

# Het effect van verhoogde eiwitname op de vetvrije massa en spierkracht bij ouderen

## Referentie

Kirwan RP, Mazidi, M, Rodriguez Garcia C, et al. Protein interventions augment the effect of resistance exercise on appendicular lean mass and handgrip strength in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2022;115:897-913. DOI: 10.1093/ajcn/nqab355

## Duiding

Nena Van Hemelryck, diëtist  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is het effect van eiwitrijke voeding, van met eiwitten verrijkte voeding en van eiwitsupplementen, met of zonder bijkomende weerstandsoefeningen, op de vetvrije massa en spierkracht bij oudere volwassenen?

## Achtergrond

Het normale verouderingsproces gaat gepaard met een verlies aan spierkracht en spiermassa, wat we ook sarcopenie noemen (1). Er is echter grote interindividuele variatie in de piek in spiermassa en spierkracht die men op jonge leeftijd bereikt, alsook in de snelheid waarmee deze spiermassa en spierkracht afneemt op volwassen leeftijd (2). Een significante afname van spierkracht kan nadelige gevolgen hebben, waaronder een verhoogd valrisico, een verhoogde kans op fracturen, lichamelijke inactiviteit, verlies van onafhankelijkheid en afname van levenskwaliteit (2,3). Uit een recente umbrella review van systematische reviews en meta-analyses is gebleken dat een verhoogde eiwitname, al dan niet in combinatie met weerstandsoefeningen, een positief effect heeft op de spiermassa (1). Bij personen met obesitas zou er ook een bijkomend gunstig effect op de spierkracht zijn door het toevoegen van weerstandstraining. In een duiding van 2022 van een clustergerandomiseerde klinische studie kwamen we in Minerva tot het besluit dat een eiwit- en calciumverrijkt dieet het risico van fracturen vermindert bij ouderen in woonzorgcentra (4,5). Er werd echter niet ingegaan op het effect van deze interventie op spiermassa en spierkracht (6).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Medline, Web of Science, Cochrane CENTRAL; van januari 1990 tot 17 juli 2021
- alleen Engelstalige volledige publicaties.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), die gedurende minstens 6 weken het effect onderzochten van eiwitrijke voeding, van met eiwitten verrijkte voeding en van eiwitsupplementen, met of zonder weerstandstraining in controle- en/of interventiegroep, op de vetvrije massa of de appendiculaire vetvrije massa (som van de vetvrije massa in armen en benen) (als primaire uitkomstmaten) en - indien beschikbaar - de spierkracht (als secundaire uitkomstmaat) bij oudere volwassenen met een gemiddelde leeftijd van >50 jaar
- exclusiecriteria: interventies met een component energier restrictie; interventies met geïsoleerde aminozuursupplementen, alsook met toediening van anabole steroïden, hormonen, vitaminen of supplementen die hypertrofie stimuleren (zoals creatine of omega 3-vetzuren)

- uiteindelijke inclusie van 28 RCT's (waarvan 22 geïncludeerd in de meta-analyse) met 12 tot 196 deelnemers per studie en een interventieduur van 10 tot 104 weken; de interventie bestond uit supplementaire eiwitdrankjes (N=21), eiwitrijke voeding (N=5) en extra eiwitten toegevoegd aan de voeding (N=2); 19 studies maakten gebruik van weerstandsoefeningen in minstens één onderzoeksarm (op 2 studies na kreeg men in de controlegroep dezelfde oefeningen als in de groep met verhoogde eiwitinname).

#### *Bestudeerde populatie*

- uiteindelijke inclusie van 1 926 personen met een gemiddelde leeftijd van 61 tot 85 jaar
  - in 17 studies betrof het gezonde personen
  - in 6 kwetsbare ouderen (onder andere gedefinieerd als onopzettelijk gewichtsverlies, vermoeidheid, krachtsverlies, vertraagde wandelsnelheid, lage fysieke activiteit, afhankelijk van ander persoon)
  - in 4 sarcopene ouderen
  - in 1 ouderen met sarcopene obesitas
- exclusie van studiepopulaties met andere pathologieën dan sarcopenie en 'frailty', zoals kanker, hart- en vaatziekten, type 2-diabetes, chronische nierziekte, cachexie, immuundeficiëntie, en dergelijke meer.

