SPORT gericht

Ooit werd lactaat gezien als een nutteloze en kwalijke afvalstof in ons lichaam. Inmiddels wordt steeds duidelijker dat het als een belangrijke intermediair in ons lichaam fungeert, met meer aangrijpingspunten dan alleen het energiemetabolisme. Wat zijn de nieuwste inzichten?

De veelzijdige rol van lactaat tijdens inspanning

Jurgen van Teeffelen

'Als een feniks uit de as herrezen.' Zo beziet lactaatonderzoeker van het eerste uur George Brooks de wonderbaarlijke kentering die de laatste decennia heeft plaatsgevonden met betrekking tot de betekenis van lactaat binnen de fysiologie en de geneeskunde.[1] Hij heeft een punt: ruim honderd jaar geleden verscheen lactaat al in tal van biochemische metabole schema's, maar het heeft wel heel lang geduurd om de stof uit het verdomhoekje te halen.

Missiewerk

En helemaal klaar met hun missiewerk om lactaat in het juiste daglicht te stellen zijn Brooks en zijn collega-onderzoekers nog steeds niet, afgaande op de nog immer geuite commentaren van sporters, coaches en sportanalisten, die lactaat (en zijn *partner in crime* melkzuur) als boosdoener van blokkerende benen en andere fysieke ellende beschouwen. Zo vertelde atlete Femke Bol in mei 2022, na het lopen van een wereldrecord op de 300 meter horden, 'dat ze zoveel melkzuur in haar benen voelde'.[2] Ook wielrenner Gijs Leemreize wist precies waarom hij de overwinning in de 17e etappe van de afgelopen Giro d'Italia aan zijn Colombiaanse concurrent Santiago Buitrago moest laten: 'Het was gewoon sterven. Toen hij eroverheen kwam, kon ik echt niet meer. Ik had lactaat tot achter de oren. Er zat niet meer in.'[3]

Melkzuurmythe en lactaatlaster

De hardnekkige misvatting dat melkzuur, lactaat (de zuurrest van melkzuur) of verzuring *per se* veroorzakers van spiervermoeidheid zijn, werd 15 jaar geleden al in *Sportgericht* ontkracht door Wim Burgerhout in zijn drieluik over het 'afscheid van melkzuur'.[4-6] Samengevat schreef hij:

1) Melkzuur wordt amper aangemaakt tijdens inspanning;
2) Verzuring in de spiercel als gevolg van een toename in H^+-ionen vindt tijdens - vooral zware - inspanning weliswaar plaats, maar de pH afname is klein en heeft geen nadelige gevolgen voor de belangrijkste stofwisselingsenzymen en de actine-myosine koppeling;
3) Tijdens inspanning wordt in de spiercel lactaat geproduceerd via een ander proces dan de afsplitsing van H+ vanuit melkzuur, maar dit lijkt geen enkel kwaad te kunnen. Sterker nog, lactaat is juist een prima brandstof voor onder andere het hart en de hersenen, waardoor glucose gespaard kan worden.

Positieve rol

Ter verduidelijking van een mogelijk positieve rol van lactaat tijdens inspanning verwijst Burgerhout naar experimenten waarbij de stof werd ingespoten in de bloedbaan van mensen en in geïsoleerde spieren van proefdieren.[4] Conclusie: toevoeging van lactaat heeft een gunstig

