

Protein supplementation as a dietary strategy to improve glycemic control in type 2 diabetes

Citation for published version (APA):

Manders, R. J. F. (2008). *Protein supplementation as a dietary strategy to improve glycemic control in type 2 diabetes*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20081114rm>

Document status and date:

Published: 01/01/2008

DOI:

[10.26481/dis.20081114rm](https://doi.org/10.26481/dis.20081114rm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Type 2 diabetes is a chronic metabolic disease which currently affects approximately 6% of the world population. Type 2 diabetes is primarily characterized by hyperglycemia which is the result of insulin deficiency or reduced insulin sensitivity. Besides the conventional pharmacological treatment of this disease, lifestyle interventions have shown to be successful in improving glycemic control in this population. Protein and amino acid co-ingestion has been proposed as an effective nutritional strategy to stimulate postprandial insulin secretion, improve glucose disposal and, as such, to improve glycemic control in type 2 diabetes patients. This thesis evaluates the efficacy of such nutritional interventions to improve glucose homeostasis in type 2 diabetes patients.

In chapter 2 we confirm that the insulin response to carbohydrate ingestion is severely impaired in longstanding type 2 diabetes patients. However, the postprandial insulin response following carbohydrate ingestion can be substantially improved by co-ingesting a protein and amino acid mixture. The increase in insulin secretion was shown to improve glucose disposal and attenuate the postprandial rise in blood glucose concentrations in type 2 diabetes patients.

Amino acids are able to stimulate insulin secretion through multiple mechanisms. Most amino acids can be used as a substrate source by the β -cell for ATP production. The greater ATP production increases the ATP/ADP ratio, resulting in the closure of ATP-sensitive K^+ channels, and leading to membrane depolarization. The branched chain amino acid leucine is of particular interest as it has both insulinotropic and metabolic properties. In chapter 3, we tested the insulinotropic potential of protein and/or additional leucine co-ingestion in a more practical setting. We assessed the impact of protein hydrolysate and protein hydrolysate plus leucine co-ingestion with a single meal-like amount of carbohydrate in both type 2 diabetes patients and healthy controls. Co-ingestion of a protein hydrolysate increased the postprandial insulin response significantly. Addition of free leucine resulted in an even greater insulin response in longstanding type 2 diabetes patients. Co-ingestion of protein hydrolysate or protein hydrolysate plus leucine improved the postprandial glucose responses to the same extent.

Postprandial hyperglycemia is the major determinant of 24 h glycemia and represents a direct and independent risk factor for the development of cardiovascular disease in diabetes. As protein hydrolysate co-ingestion can modulate postprandial insulin secretion and augment glucose disposal, we speculated that protein hydrolysate and/or leucine co-ingestion would represent an effective nutritional strategy to improve postprandial glycemic excursions. To determine its impact in a real life setting we applied continuous glucose monitoring in chapters 4, 5 & 6 to investigate glycemic excursions and the possible benefits of protein hydrolysate and leucine co-ingestion on glucose homeostasis under standardized dietary but otherwise free living conditions. In

chapter 4, we assessed 24 h glycemia in healthy subjects and type 2 diabetes patients under standard medical care. Under normal free living conditions, and when consuming a healthy and balanced diet, hyperglycemia was evident less than 40 min during the day in healthy, normoglycemic controls. In contrast, type 2 diabetes patients who continued their normal medication were in a state of hyperglycemia for more than 13 h per day. These results clearly show that the current pharmacological approach is insufficient in the treatment of type 2 diabetes and that postprandial hyperglycemia is a severely underestimated problem in type 2 diabetes. In chapter 5 we determined the impact of protein hydrolysate and leucine co-ingestion on the prevalence of hyperglycemia under such standardized, but otherwise free living conditions. Co-ingestion of protein and additional leucine was shown to substantially reduce the prevalence of hyperglycemic blood glucose excursions by 25%. In chapter 6, we performed the same study without the additional co-ingestion of free leucine. This was of practical relevance as amino acid fortification is currently under debate, and as such, does not yet represent a feasible interventional strategy to improve glycemic control in type 2 diabetes patients. However, in this study we did not detect a measurable reduction in the prevalence of hyperglycemia when co-ingesting a protein hydrolysate with each main meal.

