



Eiwitsuppletie verbetert effect van training op spiermassa bij fragiele ouderen

De onderzoeksgroep van Prof. Luc van Loon richt zich op de invloed van voeding en inspanning op de conditie van de skeletspieren. Zij concludeerden samen met collega Prof. Lisette de Groot van de Universiteit van Wageningen dat de inname van melkeiwit bij ouderen in combinatie met fysieke inspanning kan leiden tot een sterkere toename in spiermassa. Het anabool vermogen van voedingseiwitten blijkt geassocieerd te zijn met de hoeveelheid leucine in het eiwit. In dit artikel licht Prof. Luc van Loon de studies van zijn onderzoeksgroep toe.

Spierweefsel heeft een aanzienlijke capaciteit om zich aan te passen aan uiteenlopende belastingen. Deze plasticiteit valt met het blote oog waar te nemen aan het verschil in uiterlijk tussen een wielrenner en een bodybuilder. Beiden zijn atleet, maar de een is getraind in duurbelasting, en de ander in weerstandsbelasting. Het verschil in spierweefsel is een gevolg van muscle reconditioning. Een andere illustratie van plasticiteit van spierweefsels is muscle

deconditioning, bijvoorbeeld als gevolg van een zittende leefstijl, sarcopenie, cachexie, COPD of cardiovasculaire ziekte. 'Onze onderzoeksgroep houdt zich bezig met de invloed van voeding en inspanning op de conditie van de skeletspieren,' zei prof. Luc van Loon in zijn lezing Milk protein and muscle maintenance in the elderly tijdens de World Dairy Summit in november vorig jaar in Kaapstad. De lezing stond in Kaapstad op het programma omdat aan Van Loon de Wiebe Visser-prijs

2012 toegekend was. Deze prijs, die iedere twee jaar wordt toegekend aan een excellente jonge wetenschapper, is ingesteld door de Utrecht Group, een internationaal verband van zuivelonderzoeksinstituten, ter herinnering aan zijn eerste voorzitter drs Wiebe Visser (1935-2000).

Bij het ouder worden verliezen mensen spiermassa. Het zijn met name de type 2-vezels die atrofieren. Dit zijn de vezels die met name belangrijk zijn bij spierkracht. Verlies van spierkracht is geassocieerd met verlies van kwaliteit van leven en met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een chronisch metabole ziekte. 'De hamvraag is welke mechanismen betrokken zijn bij het behoud van spiermassa', aldus Van Loon. 'Op die vraag hebben we nog geen goed antwoord, maar ons onderzoek geeft wel een aantal hints.'

Aminozuren fungeren als anabole stimuli

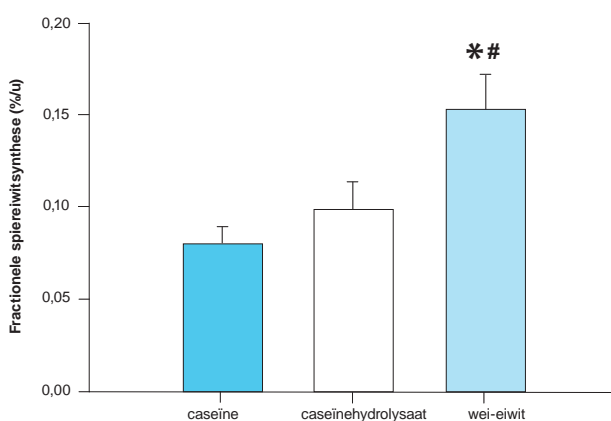
Skeletspieren bestaan uit dynamisch weefsel. Per dag wordt 1 tot 2% van al het skeletspierweefsel afgebroken en vervangen door nieuw-gesynthetiseerd weefsel. Het eiwitgehalte en de eiwitkwaliteit van de voeding is een van de factoren met een grote invloed op de synthese van het nieuwe spierweefsel. De aminozuren die vrijkomen bij de vertering van voedsleiwwitten zijn niet alleen bouwstenen voor lichaamseiwwitten, maar ze fungeren ook als anabole stimuli, dus als signalen die de eiwit-synthese aanschakelen. Van Loon: 'Bij het ouder worden verliezen mensen gevoeligheid voor deze signalen. Dit verlies wordt anabole resistentie genoemd. Een interessante vraag is op welk niveau in de stofwisseling deze anabole resistentie zich bevindt. We kunnen ons voorstellen dat de resistentie gelegen is op het niveau van de eiwitvertering, of op het niveau van de aminozuurabsorptie, de beschikbaarheid van de aminozuren in het plasma voor overdracht naar het spierweefsel, of de synthese van de spiereiwwitten. Wij voeren studies uit waarbij we mensen intraveneus aminozuren met een stabiel isotoop label geven, waarna we regelmatig bloedmonsters en spierbiopten nemen. Het verdwijnen van het label uit de circulatie en het verschijnen van het label in het spierweefsel geeft

ons informatie over de processen die een rol spelen bij de eiwitsynthese in de spier.'