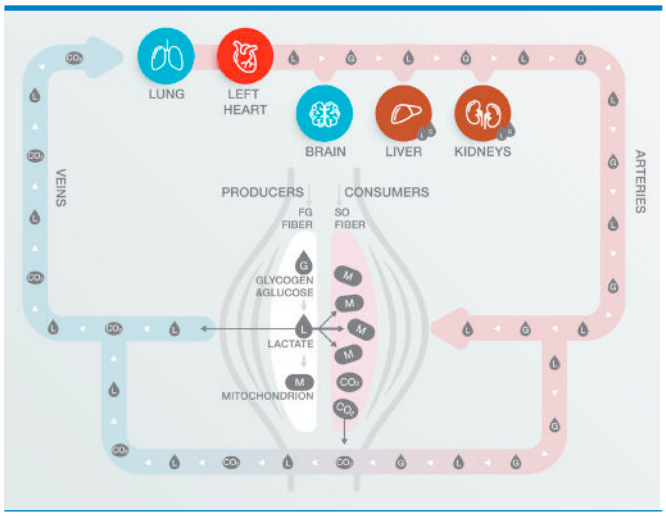
effect op het prestatievermogen. Het suggereert dat Leemreize juist blij mocht zijn met het 'overtollige' lactaat in zijn lichaam (tot achter zijn oren zelfs): zonder die brandstof was hij misschien wel roemloos in de buik van het peloton gefinisht. De Jumbo-Visma renner kan de stof in ieder geval niet de schuld geven van zijn 'sterven' op de fiets. Recenter werd lactaat namelijk in een steeds hogere dosering bij een aantal proefpersonen in hun duimspier geïnfundeerd en wat bleek: dit gaf geen enkel vermoeidheidsgevoel of pijn in de duim.[7] Dat deed lactaatinfusie overigens wel wanneer het in combinatie met H+-ionen en ATP werd gegeven. Volgens de auteurs een eerste bewijs in onderzoek bij mensen dat metabolieten die vrijkomen tijdens inspanning sensorische zenuwen kunnen activeren die te maken hebben met vermoeidheid en pijn. Maar zeker geen sluitend bewijs dat dit ook altijd de verklaring is voor het noodgedwongen staken van de inspanning door het lichaam. Voor meer duiding over het onderwerp vermoeidheid tijdens inspanning en mogelijke verklaringen hiervoor, zie de serie hierover die Wim Burgerhout vijf jaar geleden in *Sportgericht* schreef.[8]

Complex

De reactie van het menselijk lichaam op inspanning is nu eenmaal uiterst complex. Recent screenden onderzoekers het bloed van vrijwilligers vóór en na een uitputtende hardlooptest van tien minuten en zij zagen dat de concentratie van duizenden moleculen veranderde.[9] Lactaat is er daar één van. Maar wel eentje met velerlei functies: als brandstof voor verschillende weefsels, als substraat voor de nieuwvorming van glucose in lever en nieren (gluconeogenese) en ook als signaalstof voor onder andere spieradaptatie, de aanmaak van bloedvaatjes, ontsteking en hongerregulatie. Geen wonder dat lactaat inmiddels ook een rol wordt toebedeeld in wondgenezing, kankerbiologie, insulinesecretie, sepsis, leren en geheugen en de behandeling van hersentrauma.[1] Over deze laatste inzichten zijn de laatste jaren een aantal overzichtsartikelen verschenen.[1,10,11] Hieronder volgt een samenvatting van de recentere inzichten over de rol van lactaat tijdens inspanning in de regulatie van het energiemetabolisme en het hongergevoel.

Lactaatshuttle

Aan de basis van de veelzijdige rol van lactaat in het lichaam staat de lactaatshuttle (zie figuur 1). Lactaat wordt tijdens spierarbeid geproduceerd vanuit de glycolyse in het cytosol van onder andere type 2 spiervezels ('producers') en kan vervolgens verwerkt worden. Dit kan in de mitochondriën in dezelfde cel plaats vinden (intracellulaire shuttle), in ernaast gelegen type 1 spiervezels, of na transport via het bloed in andere weefsels, zoals het hart en de hersenen ('consumers'). Via deze extracellulaire shuttle kan lactaat tevens als substraat voor de gluconeogenese in lever en nieren dienen, en als signaalstof ('lactormoon') op andere plekken in het lichaam.



Figuur 1 | De lactaatshuttle: het in de glycolyse (door 'producers') geproduceerde lactaat kan in het lichaam vele kanten op en zo (voor 'consumers') als brandstof of substraat dienen, of als signaalstof zijn werk doen.[11]

De lactaatconcentratie in het bloed is daarmee een afspiegeling van enerzijds de productie ervan in (hart) spierweefsel (en mogelijk ook de huid en darmbacteriën) en anderzijds de opname ervan in (hart)spierweefsel, hersenen, lever en andere organen. De productie vindt plaats door middel van de glycolyse, de eerste fase in het proces waarbij glucose of glycogeen in het cytosol in een tiental stappen wordt afgebroken en waarbij een - beperkte - hoeveelheid energie in de vorm van ATP wordt geproduceerd. Vervolgens vindt de tweede fase - citroenzuurcyclus en oxidatieve fosforylering - plaats in de mitochondriën, wat bij volledige verbranding een veelvoud aan ATP oplevert. Volgens menig tekstboek vormt pyruvaat (pyrodruivenzuur) hierbij de schakel tussen de twee fases, mits er voldoende zuurstof beschikbaar is. Alleen bij de aanwezigheid van (te) weinig zuurstof zou pyruvaat worden omgezet naar lactaat, als eindproduct van de zogeheten anaerobe glycolyse.[2]

