

Voer met een hoog eiwitgehalte beschermt muizen tegen non-alcoholische leververvetting

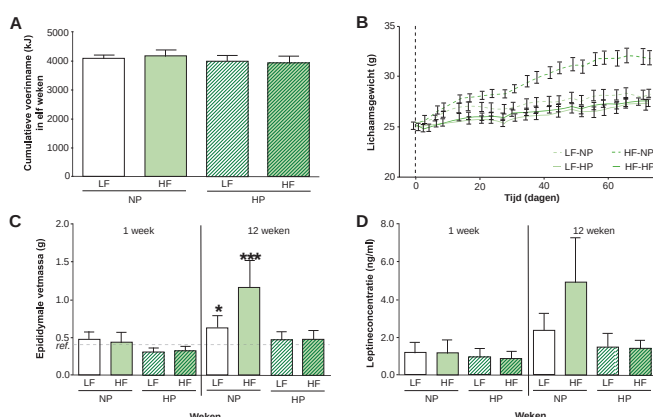


Muizen kregen voer met een hoog of normaal eiwitgehalte en een hoog of laag vetgehalte. Een hoog eiwitgehalte beschermde tegen de vet-geïnduceerde toename van het lichaamsgewicht, toename van vetmassa, en vetopslag in de lever. Een van de mechanismen die een rol speelt is toename van de secretie van vet uit de lever.

In het kader van het NZO-onderzoeksprogramma voerde dr Jessica Schwarz een studie uit naar het effect van het eiwitgehalte in het voer van muizen op de vetopslag in de lever. De resultaten van de studie zijn eind vorig jaar gepubliceerd (1). De dieren kregen gedurende een inlooperperiode van twee weken een voer met een laag vetgehalte (10 energieprocent) en een normaal eiwitgehalte (15 energieprocent). Daarna werden ze voor de duur van twaalf weken opgesplitst in vier groepen. De LF-NP groep ging door met het voer uit de inlooperperiode. De LF-HP groep kreeg een voer met 10 energieprocent vet en 50 energieprocent eiwit. De HF-NP groep kreeg een voer met 35 energieprocent vet en 15% eiwit, en de HF-HP groep kreeg een voer met 35 energieprocent vet en 50 energieprocent eiwit. Alle groepen kregen het voer ad libitum. Figuur 1A laat zien dat de totale voerinname niet verschilde

tussen de groepen. Figuur 1B laat het effect van de vier voedingen op het lichaamsgewicht zien. De muizen uit de HF-NP groep waren na twaalf weken significant ($p < 0,0001$) zwaarder dan de muizen uit de drie andere groepen. Het hoge eiwitgehalte in het HF-HP voer beschermt dus tegen de toename van het lichaamsgewicht die door het hoge vetgehalte in het HF-NP voer wordt veroorzaakt. Figuur 1C toont dat er reeds na een week op de vier verschillende voeren een suggestie is dat de muizen op het hoog-eiwit voer minder epididymale vetmassa hebben. Na twaalf weken is het verschil tussen de HF-NP groep en de drie andere groepen zonneklaar. En uit figuur 1D blijkt dat het voer met een hoog eiwitgehalte ook resulteert in lagere leptineconcentraties in het serum dan het voer met een laag eiwitgehalte.

>>



Figuur 1. Effect van de vier voedingen op voerinname en lichaamssamenstelling van de muizen. A: Cumulatieve voerinname. B: verloop van het lichaamsgewicht in de tijd. C: Epididymale vetmassa. D: Leptineconcentratie in het serum. *: $p < 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$

‘We werken nauw samen met de onderzoeksgroep van prof. Tomé in Parijs’, aldus Schwarz. ‘In het laboratorium daar is een parallel-studie uitgevoerd met ratten. In deze studie is ook een voeding met een hoog surosegehalte en een controlevoer met zetmeel als koolhydraatbron meegenomen. Uit die studie bleek dat het voer met het hoge eiwitgehalte resulteerde in minder opslag van zowel epididymaal, subcutaan, retroperitoneaal als mesenterisch vet. We concluderen dat een voer met een hoog eiwitgehalte bij zowel ratten als muizen leidt tot een slanker fenotype.’

de lever, in overeenstemming met de uitkomsten van de bepalingen van de vetopslag in de lever (figuur 2).

Nutrigenomische analyses

Een volgende vraag die Schwarz en collega's wilden beantwoorden luidde hoe deze effecten van een hoog-eiwitvoer op leverniveau gereguleerd worden: ‘We hebben mRNA uit de levers van de muizen geïsoleerd, en op microarrays gebracht waarmee we de expressie van 20.000 genen in de lever kunnen bepalen. Zo konden we vaststellen welke genen verschillend tot expressie komen in de groepen met de verschillende voedingen. Op de uitkomsten van die bepalingen hebben we de techniek van gene enrichment analysis toegepast. Daartoe vergelijken we de genexpressie-gegevens met een database die vrijwel alle bekende biologische functies en metabole routes bevat.’