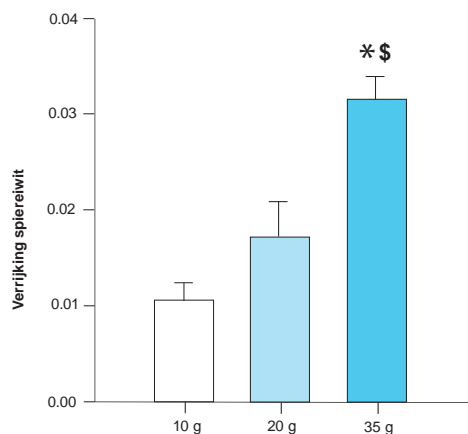
Dergelijke studies geven echter slechts een beperkt inzicht in de rol van voedingseiwit. Daarom is de onderzoeksgroep enige jaren geleden begonnen met studies waarin menselijke vrijwilligers gelabeld melkeiwit kregen. Van Loon: 'We gaven twee koeien gedurende 48 uur per infuus 13C-gelabeld phenylalanine. Ongeveer een kwart van het label vonden we na verloop van tijd terug in de melk. Uit deze melk kunnen we melkeiwitten maken waarin 30 tot 40% van het phenylalanine gelabeld is. Deze melkeiwitten voegen we toe aan de voeding van onze studiedeelnemers. Door regelmatig bloedmonsters en spierbiopten te nemen kunnen we nagaan welke fracties van het voedingseiwit worden verteerd, geabsorbeerd, beschikbaar komen in de circulatie, en terecht komen in het spiereiwit (1,2). Zo kunnen we dus het effect van het eiwit in onze voeding op de eiwitsynthese in de spieren direct bepalen.'

Correlatie anabool vermogen en leucinegehalte

In een van de studies (3) die met deze techniek zijn uitgevoerd kregen de deelnemers 35 gram caseïne of 35 gram caseïnehydrolysaat. Het hydrolysaat leidde tot een duidelijk hogere snelheid van de eiwitsynthese in de spier dan het intacte caseïne. De onderzoekers concludeerden dat het beter verteerbaar maken van voedingseiwit resulteert in een groter anabool vermogen. In een follow-up studie (4) kregen 48 oudere mannen (gemiddeld 74 jaar oud) 20 gram gelabeld wei-eiwit, caseïne of caseïnehydrolysaat. Figuur 1 laat zien dat het caseïnehydrolysaat wederom leidt tot een hogere eiwitsynthese in de spier dan intact caseïne, maar dat het anabool vermogen van intact wei-eiwit nog groter is dan dat van caseïnehydrolysaat. Van Loon: 'Dit verschil tussen wei-eiwit en caseïnehydrolysaat heeft uiteraard te maken met een verschil in de aminozuursamenstelling. In onze studies zien we een duidelijke correlatie tussen de stijging in de leucine concentratie in het bloed en de spiereiwit synthese na inname van een voedingseiwit.'



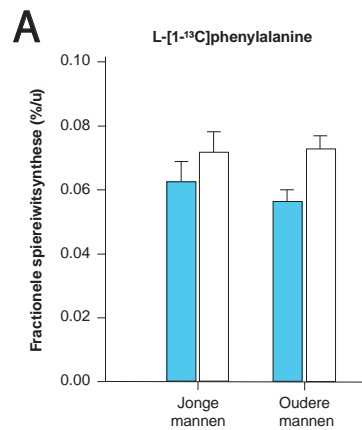
Figuur 1. Spiereiwit-synthese bij oudere mannen na inname van 20 g caseïnehydrolysaat, intact caseïne, of intact wei-eiwit. Bron: ref. 4.



