



Promotie Marjet Munsters
(Universiteit Maastricht)

Voedingsstrategieën voor het beïnvloeden van metabole profielen en substraatgebruik

Welke voedingsmaatregelen leiden tot een vermindering van metabole stoornissen zoals hyperglycemie en hyperinsulinemie? Deze vraag stond centraal in het proefschrift van Marjet Munsters. Haar promotie-onderzoek laat zien dat voeding die rijk is aan zuiveleiwit zelfs bij goed-gereguleerde gezonde slanke mannen leidt tot verlaagde bloedglucosegehalten. De hoog-zuiveleiwit-voeding leidt niet tot verandering van de koolhydraat- en vetoxidatie. Ook een sterke verhoging van de maaltijdfrequentie heeft daarop geen effect.

De incidentie van obesitas en daarmee samenhangende metabole stoornissen zoals hyperglycemie en hyperinsulinemie stijgen wereldwijd. Het onderzoek waarop Marjet Munsters onder begeleiding van prof. Wim Saris in april jl. promoveerde aan de Universiteit Maastricht trekt daarom veel aandacht. Munsters onderzocht voedingsmaatregelen die kunnen leiden tot vermindering

van metabole stoornissen. De titel van haar proefschrift luidt “Dietary strategies to modulate the metabolic profile and substrate partitioning”.

Een van de hoofdstukken van het proefschrift is een literatuuroverzicht dat onlangs gepubliceerd is in *Annual Reviews of Food Science and Technology* (1). Munsters en Saris bespreken in deze publicatie het effect van de eiwitname op insuli-

negevoeligheid, lichaamssamenstelling, lipidenprofielen en het lichaamsgewicht. Daaruit blijkt dat eiwitrijke voedingen geassocieerd zijn met verbetering van insulinegevoeligheid en verlies van lichaamsgewicht (2,3). In de DIOGENES-studie is aangetoond dat een geringe verhoging van de eiwitinname en een eveneens matige verlaging van de glycemische index (GI) van de voeding een bijdrage leveren aan het handhaven van het lichaamsgewicht bij personen met overgewicht na een periode van gewichtsverlies (4). Deze gunstige effecten van eiwitrijke voedingen kunnen worden verklaard uit vermindering van de energie-efficiëntie en/of toename van de thermogenese, en uit een hoog verzadigend effect van eiwit in vergelijking met koolhydraat en vet.

Munsters: 'Zuiveleiwitten, zoals wei-eiwitisolaat, zijn relatief rijk aan vertakte-keten aminozuren. Dit zou de verklaring kunnen zijn voor het (insuline stimulerend) effect van zuiveleiwitten. Er zijn aanwijzingen dat de inname van calcium en andere nutriënten uit zuivelproducten bijdraagt aan veranderingen in het metabole gebruik van energie uit de voeding (5). Die veranderingen in het metabole gebruik hebben een gunstig effect op het lichaamsgewicht, het lichaamsvetgehalte en de insulineresistentie.'

