

In de media duiken ketonen regelmatig op als een 'super-brandstof', die vooral in het wielerpeloton populair zou zijn. Wat zijn ketonen eigenlijk? Welke rol spelen ze tijdens en na inspanning? En wat is het bewijs dat ze de sportprestatie daadwerkelijk kunnen bevorderen?

Zijn ketonen nuttig voor sporters?

Jurgen van Teeffelen

De wetenschappelijke kennis over ketonen (of ketonlichamen) vindt zijn oorsprong in het onderzoek naar de effecten van langdurige uithongering op het menselijk lichaam.¹ Ze worden namelijk door de lever geproduceerd wanneer de koolhydraatvoorraad in ons lichaam dreigt op te raken. In zo'n toestand van uithongering

worden vrije vetzuren omgezet in acetyl-CoA, dat vervolgens door de levermitochondria wordt getransformeerd tot ketonen. Daarbij wordt als eerste stap het ketonlichaam acetoazijnzuur gevormd en dit wordt vervolgens enzymatisch omgezet in β -hydroxyboterzuur, of spontaan afgebroken tot aceton.



Foto: Germen van Heuveln

Alternatieve energiebron

Terwijl aceton het lichaam snel verlaat via de uitgeademde lucht en de urine, worden de andere ketonen - vooral in de vorm van β -hydroxyboterzuur - via de bloedcirculatie getransporteerd naar metabool actieve weefsels, zoals de hersenen (die niet in staat zijn om vrije vetzuren te gebruiken), de skeletspieren en het hart. In die actieve weefsels worden de ketonen vanuit de circulatie in de mitochondria opgenomen, terug omgezet naar acetyl-CoA en vervolgens verder verwerkt in de citroenzuurcyclus. Op deze manier kunnen ketonen ervoor zorgen dat de in het lichaam aanwezige koolhydraten en eiwitten zoveel mogelijk gespaard worden wanneer de voedselinname gedurende langere tijd stopt. Daarnaast suggereren bevindingen bij vastende mensen dat ketonen mogelijk gunstige effecten kunnen hebben op het brein en op het verloop van ziekten ('Vasten om te genezen', zoals Hippocrates het reeds scheen aan te raden).²

Ingrijpende aanslag

Vergelijkbaar met uithongering pleegt ook langdurige inspanning een ingrijpende aanslag op de voorraad koolhydraten in het lichaam. Vooral tijdens inspanningen van hoge intensiteit is glucose de voorkeursbrandstof. Om de voorraad van ongeveer een halve kilogram, die in de vorm van glycogeen in de lever en de spieren ligt opgeslagen, er niet te snel doorheen te jagen, wordt aangeraden om bij inspanningen die langer dan een uur duren de suikers in het lichaam op peil te houden met gelletjes en drankjes met glucose en fructose erin.³ In theorie is ook een additionele brandstofbron, die ervoor zorgt dat de koolhydraatvoorraad tijdens langdurige inspanning langer op peil blijft, welkom.

Ketonen lijken daar op het eerste gezicht een geschikte kandidaat voor. Studies in de jaren '70 van de vorige eeuw lieten zien dat de hoeveelheid

ketonen in het bloed kort na aanvang van een inspanning afneemt. Actieve spieren nemen ze op en verwerken ze, tot wel vijf keer de normale hoeveelheid. Dit ketonenmetabolisme in de spieren is afhankelijk van de voedingstoestand, de intensiteit van de inspanning en de mate van getraindheid.⁴

Na inspanning is de toename van circulerende ketonen kleiner in getrainde versus ongetrainde proefpersonen; studies in proefdieren bevestigen dat getrainde spieren een hogere capaciteit voor de opname en oxidatie van β -hydroxyboterzuur en acetoazijnzuur hebben. Dit kan verklaard worden door een verhoogde expressie van transportereiwitten en van enzymen die betrokken zijn bij de verwerking van ketonen, met name in type I spiervezels.

