

Vraag

Verhoogt de zoetstof erythritol het risico op hart- en vaatziekten?

Studie

Witkowski M, Nemet I, Alamri H, et al. The artificial sweetener erythritol and cardiovascular event risk [published online ahead of print, 2023 Feb 27]. *Nat Med.* 2023;10.1038/s41591-023-02223-9.

Antwoord

Wat is de aanleiding en hoofdvraag van de onderzoekers?

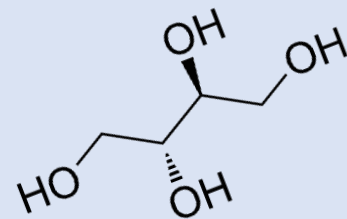
In eerste instantie waren de onderzoekers in het algemeen op zoek naar stoffen in het bloed die geassocieerd waren met hart- en vaatziekten. Daarvoor hebben ze een groep deelnemers aan een cohortstudie minstens 3 jaar gevolgd. Daar kwam onverwachts uit dat de zoetstof erythritol het risico verhoogde. Dat was aanleiding om een serie vervolgstudies uit te voeren waarin specifiek naar erythritol is gekeken en waarin naar mechanismen is gezocht die het verhoogde risico zouden kunnen verklaren.

Wat is erythritol?

Erythritol is een veelgebruikte zoetstof die behoort tot de polyolen en in tegenstelling tot andere polyolen (o.a. mannitol, xylitol, sorbitol) geen calorieën levert. De zoetkracht is 60-80 van die van tafelsuiker (sacharose). In tegenstelling tot sacharose levert erythritol geen calorieën en heeft het na inname geen invloed op de bloedsuiker- en insulinespiegel [1]. Daarnaast is het een antioxidant wat oxidatieve stress (vaak geassocieerd met gezondheidsproblemen) kan tegengaan [2, 3].

Van nature zitten er kleine beetjes erythritol in fruit zoals meloenen, peren en druiven (0-50 mg/kg) en gefermenteerde producten zoals wijn (130-300 mg/kg) en sojasaus (910 mg/kg) [4]. De hoeveelheden erythritol in deze producten is echter vele malen kleiner dan de hoeveelheden die in producten zitten die met erythritol gezoet zijn.

Het lichaam vormt zelf bij de stofwisseling (pentose-fosfaatroute) ook erythritol dat makkelijk in het bloed wordt opgenomen. Dit neemt mogelijk toe bij gezondheidsproblemen zoals diabetes type 2 (hoge bloedsuikerspiegel), een grote middelomtrek en oxidatieve stress [1]. Erythritol in het bloed zou daarom een marker kunnen zijn van een ongezonde leefstijl.



Welke onderzoeksmethode is gebruikt? Hoe hebben ze het onderzoek ingestoken?

Er zijn er vier studies in mensen uitgevoerd. Drie observationele cohortstudies (1, 2 en 3) en één kleine interventiestudie (4). Daarnaast is er een muizenstudie (5) en zijn er mechanistische studies (6) uitgevoerd.

1. Discovery cohort (observationeel)

In de eerste studie is in het algemeen gekeken naar bloedmonsters van deelnemers uit het Discovery cohort. Dat was een groep van 1.157 deelnemers (gemiddeld 65 jaar) die een hartonderzoek kregen (hartkatheterisatie of ct-scan van de kransslagaderen) en minstens 3 jaar gevolgd werden. Er is gekeken of er stoffen in het bloedplasma (**zie rode kader**) zaten die waren geassocieerd met *major adverse cardiovascular events* (MACE). De definitie van MACE in dit geval was: overlijden, een hartinfarct of een beroerte. Uit deze studie bleek dat erythritol het risico op MACE verhoogde.

Wat is bloedplasma?

Ons bloed bestaat uit water, rode bloedcellen, witte bloedcellen, bloedplaatjes, eiwitten en wat vetten, suikers, zouten, hormonen en enzymen. Het bloedplasma is de gele vloeistof die overblijft wanneer de rode bloedcellen, witten bloedcellen en bloedplaatjes eruit zijn gehaald. Wat samenstelling betreft is het grotendeels vergelijkbaar met bloedserum, wat de vloeistof is die na het stollen overblijft. Een verschil is alleen dat in bloedplasma nog stollingseiwitten zoals fibrinogeen zitten en in bloedserum niet.

