



Ophelderen van mechanismen voor effect van eiwitinname op vetstofwisseling



Verhoging van de eiwitinname leidt tot verlaging van de vetopslag in het menselijk lichaam. De mechanismen die aan dit effect ten grondslag liggen zijn nog slechts ten dele duidelijk. Er zijn ook conflicterende uitkomsten van studies naar het verband tussen de eiwitinname en het risico van insulineresistentie. Prof. Daniel Tomé licht recent onderzoek op dit terrein toe.

Voedingseiwit is de bron van aminozuren en andere stikstofhoudende verbindingen in de menselijke stofwisseling. Negen aminozuren kunnen in het menselijk lichaam niet worden aangemaakt, en moeten dus met de voeding worden ingenomen. Deze essentiële aminozuren zijn fenylalanine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, threonine, tryptofaan en valine. Een belangrijk criterium voor de kwaliteit van voedingseiwitten is daarom hun gehalte aan deze essentiële aminozuren. Op dit criterium scoren dierlijke eiwitten over het algemeen beter dan plantaardige eiwitten. De eiwitten met de hoogste kwaliteit zijn kippenei-eiwitten en melkeiwitten.

Uit de aminozuren die vrijkomen bij de vertering van voedings-eiwitten worden lichaamseiwitten gemaakt. De aminozuren dienen ook als voorlopers voor andere stikstofhoudende verbindingen, zoals voor de gluconeogenese, en als energiebronnen. In zijn lezing *Research on quality of proteins* tijdens de NZO-researchmiddag besprak prof. Daniel Tomé (Agro Paris Tech, Visiting Professor bij Wageningen Universiteit) verschillende manieren om de eiwitkwaliteit en de eiwitbehoefte te beoordelen.

De klassieke methode is het bepalen van de stikstofbalans. De efficiëntie waarmee stikstof uit een eiwit in het lichaam behouden blijft, geeft aan hoe geschikt een eiwit is als bron



van stikstof en aminozuren. De eiwitbehoefte van mensen is de hoeveelheid eiwit die dient te worden ingenomen om stikstofbalans te bereiken, dat wil zeggen dat evenveel stikstof wordt ingenomen als uitgescheiden via faeces, urine en transpiratievocht. De FAO/WHO/UNU in 2007 en de EFSA in 2012 hebben op basis van meta-analyses van stikstofbalans-studies de gemiddelde eiwitbehoefte van een gezonde volwassene bepaald op 0,66 g hoogkwalitatief eiwit per kg lichaamsgewicht per dag (1,2). Vanwege de interindividuele variatie komt de aanbeveling voor de eiwitinname uit op 0,83 g per kg per dag (0,66 g/kg/d plus twee standaarddeviaties). Gewoonlijk is een eiwitgehalte in de voeding van 10 tot 15 energieprocent voldoende om aan deze aanbeveling te voldoen.

Effecten eiwit op functioneren en ziektenrisico

De eiwitbehoefte kan ook worden beoordeeld aan de hand van de respons die de eiwitinname oproept in specifieke metabole routes, zoals de eiwitaanmaak in het lichaam, de synthese van glucose, het lipidenmetabolisme en het energiemetabolisme. Ook kan worden onderzocht wat de relatie is tussen de eiwitinname en lichamelijke functies, zoals groei, lichaamssamenstelling, botsterkte en dergelijke. Tevens kan worden bestudeerd hoe de eiwitinname van invloed is op het ziektenrisico. Daarbij kan worden gedacht aan weerstand tegen infecties, insulineresistentie, en het optreden van het metabool syndroom. Tomé: 'Bij een te lage eiwitinname is de stikstofbalans negatief, wordt er te weinig stikstof benut en te weinig eiwit gesynthetiseerd, zijn de spier- en botmassa te laag, en is het ziektenrisico verhoogd. Bij een eiwitinname die gelijk is aan de behoefte is er de gewenste stikstofbalans, is er maximale stikstofbenutting, zijn de eiwitsynthese en de spier- en botmassa op het gewenste niveau, en is er een neutraal effect op de vetmassa, het lipidenmetabolisme, de insulineresistentie en het ziektenrisico. Als we de eiwitinname nog verder verhogen, dan verandert er niets aan de stikstofbalans en de stikstofbenutting. De eiwitsynthese wordt licht verder verhoogd, evenals de spier- en botmassa, en de lichaamsvetmassa neemt af, maar we weten niet wat de gevolgen zijn voor het lipidenmetabolisme, de insulineresistentie en het ziektenrisico. Het is van belang dat we onderzoek doen om deze onduidelijkheden weg te nemen.'