Aerobe glycolyse

Maar de lactaatonderzoekers kijken hier tegenwoordig toch anders naar. Want zet je alle beschikbare data op een rij, dan zijn er voldoende aanwijzingen dat lactaat ook gewoon in volledig aerobe (zuurstofrijke) omstandigheden in de glycolyse geproduceerd wordt.[1,10,11] Zo is in rust de verhouding tussen de concentratie van lactaat versus pyruvaat in spier en arterieel bloed reeds om en nabij de 10. Deze verhouding neemt weliswaar verder toe wanneer de glycolyse tijdens inspanning extra stevig wordt aangezwengeld (tot >100), maar dit gebeurt al wel wanneer er voor de mitochondriën (~65% van maximale

zuurstofopname) nog steeds voldoende zuurstof aanwezig is.
Zolang het tijdens de glycolyse geproduceerde lactaat via de in figuur 1 aangegeven lactaatshuttles opgevangen en verwerkt kan worden, blijft de lactaatspiegel in het bloed laag. Pas wanneer de opnamecapaciteit achterblijft op de productie, zal dit weerspiegeld worden in een stijging van de lactaatconcentratie in het bloed. Dit laatste is echter niet - zoals veelvuldig gedacht wordt - eenduidig gekoppeld aan een gebrek aan zuurstof in de spier. Daarom mogen er serieuze vraagtekens gezet worden bij het gebruik van lactaatmetingen in het bloed als maat voor de 'anaerobe drempel'.[2,12]
In plaats hiervan wordt de klaring van lactaat grotendeels bepaald door de mitochondriale oxidatieve capaciteit. Deze kan vergroot worden door (duur)training (daarbij gestimuleerd door lactaat zelf)[11,13], wat profwielrenners in vergelijking met 'gewone stervelingen' in staat stelt om tijdens een oplopende inspanningstest op de fiets gedurende langere tijd hun lactaatspiegels in het bloed laag te houden, ondanks de toegenomen glycolyse.[14] De mitochondriën weten hierbij hun energie nog steeds voor het grootste gedeelte uit de vetverbranding te halen. Pas wanneer de verwerking van lactaat structureel tekort schiet en de lactaatspiegels navenant stijgen, zorgt een negatieve terugkoppeling van lactaat op 1) de lipolyse en ß-oxidatie van vetzuren en 2) de glucoseopname en glycolyse zelf ervoor, dat de energieproductie uiteindelijk stokt.[1,10,11,13] Het geeft lactaat - als verbinder tussen de glycolyse en de mitochondriale ademhaling van verschillende substraten - een sleutelrol in de regulatie van het energiemetabolisme tijdens inspanning. Hierbij is het nuttig om de lactaatproductie regelmatig op te stoken. Herhaalde blootstelling aan lactaat leidt namelijk tot een toename van het aantal mitochondriën en de aanwezige enzymen en hierdoor tot een vergroting van de metabole capaciteit en flexibiliteit.[1]

Hongergevoel

Een nog grotendeels onderbelichte rol van lactaat tijdens inspanning is die in de regulatie van de energie-inname. Wie zichzelf geregeld uit elkaar trekt tijdens een pittige intervaltraining, zal het herkennen: je eindigt met een stuk minder honger dan na een rustige duurtraining.
Het is het gevolg van een toename in lactaat dat, zo laten studies zien, een remmende werking op de eetlust heeft.[15] Zo zorgden zowel bolus injecties als een constant infuus van lactaat bij ratten voor een afname van de energie-inname van 40 tot 98% in de uren erna.[15] Ook bij gezonde mannen zorgde intraveneuze toediening van lactaat gedurende 20 minuten (resulterend in een lactaatconcentratie in het bloed van 3,5 mmol per liter) ervoor, dat ze minder gingen eten: zo'n 250 kcal, een verschil van 17% ten opzichte van de placebogroep.[16]
Ook de toename in lactaat die tijdens zware inspanning optreedt, zorgt er bij proefpersonen voor dat ze na afloop minder trek hebben en ook daadwerkelijk minder calorieën eten. Hoe intensiever de inspanning (en hoe hoger de lactaatspiegels), des te minder de eetlust. Zo daalde de calorie-inname van mannen na herhaalde 30 seconden sprints gedurende de rest van de dag met 15% in vergelijking met mannen die niks deden.[17]
Direct bewijs dat dit echt door de lactaat komt, leverde dezelfde groep onderzoekers in 2020.[18] Zij lieten elf jonge, mannelijke proefpersonen twee keer naar het lab komen voor een identieke intervaltraining op de fiets, namelijk 10 keer 1 minuut voluit trappen, gevolgd door 1 minuut rust. De ene keer namen ze van tevoren een dosis bicarbonaat in, de andere keer een placebo. Vanwege de bufferende werking van bicarbonaat op de verzuring in het bloed, steeg de lactaatspiegel in de proefpersonen