2 + 3. Amerikaanse en Europese validatiecohorten (observationeel)

Naar aanleiding van de resultaten uit de eerste studie is er bij twee andere cohorten gericht en met nauwkeurigere technieken naar erythritol in bloedplasma en het risico op MACE gekeken. Dit werden de validatiecohorten genoemd, deze term komt later in deze uitwerking nog terug. Dat was een Amerikaans cohort met 2.249 deelnemers en een Europees cohort met 833 deelnemers. De deelnemers hadden een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, maar waren stabiel. Ook deze deelnemers kregen een hartonderzoek. In beide validatiecohorten was de plasmaspiegel erythritol in 4 niveaus (kwartielen) verdeeld. De deelnemers in het eerste kwartiel hadden de laagste plasmaspiegel erythritol en de deelnemers in de het vierde kwartiel de hoogste plasmaspiegel erythritol. Voor het risico op MACE is het vierde kwartiel met het eerste kwartiel vergeleken.

4. COSETTE-studie (interventie)

In de COSETTE-studie is gekeken naar de stijging van de plasmaspiegel erythritol na inname van erythritol. Daarvoor moesten 8 gezonde deelnemers een drankje van 300 ml met 30 gram erythritol binnen 2 minuten opdrinken. Vervolgens is er tot 7 dagen na inname regelmatig bloed afgenomen en is er gekeken naar de hoeveelheid erythritol in bloedplasma.

5. Muizenstudie

In een muismodel is gekeken na de vorming van een bloedstolsel (trombus) wanneer muizen werden geïnjecteerd met saline (controle) of erythritol (25 mg/kg lichaamsgewicht). Dat is relevant omdat een bloedstolsel kan losraken en een hartinfarct veroorzaken. Ook werd de linker halsslagader beschadigd om naar het effect op de bloedstolling te kijken.

6. Mechanistische studies

In een aantal experimenten is gekeken naar het effect van erythritol op onder andere de samenklontering van bloedplaatjes en de vorming van een bloedstolsel.

Wat is de bewijskracht van de gekozen onderzoeksmethode?

Er zijn verschillende soorten studies gebruikt, waarbij niet altijd naar dezelfde uitkomst is gekeken. De bewijskracht van de gebruikte onderzoeksmethodes is matig (cohortonderzoek) tot erg laag (in vitro studies) (zie figuur 1).

Cohortstudies (studie 1, 2 en 3)

Een cohortstudie heeft door de observationele opzet een matige bewijskracht. Er worden associaties gevonden, maar dat betekent niet dat er sprake is van een oorzakelijk verband. De bewijskracht neemt toe naarmate een cohort meer deelnemers bevat, er voor verschillende versturende factoren is gecorrigeerd en wanneer de deelnemers onderling niet teveel van elkaar verschillen.

Interventiestudies (studie 4)

