslutning till hud. Långvarig RAGE-aktivering medför kroniskt nedsatt cellfunktion, som bl a leder till förhöjt blodtryck, kroniska sjukdomar och/eller komplikationer till kronisk sjukdom. Medan ansamlingen av AGE/ALE på endotelceller och immunceller kan förbättras genom målmedveten exklusion av AGE/ALE-rik föda så förblir ackumuleringen relativt irreversibel/kronisk i vävnader med låg omsättning och lång livslängd, särskilt i myelin- och kollagenrika strukturer som hjärna, nerver, skelettmuskler, senor, leder, hud och i öga



Figur 3. Förändring av fettintag i västvärlden under 4 miljoner år av människans existens. Efter Leaf et al [7].

och ögonlins. Detta kan förklara iakttagelsen att halten av AGE/ALE i vissa vävnader och inflammationsgraden i kroppen förblir förhöjda även långt efter att exponeringen upphört, som när man slutat röka eller efter organtransplantation av lever, njurar och hjärta.

Födoämnen spår på inflammation

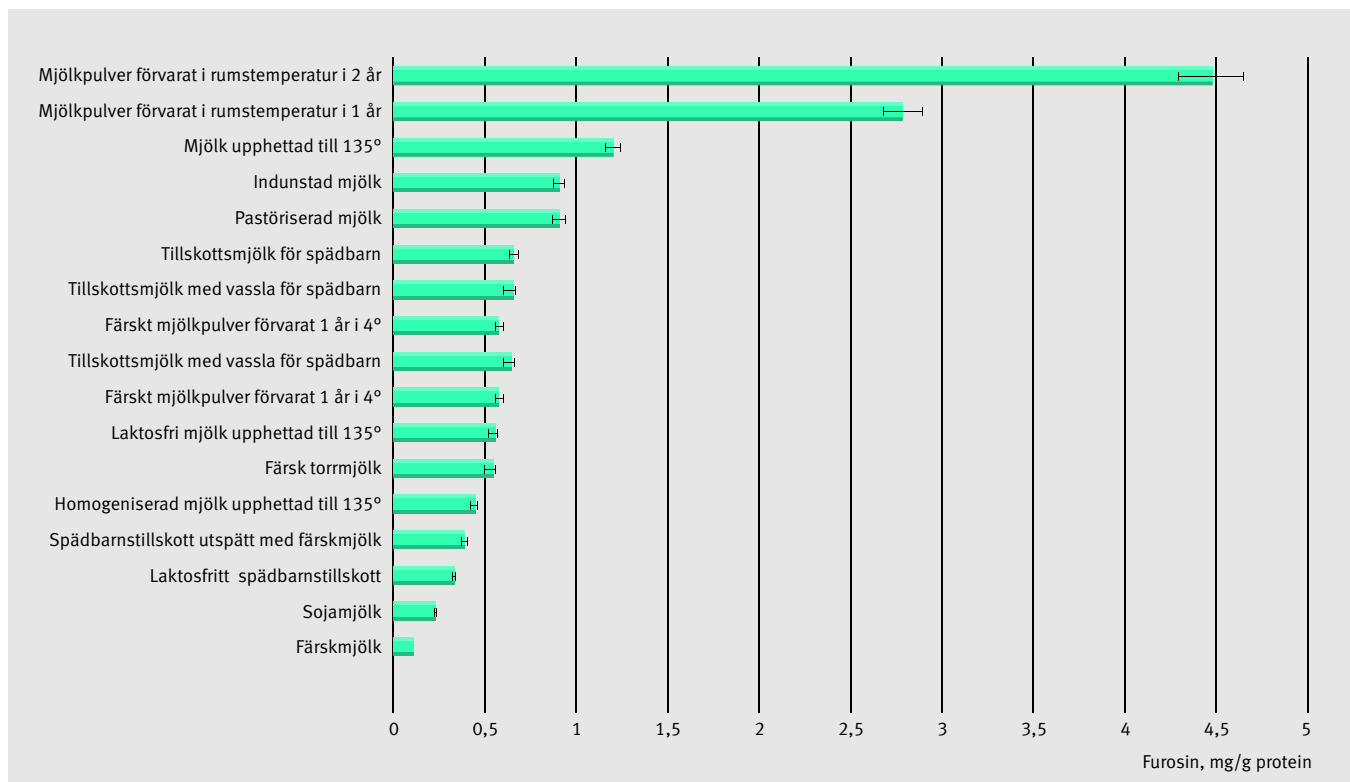
Forskning under senare år har också påvisat förekomsten av en endogen löslig form av RAGE, kallad sRAGE, som tycks ha funktionen att hämma eller »filtrera bort« RAGE och motverka ackumulering av AGE/ALE i kroppen [4]. Kliniska studier antyder att kroniska sjukdomar är förknippade inte bara med höga RAGE-nivåer utan lika mycket, och kanske lika viktigt, med låga sRAGE-nivåer. En inflammation är multifaktoriell, och en mångfald faktorer bidrar till dess uppkomst.

