

Interaction of dietary protein with energy balance

Citation for published version (APA):

Martens, E. A. P. (2014). *Interaction of dietary protein with energy balance*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2014

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



Chronic positive energy balance is the mechanism underlying the development of obesity and its associated health problems, such as type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Since the prevalence of obesity has reached epidemic proportions, high-protein diets have come into focus as being beneficial strategies for body weight loss and weight maintenance thereafter. Yet, the emphasis of this thesis is to assess whether dietary protein plays a role in prevention of overweight and obesity, and to reveal the relevant metabolic targets. Therefore, this thesis presents a series of studies on the interaction of dietary protein with energy balance.

At first, evidence is provided that high-protein diets can be used as a clinical approach for body weight loss and weight maintenance in a negative energy balance. Energy-restricted high-protein diets have the potential to sustain satiety at the level of the original diet, and to sustain energy expenditure due to sparing of fat-free mass. Maintaining the actual protein intake (in g/kg body weight/d) at the level of a habitual diet, while restricting the intake of carbohydrate and fat, was sufficient to induce body weight loss.

In the context of the protein leverage hypothesis, it was studied whether protein intake was, in neutral energy balance, regulated more strongly than energy intake. Energy intake during the ad libitum consumption of diets differing in relative protein content was measured over 12 days. Although complete protein leveraging was absent, the relatively high-protein diets elicited a strong reduction in energy intake compared with diets containing a low or normal relative protein content. No shift towards a higher energy intake from the low-protein diet compared with the normal-protein diet was observed. Subsequently, it was determined whether protein intake on low-protein diets was adjusted to maintain nitrogen balance and sufficient indispensable amino acid (IAA) intake. Compensatory intake of protein for obligatory loss of nitrogen is essential for normal growth and development in organisms. The observation that nitrogen balance was maintained with a low-protein diet over 12 days suggests that humans have the capacity to respond and adapt to differences in protein intake in the short-term. Adaptations in protein and amino acid metabolism to changes in protein intake largely occur via changes in whole-body protein turnover and amino acid oxidation. Changes in amino acid oxidation were reflected as decreased and increased nitrogen excretion in response to the low- and high-protein diets respectively. A transient retention or loss of body nitrogen because of a labile pool of body nitrogen likely contributes to adaptations in amino acid metabolism in response to changes in protein intake. The measured protein intake with the low-protein diet did not reach the amount necessary to meet the calculated minimal IAA requirements, showing that the insufficient amount of IAA did not trigger a compensatory intake over 12 days. This has set the discussion about the limits of adaptation to a protein challenge acutely and over the longer-term.

The mechanism behind the effects of protein on energy intake may be protein-induced satiety or satiation, and possibly specific effects of protein on appetite. A specific appetite for protein was not observed with the 12-day low-protein diet. The reduction in energy intake with the high-protein diets compared with the normal-protein diets was predominantly the result of a lower energy intake from meals. Hereby, a satiation effect rather than a satiety effect was shown. The within-subject relations between postprandial changes in hunger and fullness ratings, and the postprandial changes in amino acid, glucagon-like peptide (GLP)-1, ghrelin, glucose and insulin concentrations were assessed following the consumption of single high- and normal-protein meal challenges. First of all, increases in postprandial amino acid concentrations were related to protein-induced fullness. Fullness ratings were especially related to concentrations of the amino acids arginine, asparagine, isoleucine, leucine, lysine, and phenylalanine. Furthermore, the postprandial hunger and fullness responses to the consumption of high- and normal-protein meals were related to the postprandial kinetics of GLP-1, ghrelin, and insulin. Postprandial GLP-1, ghrelin, and insulin concentrations changed dose-dependently in response to the amount of protein in the diet. Taken together, protein-induced satiety is a combined expression with direct and indirect effects of amino acids on different systems.

The investigation of the other side of the energy balance equation, namely energy expenditure, assessed the transient and sustained effects of high- and low-protein diets over 12 weeks. Furthermore, elaboration on body composition, including ectopic fat deposition, and protein turnover aimed to assess the translation of high-protein diets as a treatment strategy into a preventive measure. In neutral energy balance, protein-induced fullness was only manifested in the short-term, whereas a diverging effect on energy expenditure was observed over 12 weeks. Habituation to the satiating properties of protein enabled the consumption of a high-protein diet in energy balance, if required to maintain body weight. An increase in protein oxidation in response to the high protein-low carbohydrate diets likely explains the small increase in diet-induced thermogenesis, which is beneficial to sustain energy expenditure in the longer-term. The development of adaptive thermogenesis via a decrease in sleeping metabolic rate on the high carbohydrate-low protein diet may have facilitated the development of a positive energy balance, which was present at week 12.