Zuiveleiwitrijke voeding verlaagt bloedglucosegehalten

In een van de volgende hoofdstukken van het proefschrift beschrijft Munsters een studie die vorig jaar is gepubliceerd in *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* (6). In deze studie onderzocht ze mechanistische effecten van voedingen met verschillende eiwitgehalten en verschillende glycemische index (GI) op de 24-uurs profielen van metabole markers en het substraatgebruik bij tien lean healthy males (leeftijd $28 \pm 1,8$ jaar, BMI $22,5 \pm 0,6$ kg/m², lichaamsvetgehalte gemiddeld 17,9%). De deelnemers verbleven na run-in perioden van drie dagen gedurende vier maal 36 uur in een respiratiekamer. Tijdens de run-in periode werden de voedselinname en de fysieke activiteit gestandaardiseerd. Tijdens de vier perioden in de respiratiekamer consumeerden de deelnemers vier iso-energetische voedingen met hetzij normaal (15 energieprocent) zuiveleiwitgehalte en een lage GI (minder dan 40 eenheden), of een hoog (25 energieprocent) zuiveleiwitgehalte en een lage GI, of een normaal plantaardig eiwitgehalte en een lage GI, of een normaal zuiveleiwitgehalte en een hoge GI (meer dan 60 eenheden). Op gezette tijden werden bloedmonsters genomen waarin spiegels van metabole markers en verzadigingshormonen werden bepaald. Honger, vol gevoel, verzadiging, dorst en eetlust werden bepaald op een Visueel Analoge Schaal. 'We zagen dat in vergelijking met de normaal-zuiveleiwit laag-GI voeding, de hoog-zuiveleiwit laag-GI voeding resulteerde in een verhoogde eiwit verbranding en sleeping metabolic rate ($p < 0,002$)', aldus Munsters. 'De hoog-zuiveleiwit laag-GI voeding leidde ook tot verlaging van de 24-uurs glucosegehalten in het bloed, al weer in vergelijking met de normaal-zuiveleiwit laag-GI voeding ($p < 0,01$). Er waren geen verschillen tussen de vier voedingen in effecten op koolhydraat- en vetverbranding en insulinespiegels. Er waren ook geen verschillen tussen de voedingen in effecten op de spiegels van verzadigings-hormonen en effecten op honger, verzadi-

ging, vol gevoel, dorst en latere voedselconsumptie.'

Dit laat zien dat zelfs bij gezonde slanke mannen, met een goede glucoseregulatie, er dus al een regulerend effect van de inname van zuiveleiwit is waar te nemen op de glucosespiegel. Het zou interessant zijn om deze studie te herhalen bij mensen met overgewicht of type 2 diabetes, zegt Munsters: 'Bij dergelijke populaties zouden we misschien ook een effect van de verhoogde inname van zuiveleiwit kunnen zien op de vetverbranding.'

Effecten van maaltijdfrequentie

Een volgend hoofdstuk van het proefschrift is gewijd aan de effecten van maaltijdfrequentie op metabole profielen en het substraat gebruik (7). Aan deze studie werd deelgenomen door twaalf lean healthy males, die na run-in perioden van drie dagen tweemaal een periode van 36 uur doorbrachten in de respiratiekamer. Hun voeding bevatte 15 energieprocent eiwit (voornamelijk zuiveleiwit), 30 energieprocent vet, en 55 energieprocent koolhydraat. De energie-inhoud van de voeding was voor beide perioden in de respiratiekamer gelijk, maar gedurende een van beide perioden kregen de deelnemers hun voedselconsumptie verdeeld over drie maaltijden, en tijdens de andere periode over veertien maaltijden. 'We hadden verwacht dat de lage maaltijdfrequentie zou resulteren in grotere schommelingen in de glucose- en insulineniveaus,' aldus Munsters. 'Dat was inderdaad wat we zagen gebeuren. Maar we hadden ook verwacht dat de hogere maaltijdfrequentie zou resulteren in een gemiddeld hoger glucose- en insulinegehalte waardoor de vetverbranding zou worden geremd. Die verwachting kwam niet uit. We zagen geen verschillen in de effecten van de beide maaltijdfrequenties op de vet- en koolhydraatverbranding. We zagen bij de lage maaltijdfrequentie wel een verhoogde eiwitverbranding en een verhoogde ruststofwisseling. Bij de lage maaltijdfrequentie waren de gevoelens van verzadiging sterker en de honger minder dan bij de hoge maaltijdfrequentie. Deze waarnemingen kunnen relevant zijn voor lange-termijn regulering van het lichaamsgewicht.'