De machinerie lijkt dus aanwezig om ketonen tijdens en na het sporten in te zetten als energiebron. Of dit ook daadwerkelijk gebeurt? Daarvoor is het in ieder geval van belang dat ze, wanneer het er op aankomt, in voldoende mate aangevoerd worden. Dit kan op twee manieren: 1) endogeen, door het lichaam 'in ketose' brengen of 2) exogeen, door de ketonen van buitenaf aan te bieden.

Endogene ketonenaanvoer

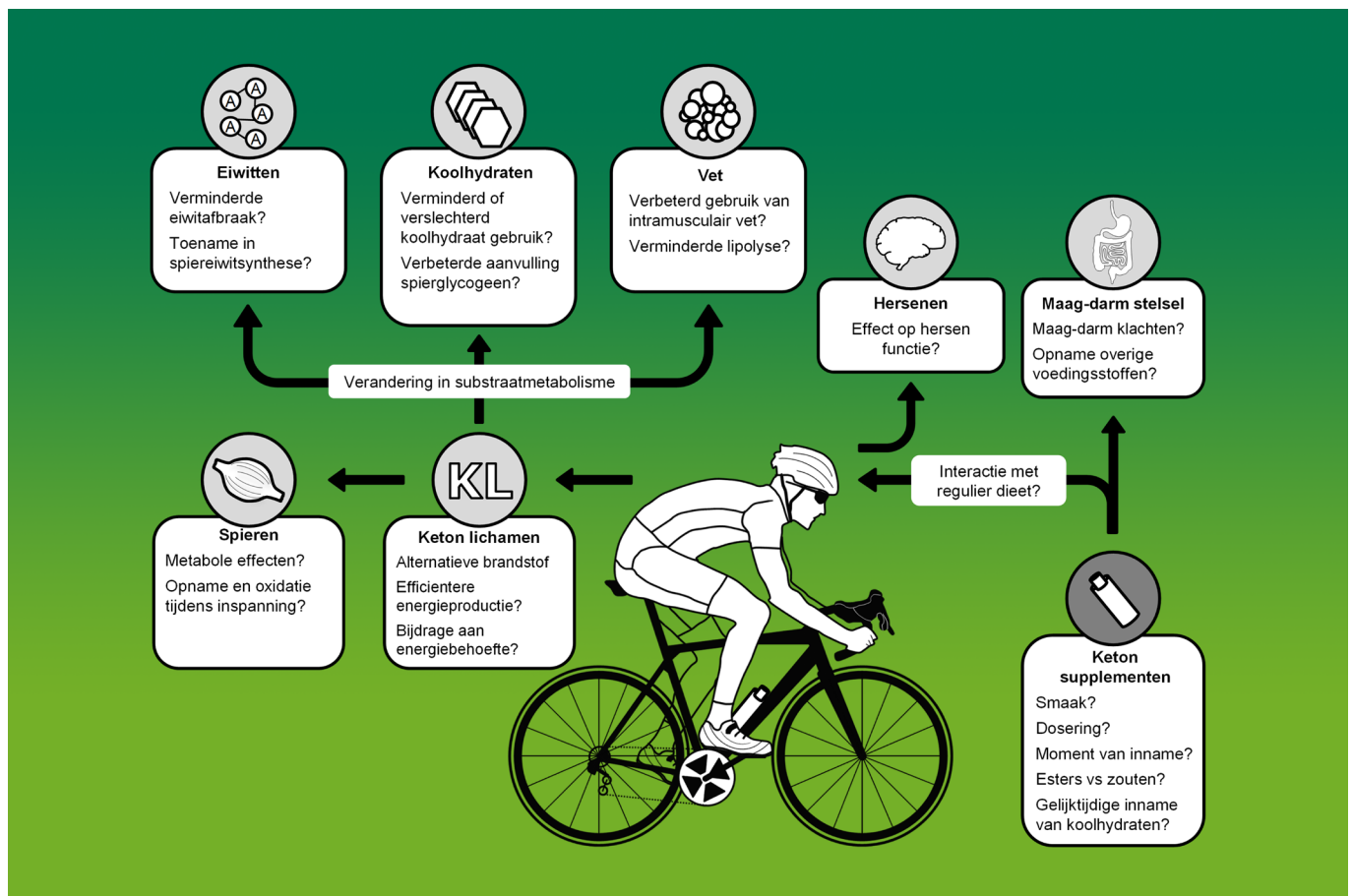
Bij lage glucose- en insulinespiegels in het bloed komt de productie van ketonen op gang. Na overnacht vasten maakt de lever in 24 uur zo'n 35 gram aan, resulterend in ketonenspiegels van 0,1-0,5 mmol per liter bloed.⁵