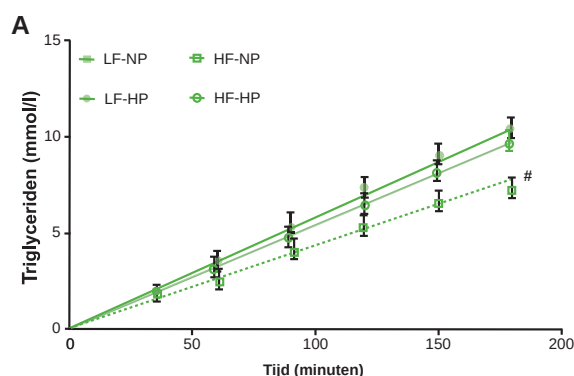
De gene enrichment analyses wezen uit dat in de groepen met het hoog-eiwitvoer, vergeleken met de groepen met het normaal-eiwitvoer, het aminozuurkatabolisme geactiveerd werd, evenals het aminozuurtransport, de transaminatie, en de eiwitsynthese. Een andere groep genen die door het hoog-eiwitvoer aangeschakeld werden zijn betrokken bij de respons op oxidatieve stress. De genen die betrokken zijn bij de adipogenese worden door het hoog-eiwitvoer juist geremd. Schwarz concludeert dat de lever een bufferende rol speelt die de extrahepatische weefsels beschermt tegen een overload aminozuren.

‘We hebben ook darm- en vetweefselmonsters van de dieren genomen’, aldus Schwarz. ‘Daarin zullen we op een analoge manier bepalen wat het effect van de verschillende voedingen op het gen expressie niveau van de darm en het vetweefsel is. In samenwerking met de vakgroep Microbiologie in Wageningen bestuderen we ook het effect van de voedingen is op de microbiota in de darm. Uiteindelijk zullen deze resultaten leiden tot een beter begrip van de effecten van een hoge eiwitinname op de metabole gezondheid.’

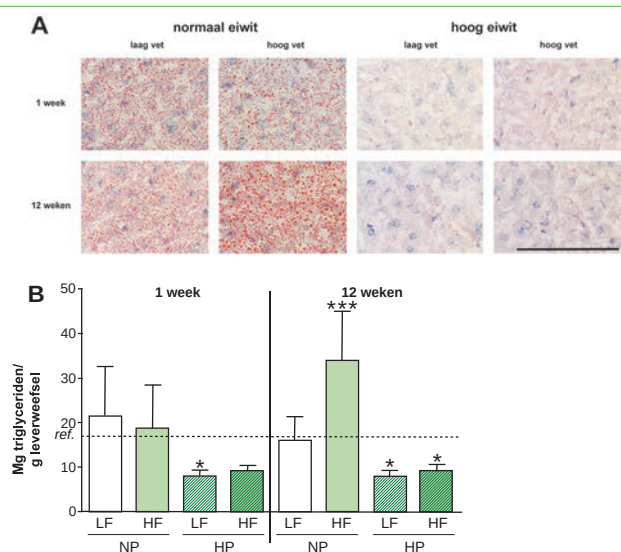
JAN BLOM

[Literatuur]

- Schwarz J, Tomé D, Baars A et al. Dietary protein affects gene expression and prevents lipid accumulation in the liver in mice. *PLoS ONE* 2012;7(10):e47303



Figuur 3. Vetuitscheiding door de lever. Na één week op de vier voedingen werd de opname van triglyceriden in de perifere organen geblokkeerd met tyloxapol. Vervolgens werd gedurende drie uur de triglyceridenconcentratie in de circulatie bepaald.



Figuur 2. Leversteatose. A. Kleuring van levercoupes met oil red O/hematoxyline (vet wordt rood gekleurd). B. Triglyceridgehalten in de lever. *: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$.

Hepatische vetopslag en -uitscheiding

Wat zijn de effecten van de verschillende voedingen op het niveau van de lever? Schwarz en collega's hebben coupes gemaakt van de lever van de dieren, en die gekleurd met een kleurstof die vet rood kleurt. Figuur 2A laat zien dat in de groepen met het normaal-eiwitvoer de vetopslag in de lever al na een week hoger is dan die in de groepen met het hoog-eiwitvoer. Na twaalf weken op het voer is het tegen vetopslag in de lever beschermende effect van een hoog-eiwitvoer onmiskenbaar. Figuur 2B laat zien dat de uitkomst van deze kleuringsexperimenten in overeenstemming is met de gehalten van triglyceriden die in de lever van de dieren wordt bepaald. Uit deze bepalingen blijkt dat reeds na één week het vetgehalte in de lever in het hoog-eiwitgroepen lager is dan in de normaal-eiwitgroepen. Schwarz: ‘We concluderen dat de dieren op het hoog-eiwitvoer in een metabool meer gezonde staat verkeren dan de dieren die een normaal-eiwitvoer krijgen.’

Figuur 3 laat zien wat het effect van de verschillende voedingen is op de vetsecretie door de lever, bepaald aan de hand van de triglyceridgehalten in het plasma nadat de opname van vet in andere organen gedurende drie uur geblokkeerd was. In de groep met het HF-NP voer was de triglyceridensecretie door de lever 26% lager dan in de andere groepen. Een hoog-eiwitvoer bevordert dus de vetuitscheiding door