Maaltijdfrequentie bij personen met Impaired Glucose Tolerance (IGT)

Munsters heeft dezelfde onderzoeksopzet gebruikt bij een studie met elf mannen met een verstoorde glucosetolerantie. In deze studie resulteerde de lage maaltijdfrequentie in een lagere productie van glucose en hogere niveaus van vrije vetzuren, maar er was geen effect van de maaltijdfrequentie op de insulinespiegels. De koolhydraatverbranding en het respiratoir quotiënt waren lager bij de lage maaltijdfrequentie. Munsters concludeert dat bij deze insulineresistente mannen de vetverbranding sterk wordt onderdrukt bij een verlengde postprandiale status door de hoge maaltijdfrequentie. Munsters en haar collega's hebben in dezelfde studie ook de effecten van de interventie bepaald op de expressie van genen in perifere bloedcellen (PBMCs) en in spiercellen. Ze zagen dat de hoge maaltijdfrequentie na 24 uur tot verhoogde activiteit leidde van de genen die betrokken zijn bij de immuunrespons en ontsteking in PBMCs en spierweefsel. De hoge maaltijdfrequentie leidde ook tot verhoogde expressie van

de genen die betrokken zijn bij de oxidatieve fosforylering. Deze waarnemingen zijn in lijn met een verminderde metabole flexibiliteit, die kan leiden tot insulineresistentie en verhoogde vetopslag. Daarmee in overeenstemming is de waarneming dat de hoge maaltijdfrequentie eveneens resulteerde in verhoogde expressie van de genen die betrokken zijn bij de synthese van triglyceriden en vetzuren.

Toegevoegde waarde door bestuderen van genexpressie profielen

Deze belangrijke waarneming bracht Munsters ook tot de eerste stelling bij het proefschrift: Whole genome expression profiling is a useful tool to get a broader mechanistic view into the effects of nutritional interventions. 'Expressieprofielering geeft extra informatie bovenop de bepalingen van metabole effecten zoals het substraatgebruik', licht Munsters toe. 'Door te onderzoeken welke genen worden uit- en aangeschakeld bij een bepaalde interventie kunnen we een idee krijgen wat de onderliggende mechanismen zijn die de waargenomen metabole effecten veroorzaken. Overigens hebben we alleen genexpressie bepaald in PBMCs en spiercellen. Het zou ook interessant zijn om te weten welke genen door de interventies worden aan- en uitgeschakeld in andere weefsels, zoals bv. in vetweefsel en darmcellen. Dat zou een mooi vervolgonderzoek zijn.'

De algemene conclusie uit het promotie-onderzoek luidt dat obesitas en daarmee samenhangende metabole stoornissen inderdaad voorkomen en behandeld kunnen worden met voedingsmaatregelen die gericht zijn op het verlagen van de postprandiale insulinerespons, en op het verhogen van de vetverbranding. Munsters: 'Maar voor we algemene aanbevelingen kunnen doen moeten de werkingsmechanismen eerst worden onderzocht in andere populaties met metabole stoornissen, zoals type 2 diabetes mellitus. Ik zou ook graag meer langetermijn effecten van de voedingsmaatregelen willen zien.'

• JAN BLOM

Literatuur

1. Munsters MJM, Saris WHM. Body weight regulation and obesity: dietary strategies to improve the metabolic profile. *Annu Rev Food Sci Technol* 2014;5:1.1-1.13
2. Layman DK, Boileau RA, Erickson DJ et al. A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. *J Nutr* 2003;133:411-417
3. Skov AR, Toubro S, Ronn B et al. A randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:528-536
4. Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med* 2010;363:2102-2113
5. Zemel MB. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J Nutr* 2003;133:2525-2565
6. Munsters MJM, Geraedts MCP, Saris WHM. Effects of different protein and glycemic index diets on metabolic profiles and substrate partitioning in lean healthy males. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013;38:1-8
7. Munsters MJM, Saris WHM. Effects of meal frequency on metabolic profiles and substrate partitioning in lean healthy males. *PLoS ONE* 2012;7(6):e38632

