

*Onze genen spelen een cruciale rol bij de energieproductie en bij het wisselen tussen vet- en suikerverbranding. Deze genen sturen eiwitten aan die functioneren als schakelaars tussen voedingsinname en -verbruik. Kennis over de vier bekendste metabole schakelaars geeft belangrijke inzichten in hoe voeding invloed kan hebben op training, prestatie en gezondheid.*

## **Metabole schakelaars** Kruispunten tussen voeding en training

### **Remco Verkaik**

Je genen regelen de aanmaak van bepaalde eiwitten die sturend en coördinerend optreden in de stofwisseling. In dit artikel worden die eiwitten metabole schakelaars genoemd. Wetenschappers hebben ontdekt dat er tussen verschillende diersoorten grote overeenkomsten bestaan in het erfelijk materiaal. De fruitvlieg, de pad, de muis en de mens hebben allen genen die bij vrijwel alle organismen voorkomen. Die genen zijn vele miljoenen jaren geleden bij het ontstaan van het leven al aangelegd en daarna doorgegeven naar organismen die zich verder ontwikkelden.

De verklaring voor de vergelijkbaarheid van het genenpakket tussen fruitvlieg, mens en alles wat daartussen zit ligt waarschijnlijk in het feit, dat functies die in de natuur belangrijk zijn voor elk organisme in essentie hetzelfde worden aangepakt. Denk aan: voedsel opnemen, energieproductie, overleven in tijden van voedselschaarste, voortplanting, bescherming tegen andere organismen en nog veel meer.

Er wordt tegenwoordig erg veel onderzoek gedaan op lagere diersoort-

ten om te bestuderen hoe dezelfde evolutionair ontstane mechanismen (zouden kunnen) werken bij de mens. Zo staan wormpjes en muizen model voor hoe het bij de mens – naar alle waarschijnlijkheid – ook werkt. Want als je muizen elke dag *fastfood* laat eten en te weinig laat bewegen, dan krijgen ze net als de mens problemen met hun lichaamsgewicht en gezondheid. En die problemen zijn terug te leiden tot dezelfde metabole kruispunten in de stofwisseling als bij de mens.

### **Onderzoek**

Het onderzoek naar de metabole kruispunten in de (spier)cel en de bijbehorende schakelaars levert inzichten op in de manier waarop voeding en lichaamsbeweging geïntegreerd worden in ons metabolisme.<sup>1</sup> Deze kennis kan in de praktijk gebruikt worden door trainers en lifestyle-coaches om de effecten van voeding en supplementen te verklaren, of om nieuwe trainings- en voedingscombinaties te maken voor grotere en snellere resultaten. In de rest van dit artikel bespreken we de vier bekendste metabole schakelaars die voeding en training integreren.

## SIRT: calorieënsensor

De *sirtuins* zijn een familie van eiwitten die een belangrijke rol vervullen bij het in balans houden of brengen van het aanbod aan voedsel (calorieën) en de beschikbaarheid van cellulaire brandstof (glucose en vetzuren) ten opzichte van de energiebehoefte.<sup>2,3</sup> Zij doen dit door het beïnvloeden van vele honderden biochemische processen die bij voedselverwerking en energiestofwisseling belangrijk zijn. Je zou het kunnen vergelijken met het overschakelen naar de 'ECO- of zuinig rijden' stand van een moderne auto. In lagere diersoorten bieden de *sirtuins* een directe verklaring voor het levensverlengende effect van calorierestrictie. Deze lagere organismen kunnen in bepaalde gevallen tot wel twee keer zo lang leven onder condities van calorierestrictie ten opzichte van voedselovervloed en doen dat in betere gezondheid<sup>3,4</sup>; iets wat de meesten van ons ook graag zouden willen. Bij de mens spelen de *sirtuins* daarnaast een rol bij westerse ziektebeelden zoals diabetes, metabool syndroom, obesitas, cardiovasculaire ziekten en Parkinson, doordat zij de stressbestendigheid van het lichaam tegen gifstoffen en ongezonde voeding verhogen.<sup>4</sup>

De fysiologische prikkels voor de *sirtuins* zijn calorierestrictie en bepaalde trainingsvormen.<sup>2,5</sup> Er wordt gesuggereerd dat de *sirtuins* voor een belangrijk deel verantwoordelijk zijn voor de gezondheidseffecten van calorierestrictie, van duurtraining en vooral van de combinatie van deze twee.<sup>5</sup> De beperking van de beschikbaarheid van calorieën is in alle gevallen de stimulans. *Sirtuins* sturen metabole processen die van belang zijn voor de overleving van de cel en het organisme via het verlagen van groeiprocessen, verhogen van de metabole efficiëntie, verhogen van de oxidatieve vetverbranding en de aanmaak van mitochondria en het stressbestendiger maken van de cel tegen

schadelijke invloeden van toxines en vrije radicalen.