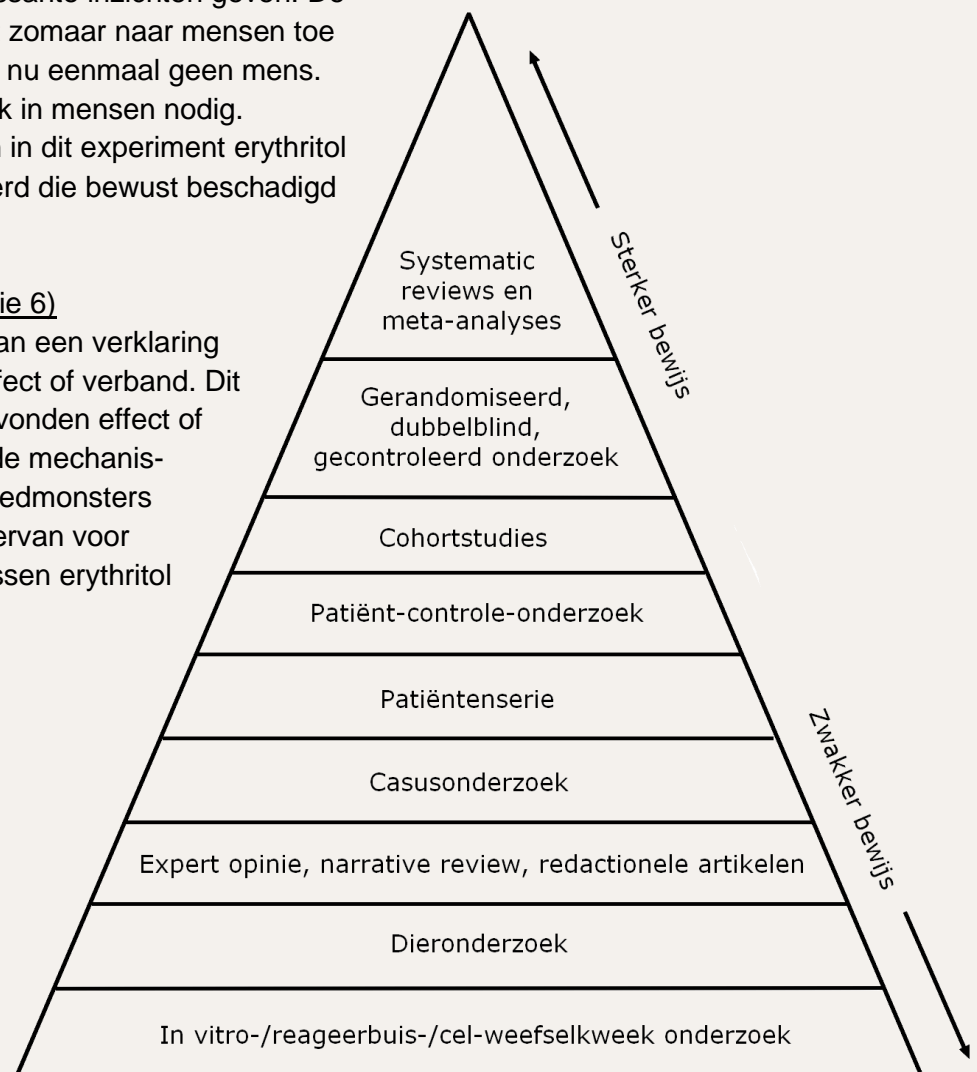
Een interventiestudie heeft in principe de hoogste bewijskracht. Hier heeft de interventiestudie gekeken naar de plasmaspiegel erythritol na inname van een light-drink met 30 gram erythritol. Een placebogroep ontbrak, maar was voor deze uitkomst niet noodzakelijk. De resultaten hebben een hoge bewijskracht, maar zeggen niets over erythritol en het risico op hart- en vaatziekten omdat daar niet naar gekeken is.

Muizenstudies (studie 5)

Een muizenstudie kan interessante inzichten geven. De resultaten kunnen echter niet zomaar naar mensen toe vertaald worden. Een muis is nu eenmaal geen mens. Daarvoor is vervolgonderzoek in mensen nodig. Bovendien kregen de muizen in dit experiment erythritol in de halsslagader geïnjecteerd die bewust beschadigd was.

Mechanistische studies (studie 6)

Een mechanistische studie kan een verklaring geven voor een gevonden effect of verband. Dit is ondersteunend aan het gevonden effect of verband. In deze studie zijn de mechanistische studies in vitro met bloedmonsters uitgevoerd. De bewijskracht ervan voor de relatie die gevonden is tussen erythritol en MACE is erg laag.



Figuur 1: De piramide van bewijskracht.

Welke resultaten zijn er gevonden?

Door de verschillende studies zijn er ook verschillende resultaten. De belangrijkste studies zijn de validatiecohorten omdat daar gericht gekeken is naar de associatie tussen de plasmaspiegel erythritol en het optreden van MACE. De muizen- en de mechanistische studies zijn meer bedoeld om een verklaring daarvoor te vinden en zeggen op zichzelf niet veel over het risico op MACE.

1. Discoverey cohort (observationeel)

Verschillende polyolen waren geassocieerd met een verhoogd risico op MACE. Deelnemers met de hoogste plasmaspiegel erythritol hadden ruim een twee keer verhoogd risico op MACE vergeleken met deelnemers met de laagste plasmaspiegel erythritol.