Vid sidan om AGE/ALE anses många andra födoämnesrelaterade faktorer bidra till ökad RAGE-aktivering och därmed till graden av generell inflammation i kroppen. Mycket talar för att dessa faktorer är additiva och gemensamt bidrar till en seg, långdragen kronisk förhöjning av inflammationsnivån i kroppen – ofta kallad överdriven systemisk inflammation. Bidragande är bl a fysisk och psykisk stress (ökad frisättning av noradrenalin i tarmen nedsätter immunförsvaret och ökar infektionskänsligheten; förhöjda serumnivåer av noradrenalin iaktas vid t ex Alzheimers sjukdom), låga nivåer av D-vitamin och växtantioxidanter som folinsyra och glutation med åtföljande förhöjda homocysteinnivåer illustrerar dessa antioxidanters centrala roll för att förhindra homocysteinbildning, liksom bristande hormonell homeostas i kroppen (17 β -östradiol, t ex, inducerar en kraftig aktivering av RAGE-mRNA i endotelceller) och förhöjda nivåer i serum av angiotensin/renin (Figur 1) [5]. Också intag av glutenoider, raffinerade kolhydrater, mättat fett och transfetter bidrar till ökad inflammation i kroppen.

Dramatiskt ändrade kostvanor

Ett flertal kroniska sjukdomar har under de senaste 150 åren ökat på ett nästan exponentiellt sätt. Under samma period har också våra livsmedelsvanor starkt förändrats. En klar relation mellan medelintaget av mättat fett i ett land och dödligheten i samma land i bröstcancer kunde tidigt påvisas (Figur 2) [6].

Senare har liknande kurvor tillkommit för en lång rad kroniska sjukdomar, som hjärt-kärlsjukdomar, diabetes och olika typer av cancer. Eftersom omkring tre fjärdedelar av intaget av mättat fett kommer från kon blir i princip kurvorna likadana om man relaterar sjukligheten till intaget av mejeriprodukter. Sedan år 1850 har intaget av mättat fett per individ och år fördubblats, medan intaget av omega-3-fettsyror minskat och in-



Figur 4. Relativt innehåll av AGE-produkten furososin i olika mjölksprodukter. Efter Baptista JA et al [8].

taget av omega-6-fettsyror ökat kraftigt (Figur 3) [7]. Sockerintaget har ökat från 0,5 kg till nära 50 kg per individ och år. Men konsumtionen av mejeriprodukter är det som ökat mest dramatiskt, speciellt gäller det mjölkspulver och ost, som båda är ytterst rika på AGE/ALE. Intaget av ost, en ingrediens i de flesta snabbmatsrätter och chips, har mer än fyrdubblats de 30 senaste åren (från ca 4 kg per individ och år till 15 kg i USA och 19 kg i EU år 2000).

Ändå kraftigare är ökningen av konsumtionen av mjölkspulver, numera använd i många maträtter, som bröd, choklad och glass, men också i kliniska näringslösningar och som närings-tillskott till alla – från spädbarn till gamla. Inblandning av mjölkspulver i kliniska näringslösningar kan förklara varför de hos försöksdjur ger ökad inflammation, nedsatt tarmbarriärfunktion och ökad translokering. Det kan också förklara den ökning av inflammationsgrad och infektionsbenägenhet som kan iaktas när kliniska näringslösningar tillförs patienter, liksom då upphettad bröstmjök och tillskott tillförs spädbarn. Figur 4 [8] visar innehållet av AGE i mjölksprodukter efter olika former av industriell behandling.