Na vijf dagen vasten is de productie opgeschroefd tot 140-280 gram per 24 uur, resulterend in een concentratie van 7-10 mmol per liter bloed; een negatief feedbackmechanisme voorkomt dat deze concentratie nog verder oploopt.

Minder drastisch dan totaal vasten zijn intermitterend vasten of het gebruik van een dieet met weinig koolhydraten, zoals het *Low Carb High Fat* (LCHF) dieet of het ketogene dieet. Het ketogene dieet, dat

in toenemende mate aan populariteit wint als manier om af te vallen of als neventherapie tegen epilepsie, kanker en type II diabetes, bevat extreem weinig koolhydraten: rond de 20 gram per dag.² Het gemis hieraan wordt overheersend gecompenseerd door vetten, die voor circa 80% van de dagelijkse energie-inname zorgen (eiwitten circa 15%, koolhydraten circa 5%). Dit dieet resulteert na twee tot vier dagen in ketonenspiegels van 1-2 mmol per liter bloed; bij langdurig inperken van de koolhydraatinname kan dit oplopen tot 7-8 mmol per liter.

Ga je hier bovenop sporten, dan stimuleert dat de aanmaak van ketonen verder. Twee uur inspanning na overnacht vasten verhoogt de concentratie bijvoorbeeld tot 0,5-1,0 mmol per liter en tot 1-4 mmol per liter gedurende het vroege herstel erna, afhankelijk van de intensiteit van de inspanning, de trainingsstatus en de voedingsstatus. Tot een concentratie van 2,5 mmol per liter neemt de metabole klaring van ketonen tijdens inspanning toe, daarboven echter niet meer. De bijdrage van ketonenverbranding aan de totale energieleverantie tijdens het sporten komt zodoende na overnacht vasten overeen met 2 tot 10%, maar is verwaarloosbaar wanneer er langer gevast wordt; waarschijnlijk kiest het lichaam er in die situatie voor om de ketonen uitsluitend te gebruiken als brandstof voor de hersenen.⁴ Door de beperkte bijdrage van ketonen blijft het lichaam onder deze condities voor zijn energievoorziening tijdens inspanning dus vooral afhankelijk van de aanwezige koolhydraten en vetten. De glycogeenvoorraad raakt tijdens langdurig vasten of gebruik van een dieet met amper koolhydraten echter nagenoeg leeg, waardoor sporters die willen trainen aangewezen zijn op enkel hun vetverbranding. De consequentie hiervan is dat ze gedwongen zijn om op een lagere intensiteit te trainen, wat in de meeste omstandigheden



Figuur 1 | Grafische weergave (bewerkt overgenomen uit Pinckaers et al.⁵) van de potentiële effecten van ketonen op het inspanningsmetabolisme. Belangrijke factoren voor het gebruik van supplementen met ketonen kunnen onder anderen zijn: smaak, ingenomen dosis, tijdstip van inname in verhouding tot training/wedstrijd, ketonzouten versus ketonesters en gelijktijdige inname van koolhydraten. Deze factoren kunnen van invloed zijn op de maag-darm functie van de sporter na inname. Verhoogde ketonenconcentraties tijdens inspanning kunnen het gebruik ervan door weefsels, zoals skeletspieren en hersenen, doen toenemen. Ketonen kunnen ook het gebruik van andere brandstofbronnen, waaronder eiwitten, koolhydraten en vetten, veranderen.