2+3 Amerikaanse en Europese validatiecohorten

In beide validatiecohorten waren de plasmaspiegels van erythritol hoger bij deelnemers die op dat moment hart- en vaatziekten hadden. Daarnaast werd gevonden dat de deelnemers met de hoogste plasmaspiegel erythritol een 79-114% verhoogd risico hadden op MACE vergeleken met deelnemers met de laagste plasmaspiegel erythritol. Per stijging van de plasmaspiegel erythritol met 1 micromol (μmol) nam het risico op MACE met 16-21% toe. Een micromol erythritol komt overeen met 0,12 mg. Wanneer het tweede en derde kwartiel van de plasmaspiegel erythritol werd vergeleken met het eerste kwartiel werd er geen verhoogd risico op MACE gevonden.

In een subanalyse is gekeken naar vrouwen en mannen afzonderlijk. In beide validatiecohorten werd bij mannen, maar niet bij vrouwen een verhoogd risico op MACE gevonden.

4. COSETTE-studie

Aan het begin waren de plasmaspiegels van erythritol laag. Gedurende uren na inname van de light-drink bleven de plasmaspiegels van erythritol 1.000 keer hoger en bleven gedurende 2 dagen substantieel verhoogd.

5. Muizenstudie

Vergeleken met saline verhoogde een injectie met erythritol de vorming van bloedstolsels en verkorte het de bloedstolling na beschadiging van de halsslagader.

6. Mechanistische studies

Er werd gevonden dat erythritol de samenklontering van bloedplaatjes en trombosevorming versterkte.

Wat is de conclusie van de onderzoekers?

Volgens de onderzoekers laten deze serie studies zien dat er langdurige studies nodig zijn waarin gekeken gaat worden naar het effect van zoetstoffen, en in het bijzonder erythritol, op relevante klinische uitkomsten. Erythritol zou namelijk het risico op trombose kunnen verhogen. Dit zou volgens de auteurs zorgwekkend zijn omdat de doelgroep van zoetstoffen juist mensen zijn die vaak al een verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten (obesitas, diabetes type 2, nierproblemen). Ook volgens de auteurs is dus meer onderzoek nodig.

Wat zijn de sterke punten van de studie?

- Op verschillende manieren is geprobeerd te achterhalen wat de invloed van erythritol op hart- en vaatziekten en de vorming van bloedstolsels is.
- In de validatiecohorten is gebruik gemaakt van een betrouwbare techniek om de hoeveelheid erythritol en isomeren ervan in bloedplasma te meten (stable isotope dilution liquid chromatography–tandem mass spectrometry).
- Er is geprobeerd om een mechanistische verklaring voor de resultaten te vinden.
- Het verhoogde risico op MACE in de validatiecohorten werd in verschillende subanalyses gevonden. Bijvoorbeeld bij zowel mannen als vrouwen, bij deelnemers met een BMI hoger en lager dan 27kg/m², met en zonder hypertensie, een hoge en lage LDL-cholesterolwaarden, een goede en slechte nierfunctie (op basis van eGFR) en boven en onder de 70 jaar.

Wat zijn de zwakke punten van de studies?