The age-related loss of skeletal muscle mass is a major contributing factor associated with the development and progression of whole-body insulin resistance and type 2 diabetes. Therefore, it is evident that prevention of the age related loss of muscle mass forms an important therapeutic target in type 2 diabetes. As protein ingestion is an important anabolic stimulus contributing to muscle mass maintenance, we aimed to compare the protein anabolic response to protein hydrolysate ingestion between elderly type 2 diabetes patients and healthy control subjects in chapter 7. Protein hydrolysate co-ingestion with carbohydrate was shown to stimulate whole-body protein balance and muscle protein synthesis rates to a similar extent in the diabetes patients and normoglycemic controls.

The research presented in this thesis shows that protein hydrolysate and/or amino acid co-ingestion represent an effective nutritional strategy that can be used to stimulate postprandial insulin secretion and improve glycemic control in type 2 diabetes patients.

Samenvatting

Type 2 diabetes is een chronisch metabole ziekte waaraan momenteel ~6% van de wereldbevolking lijdt. Type 2 diabetes wordt hoofdzakelijk gekenmerkt door een verhoogde bloedglucose concentratie (hyperglycemie) dat het gevolg is van insuline deficiëntie en een verminderde gevoeligheid voor insuline. Naast de conventionele farmacologische behandeling van diabetes zijn aanpassingen in het voedingspatroon en het verhogen van de mate van dagelijkse fysieke activiteit (zogenaamde 'lifestyle' interventies) succesvol gebleken in het verbeteren van de bloedglucose homeostase bij type 2 diabetes patiënten. Er zijn suggesties dat de gecombineerde inname van eiwit (hydrolysat) en/of aminozuren met de maaltijd een efficiënte voedingsinterventie zou kunnen vormen om de postprandiale insuline productie te stimuleren en de bloedglucose klaring te vergroten. Een verhoogde bloedglucose klaring zou kunnen leiden tot een verbetering van de glucose homeostase van type 2 diabetes patiënten. Dit proefschrift evalueert de mogelijkheden van een dergelijke voedingsinterventie bij type 2 diabetes patiënten.

In hoofdstuk 2 bevestigen wij dat de glucose gestimuleerde insuline secretie ernstig verstoord is in type 2 diabetes patiënten die al langere tijd gediagnostiseerd zijn. De gecombineerde inname van een eiwit/aminozuur mengsel kan de glucose gestimuleerde insuline secretie echter aanzienlijk verbeteren in deze groep patiënten. De verhoogde insuline productie versnelt de glucose klaring met als gevolg een minder sterke stijging van de bloedglucose concentratie na koolhydraat consumptie. Er zijn verschillende mechanismen verantwoordelijk voor de aminozuur geïnduceerde insuline productie. De meeste aminozuren kunnen fungeren als substraatbron voor de productie van ATP in de β -cel. Door de toename in ATP productie vindt er een stijging plaats van de ATP:ADP ratio waardoor K^+ kanalen zich sluiten. Dit leidt tot membraan-depolarisatie wat resulteert in insuline excretie. Het vertakte keten aminozuur leucine heeft bijzondere insulintrope en metabole eigenschappen en geniet om deze reden extra aandacht. In hoofdstuk 3 werd de insulintrope respons op de consumptie van eiwit met én zonder extra leucine getest in een meer praktische situatie. Hierbij werd de insuline respons op de gecombineerde inname van een eiwithydrolysaat of een eiwithydrolysaat/leucine mengsel getest in combinatie met een hoeveelheid koolhydraten zoals die ook in een normale maaltijd voorkomt. De gecombineerde inname van een eiwithydrolysaat verhoogde de postprandiale insuline secretie aanzienlijk. De toevoeging van vrij leucine leidde echter tot een nog sterkere stijging in insuline secretie in type 2 diabetes patiënten. De verhoogde postprandiale insuline secretie ging gepaard met een significante verlaging van de bloedglucose respons.