verre van ideaal is.⁶ De theoretische oplossing is om tijdens inspanning ketonen aan te bieden, zonder dat daarvoor ‘gerommeld’ hoeft te worden met de aanwezige koolhydraten en vetten in het lichaam. Van buitenaf dus.

Infuus

Die aanvoer van buitenaf kan onder andere plaatsvinden door middel van een infuus. Fèry & Balasse⁴ brachten op die manier de ketonenspiegel in het bloed op circa 6 mmol per liter bij ongetrainde proefpersonen die overnacht gevast hadden. Vervolgens lieten zij hen een twee uur durende inspanningstest op 50% van hun VO₂max ondergaan en zagen zij

de ketonenspiegel hierbij gestaag afnemen. Parallel hieraan nam de metabole klaring van ketonen toe, tot een piek (aan het einde van de twee uur) die 75% hoger lag dan de klaring in rust. De onderzoekers zagen deze toegenomen klaring niet nadat ze endogeen (via ketose) vergelijkbare ketonenspiegels hadden opgewekt, door proefpersonen 3 tot 5 dagen te laten vasten. De lactaatspiegel bleek tijdens de inspanning niet te stijgen in de proefpersonen die ketonen geïnfundeerd kregen, terwijl dat wél gebeurde bij de proefpersonen bij wie ketose was opgewekt door langdurig vasten. Dit betekent dat exogene ketonen het metabolisme tijdens inspanning wel degelijk lijken te beïnvloeden, al

is het in beperkte mate: de bijdrage van de toegediende ketonen aan de energievoorziening tijdens de twee uur inspanning bedroeg slechts circa 2%.⁴ Vanwege het gebruik van een infuus is de praktische relevantie van deze bevindingen beperkt.

Orale inname

Exogene ketonen kunnen echter ook oraal worden ingenomen. In eerste instantie waren er (natrium-, kalium- en calcium-) zouten die β-hydroxyboterzuur bevatten, maar die bleken onhandig in het gebruik vanwege 1) maag- en darmproblemen en 2) de belasting die ze op de zout- en daaraan gekoppeld de vochtbalans in het lichaam hebben.

Recenter kwamen esters van acetoazijnzuur en β -hydroxyboterzuur beschikbaar. Na inname via de mond stijgt de circulerende ketonenspiegel snel; precieze concentraties die bereikt worden, blijken afhankelijk van de voedingsstatus van de sporter en van het apart of samen met andere voedingsmiddelen innemen van de ketonen.⁵

In 2016 zagen Britse onderzoekers voor het eerst bewijs dat oraal toegevoerde ketonesters van β -hydroxyboterzuur daadwerkelijk een niet te onderschatten invloed kunnen hebben op het inspanningsmetabolisme van normaal gevoede proefpersonen.⁷ Wanneer goed getrainde wielrenners bovenop een standaard koolhydraten-drink de ketonesters innamen, steeg de ketonenconcentratie in het bloed naar een steady-state waarde van circa 6 mmol per liter. Deze waarde lag circa 2 respectievelijk 3 mmol per liter lager wanneer de proefpersonen een fietstest van 45 minuten deden op respectievelijk 40% en 75% van het maximale vermogen, een teken dat β -hydroxyboterzuur uit de circulatie werd opgenomen door metabool actieve weefsels. Analyse van de uitgeademde lucht suggereerde dat oxidatie van β -hydroxyboterzuur voor 16-18% bijdroeg aan de energievoorziening tijdens de fietstest. In een tweede experiment - een fietstest van een uur op 75% van het maximale vermogen - nam de lactaatconcentratie in het bloed van de wielrenners slechts voor de helft toe wanneer de ingenomen sportdrink ketonesters bevatte (verantwoordelijk voor 4% van de aanwezige calorieën) in plaats van alleen koolhydraten; spierbiopten bevestigden dat de glycolyse gereduceerd was en er minder glycogeen werd verbruikt. Orale inname van de ketonesters had ook invloed op het vetmetabolisme tijdens inspanning: de concentratie van vrije vetzuren en glycerol in het bloed was lager, terwijl spierbiopten een verhoogd gebruik van intramusculaire triglyceriden lieten zien.⁷