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten: totale vetvrije massa, appendiculaire vetvrije massa; meestal gemeten met Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) en ook met bioelectrical impedance analysis (BIA), hydrostatische weging, magnetische resonantie (MRI), en/of plethysmografie met luchtverplaatsing
- secundaire uitkomstmaten: kracht, gemeten met handknijpkracht of knie-extensiekracht
- subgroepanalyses, waaronder wel versus geen weerstandstraining.

#### **Resultaten**

- van de primaire uitkomstmaten:
  - in vergelijking met een controlegroep met lagere eiwitinname zag men met verhoogde eiwitinname geen statistisch significante toename in totale vetvrije massa (gewogen gemiddeld verschil van 0,34 kg met 95% BI van -0,21 tot 0,89;  $I^2=90,01\%$ ; N=21 en n=967); geen verschil in resultaat tussen studies met en studies zonder weerstandsoefeningen in de controle- en interventiegroep
  - in vergelijking met een controlegroep met lagere eiwitinname zag men met verhoogde eiwitinname geen statistisch significante toename in appendiculaire vetvrije massa (gewogen gemiddeld verschil van 0,4 kg met 95% BI van -0,01 tot 0,81;  $I^2=90,38\%$ ; N=10 en n=467); in tegenstelling tot studies zonder weerstandsoefeningen zag men bij studies met weerstandstraining wel een statistisch significante toename in appendiculaire vetvrije massa met verhoogde eiwitinname versus een controlegroep (gewogen gemiddeld verschil van 0,54 kg met 95% BI van 0,03 tot 1,05;  $I^2=89,76\%$ ); uit verdere subgroepanalyse bleek dat dit statistisch significant verschil alleen standhield in een subgroep van fragiele, sarcopene of sarcopene obese ouderen die weerstandsoefeningen kregen
- van de secundaire uitkomstmaten:
  - in vergelijking met een controlegroep met lagere eiwitinname zag men met verhoogde eiwitinname geen statistisch significante toename in handknijpkracht (N=11; n=629;  $I^2=94,52\%$ ), of knie-extensiekracht (N=8; n=335;  $I^2=95,35\%$ ); bij studies waarbij ook weerstandstraining werd toegepast zag men met verhoogde eiwitinname wel een statistisch significante toename in handknijpkracht (gewogen gemiddeld verschil van 1,71 met 95% BI van 0,12 tot 3,30; N=4; n=187;  $I^2=88,71\%$ ); uit verdere subgroepanalyse bleek dat dit statistisch significant verschil alleen standhield in een

subgroep van fragiele, sarcopene of sarcopene obese ouderen die weerstandsoefeningen kregen.

### **Besluit van de auteurs**

Bij oudere volwassenen die weerstandstraining krijgen, leidt een verhoogde eiwitname tot een hogere appendiculaire vetvrije massa en handknijpkracht in vergelijking met een controlegroep met lagere eiwitname. Zonder weerstandstraining heeft een verhoogde eiwitname geen extra voordeel op vlak van totale vetvrije massa, appendiculaire vetvrije massa of handknijpkracht.