Although the changes in protein intake with the high protein-low carbohydrate and high carbohydrate-low protein diets did not result in considerable changes in fat-free mass, this does not mean that metabolic function was unaffected. Intrahepatic triglyceride content tended to be lower after the consumption of the high protein-low carbohydrate vs. the high carbohydrate-low protein diet for 12 weeks, at a constant body weight. These results point towards an increased susceptibility for high-carbohydrate, low-protein intake to metabolic disturbances.

Moreover, protein turnover in the basal fasted state was higher with increases in protein synthesis, - breakdown, and - oxidation after prolonged high protein intake compared with low protein intake. Surprisingly, the net protein balance was less negative after the high carbohydrate-low protein diet compared with the high protein-low carbohydrate diet. Thus, a beneficial reduction of protein breakdown only seems to be susceptible to acute ingestion of protein.

In conclusion, the interaction of dietary protein with energy balance contributes to understand the potential of high-protein diets to prevent obesity by acting on energy intake and energy expenditure. On the other hand, it highlights the susceptibility of low-protein diet consumers for the development of metabolic disturbances related to effects on energy expenditure and ectopic fat deposition.



Samenvatting



Obesitas ontstaat door een langdurige positieve energiebalans, en gaat vaak gepaard met gezondheidsproblemen zoals type 2 diabetes en hart- en vaatziekten. Door de sterke toename in de prevalentie van obesitas zijn hoog-eiwitdiëten populair geworden als manier om gewichtsverlies en –behoud te bevorderen. In deze thesis ligt de nadruk op het onderzoek of eiwitten in de voeding een rol spelen bij het voorkómen van overgewicht en obesitas, en welke metabole processen daarbij mogelijk een rol spelen. De thesis beschrijft een reeks van onderzoeken naar de interactie tussen eiwitten in de voeding en de energiebalans.

Allereerst werd bevestigd dat hoog-eiwitdiëten toegepast kunnen worden als manier om gewichtsverlies en –behoud te bevorderen gedurende een negatieve energiebalans. Energiebeperkte hoog-eiwit diëten handhaven het verzadigingsgevoel, de vetvrije massa, en daarmee het energiegebruik op het oorspronkelijke niveau. Met het handhaven van de eiwitinname (in g/kg lichaamsgewicht/d) op het oorspronkelijke niveau, en een vermindering van de inname van koolhydraten en vetten kan gewichtsverlies bewerkstelligd worden.

In de situatie van een neutrale energiebalans werd onderzocht of de eiwitinname sterker gereguleerd wordt dan de energie-inname. Dit mechanisme is beschreven als de ‘protein leverage’ hypothese. Gedurende perioden van 12 dagen werd de energie-inname gemeten tijdens de *ad libitum* consumptie van diëten die verschilden in de relatieve hoeveelheid eiwit. Hoewel geen volledige hefboomwerking van eiwitinname ten aanzien van energie-inname optrad, verminderde de energie-inname sterk tijdens de hoog-eiwitdiëten versus de normaal- en laag-eiwitdiëten. Een hefboomwerking van een lagere eiwitinname naar een hogere energie-inname werd niet waargenomen. Dit verschijnsel was onafhankelijk van het soort eiwit: wei, soja of rundvleeseiwit. Vervolgens werd bepaald of de eiwitinname tijdens laag-eiwitdiëten aangepast werd om de stikstofbalans te handhaven en voldoende essentiële aminozuren te consumeren. De waarneming dat de stikstofbalans gedurende de 12-daagse interventie behouden bleef suggereert dat het menselijk lichaam zich gedurende een kortere periode kan aanpassen aan een veranderde eiwitinname. Bovendien was de eiwitinname met het laag-eiwitdieet niet voldoende om aan de aanbevolen hoeveelheid essentiële aminozuren te voldoen. Hiermee werd aangetoond dat een te lage inname van essentiële aminozuren niet leidt tot een verhoogde voedselinname gedurende 12 dagen om toch aan de aanbevolen hoeveelheid aminozuren te kunnen voldoen. Deze waarnemingen zijn interessant voor vervolgonderzoek naar de grenzen aan aanpassing aan acute en langdurige veranderingen in eiwitinname.

Mogelijke mechanismen waarop eiwitten de energie-inname beïnvloeden zijn eiwit-geïnduceerde verzadiging of een verminderde eetlust. Een specifieke eetlust voor eiwit is niet waargenomen met het 12-daagse laag-eiwitdieet. De verminderde energie-inname met de maaltijden van de hoog-eiwitdiëten vergeleken met de normaal-eiwitdiëten is voornamelijk te wijten aan een acuut verzadigingseffect

tijdens het consumeren van de maaltijden. Van een langdurig verhoogd verzadigingsgevoel tussen de maaltijden door was geen sprake.