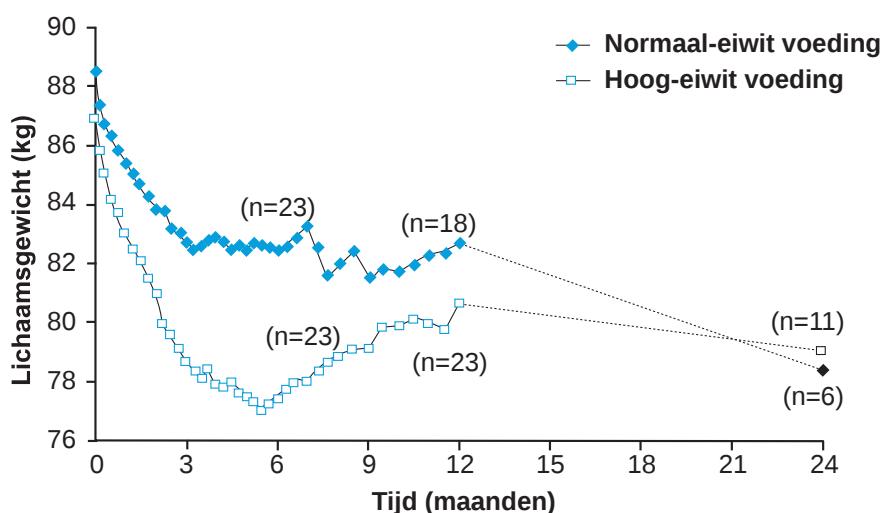
Spiermassa en botsterkte

Zo is bekend dat bij het ouder worden de spier- en botmassa afnemen. Een belangrijke vraag is of dit effect (ten dele) kan worden tegengegaan door meer eiwit in te nemen. Recent onderzoek heeft mechanismen opgehelderd die een dergelijke rol voor voedingseiwit mogelijk maken (3). Verhoging van de inname van eiwit, met name eiwit dat rijk is aan leucine en andere vertakte-keten aminozuren, leidt tot activering van de mTOR-route in spierweefsel, waardoor de eiwitsynthese in de spieren toeneemt. Bij dit proces speelt ook insuline een rol. Er zijn aanwijzingen dat het effect het grootst is als de piek van het aanbod van aminozuren samenvalt met de insulinepiek. De verhoging van de eiwitinname leidt ook tot verhoging van de spiegels van groeihormoon en IGF-1, hetgeen eveneens in de spieren de eiwitsynthese stimuleert, en daarnaast in de botten de botvorming bevordert. Aan de verhoging van de botdichtheid wordt verder bijgedragen omdat verhoging van de eiwitinname de calciumabsorptie in de darm stimuleert en middels suppressie van PTH de botresorptie remt. Tenslotte maakt verhoging van de eiwitinname een verbeterde synthese van collageeneiwitten in de botten mogelijk.

Tomé: 'Voedingseiwit is dus niet alleen een leverancier van bouwstoffen, maar het fungeert ook als een fysiologisch signaal dat processen in gang zet die kunnen leiden tot verbetering van de spier- en botmassa. Overigens is dit effect van voedingseiwit beperkt. Bij verhoging van de eiwitinname boven een bepaald niveau is er geen verdere toename van de eiwitsynthese in het spierweefsel. We spreken dan van het muscle full effect. Als de hoeveelheid aminozuren die aan de spiercellen wordt aangeboden verder toeneemt dan het niveau van het muscle full effect, dan worden ze niet meer gebruikt voor eiwitsynthese, maar worden ze geoxideerd (4). Bij welke eiwitinname voor de mens dit plateau wordt bereikt is nog niet duidelijk.'