### **Financiering van de studie**

Gedeeltelijk gefinancierd door het Institute for Health Research van de Liverpool John Moores universiteit.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Eén auteur heeft ondersteuning ontvangen voor een voedingsproduct van Grahams' Family Dairy; één auteur heeft een honorarium ontvangen voor een symposium georganiseerd door de British Association for Parenteral and Enteral Nutrition en consultatievergoedingen van Myprotein; de overige auteurs melden geen belangenconflicten.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

De onderzoekers volgden de PRISMA-richtlijnen voor de rapportering van hun systematische review. De meta-analyse werd uitgevoerd volgens het Cochrane Handbook for Systematic Reviews and Interventions. Voor de literatuurzoektocht zocht men in meerdere databanken en gebruikte men adequate zoektermen. Ondanks het feit dat men zich beperkte tot Engelstalige publicaties en er geen grijze literatuur werd geraadpleegd, kon geen publicatiebias worden aangetoond met funnel plots en Egger's tests. De studietoetsing, de dataextractie en de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. Bij verschillen zocht men naar consensus, indien nodig met hulp van een derde onderzoeker. De methodologische kwaliteit van de gevonden RCT's werd beoordeeld met de herziene Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB-2) (7). Men beoordeelde het risico van bias als laag in 6 studies, matig in 18 studies en hoog in 4 studies. In 17 van de 28 studies was er mogelijk een risico van rapporteringsbias. Een evaluatie van de zekerheid van bewijs per uitkomstmaat (met bijvoorbeeld GRADE) ontbreekt in de publicatie, wat gezien het matige tot hoge risico van bias, zeker wel een meerwaarde had kunnen betekenen om de resultaten correct te interpreteren. Een sensitiviteitsanalyse toonde aan dat de geschatte gepoolde effectgrootte voor de uitkomstmaat vetvrije massa niet verschillend was tussen RCT's met en zonder dubbele blindering, wat de robuustheid van de resultaten aantoont.

De resultaten van de verschillende studies werden in de meta-analyse gewogen met de **generic inverse variance methode** en gepoold volgens het random-effects model. De heterogeniteit werd gecontroleerd met de I<sup>2</sup>-index en voor alle uitkomsten was er sprake van een sterke statistische heterogeniteit (>90%). Naast verschillende subgroepanalyses (wel versus geen weerstandstraining; gezond versus ongezond (sarcopene/sarcopene obese/fragiel)) voerde men ook meerdere meta-regressieanalyses uit voor verschillende parameters: eiwitname bij aanvang, frequentie van de eiwitinterventie, eiwitname per maaltijd, interventieduur en leeftijd. Een variabele die door de auteurs niet werd meegenomen in de meta-regressieanalyse is het geslacht van de deelnemers, wat een belangrijke invloed kan hebben op de resultaten, gezien mogelijke verschillen in spiereiwitsynthese (8).

### **Beoordeling van de resultaten**

De gebruikte uitkomstmaten (vetvrije massa en handknijpkracht) zijn relevant voor de praktijk, aangezien ze als belangrijke parameters beschouwd worden om de diagnose van sarcopenie te stellen bij ouderen. In de consensusdefinitie van de Europese Werkgroep Sarcopenie (EWGSOP) wordt