Också husdjurens foder har förändrats dramatiskt

Under det senaste århundradet har inte bara människans föda utan i hög grad också våra husdjurs näringsstillförsel genomgått en radikal förändring: från att för kon vara baserad på olika gräsväxter och för grisen på rötter till att alltmer bestå i socker- och stärkelserikt foder som säd, majs, melass/socker osv. Modern grisuppfödning kan idag få en gris att väga upp till 100 kg på 4 (USA) till 6 (Europa) månader jämfört med 1,5 till 2 år vid traditionell uppfödning.

Påfrestningarna på djurens hälsa är omfattande, och om djuren skulle tillåtas att leva tillräckligt länge skulle de utveckla kroniska sjukdomar som diabetes. Höga nivåer av proinflammatoriska cytokiner och stresshormoner uppmäts regelbun-

FAKTA 1

Sjukdomar/sjukdomsgrupper som rapporteras ha förhöjda halter av AGE/ALE

- Akilleseneruptur
- Allergi
- Autoimmuna sjukdomar
- Alzheimers sjukdom
- Amyotrofisk lateralskleros
- Ateroskleros
- Creutzfeldt–Jakobs sjukdom
- Cystisk fibros
- Diabetes
- Downs syndrom
- Familjär amyloidos med polyneuropati
- Fibromyalgi
- Glaukom
- Hjärt-kärlsjukdom
- Huntingtons sjukdom
- Katarakt
- Makuladegeneration
- Kroniska hormonrubbningar
- Kroniska lungsjukdomar
- Kroniska njursjukdomar
- Levercirros
- Osteoporos
- Parodontit
- Parkinsons sjukdom
- Polycystiskt ovarialsyndrom
- Reumatoid artrit
- Stroke
- Åldrande

det hos intensivuppfödda djur, och insulinresistens har iakttagits hos kalvar som intensivuppfötts med komjök och laktos [9]. Det har föreslagits att ökat intag av hormonrika livsmedel, främst mejerivaror, skulle kunna förklara den allt tidigare mensdebuten, den senarelagda menopausen liksom de väsentligen kortare perioder mellan menstruationerna som ses idag. I motsats till vad som var praxis för några årtionden sedan kommer idag komjölken till ca 80 procent från gravida kor och innehåller ett flertal hormoner, bl a ganska stora mängder potentiella östrogener som 17 β -östradiol [10].

Sjukdomar associerade med höga vävnadsnivåer av AGE/ALE

Förhöjda nivåer av olika AGE/ALE-substanser i kroppen iaktas vid så gott som alla kroniska sjukdomstillstånd: från allergi

och alzheimer till diverse urogenitala sjukdomstillstånd och ögonsjukdomar (Fakta 1) [11]. Associering med intag av mejeriprodukter har rapporterats vid sjukdomar som allergi, vissa cancerformer som bröst-, ovarial-, prostata- och testiscancer, hjärt-kärlsjukdom och neurodegenerativa sjukdomar som Parkinsons sjukdom.

Det har föreslagits att benskörhet, osteoporos, inte skulle bero på främst mineralbrist utan på förhöjd systemisk inflammation, vilket kan förklara den frekventa förekomsten av nedsatt bentäthet hos patienter med kroniska sjukdomar [12]. Nyligen rapporterades från USA både minskad bentäthet hos personer som konsumerar >3 cola-drycker i veckan [13] och nedsatt lungfunktion hos personer som äter mycket av hållbarhetsbehandlat kött som bacon, korv och dylikt [14]. Både coladrycker och rökt eller på annat sätt hållbarhetsbehandlad mat anses nämligen vara rika på AGE/ALE. Förhöjda AGE/ALE-nivåer rapporteras också vid varierande sjukdomstillstånd, t ex ruptur av akillessenan, fibromyalgi och obesitas. Också parodontit, som ofta ses hos patienter med kroniska sjukdomar, anses starkt förknippad med höga halter av AGE/ALE.

Industriellt bearbetad mat boven i dramat

Det får anses vara ställt utom allt tvivel att det främst är starkt industriellt bearbetad mat som tillför kroppen större mängder av dysfunktionella proteiner (Fakta 2) [11], men kartläggningen av AGE/ALE-förekomst i olika födoämnen är långt ifrån fullständig. Ledande universitet runt jorden bygger därför institutioner eller skapar nätverk för nutrigenomik (nutrigenomics), vetenskapen om hur födoingredienser påverkar hälsa.