Lichaamsgewicht en vetgehalte

In een groot aantal studies is aangetoond dat verhoging van de eiwitinname geassocieerd is met vermindering van het lichaamsvetgehalte. Figuur 1, uit ref. 5, laat de resultaten van één van deze studies zien. Vijftig deelnemers met overgewicht



Figuur 1. Veranderingen in lichaamsgewicht door een vetbeperkte voeding bij interventie in de eiwitinname (maanden 0-6), voedingsadvies (maanden 6-12), en observatie (maanden 12-24). Bron: ref. 5

kregen voor de duur van zes maanden een vetbeperkte ad libitum voeding, waarbij ze werden gerandomiseerd naar een voeding met een hoog eiwitgehalte (25 energieprocent) of een normaal eiwitgehalte (12 energieprocent). De deelnemers die de hoog-eiwit voeding kregen, verloren significant meer lichaamsgewicht dan de deelnemers met de normaal-eiwit voeding. Na zes maanden werd de interventie gestaakt, en kregen alle deelnemers zes maanden lang alleen nog maar voedingsadviezen. Het verschil in lichaamsgewicht tussen beide groepen was na deze periode niet meer significant. Wel hadden de deelnemers uit de oorspronkelijke hoog-eiwit groep een lagere abdominale vetmassa. Vervolgens werd ook de voedingsadvisering gestaakt. Weer twaalf maanden later waren er tussen beide groepen geen significante verschillen in lichaamsgewicht of lichaamsvetmassa meer waar te nemen. Onze studies laten zien dat een hogere eiwitinname niet alleen resulteert in een lagere eiwitsynthese in de lever maar ook in een sterke afname van eiwitafbraak, zodat het netto effect een toename is van eiwithoeveelheid in de lever. Een gedeelte van het extra aanbod van aminozuren in de lever word geoxideerd tot acetyl-coenzym A, wat zelf niet omgezet word in vet, maar de lever verlaat in de vorm van andere metabolieten, inclusief β -hydroxyboterzuur.

Signaalroute

‘We weten niet welk mechanisme een rol speelt bij verlaging van de lichaamsvetmassa door verhoging van de eiwitinname’, aldus Tomé. ‘Het ligt voor de hand te speculeren dat verhoging van de eiwitinname een signaalroute aanschakelt die de vetopslag tegengaat. We willen uiteraard graag weten welk signaal dit is. Het kan het volledige voedingseiwit zijn, een of meer aminozuren, of een metaboliet. Overigens is het moeilijk om een goed onderscheid te maken tussen effecten van verhoging van de eiwitinname en effecten van gelijktijdige verlaging van de inname van vet en/of koolhydraat.’

Het mechanisme dat een rol speelt bij deze remming van de lipogenese in de lever begrijpen we nog niet. Om de leemten in onze kennis op te vullen willen we verdere studies gaan uitvoeren naar mechanismen in celmodellen en proefdieren. Daarnaast gaan we streng-gecontroleerde voedingsinterventies uitvoeren bij mensen met overgewicht en een verhoogd risico van het metabool syndroom. Naast meer inzicht in effecten van eiwitinname op de stofwisseling van vetten en koolhydraten kunnen dergelijke studies ook leiden tot het identificeren van metabolieten die een marker zijn voor de kwaliteit van voedingseiwit.’

Eiwit en insulineresistentie

Onderzoeken naar het effect van verhoging van de eiwitinname op de insulineresistentie hebben tegenstrijdige uitkomsten opgeleverd, aldus Tomé. In sommige studies is geen effect gevonden, andere studies tonen een verbetering van de insulinegevoeligheid. Blijkbaar is er tussen verschillende eiwitten een verschil in effect op de insulinegevoeligheid.

Een patiënt-controlestudie die in 2011 werd gepubliceerd in *Nature Medicine* (6) liet zien dat de serumgehalten van isoleucine, leucine, valine, tyrosine en fenylalanine bij deelnemers aan de Framingham Offspring Study geassocieerd waren met het twaalfjaars risico van het ontwikkelen van diabetes (6). Tomé: ‘De serumgehalten van aminozuren zijn niet direct gecorreleerd met de inname van de aminozuren met voedings-eiwit, want in de menselijke stofwisseling worden veel aminozuren omgezet in andere aminozuren. We moeten deze stofwisselingsroutes beter leren kennen’.

• JAN BLOM

[Literatuur]

1. FAO/WHO/UNU. Protein and amino acid requirements in human nutrition. WHO Technical Report Series 935, 2007
2. EFSA. Scientific opinion on dietary reference values for protein. EFSA Journal 2012;10:2557
3. Gaffney-Stomberg E, Insogna KL, Rodriguez NR, Kerstetter JE. Increasing dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. J Am Geriatr Soc 2009;57:1073-1079
4. Atherton PJ, Smith K. Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. J Physiol 2012;590:1049-1057
5. Due A, Toubro S, Skov AR, Astrup A. Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: a randomised 1-year trial. Int J Obes 2004;28:1283-1290
6. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. Nat Med 2011;17:448-453