namelijk geadviseerd om te starten met het meten van de spierkracht middels het testen van de handknijpkracht. Vervolgens kan er afhankelijk van de setting onderzoek naar de spiermassa overwogen worden. Rekening houdend met deze consensusdefinitie van de EWGSOP en het belang van valpreventie en dergelijke, lijkt spierkracht de aangewezen primaire uitkomstmaat te zijn. Daarom is het enigszins opmerkelijk dat de auteurs kozen voor vetvrije massa als primaire en spierkracht als secundaire uitkomstmaat. Een eerdere umbrella review toonde aan dat verhoogde eiwitname effect heeft op de spiermassa, maar niet op spierkracht tenzij bij personen met obesitas (1). Mogelijk hebben de auteurs bewust gekozen voor spiermassa als primaire uitkomstmaat omdat ze voor spierkracht geen effect verwachtten. Uit de meta-analyse blijkt dat verhoogde eiwitname leidt tot een statistisch significante toename van appendiculaire vetvrije massa en handknijpkracht bij oudere volwassenen, alleen wanneer een verhoogde eiwitname gecombineerd wordt met weerstandstraining. De gemiddelde effectgrootte van een toename van 0,5 kg in appendiculaire massa is mogelijk klinisch relevant omdat uit eerder onderzoek bleek dat 5,5 kg stijging in appendiculaire vetvrije massa geassocieerd is met een 50% lager risico van overlijden (9). Misschien is het dus zo dat de weerstandstraining reeds een belangrijk effect met zich meebrengt en heeft de verhoogde eiwitname een beperkter additief effect. Men zag ook een statistisch significante toename in handknijpkracht, alleen in een subgroep met simultane weerstandsoefeningen en bij ‘fragiele, sarcopene of sarcopene obese ouderen’. Het betreft hier echter een zeer beperkte heterogene groep. Bovendien werden in de geïncludeerde studies geen eenduidige definities gebruikt voor kwetsbaarheid en sarcopenie en is de klinische relevantie van de effectgrootte niet duidelijk. De onderzoekers stelden ook vast dat slechts 11 van de 28 studies rapporteerden hoe de therapietrouw van de deelnemers werd opgevolgd. Met andere woorden, voor het merendeel van de studies is het onduidelijk in hoeverre de verhoogde eiwitname daadwerkelijk werd uitgevoerd. Nochtans kan dit de resultaten zeer sterk beïnvloed hebben. Gezien de diversiteit aan mogelijke interventies was het bovendien naar de praktijk toe interessant geweest om te weten welke interventies met een betere therapietrouw gepaard gaan.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

In de richtlijn sarcopenie van de Belgische Vereniging voor Gerontologie en Geriatrie van 2021, terug te vinden op Ebractienet, worden specifieke aanbevelingen gedaan rond verhoogde eiwitname bij ouderen met (risico van) sarcopenie (2). Eiwitsuppletie in combinatie met weerstandstraining wordt aanbevolen om spiermassa en spierkracht te verbeteren, in het bijzonder bij personen met obesitas.

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review en meta-analyse van RCT's met een matig tot hoog risico van bias toont aan dat een verhoogde eiwitname leidt tot een toename van de appendiculaire vetvrije massa en handknijpkracht bij oudere volwassenen die ook aan weerstandstraining doen, meer specifiek in een kleine groep met ‘fragiele, sarcopene of sarcopene obese ouderen’. Het gaat echter om een relatief kleine effectgrootte waarvan de klinische relevantie onduidelijk is.

### **Referenties**

1. Gielen E, Beckwée D, Delaere A, et al. Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr Rev* 2021;79:121-47. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa011
2. Belgische Vereniging voor Gerontologie en Geriatrie. Richtlijn sarcopenie. Ebractienet. Bijgewerkt door producent: 04/02/2021.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:601. DOI: 10.1093/ageing/afz046

4. Dequiedt C. Effecten van een calcium- en eiwitrijk dieet bij ouderen die in een zorgcentrum verblijven. *Minerva Duiding* 27/06/2022.
5. Iuliano S, Poon S, Robbins J. et al. Effect of dietary sources of calcium and protein on hip fractures and falls in older adults in residential care: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2021;375:n2364. DOI: 10.1136/bmj.n2364
6. Kirwan RP, Mazidi, M, Rodriguez Garcia C, et al. Protein interventions augment the effect of resistance exercise on appendicular lean mass and handgrip strength in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2022;115:897-913. DOI: 10.1093/ajcn/nqab355
7. Sterne JA, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
8. Smith GI, Atherton P, Villareal DT, et al. Differences in muscle protein synthesis and anabolic signaling in the postabsorptive state and in response to food in 65-80 year old men and women. *PLoS One* 2008;3:e1875. DOI: 10.1371/journal.pone.0001875
9. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Appendicular lean mass and mortality among prefrail and frail older adults. *J Nutr Health Aging* 2017;21:342–5. DOI: 10.1007/s12603-016-0753-7