Zwakke punten cohortstudies

- In de cohorten is de voeding niet nagevraagd. Dus ook niet of er voedingsmiddelen zijn gegeten of gedronken die gezoet zijn met erythritol. De inname van erythritol was daardoor onbekend. Op basis van deze cohortstudies valt dan ook niet op te maken vanaf welke hoeveelheid erythritol een verhoogd risico op gezondheidsproblemen zou geven.
- Erythritol wordt vaak toegevoegd aan bewerkte, minder verantwoorde voedingsmiddelen zoals snoepgoed, koek, chocolade, toetjes en frisdrank. De effecten van die voedingsmiddelen op hart- en vaatziekten zijn niet los te koppelen van de effecten van de zoetstof erythritol.
- Alles is gebaseerd op de plasmaspiegel van erythritol. Het is daardoor niet duidelijk welk aandeel afkomstig is van erythritol uit de voeding en welk deel afkomstig is van de stofwisseling. Het is mogelijk dat een hoge plasmaspiegel erythritol een marker is van een ongezonde leeftijd. Dat wordt ondersteund door onderzoek waarin wordt gevonden dat deelnemers die zoetstoffen gebruikten een ongezonder eetpatroon hebben en vaker een poging hebben gedaan om gewicht te verliezen [5].
- De plasmaspiegel erythritol van de verschillende kwartielen worden niet vermeld. Onduidelijk is daarom ook hoe groot het verschil is tussen een hoge en een lage plasmaspiegel erythritol.
- In de validatiestudies verschilden de deelnemers met de hoogste plasmaspiegel erythritol met deelnemers met de laagste plasmaspiegel erythritol op een aantal punten. Zo waren de deelnemers met de hoogste plasmaspiegel erythritol ruim 10 jaar ouder en hadden ze 2-3 keer vaker diabetes type 2 (**zie tabellen 1 en 2**). Ze rookten daarentegen wel minder. Voor deze verschillen is overigens wel statistisch gecorrigeerd.
- In de cohorten is slechts éénmaal, in nuchtere toestand, de plasmaspiegel erythritol gemeten. Meerdere metingen gedurende de studieperiode zou betrouwbaardere resultaten geven.
- De duur van de cohortstudies is relatief kort en het aantal deelnemers is relatief klein.
- De deelnemers hadden bij aanvang al hart- en vaatziekten of een verhoogd risico daarop. De resultaten kunnen daarom niet naar de algemene populatie worden vertaald.
- Door de observationele opzet van de cohortstudies kunnen er versturende factoren zijn die de resultaten hebben beïnvloed. Het eetpatroon, de sociaal economische status, het rookgedrag en de duur van de gezondheidsproblemen zijn daar voorbeelden van, omdat die niet zijn nagevraagd. Ook is er niet gekeken naar de uitscheiding van erythritol in de urine. Erythritol wordt namelijk grotendeels via de urine uitgescheiden [6]. Een verminderde nierfunctie zou kunnen leiden tot een stijging van de plasmaspiegel erythritol [7].

| Amerikaans cohort | 1^e kwartiel | 2^e kwartiel | 3^e kwartiel | 4^e kwartiel |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Aantal deelnemers | 542 | 534 | 540 | 533 |
| Leeftijd (jaren) | 57,5 | 60,5 | 64,8 | 70,0 |
| Man (%) | 66,6 | 65,9 | 65,0 | 58,5 |
| BMI (kg/m ²) | 28,5 | 28,3 | 28,7 | 28,1 |
| Diabetes type 2 (%) | 12,4 | 15,7 | 23,9 | 36,6 |
| Hypertensie (%) | 61,4 | 62,7 | 64,3 | 64,0 |
| Rookt momenteel (%) | 16,4 | 14,5 | 8,6 | 11,4 |
| Coronaire hartziekten (%) | 66,7 | 71,1 | 77,4 | 85,0 |
| Hartfalen (%) | 16,1 | 21,2 | 26,7 | 37,9 |
| Hartinfarct gehad (%) | 30,9 | 35,9 | 41,2 | 50,1 |
| LDL cholesterol (mg/dl) | 99 | 99,5 | 94 | 93 |
| HDL cholesterol (mg/dl) | 35 | 35 | 34 | 32 |
| Totaal cholesterol (mg/dl) | 162 | 163 | 160 | 158 |
| Triglyceriden (mg/dl) | 103 | 111 | 119 | 131 |

Table 1: Eigenschappen van de deelnemers van het Amerikaanse validatiecohort bij aanvang naar plasmapijegel erythritol.

| Europees cohort | 1^e kwartiel | 2^e kwartiel | 3^e kwartiel | 4^e kwartiel |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Aantal deelnemers | 209 | 211 | 205 | 208 |
| Leeftijd (jaren) | 67 | 72 | 77 | 79 |
| Man (%) | 71,8 | 73,5 | 64,9 | 70,2 |
| Diabetes type 2 (%) | 13,4 | 19,4 | 32,2 | 46,6 |
| Hypertensie (%) | 75,6 | 79,6 | 82,4 | 84,1 |
| Rookt momenteel (%) | 29,7 | 14,7 | 10,2 | 12,5 |
| Coronaire hartziekten (%) | 64,6 | 65,4 | 68,3 | 78,8 |
| Hartfalen (%) | 54,3 | 60,7 | 68,8 | 83,6 |
| Hartinfarct gehad (%) | 44,0 | 46,4 | 46,6 | 61,5 |
| LDL cholesterol (mg/dl) | 98 | 96 | 91 | 82 |
| HDL cholesterol (mg/dl) | 49 | 49 | 48 | 45 |
| Totaal cholesterol (mg/dl) | 162 | 165 | 167 | 156 |
| Triglyceriden (mg/dl) | 121 | 111 | 115 | 133 |

Table 2: Eigenschappen van de deelnemers van het Europese validatiecohort bij aanvang naar plasmapijegel erythritol. Gegevens over de BMI waren niet beschikbaar.