Foto: Germen van Heuveln

Vanwege hun grote mitochondriale oxidatieve capaciteit ten gevolge van duurtraining lopen de lactaatspiegels van profwielrenners bij toenemende inspanning relatief langzaam op.

1,5 tot twee keer meer in de eerste situatie. Dit ging gepaard met een afname van het hongergevoel met 20%.[18]

Nieuw signaalmolecuul

De verklaring voor de eetlustremmende werking van lactaat werd lange tijd voornamelijk gezocht in een effect ervan op de hormonen die een rol spelen bij het hongergevoel. In lijn hiermee werd door de onderzoekers die de genoemde inspanningsstudies uitvoerden inderdaad een afname in de spiegel van het 'hongerhormoon' ghreline (dat de eetlust opwekt) gevonden, terwijl de concentraties van de 'anti-hongerhormonen' peptide YY (PYY) en glucagonachtige peptide-1 (GLP-1) stegen.[17,18]
Een zeer recent in het vakblad *Nature* gepubliceerde studie duidt echter op de aanwezigheid van een direct signaleringsmechanisme waarmee lactaat tijdens het sporten de eetlust weet te remmen.[19] Verantwoordelijk is het molecuul N-lactoyl-phenylalanine (Lac-Phe), dat specifiek tijdens inspanning uit de reactie van lactaat

met het aminozuur phenylalanine gevormd wordt. Een grote internationale groep onderzoekers van onder andere de Stanford Universiteit pikte de stof allereerst op uit zo'n 1000 andere moleculen in het bloed van rennende muizen en racepaarden. Toen ze Lac-Phe vervolgens injecteerden in obese muizen, zagen ze de voedselinname van de dieren met 50% omlaag gaan. Dat dit echt door de Lac-Phe en niet door minder beweging kwam, volgde uit experimenten waarbij de muizen in een metabole kamer werden geplaatst en het zuurstofverbruik en de CO_2 productie ongewijzigd bleken. Ook vonden de onderzoekers geen verandering in de bekende hongerhormonen ghreline en leptine. Vervolgens was het de vraag of Lac-Phe ook voor gewichtsverlies kan zorgen tijdens een trainingsprogramma. In muizen bleek dit zo te zijn. De onderzoekers creëerden door genetische manipulatie zogeheten *knock-out* dieren, die niet in staat waren om Lac-Phe te produceren, omdat ze het sleutelenzym hiervoor misten. Nadat de muizen vetgemest waren, kregen ze een pittig trainingsregime voorgeschoteld dat er in het verleden gegarandeerd voor zorgde dat obese muizen afvielen: vijf keer in de week 40 minuten intensief rennen op een muizenloopband. Maar de gemanipuleerde muizen die geen Lac-Phe meer aanmaakten, bleken tijdens het trainingsprogramma een stuk moeilijker hun gewicht kwijt te raken (namelijk met 57% in plaats van 75%), omdat het ze minder goed lukte om hun voedselinname te beteugelen.

Ook bij mensen?

In een eerste stap om te weten te komen of eenzelfde mechanisme ook tijdens menselijke inspanning van belang kan zijn, keken de onderzoekers naar de concentratie van lactaat en Lac-Phe in het bloed van een groep van 36 proefpersonen die eerder op de loopband een inspanningstest tot uitputting hadden ondergaan. Lac-Phe bleek met een vertraging van ongeveer 15 minuten de stijging van de bloedlactaatspiegel te volgen en was in ieder geval tot een uur na afloop van de inspanning nog ruimschoots verhoogd. Vervolgens werd in een groep van acht jonge mannelijke vrijwilligers nader onderzocht in hoeverre de intensiteit van de inspanning (en hieraan gekoppeld de stijging van lactaat) van belang was voor de toename in Lac-Phe, door ze drie verschillende inspanningsprogramma's voor te schotelen:

1) een duurtraining op de fietsergometer van 90 minuten op 55% van hun VO_2max;
2) weerstandstraining (6 keer 10 herhalingen) van de beenstrekkers;
3) drie keer 30 seconden sprinten op de fiets (Wingate test).