*Sirtuins* spelen waarschijnlijk ook een rol in de epigenetische programmering van het genoom (een bewerking die genen gevoeliger of minder gevoelig maakt voor activatie).<sup>6,7</sup> Daarmee kunnen ze ook een basis vormen voor het fenomeen 'spiergeheugen'. Met andere woorden, je hebt deze eiwitten waarschijnlijk nodig voor een goed trainingseffect op lange termijn. Omdat *sirtuins* als het ware caloriesensoren zijn, de metabole efficiëntie beïnvloeden en epigenetische effecten hebben, is een invloed van de calorie-inname op trainingseffecten en adaptatie aanmerkelijk. Dit is echter nog maar nauwelijks onderzocht.

Naast calorierestrictie als voedingsgerelateerde prikkel zijn bepaalde polyphenolen uit voeding en supplementen ook in staat *sirtuins* te activeren.<sup>1,2</sup> De bekendste zijn polyphenolen uit rode wijn (resveratrol), kurkuma (curcumine), groene thee (epigallocatechin gallaat) en appels (quercetine). In een studie bij obese mannen werd de activiteit van resveratrol op SIRT aangetoond met gunstige effecten op parameters van het metabool syndroom. Als caloriesensor heeft SIRT ook een interactie met andere metabole schakelaars waaronder PGC-1 $\alpha$ , die de aerobe mitochondriale verbranding stimuleert. Deze schakelaar wordt verderop beschreven.<sup>8</sup>

### Vertaling naar de praktijk

Naar de praktijk vertaald zou het bovenstaande kunnen betekenen dat een sporter een groter en langer aanhoudend effect van zijn duurtraining zal hebben als hij deze combineert met relatieve calorierestrictie. Aan de andere kant zal een sporter met een te geringe calorie-inname minder adaptatie hebben op de synthese van spiereiwit, omdat SIRT groeiprocessen remt (zie verderop de metabole schakelaars AMPK en mTOR). Is er bij

een individuele sporter sprake van een polymorfisme (variatie in het DNA) waarbij de SIRT-functie juist beter of slechter is, dan kunnen de verwachte effecten van een training en/of calorierestrictie uitblijven of juist sterker zijn. Deze mechanismen zouden kunnen verklaren waarom er sporters zijn (bijv. wielrenster Leontien van Moorsel en hordeloper Colin Jackson) die met (veel) lagere calorie-innamen dan wat de sportdiëtetiek voorschrijft hun beste prestaties neerzetten.

Polymorfismen binnen de *sirtuins* zijn ook geassocieerd met levensverwachting, obesitas, diabetes, hoge bloeddruk en neurologische ziekten.

## PGC-1 $\alpha$ : mitochondriale aanmaakschakelaar

PGC-1 $\alpha$  (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) is een eiwit dat gestimuleerd wordt door het enzym AMPK (zie verderop en figuur 1). PGC-1 $\alpha$  wordt verantwoordelijk gehouden voor het reguleren van de energieproductie.<sup>9</sup> Je zou PGC-1 $\alpha$  kunnen vergelijken met een automotorfabrikant die op basis van het benodigde vermogen bepaalt hoeveel cilinders er in de motor moeten zitten. Het is de biochemische schakel tussen training en de aanmaak en functie van mitochondria.<sup>1,10</sup> En je mitochondria zijn belangrijk voor onder andere de VO<sub>2</sub>max, het risico op obesitas en de insulinegevoeligheid.<sup>11,12</sup> Het laatste is zeer relevant voor het risico op diabetes.

Ook is PGC-1 $\alpha$  verantwoordelijk voor de aanmaak van de antioxidant enzymen glutathionperoxidase, SOD en catalase.<sup>13</sup> Deze enzymen beschermen de cel tegen overmatige vrije radicalen en dragen bij aan het voorkomen van celschade door te zware lichamelijke inspanning, gifstoffen, overmatige calorie-inname en andere slechte levensgewoonten.