Zwakke punten interventiestudie

- In de interventiestudie bevatte 300 ml drank 30 gram erythritol. In Europa is echter geregeld dat aan dranken maar 16 gram erythritol per liter mag worden toegevoegd [8]. Dat komt neer op nog geen 5 gram per 300 ml. In de interventiestudie zijn dus onrealistisch grote hoeveelheden erythritol gebruikt.

Zwakke punten muizenstudie

- De muizen kregen erythritol in de linker halsslagader geïnjecteerd. Dat is niet vergelijkbaar met hoe mensen erythritol binnenkrijgen.

Zwakke punten mechanistische studies

- De mechanistische studies zijn in vitro (= in reageerbuizen) met bloedmonsters uitgevoerd. Dat kan niet zomaar vertaald worden naar wat er in het lichaam gebeurt na inname.

Wat laten andere studies zien?

Er zijn nauwelijks studies waarin gekeken is naar de invloed van erythritol op hart- en vaatziekten en risicofactoren daarvoor.

Veiligheidsbeoordeling door de EFSA

De 'European Food and Safety Authority' (EFSA) heeft in 2010 en 2015 gekeken naar de veiligheid van erythritol [9, 10]. Er is gekeken naar absorptie, distributie, metabolisme, uitscheiding, acute en chronische toxiciteit, maag- darmproblemen en mogelijke allergische reacties. Daar werd erythritol veilig bevonden, met de opmerking dat het in grote hoeveelheid tot maag- darmproblemen kan leiden. Naar het effect op hart- en vaatziekten en samenklontering van bloedplaatjes is niet gekeken.

Cohortstudie

In een Amerikaanse cohortstudie (ARIC) met 3.598 deelnemers is eveneens gekeken naar stofjes in het bloed die coronaire hartziekten zouden kunnen voorspellen [11]. De deelnemers zijn daarvoor 30 jaar lang gevolgd. Van de 32 stofjes waren er 19 geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten waarbij gecorrigeerd is voor traditionele risicofactoren. Eén stofje daarvan was erythritol die het risico met 13% verhoogde. In deze cohortstudie is echter gebruik gemaakt van bloedmonsters die bij aanvang van de studie, tussen 1987 en 1989, in de vriezer waren opgeslagen. In die periode was erythritol nog niet goedgekeurd in Amerika als voedingsadditief. Het verhoogde risico kan dus niet worden toegeschreven aan erythritol dat als zoetstof aan voedingsmiddelen is toegevoegd. Vergelijkbare resultaten worden gevonden als het gaat om diabetes type 2 [12].

Kleine interventiestudie

In een kleine interventiestudie is gekeken naar het effect van erythritol op de functie van de binnenbekleding van het bloedvat (endotheelfunctie) bij 24 deelnemers met diabetes type 2 [13]. Gedurende 4 weken dronken ze driemaal per dag 300 ml water met 12 gram erythritol (36 gram per dag). Een controlegroep ontbrak. Na 4 weken werd een verbetering gevonden van één van de markers voor de endotheelfunctie.

In vitro-studie

In een Nederlandse in vitro-studie is gevonden dat erythritol endotheecellen beschermt tegen celdood wanneer ze blootgesteld worden aan een hoge concentratie glucose (30 mmol/l) [14]. Bij blootstelling aan een normale concentratie glucose (7 mmol/l) werd dit niet gevonden. Een hoge bloedsuikerspiegel is schadelijk voor de bloedvatwand, mogelijk door de tussenkomst van stikstofdioxide, een vaatverwijdende stof die geproduceerd wordt door de endotheelcellen van de bloedvaten [15, 16]. De onderzoekers vonden dat bij een hoge blootstelling aan glucose de productie van stikstofdioxide sterk toenam. Het toevoegen van erythritol verminderde dat, hoewel het effect net niet significant was ($p=0.06$).

Wat betekent het concreet voor het gebruik van zoetstoffen in de praktijk?