Veganer rapporteras ha generellt lägre halter i kroppen av AGE/ALE än köttätare och laktovegetarianer [15]. Laktovegetarianer rapporteras till och med ha högre halter av AGE/ALE än köttätare, troligen därför att de ersätter kött och fisk med större intag av mejerivaror, speciellt ost [15]. Kanske är sockerintaget, speciellt av högreaktiv fruktos, också väsentligen större. Betydande hälsofördelar har också rapporterats för veganer: statistiskt signifikant lägre nivåer av proinflammatoriska molekyler, cytokiner och akutfasproteiner, lägre systoliskt och diastoliskt blodtryck, lägre S-total kolesterol och S-LDL-kolesterol, lägre fasteblodsocker och triglycerider, betydligt mindre viktproblem och lägre incidens av kroniska sjukdomar, speciellt diabetes och komplikationer till diabetes [16, 17].

Kalorirestriktion och vitaminer eliminerar AGE/ALE

Ett flertal läkemedel, inte minst de som används vid diabetes, uppges åtminstone i begränsad mån kunna reducera AGE/ALE och åtminstone i vävnader med hög grad av omsättning/förnyelse. Betydande minskning av AGE/ALE jämfört med kontroller (normal västerländsk kost) rapporteras hos individer som under >2 år tillämpat »kalorirestriktion« (dvs de äter bara två tredjedelar av vad de egentligen skulle vilja äta) och åtföljs av lägre blodtryck (102/61 ± 7 vs 131/83 mm Hg) och lägre nivåer av inflammationsmarkörerna CRP (0,3 vs 1,9 mg/l), TNF- α (0,8 vs 1,5 pg/ml) och TGF- β (29,4 vs 35,4 ng/ml). Lägre AGE och RAGE och förhöjt sRAGE har också rapporterats hos patienter med reumatoid artrit och som praktiserar kalorirestriktion [18].

Betydelsen av riklig tillförsel av vitaminerna A, B, speciellt B₆ och B₁₂, C, D, E och K liksom av glutation och folinsyra betonas. En rad växtantioxidanter, speciellt polyfenoler, med upp till tio gånger starkare »oxidationssläckande« egenskaper än traditionella vitaminer och starka kemopreventiva egenskaper har visat speciell förmåga att minska ansamling i kroppen av AGE/ALE liksom grad av inflammation, nedsättning av organfunktion och prematurt åldrande. Fakta 3 [11] visar några av de

FAKTA 2

Livsmedel/livsmedelsgrupper som rapporteras innehålla större mängder av AGE/ALE

Mjölksprodukter, speciellt mjölkpulver och ost

- glass
- barnmat
- näringlösningar för klinisk nutrition
- snabbmat som pizza, tacos, nachos, vissa sallader, mesost, messmör

Sädesprodukter

- bakverk, speciellt rostat bröd, brödskorpor, knäckebröd, pretzel (500 KU/portion), flingor som Rice Crispies (600 KU/portion), kakor, s k biscotti (1 000 KU/portion)

Kött och fisk

- innehållat ökar allteftersom man går från kokning (1 000 KU/portion) till stekning i ugn (9 000 KU/portion): kokning – rostning – halstring eller grillning – stekning – ugnstekning

Ägg- och lecitinpulver

Övrigt

- kaffe, speciellt mörkrostat
- vissa teer
- rostade/saltade jordnötter
- alkoholhaltiga drycker, speciellt mörka och sockerhaltiga
- kinesisk soja
- balsamico-vinäger etc

FAKTA 3

Växtoxidanter med påvisade/förväntade skyddande effekter: minskning av AGE/ALE-halten, nedreglering av RAGE-receptorn

- Isotiocyanater: kål och broccoli
- Antocyaniner och hydroxikanelsyra: körsbär
- Epigallokatekin-3-gallat-EGCG: grönt te
- Klorogensyra och kaffesyra: orostade kaffeböner, färska tobaksblad
- Kapsaicin: chilipeppar
- Chalkoner: äpple
- Eugenol: kryddnejlika
- Gallussyra: rabarber
- Hisperitin och naringenin: citrusfrukter
- Kaempferol: vitkål
- Myricetin: olika bär
- Rutin och quercetin: äpple och lök
- Resveratrol och andra procyranidindimerer: rödvin och färska jordnötter
- Kurkuminoider: gurkmeja, bl a i curry
- Daidzein och genistein: sojaböna

mest kända och utforskade. Godartade bakterier har också förutsättningar att eliminera AGE/ALE från födan, på samma sätt som de visat sig kunna eliminera gluten och karcinogener, heterocykliska aminer, från födan. Fruktoslysin, den AGE som dominerar i upphettad mjölk, kan – åtminstone in vitro – helt elimineras när den inkuberas med tarmflora.