Tijdens en na de drie inspanningen nam de concentratie Lac-Phe in het bloed duidelijk toe. Maar dit gebeurde vooral na de sprint work-out: de Wingate fietstesten gaven een tienvoudige toename van Lac-Phe één uur na het stoppen van de inspanning, met nog steeds een duidelijke verhoging na drie uur. Ook werd er voor de drie trainingsprogramma's een significante relatie gevonden tussen de toename in Lac-Phe en lactaat in het bloed. Het is een eerste aanwijzing voor weer een nieuwe fysiologische functie van lactaat in ons lichaam. Het missiewerk van George Brooks en zijn collega lactaatonderzoekers zit er voorlopig nog niet op.

Over de auteur

Dr. ***Jurgen van Teeffelen*** (1968) is sinds 2014 freelance wetenschapsjournalist. Tot die tijd werkte hij als gepromoveerd fysioloog aan universiteiten in Nederland (Amsterdam (AMC), Maastricht) en de Verenigde Staten (Yale). Hij schrijft graag over wetenschap in relatie tot sport en bewegen en was recent als redacteur voor het derde seizoen betrokken bij de TV-documentaireserie Sportlab Sedoc (NPO).
E-mail: info@jurgenvanteeffelen.nl, website: www.jurgenvanteeffelen.nl, podcast: https://slimmer-presteren-podcast.nl/.

1. Brooks GA et al. (2022). Lactate in contemporary biology: a phoenix risen. *Journal of Physiology*, 600 (5), 1229-1251.
2. https://www.ad.nl/andere-sporten/femke-bol-verplettert-wereldrecord-op-300-meter-horden-dit-was-een-gekke-verrassing~a018f33b/
3. https://www.wielerflits.nl/nieuws/gijs-leemreize-het-lactaat-zat-tot-achter-mijn-oren-toen-buitrago-ging/
4. Burgerhout WG (2007). Afscheid van melkzuur (deel 1). *Sportgericht*, 61 (4-5), 76-80.
5. Burgerhout WG (2007). Afscheid van melkzuur (deel 2). *Sportgericht*, 61 (6), 2-5.
6. Burgerhout WG (2008). Afscheid van melkzuur (deel 3). *Sportgericht*, 62 (1), 6-11.
7. Pollak KA et al. (2014). Exogenously applied muscle metabolites synergistically evoke sensations of muscle fatigue and pain in human subjects. *Experimental Physiology*, 99 (2), 368-380.
8. Burgerhout WG (2017). Visies op vermoeidheid. Deel 1: Waarom houdt dat verzuren maar niet op? *Sportgericht*, 71 (5), 20-22.
9. Contrepois K et al. (2020). Molecular choreography of acute exercise. *Cell*, 181 (5), 1112-1130.
10. Brooks GA (2018). The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metabolism*, 27 (4), 757-785.
11. Brooks GA (2020). Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biology*, 35, 101454.
12. Poole DC et al. (2021). The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *Journal of Physiology*, 599 (3), 737-767.
13. Nalbandian M & Takeda M (2016). Lactate as a signaling molecule that regulates exercise-induced adaptations. *Biology (Basel)*, 5 (4), 38.
14. San-Millán I & Brooks GA (2018). Assessment of metabolic flexibility by means of measuring blood lactate, fat, and carbohydrate oxidation responses to exercise in professional endurance athletes and less-fit individuals. *Sports Medicine*, 48 (2), 467-479.
15. McCarthy SF, Islam H & Hazell TJ (2020). The emerging role of lactate as a mediator of exercise-induced appetite suppression. *American Journal of Physiology, Endocrinology & Metabolism*, 319 (4), E814-E819.
16. Schultes B et al. (2012). Lactate infusion during euglycemia but not hypoglycemia reduces subsequent food intake in healthy men. *Appetite*, 58 (3), 818-821.
17. Islam H et al. (2017). Potential involvement of lactate and interleukin-6 in the appetite-regulatory hormonal response to an acute exercise bout. *Journal of Applied Physiology*, 123 (3), 614-623.
18. Vanderheyden LW et al. (2020). Greater lactate accumulation following an acute bout of high-intensity exercise in males suppresses acylated ghrelin and appetite postexercise. *Journal of Applied Physiology*, 128 (5), 1321-1328.
19. Li VL et al. (2022). An exercise-inducible metabolite that suppresses feeding and obesity. *Nature*, 606 (7915), 785-790.