Toverdrank?

De Britse onderzoekers leken dus dé ideale ketonendrank gevonden te hebben (en vroegen er ook patent op aan), die vooral in goed getrainde sporters van pas kon komen en hen zelfs zou kunnen helpen om beter te presteren. Want in een laatste experiment lieten de onderzoekers acht proefpersonen een tijdrif van 30 minuten fietsen, nadat ze eerst een uur op 75% van hun maximale vermogen hadden getrapt. Zeven van de acht proefpersonen fietsten verder (gemiddeld genomen ruim 400 meter, een verbetering van 2%) wanneer er esters van β -hydroxyboterzuur aan hun koolhydraatrijke drank waren toegevoegd (overeenkomend met 40% van de totale calorie-inname). Een superbrandstof dus? Een toverdrank die een sporter, die zichzelf wil verbeteren, zeker moet nemen? Philippe Pinckaers, promovendus bij de vakgroep Humane Biologie aan de Universiteit van Maastricht, is nog steeds niet overtuigd. Reeds in 2016, een maand voordat de Britse studie uitkwam, dook hij in de toen beschikbare literatuur en schreef een overzichtsartikel⁵ met de titel *'Ketone bodies and exercise performance: the next magic bullet or merely hype?'*. De conclusie die hij en zijn medeauteurs trokken: een gebrek aan gedegen wetenschappelijke onderbouwing in combinatie met een aantal praktische hobbels maakt het weinig zinvol om ketonen onderdeel te laten zijn van de voedingsstrategie van sporters. Vooral niet tijdens inspanning. Daar is ten eerste glucose de aangewezen (anaerobe) brandstof als het om snelle en intensieve activiteiten gaat en is het dus niet handig dat ketonen het gebruik ervan in de weg zitten. Ten tweede is het remmen van de lipolyse door ketonen tijdens duursporten niet wenselijk, omdat spieren juist dan vrijgemaakte vrije vetzuren willen gebruiken voor de verbranding. Tel daarbij 1) de hoge kosten van de ketonesters (\$100,- voor drie flesjes van het 'Britse' spul),

2) de vieze smaak en 3) het gegeven dat er na inname geregeld maag- en darmklachten worden gerapporteerd en het moge duidelijk zijn dat een sporter beter twee keer kan nadenken voordat hij ketonen gaat gebruiken. Dezelfde bezwaren heeft Pinckaers drie jaar later nog steeds: 'Er zijn geen schokkende onderzoeksresultaten bij gekomen die het gebruik van een ketonendrank tijdens inspanning rechtvaardigen. Koolhydraatrijke gelletjes of drankjes verdienen nog steeds de voorkeur: ze smaken beter, geven minder darmproblemen, zijn veel goedkoper en we weten precies hoeveel je ervan moet innemen voor een optimale energievoorziening tijdens inspanning.'