Figuur 2. Spiereiwit-synthese bij oudere mannen na inname van 10, 20 of 35 g wei-eiwit. *: 35 g significant verschillend van 10 g, $p < 0,01$; #: 35 g significant verschillend van 20 g, $p < 0,05$. Bron: ref. 5.

In een andere studie (5) kregen 33 gezonde oudere mannen eenmalig hetzij 10, hetzij 20, hetzij 35 gram wei-eiwit. Figuur 2 laat zien dat er een dosis-effect relatie bestaat tussen de hoeveelheid ingenomen eiwit en de snelheid van eiwitsynthese in de spier. Ook toevoeging van vrij leucine aan het voedingseiwit leidde tot verhoging van de spiereiwitsynthese (6). De Maastrichtse onderzoekers hebben ook aangetoond dat toediening van eiwit via een neus-maagsonde terwijl de deelnemers slapen leidt tot normale digestie en absorptie van het voedingseiwit en een effectieve stijging van de spiereiwitsynthese tijdens de slaap (7).

Spiercontractie is ook een belangrijke anabole stimulus, aldus Van Loon. De Maastrichtse onderzoekers gaven 48 mannen ieder 20 gram caseïne, en bepaalden de eiwitsynthese in de spieren. Vervolgens bepaalden ze de respons op 20 gram caseïne opnieuw nadat de deelnemers zich 45 minuten lang fysiek hadden ingespannen (8). De inspanning was matig intensief, en bestond uit een combinatie van fietsen en weerstandstraining. Figuur 3 laat zien dat bij zowel jonge als bij oudere mannen fysieke inspanning voor de eiwitname leidt tot toename van de eiwitsynthese in de spier met ongeveer



Figuur 3. Spiereiwitsynthese bij jonge (gemiddeld 21 jaar oud) en oudere (gemiddeld 74 jaar oud) mannen in rust en na 45 minuten matig intensieve inspanning. Bron: ref. 8.

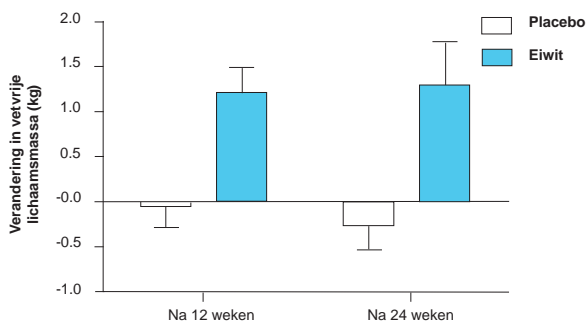
20%. Van Loon concludeert dat aanbevelingen voor de eiwitname mede afhankelijk dienen te zijn van de hoeveelheid fysieke inspanning van de doelgroep.



Gevolgen voor lange termijn

Wat betekenen deze onderzoeksuitkomsten voor de anabole respons op lange termijn? Van Loon: 'Ons idee is dat een verbeterde acute anabole respons, mits deze wordt herhaald, op den duur kan leiden tot een toename van de spiermassa of verbetering van het behoud van spiermassa. Uit een studie van onderzoekers in Wageningen waaraan wij hebben deelgenomen (9) blijkt dat de eiwitname van oudere mensen in Nederland vooral bij het ontbijt tekort schiet. Dit zagen we zowel bij onafhankelijk levende als bij geïnstitutionaliseerde ouderen. Met name fragiele ouderen nemen bij het ontbijt weinig eiwit in. Naar aanleiding van deze waarneming hebben we een interventiestudie uitgevoerd (10) bij 65 fragiele ouderen die voor de duur van zes maanden gerandomiseerd werden naar dagelijkse suppletie van de voeding met 15 gram eiwit of placebo bij het ontbijt en de lunch. In deze studie zagen we geen effect van de interventie op de spiermassa van de deelnemers. Er was wel een bevorderend effect van de eiwitname op de spierkracht, hoewel het verschil tussen de interventiegroep en de placebogroep op dit punt niet significant was ($p=0,059$). Het fysiek functioneren nam in de interventiegroep wel significant toe, en bleef onveranderd in de placebogroep.'