Hälsosam livsstil sjukvårdens räddning

Relativt färskastudier från USA har visat en reduktion på 83 procent i koronarsjukdom [18], 91 procent i diabetes hos kvinnor [19] och 71 procent [20] i koloncancer hos dem som långsiktigt praktiserar en hälsosam livsstil, dvs avstår från tobak, begränsar alkoholintaget, motionerar regelbundet och är eftertänksamma i sitt ätande. Ett flertal studier också från Europa och andra länder i världen pekar i samma riktning.

Det är välkänt att sjukligheten hos lågutbildade och deras barn är väsentligt högre än hos välutbildade. Det är tyvärr också de som har det bra i livet som mest orkar engagera sig i en

annons

halvsides stående

hälsosam livsstil. Noggranna prognoser utförda av professionella hälsoekonomer antyder att kostnaderna för sjukvård i USA kommer att fördubblas inom tio år. De beräknas år 2011 uppgå till ca 100 000 kronor per individ och år. Med en sådan utveckling i sikte är det ytterst angeläget att både studier och implementering av hälsofrämjande åtgärder/förebyggande vård ges ökat utrymme. Det lär annars inte dröja länge förrän sjukvård för alla blir bara en dröm från det förgångna.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Maillard LC. Action des acides aminés sur des sucres: formation des mélanoides par voie méthodique. *C R Acad Sci.* 1912;154:66-8.
- Brandtzaeg P, Halstensen TS, Krajci P, Kett K, Kvale D, Rognum TO, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: Humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology.* 1989;97(6):1562-84
- Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(4):F645-59.
- Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med.* 2005;83(11):876-86.
- Mattson MP. Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology.* 2003;60(4):690-5.
- Carroll KK. Experimental evidence of dietary factors and hormone-dependent cancers. *Cancer Res.* 1975;35(11 Pt. 2):3374-83.
- Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med.* 1988;318(9):549-57.
- Baptista JA, Carvalho RC. Indirect determination of Amadori compounds in milk-based products by HPLC/ELSD/UV as an index of protein deterioration. *Food Res Internat.* 2004;37:739-47.
- Hostettler-Allen RL, Tappy L, Blum JW. Insulin resistance, hyperglycemia, and glucosuria in intensively milk-fed calves. *J Anim Sci.* 1994;72(1):160-73.
- Malekinejad H, Scherpenisse P, Bergwerff AA. Naturally occurring estrogens in processed milk and in raw milk (from gestated cows). *Agric Food Chem.* 2006; 54(26):9785-91.
- Bengmark S. Advanced glycation and lipoxidation end products – amplifiers of inflammation: the role of food. *JPEN Parenter Enteral Nutr.* 2007;31(5):430-40.
- Hein G, Wiegand R, Lehmann G, Stein G, Franke S. Advanced glycation end-products pentosidine and N epsilon-carboxymethyllysine are elevated in serum of patients with osteoporosis. *Rheumatology.* 2003; 42(10):1242-6.
- Tucker KL, Morita K, Qiao N, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(4):936-42.
- Jiang R, Paik DC, Hankinson JL, Barr RG. Cured meat consumption, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease among United States adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(8):798-804.
- Sebeková K, Krajciová-Kudlacková M, Schinzel R, Faist V, Klvanová J, Heidland A. Plasma levels of advanced glycation end products in healthy, long-term vegetarians and subjects on a western mixed diet. *Eur J Nutr.* 2001;40(6):275-81.
- Meyer TE, Kovács SJ, Ehsani AA, Holloszy JO, Fontana L. Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):398-402.
- Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term low-calorie low-protein vegan diet and endurance exercise are associated with low cardiometabolic risk. *Rejuvenation Res.* 2007;10(2):225-34.
- Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med.* 2000;343(1):16-22.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001;345(11):790-7.
- Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control.* 2000;11(7):579-88.