Postprandiale hyperglycemie is de belangrijkste determinant van 24-uurs glycemie en vormt een directe en onafhankelijke risicofactor voor de ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen bij type 2 diabetes patiënten. Aangezien de gecombineerde inname van een eiwithydrolysaat en

koolhydraten de postprandiale insuline productie verder stimuleert en de glucoseklaring verhoogd, speculeerden wij dat de gecombineerde inname van een eiwithydrolysaat plus vrij leucine bij iedere maaltijd een effectieve voedingsinterventie zou kunnen vormen om de postprandiale bloedglucose homeostase te verbeteren. Om deze hypothese in een praktische situatie te toetsen hebben wij in de hoofdstukken 4, 5 & 6 gebruik gemaakt van continue glucose meters. In hoofdstuk 4, werden deze meters gebruikt om bloedglucose concentraties gedurende 24 uur te bepalen in gezonde deelnemers en type 2 diabetes patiënten die orale bloedglucose verlagende medicatie gebruiken. Onder normale levensomstandigheden en met een gezonde, evenwichtige voeding was er bij de gezonde normoglycemische personen slechts sprake van hyperglycemie gedurende 40 min per dag. De type 2 diabetes patiënten daarentegen verkeerden meer dan 13 uur in een staat van hyperglycemie ondanks de continuering van hun medicatiegebruik. Deze resultaten laten duidelijk zien dat de huidige farmacotherapeutische benadering in de behandeling van type 2 diabetes ontoereikend is. Het is dus duidelijk dat postprandiale hyperglycemie een ernstig onderschat probleem vormt bij type 2 diabetes patiënten. In hoofdstuk 5 werd de invloed onderzocht van eiwithydrolysaat en leucine supplementatie op de prevalentie van hyperglycemie onder normale levensomstandigheden. De supplementatie van eiwit plus leucine direct na iedere maaltijd reduceerde de prevalentie van hyperglycemische bloedglucose excursies met ruim 25%. Aangezien de toevoeging van vrije aminozuren aan voedingsmiddelen momenteel niet is toegestaan werd in hoofdstuk 6 hetzelfde experiment herhaald maar dan zonder de toevoeging van extra leucine. Echter, in deze studie kon geen meetbare reductie van de prevalentie van hyperglycemie aangetoond worden. Veroudering is geassocieerd met een verlies van skeletspiermassa en dit verlies is een belangrijke factor die bijdraagt aan de ontwikkeling van insuline resistentie en type 2 diabetes. Om deze reden zou de preventie van leeftijdsgerelateerd spiermassaverlies een belangrijk therapeutisch doel moeten vormen bij de preventie en behandeling van type 2 diabetes. Het doel van hoofdstuk 7 was daarom om te onderzoeken of de eiwitsynthese na eiwitinname even sterk gestimuleerd kan worden in type 2 diabetes patiënten als in gezonde normoglycemische controle personen. De gecombineerde inname van koolhydraten met een eiwithydrolysaat resulteerde in een aanzienlijke stijging van de spiereiwitsynthese, maar bleek niet verschillend tussen type 2 diabetes patiënten en gezonde controles. Op basis van de resultaten beschreven in dit proefschrift kan geconcludeerd worden dat de gecombineerde inname van een insulintroop eiwithydrolysaat/aminozuur mengsel een effectieve voedingsinterventie vormt om de postprandiale insuline secretie te bevorderen en daarmee de bloedglucose homeostase te verbeteren in type 2 diabetes patiënten.