De waarneming dat de acute anabole respons op eiwit-suppletie verbeterd door fysieke inspanning voor de maaltijd maakt het interessant om te onderzoeken of dit effect op lange termijn eveneens leidt tot sterkere toename van de spiermassa bij ouderen. In een studie bij gezonde ouderen (11) zagen de Maastrichtse onderzoekers wel een spiermassa- en spierkracht-bevorderend effect van fysieke inspanning gedurende twaalf weken, maar geen extra effect van suppletie van de voeding met driemaal 20 gram eiwit per week. Eind vorig jaar publiceerde de Wageningse-Maastrichtse onderzoeksgroep echter een studie (12) bij 62 fragiele ouderen. Alle ouderen namen deel aan een progressief weerstandstrainingsprogramma van 2 sessies per week gedurende 24 weken. Ze werden gerandomiseerd naar suppletie van hun voeding met eiwit (tweemaal 15 gram per dag) of placebo. Figuur 4 laat zien dat de eiwit-suppletie al na twaalf weken leidt tot een extra toename van de vetvrije lichaamsmassa met ruim een kilo.



Figuur 4. Effect van eiwit-suppletie op de vetvrije lichaamsmassa bij fragiele ouderen die deelnemen aan een weerstandstrainingsprogramma. Bron: ref. 12.

Meta-analyse van interventiestudies

'Lange-termijn studies naar het effect van fysieke inspanning en eiwitname op de spiermassa hebben tot op heden geleid tot tegenstrijdige uitkomsten', aldus Van Loon. 'Dat is te verklaren uit verschillen in kenmerken van de studiepopulaties. De studies verschillen in trainingsstatus van de deelnemers, gebruikelijke fysieke activiteit, voedingsgewoonten, gezondheid, leeftijd, geslacht, compliantie aan de interventie, trainingsinterventies en misschien nog wel meer kenmerken. We hebben nu een meta-analyse uitgevoerd van alle interventiestudies op dit terrein die voor 2011 zijn gepubliceerd. De belangrijkste conclusie is dat zowel bij ouderen als bij jongeren de combinatie van fysieke inspanning en eiwit-suppletie resulteert in toename van de spiermassa en de spierkracht. Deze meta-analyse is recent gepubliceerd in het American Journal of Clinical Nutrition (13).'

• JAN BLOM

[Literatuur]

1. Van Loon LJ, Boirie Y, Gijsen AP et al. The production of intrinsically labeled milk protein provides a functional tool for human nutrition research. *J Dairy Sci* 2009;92:4812-4822
2. Pennings B, Pellicaan WF, Senden JM et al. The production of intrinsically labeled milk and meat protein is feasible and provides functional tools for human nutrition research. *J Dairy Sci* 2011;94:4366-4373
3. Koopman R, Crombach N, Gijsen AP et al. Ingestion of a protein hydrolysate is accompanied by an accelerated in vivo digestion and absorption rate when compared with its intact protein. *Am J Clin Nutr* 2009;90:108-115
4. Pennings B, Boirie Y, Senden JM et al. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men. *Am J Clin Nutr* 2011;93:997-1005
5. Pennings B, Groen B, de Lange A et al. Amino acid absorption and subsequent muscle protein accretion following graded intakes of whey protein in elderly men. *Am J Physiol Endocrin Metab* 2012;302:E992-E999
6. Wall BT, Hamer HM, de Lange A et al. Leucine co-ingestion improves post-prandial muscle protein accretion in elderly men. *Clin Nutr* 2012; epub ahead of print
7. Groen BB, Res PT, Pennings B et al. Intra-gastric protein administration stimulates overnight muscle protein synthesis in elderly men. *Am J Physiol Endocrin Metab* 2012;302:E52-E60
8. Pennings B, Koopman R, Beelen M et al. Exercising before protein intake allows for greater use of dietary protein-derived amino acids for de novo muscle protein synthesis in both young and elderly men. *AJCN* 2011;93:322-331
9. Tieland M, Borgonjen-van den Berg JK, van Loon LJ, de Groot LC. Dietary protein intake in community-dwelling, frail, and institutionalized elderly people: scope for improvement. *Eur J Nutr* 2012;51:173-179
10. Tieland M, van de Rest O, Dirks ML et al. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:720-726
11. Verdijk LB, Jonkers RA, Gleeson BG et al. Protein supplementation before and after exercise does not further augment skeletal muscle hypertrophy after resistance training in elderly men. *Am J Clin Nutr* 2009;89:608-616
12. Tieland M, Dirks ML, van der Zwaluw N et al. Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:713-710
13. Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. Cermak, NM, Res PT, de Groot LCPGM, Saris WM, van Loon LJC. *Am J Clin Nutr* December 2012 vol. 96 no. 6 1454-1464