De belangrijkste fysiologische activator van PGC-1 $\alpha$  is AMPK.<sup>1</sup> Als het

ATP-niveau in de spiercel daalt door bijvoorbeeld vasten, langdurig sporten of een andere vorm van spierglyco-geenuitputting, dan neemt de activiteit van AMPK toe en daarmee ook de activatie van PGC-1 $\alpha$ . Via de voeding kan dit eiwit direct worden beïnvloed door inname van antioxidanten, doordat PGC-1 $\alpha$  gevoelig is voor de vrije radicalen die tijdens inspanning ontstaan. In een studie waarin een combinatie van vitamine C en E werd gegeven aan mensen die een trainingsprogramma volgden bleek dat er ten opzichte van de placebogroep, nauwelijks activatie van PGC-1 $\alpha$  was. Er werd wel een antidiabetes effect gezien bij de placebogroep en helemaal niet bij de vitamine C en E groep! Kortom, het suppleren van hogere doseringen vitamine C bij diabetici die sporten lijkt contra-productief voor het verloop van hun ziektebeeld.<sup>14</sup>

Een indirecte beïnvloeding door voeding verloopt via SIRT. Deze bewerkt PGC-1 $\alpha$  door de-acetylering, waardoor versterking optreedt van de PGC-1 $\alpha$  activiteit.<sup>15</sup>

### Vertaling naar de praktijk

Naar de praktijk vertaald betekent het bovenstaande onder meer, dat sporten met lagere koolhydraatname en/of diepere glyco-geenuitputting grotere activiteit en adaptatie geeft op de mitochondriale vetverbranding en waarschijnlijk ook op ziektebeelden als diabetes. Daarnaast kan calorierestrictie de werking van PGC-1 $\alpha$  verder versterken. Experimenteel onderzoek onderschrijft dat ook. De inname van polyphenolen zoals resveratrol, die zowel activator van SIRT, AMPK en PGC-1 $\alpha$  kunnen zijn, zou dit proces verder kunnen stimuleren. Onlangs werd overigens vanwege de potentierende werking van SIRT-activatoren als resveratrol een nieuwe dopingcontrole methode ontwikkeld door het dopinglaboratorium in Keulen, waarmee het gebruik of 'misbruik' van

resveratrol aantoonbaar wordt.<sup>16</sup> Verder zorgt een hoge inname van anti-oxidanten, waaronder vitamine C, mogelijk voor een slechtere adaptatie op mitochondriale vetverbranding en dus voor slechtere duursportprestaties of minder antidiabetes effecten. Het innemen van hogere doseringen vitamine C in perioden van duurtrainingen zou dus contraproductief kunnen zijn. Op basis van dit gegeven zouden de adviezen om vitamine C te suppleren bij topsporters – dit gebeurt nu nog tot op het niveau van het NOC<sup>17</sup> – met grotere voorzichtigheid moeten worden gegeven.

Polymorfismen binnen het gen voor PGC-1 $\alpha$  (PPARGC1A) zorgen voor subtiele variaties in de biochemische structuur van PGC-1 $\alpha$ . En die variaties hebben elk een relatie met: aerobe conditie, VO<sub>2</sub>max, kracht- en sprintprestaties, diabetes, hoge bloeddruk, obesitas en andere westerse ziektebeelden.<sup>18</sup>

### AMPK: energiesensor

AMP-activated protein kinase (AMPK) wordt door velen beschouwd als de metabole 'masterswitch' van de cellulaire energiebalans. De bij alle hogere organismen aanwezige hoogenergetische fosfaatverbindingen ATP en ADP zijn het belangrijkste energiemedium van elke cel, van fruitvlieg tot mens. Bij verbruik van ATP stijgt de concentratie van AMP, waardoor AMPK wordt geactiveerd. AMPK reguleert de balans tussen anabole en katabole processen: het remt de aanmaak van eiwitten en opslag van brandstof (in de vorm van glycogeen en triglyceriden) en stimuleert het vrijmaken van de brandstof (glucose en vetzuren) om zo de ATP-productie door anaerobe en aerobe verbranding op peil te houden.<sup>19</sup> AMPK is (zie hierboven) ook een belangrijke activator van de mitochondriale biogenese via de metabole schakelaar PGC-1 $\alpha$ .<sup>1</sup> Daarnaast is AMPK een zeer sterke remmer van mTOR (zie verderop), waardoor anabole

processen als spiermassagroei geremd worden.<sup>20</sup>

De fysiologische prikkel voor de activatie van AMPK is dus het dalen van de cellulaire energiespiegel door een hoger ATP-verbruik en/of een verlaagde ATP-productie. Naast deze algemene prikkel blijken polyphenolen die SIRT activeren, zoals resveratrol en catechinen (groene thee), ook een verhogend effect te hebben op AMPK activiteit.<sup>21</sup> De rol van de interactie tussen SIRT en AMPK is daarbij nog grotendeels onbekend. Onder pathologische omstandigheden als diabetes lijkt liponzuur een activerende rol te kunnen spelen.<sup>22</sup> Ook een synthetische verbinding genaamd AICAR en het voedingssupplement creatine blijken onder bepaalde condities AMPK te activeren.<sup>23,24</sup>