Een ander onderzoek betrof de relaties tussen postprandiale veranderingen in gevoelens van honger en verzadiging, en de postprandiale veranderingen in aminozuur-, glucagon-like peptide (GLP)-1-, ghreline- en insulineconcentraties. Deze werden direct na het consumeren van maaltijden die een hoog of een normaal eiwitgehalte bevatten bepaald voor alle proefpersonen afzonderlijk. Allereerst, de toename in postprandiale aminozuurconcentraties was gerelateerd aan een toename in de eiwit-geïnduceerde verzadiging. Deze toename in verzadiging was voornamelijk gerelateerd aan verhogingen van de concentraties van de aminozuren arginine, asparagine, isoleucine, leucine, lysine en fenylalanine. Bovendien waren de afname van de honger en de toename van de verzadiging gerelateerd aan veranderingen in de concentraties van GLP-1, ghreline en insuline in het plasma. Postprandiale GLP-1-, ghreline- en insulineconcentraties vertoonden een dosis-respons relatie met de hoeveelheid eiwitten in de voeding. Samengevat, eiwit-geïnduceerde verzadiging is het resultaat van directe en indirecte effecten van aminozuren op verschillende mechanismen.

Met het onderzoeken van de andere kant van de energiebalans, namelijk het energiegebruik, werden de tijdelijke en langdurige effecten van hoog- en laag-eiwitdiëten bepaald over een periode van 12 weken. Aan de hand van metingen van de lichaamssamenstelling, waaronder ectopische vetopslag, en eiwitturnover werd onderzocht of hoog-eiwitdiëten naast het bevorderen van gewichtsverlies ook een toegepast kunnen worden om een positieve energiebalans tegen te gaan. Eiwit-geïnduceerde verzadiging werd echter alleen waargenomen op de korte termijn, terwijl een divergerend, langetermijneffect van eiwit op het energiegebruik waargenomen werd. Gewenning aan de verzadigende werking van eiwit maakte het mogelijk om een hoog-eiwitdieet in energiebalans te consumeren, wanneer het lichaamsgewicht behouden diende te blijven. Wel werd, in tegenstelling tot bij het hoog koolhydraatlaag-eiwitdieet, behoud van het oorspronkelijke energiegebruik waargenomen. Dit werd verklaard door een toename in de dieet-geïnduceerde thermogenese, gebaseerd op een toename in de eiwitoxidatie. Het consumeren van een hoog koolhydraat-laag eiwitdieet resulteerde in het ontstaan van adaptieve thermogenese via een afname in het metabolisme zoals gemeten wordt tijdens het slapen. Dit mechanisme kan bijgedragen hebben aan het ontstaan van de positieve energiebalans na het consumeren van een hoog koolhydraat-laag eiwitdieet gedurende 12 weken.

Het uitblijven van grote veranderingen in de vetvrije massa met het consumeren van de hoog eiwitlaag koolhydraat en hoog koolhydraatlaag eiwitdiëten betekent niet dat de metabole processen onveranderd zijn gebleven. Een trend voor een lager levervetgehalte na het consumeren van een hoog eiwit-laag koolhydraatdieet vergeleken met een hoog koolhydraat-laag eiwitdieet werd waargenomen na 12 weken, bij een constant lichaamsgewicht. Deze bevinding

suggereert dat het consumeren van een hoog koolhydraatlaag eiwitdieet de gevoeligheid voor het ontwikkelen van metabole verstoringen vergroot.

Na de langdurige hoge eiwitinname was de eiwitturnover in de basale, gevaste toestand verhoogd door een vergroting van de eiwitsynthese, -afbraak, en -oxidatie. Echter, de netto eiwitbalans was minder negatief na het consumeren van een hoog koolhydraat-laag eiwitdieet vergeleken met een hoog koolhydraat-laag eiwitdieet. Dit suggereert dat de verminderde eiwitafbraak alleen waarneembaar is als acute reactie op eiwitinname. De netto positieve 24-uurs eiwitbalans wordt dus volledig verklaard worden door eiwitsynthese in de gevoede situatie.

Concluderend, onderzoek naar de interactie tussen eiwitten in de voeding en de energiebalans biedt inzicht in de manier waarop hoog-eiwitdiëten, via het beïnvloeden van de energie-inname en het energiegebruik, preventief zijn voor het ontstaan van obesitas. Zij die laag-eiwitdiëten consumeren blijken gevoelig te zijn voor de ontwikkeling van metabole verstoringen die gerelateerd zijn aan ongunstige effecten op het energiegebruik en de ectopische vetopslag.