De bewijskracht van de serie studies is onvoldoende om het gebruik van erythritol af te raden. Vervolgonderzoek met een betere opzet zal meer duidelijkheid moeten geven. Niet vergeten mag worden dat erythritol in de praktijk gebruikt wordt als vervanger van suiker. Deze studie heeft daar niet naar gekeken, maar het vervangen van suiker door erythritol levert waarschijnlijk gezondheidsvoordelen op die verder onderzocht moeten worden [1].

Opmerking

Er wordt veel onderzoek naar voeding gedaan. Dagelijks komen er nieuwe studies bij. Het is echter niet zo dat één studie doorslaggevend is, hoewel de media dat wel vaak zo laat overkomen. De kwaliteit van de studie moet allereerst goed zijn, de resultaten moeten (bij voorkeur door een andere onderzoeksgroep) gerepliceerd worden, het moet passen binnen wat al bekend is uit andere studies en bij voorkeur is er een plausibel werkingsmechanisme aanwezig. Het duurt daarom enige tijd voordat bepaalde resultaten met enige betrouwbaarheid interessant zijn voor de consument en eventueel opgenomen kunnen worden in voedingsrichtlijnen. Anders is de kans groot dat er dagelijks onjuiste en tegenstrijdige adviezen worden gegeven. De besproken studie naar erythritol is binnen de wetenschap interessant, maar niet voor de consument.

Referenties

1. Mazi TA, Stanhope KL. Erythritol: An In-Depth Discussion of Its Potential to Be a Beneficial Dietary Component. *Nutrients*. 2023 Jan 1;15(1):204.
2. den Hartog GJ, Boots AW, Adam-Perrot A, et al. Erythritol is a sweet antioxidant. *Nutrition*. 2010;26(4):449-458.
3. Yokozawa T, Kim HY, Cho EJ. Erythritol attenuates the diabetic oxidative stress through modulating glucose metabolism and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Agric Food Chem*. 2002;50(19):5485-5489.
4. Sreenath K, Venkatesh YP. Analysis of erythritol in foods by polyclonal antibody-based indirect competitive ELISA. *Anal Bioanal Chem*. 2008;391(2):609-615.
5. Mullie P, Aerenhouts D, Clarys P. Demographic, socioeconomic and nutritional determinants of daily versus non-daily sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption. *Eur J Clin Nutr*. 2012 Feb;66(2):150-5.
6. Bornet FR, Blayo A, Dauchy F, Slama G. Plasma and urine kinetics of erythritol after oral ingestion by healthy humans. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1996;24(2 Pt 2):S280-S285.
7. Vanlede K, Kluijtmans LA, Monnens L, et al. Urinary excretion of polyols and sugars in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(9):1537-1540.
8. Europese verordening 1333/2008.
9. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources (ANS); Statement in relation to the safety of erythritol (E 968) in light of new data, including a new paediatric study on the gastrointestinal tolerability of erythritol. *EFSA Journal* 2010; 8(7):1650. [17 pp.].

10. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources), 2015. Scientific Opinion on the safety of the proposed extension of use of erythritol (E 968) as a food additive. *EFSA Journal* 2015;13(3):4033, 15 pp.
11. Wang Z, Zhu C, Nambi V, et al. Metabolomic Pattern Predicts Incident Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(7):1475-1482.
12. Rebholz CM, Yu B, Zheng Z et al. Serum metabolomic profile of incident diabetes. *Diabetologia.* 2018;61:1046–1054.
13. Flint N, Hamburg NM, Holbrook M et al. Effects of erythritol on endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Acta Diabetol.* 2014;51(3):513-6.
14. Boesten DM, Berger A, de Cock P, et al. Multi-targeted mechanisms underlying the endothelial protective effects of the diabetic-safe sweetener erythritol. *PLoS One.* 2013;8(6):e65741. Published 2013 Jun 5.
15. Koshimura K, Tanaka J, Murakami Y, Kato Y. Involvement of nitric oxide in glucose toxicity on differentiated PC12 cells: prevention of glucose toxicity by tetrahydrobiopterin, a cofactor for nitric oxide synthase. *Neurosci Res.* 2002;43(1):31-38.
16. Chakrabarti S, Cheung CC, Davidge ST. Estradiol attenuates high glucose-induced endothelial nitrotyrosine: role for neuronal nitric oxide synthase. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;302(4):C666-C675.