### Vertaling naar de praktijk

In de praktijk kan AMPK gezien worden als de directe verklaring voor het aanmaken van extra ATP producerende systemen en dan vooral de mitochondriale energieproductie. Daarbij spelen zowel de intensiteit als de duur van het ATP tekort in de spiercel een belangrijke rol. De invloed van volume en intensiteit van training op duursportprestaties kunnen voor een belangrijk deel verklaard worden via AMPK.

### mTOR: voedingseiwit- en hormoonsensor

mTOR is een belangrijke schakelaar die de aanmaak van eiwit in de (spier) cel stimuleert en reguleert op basis van het integreren van anabole signalen (bijvoorbeeld IGF, testosteron en insuline) en beschikbaarheid van aminozuren (vooral leucine).<sup>1</sup> Je zou mTOR kunnen vergelijken met een aannemer die reparaties en nieuwbouw coördineert op basis van de beschikbare middelen, zoals bouwmaterialen, financiën en energie. mTOR speelt een rol bij de opslag van

brandstof (glycogeen en vet) en de aanmaak van spiereiwit en vooral de activiteit van glycolytische energiesystemen.<sup>25</sup> Naast een belangrijke rol bij het faciliteren van hypertrofie na (kracht) training heeft mTOR ook een invloed op het aandeel van glycolytische verbranding ten opzichte van oxidatieve verbranding.<sup>1</sup> Waar SIRT meer de oxidatieve vetverbranding stimuleert, beïnvloedt mTOR meer het vermogen anaeroob energie te produceren. Bij het stijgen van katabole signalen (onder andere via ontstekingshormonen) en het verminderen van anabole hormonen en aminozuren kan de eiwitsynthese lager worden dan de afbraak.<sup>26</sup> Men spreekt dan van een negatieve stikstofbalans. De belangrijkste remmer van mTOR is AMPK. Hierdoor wordt bij verhoogde energiebehoefte door activiteit en/of gebrek aan brandstof de eiwitaanmaak geremd. De belangrijkste evolutionaire verklaring hiervoor is dat de veel energie consumerende eiwitaanmaak metabool ongunstig is als de spiercel reeds veel energie nodig heeft voor de inspanning.<sup>20</sup>

### Vertaling naar de praktijk

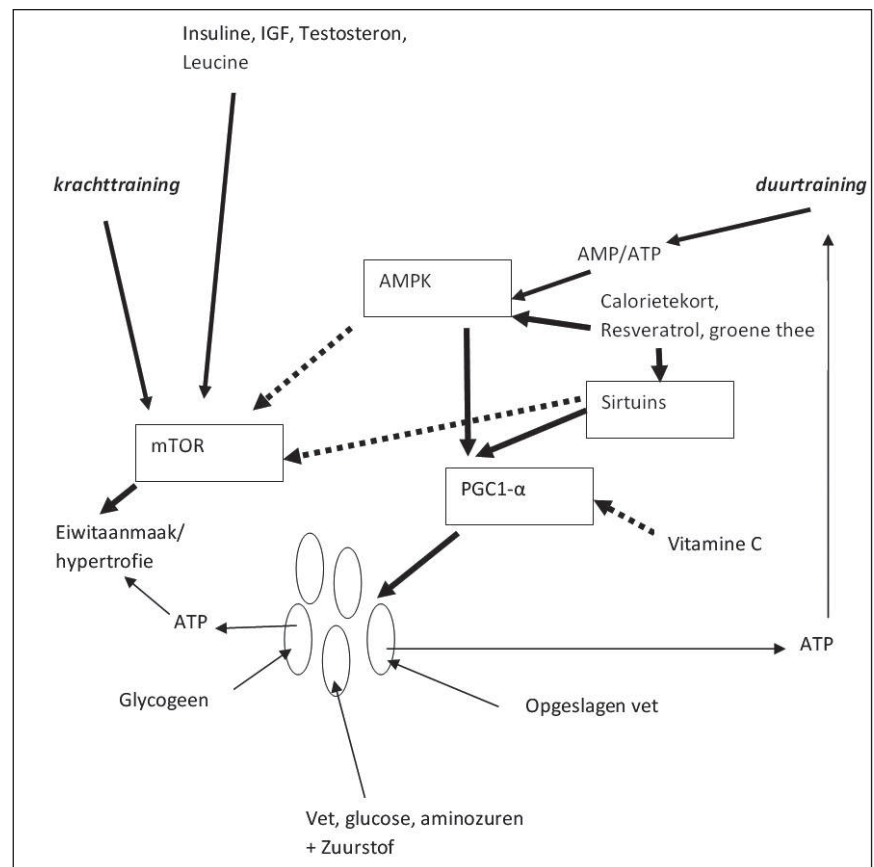
mTOR speelt vooral een belangrijke rol bij explosieve training en krachttraining. mTOR verklaart hoe testosteron en groeihormonen van invloed zijn op de aanmaak van spiermassa en het herstel na een training kunnen bevorderen. Doordat deze hormonen binden aan mTOR wordt mTOR actiever en is als het ware een integrator van verschillende anabole hormonen. Ook de positieve invloed van de inname van koolhydraten (die insulineverhogend werkt) op spiermassagroei en de inname van extra eiwit (leucine bevattend) op de snellere toename van de spiermassa kan hiermee worden verklaard. Verder ondersteunt het de hypothese dat je na een krachttraining niet met dezelfde spiergroep intensieve duurtraining moet doen; je trekt dan immers de energie weg die voor

aanmaak van spiereiwit nodig is en je beïnvloedt daarmee de adaptatie negatief (AMPK remt mTOR).

Ook is de relatieve inname van calorieën van invloed omdat er bij activatie van SIRT een remming van mTOR

### Dierstudies versus de mens

Veel informatie over de bovenstaande metabole schakelaars is afkomstig van dierexperimenteel onderzoek. De mens is daadwerkelijk anders dan een proefdier en extrapolatie van dier



Figuur 1. Via metabole schakelaars adapteert een spiercel onder invloed van trainingsbelasting en de input van o.a. hormonen, voeding, voedingssupplementen en caloriegebrek. Door de schakelaars worden remmende (gestippelde pijlen) en stimulerende invloeden (ononderbroken pijlen) geïntegreerd om uiteindelijk te komen tot de aanmaak van bijvoorbeeld meer mitochondria (aerob vermogen) of meer spiereiwit (hypertrofie). Op basis van de interactie tussen de verschillende metabole schakelaars en hun input zijn resultaten die in praktijk geobserveerd worden beter te verklaren.

plaatsvindt. In overeenstemming daarmee blijkt resveratrol, een activator van SIRT en AMPK, ook mTOR te remmen. Het gebruik van anabole hormonen in de sport ter bevordering van herstel en spiermassa-aanmaak is op basis van de werking van mTOR te verklaren. Er zijn heel wat deskundigen die zeggen dat doping met anabole hormonen niet werkt. Maar op basis van de biochemie van mTOR is het heel plausibel dat prestaties door anabole hormonen verbeteren.<sup>27</sup>

naar mens zal uiteindelijk onderbouwd moeten worden met 'mensexperimenten'. Bij de mens zijn er waarschijnlijk veel méér variabelen van invloed op de werking van SIRT, AMPK, PGC-1 $\alpha$  en mTOR dan bij lagere diersoorten. Toch geven de metabole schakelaars een heel duidelijk perspectief op de wijze waarop adaptatie door training, voeding, supplementen en doping geïntegreerd en gestuurd wordt. Dit biedt mogelijkheden om te gaan experimenteren, om extra trainingseffecten en adaptatie te

behalen bij topsportprestaties, maar ook bij het bestrijden en behandelen van welvaartsziekten. Het biedt ook verklaringen voor waarnemingen bij individuele sporters die op zeer hoog niveau presteren door juist af te wijken van de gemiddelde adviezen van de sportdiëtetiek, of die juist slechter gaan presteren omdat ze net als anderen te veel vitamine C innemen.

### Literatuur

1. Hawley JA et al. (2011). Nutritional modulation of training-induced skeletal muscle adaptations. *Journal of Applied Physiology*, 110 (3), 834-845.
2. Bordo D (2013). Structure and evolution of human sirtuins. *Current Drug Targets*, 14 (6), 662-665.
3. Hipkiss AR (2008). Energy metabolism, altered proteins, sirtuins and ageing: converging mechanisms? *Biogerontology*, 9 (1), 49-55.
4. Pucci B et al. (2013). Sirtuins: the molecular basis of beneficial effects of physical activity. *Internal and Emergency Medicine, Supplement 1*, S23-S25.
5. Marques FZ, Markus MA & Morris BJ (2009). Hormesis as a pro-healthy aging intervention in human beings? *Dose Response*, 8 (1), 28-33.
6. El-Osta A & Wolffe AP (2000). DNA methylation and histone deacetylation in the control of gene expression: basic biochemistry to human development and disease. *Gene Expression*, 9 (1-2), 63-75.
7. Peng L et al. (2011). SIRT1 deacetylates the DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein and alters its activities. *Molecular and Cellular Biology*, 31 (23), 4720-4734.
8. Timmers S et al. (2011). Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metabolism*, 14 (5), 612-622.
9. Austin S & St-Pierre J (2012). PGC1 and mitochondrial metabolism--emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *Journal of Cell Science*, 125 (Pt 21), 4963-4971.
10. Koves TR et al. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma co-activator 1alpha-mediated metabolic remodeling of skeletal myocytes mimics exercise training and reverses lipid-induced mitochondrial inefficiency. *The Journal of Biological Chemistry*, 280 (39), 33588-33598.
11. Coen PM et al. (2013). Skeletal muscle mitochondrial energetics are associated with maximal aerobic capacity and walking speed in older adults. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 68 (4), 447-455.
12. Goodpaster BH (2013). Mitochondrial deficiency is associated with insulin resistance. *Diabetes*, 62 (4), 1032-1035.
13. Valle I et al. (2005). PGC-1alpha regulates the mitochondrial antioxidant defense system in vascular endothelial cells. *Cardiovascular Research*, 66 (3), 562-573.
14. Ristow M et al. (2009). Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 106 (21), 8665-8670.
15. Palacios OM et al. (2009). Diet and exercise signals regulate SIRT3 and activate AMPK and PGC-1alpha in skeletal muscle. *Aging*, 1 (9), 771-783.
16. Höppner S, Schänzer W & Thevis M (2013). Fragmentation studies of SIRT1-activating drugs and their detection in human plasma for doping control purposes. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 27 (1), 35-50.
17. www.nocnsf.nl
18. Verkaik R (2013). De biochemische routekaart – Consequenties voor training en lifestylecoaching. *Sportgericht*, 67 (3), 7-9.
19. Viollet B et al. (2011). AMP-activated protein kinase and metabolic control. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 203, 303-330.
20. Kimball SR et al. (2006). Interaction between the AMP-activated protein kinase and mTOR signaling pathways. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38 (11), 1958-1964.
21. Hwang JT, Kwon DY & Yoon SH (2009). AMP-activated protein kinase: a potential target for the diseases prevention by natural occurring polyphenols. *New Biotechnology*, 26 (1-2), 17-22.
22. Chen WL et al. (2012).  $\alpha$ -Lipoic acid regulates lipid metabolism through induction of sirtuin 1 (SIRT1) and activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, 55 (6), 1824-1835.
23. Narkar VA et al. (2008). AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell*, 134 (3), 405-415.
24. Alves CR et al. (2012). Creatine-induced glucose uptake in type 2 diabetes: a role for AMPK- $\alpha$ ? *Amino Acids*, 43 (4), 1803-1807.
25. André C & Cota D (2012). Coupling nutrient sensing to metabolic homeostasis: the role of the mammalian target of rapamycin complex 1 pathway. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71 (4), 502-510.
26. Schiaffino S et al. (2013). Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS Journal*. April 17 (Epub ahead of print).
27. Basualto-Alarcón C et al. (2013). Testosterone signals through mTOR and androgen receptor to induce muscle hypertrophy. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, Mar. 6 (Epub ahead of print).

### Over de auteur

Drs. Remco Verkaik is medisch bioloog met expertise in het integreren van voeding, voedingsuppletie en sport op het niveau van biochemie en stofwisseling. Met ervaring in het begeleiden van patiënten met diverse ziektebeelden tot Olympische kampioenen – en alles wat zich daartussen bevindt – zoekt hij voortdurend naar nieuwe mogelijkheden om zichzelf en andere begeleiders te informeren en te inspireren.  
E-mail: remco.verkaik@gmail.com