Een Australische studie⁸ uit 2017 onderstreept de bedenkingen van Pinckaers. De onderzoekers zagen namelijk dat goed getrainde wielrenners 2% slechter presteerden op een 31 kilometer lange tijdrif in het lab nadat ze ketonen hadden ingenomen. Hun voornaamste klacht bij het fietsen: serieuze misselijkheid, bij enkelen zelfs tot aan kokhalzen toe. De Australische onderzoekers gebruikten voor hun studie weliswaar een ketonester van acetoazijnzuur, maar ook de ketonester van β -hydroxyboterzuur riep in verschillende studies bij menig proefpersoon maag- en darmproblemen op.⁴

Herstel na inspanning

Voldoende twijfels dus over het nut van ketonen voor sporters tijdens inspanning. Maar hoe zit het na afloop van de inspanning, tijdens de herstelfase? Dan is het ook van belang dat het glucoseverbruik in het lichaam beperkt blijft en de glycogeenvoorraden snel worden aangevuld. Zolang er geen koolhydraten van buitenaf worden aangevuld, stijgt de ketonenspiegel in het bloed inderdaad, door een toename van de endogene productie; de mate waarin hangt af van de getraindheid van het lichaam en vooral van de voedingsstatus, zoals de hoeveelheid glycogeen in de lever en

de insuline- en vrije vetzurenconcentraties in het bloed.⁴ Het consumeren van een normale hersteldrank met koolhydraten en eiwitten, voor veel sporters een vaste gewoonte kort na het beëindigen van een training of wedstrijd, zal de glucosespiegel doen stijgen en verhindert daarmee de endogene productie van ketonen. Ook dit 'probleem' kan door exogene toediening van ketonen worden omzeild, zo suggereert een onderzoek⁹ bij goed getrainde militairen: na afloop van een inspanning nam de glycogeen voorraad in de spieren met 50% toe wanneer zij een drankje met ketonesters van β -hydroxyboterzuur hadden genuttigd. Onderzoekers van de universiteit van Leuven¹⁰ vonden echter geen verandering in de snelheid en grootte van glycogeensynthese in de beenspieren van hun proefpersonen wanneer die na afloop van hun inspanning behalve een standaard hersteldrank met koolhydraten en eiwitten ook ketonesters van β -hydroxyboterzuur innamen. Wat zij echter wel vonden was een grotere activatie van mTORC1, suggererend dat exogene ketonen de eiwitsynthese in de spier tijdens het herstel na inspanning kunnen bevorderen.

Katabole toestand

Deze bevinding is voor hoofdonderzoeker Peter Hespel een aanwijzing dat het nut van ketonen niet zo zeer tijdens de inspanning gezocht moet worden, maar veel meer in het herstel erna en dan vooral bij zware inspanning en overtraining. 'Dan is het lichaam in een katabole toestand,

net als bij uithongering, waar het al lang duidelijk is dat ketonen een gunstige werking hebben.' Hespel en zijn Leuvense collega's publiceerden recent een studie¹¹ die in de sportmedia veel stof deed opwaaien vanwege de 'ongeziene' resultaten. Studenten kregen drie weken lang een loodzwaar trainingsprogramma op de fietsergometer voor hun kiezen, bedoeld om een staat van 'overreaching' te induceren. Het programma resulteerde inderdaad in symptomen van overbelasting: een afname van de hartfrequentie in rust en tijdens het fietsen, een toename van adrenaline en noradrenaline in de urine en een negatieve energiebalans. Maar deze nadelige effecten waren beduidend minder in de groep proefpersonen die na iedere training een extra dosis 'Britse' ketonendrank innam. Het ging gepaard met een duidelijke toename van de fietsarbeid in de laatste week van het trainingsprogramma.

Neuromodulatie?

De positieve effecten die Hespel en collega's in de laatstgenoemde studie zagen, passen niet één-twee-drie in het klassieke beeld van ketonen als alternatieve energiebron voor de spieren om glucose te sparen. Hespel: 'Precies snappen doe ik het niet, maar

er zijn aanwijzingen dat ketonen ook een neuromodulerende rol hebben: gunstige effecten op cognitie zijn gerapporteerd en ook worden ketonen gesuggereerd als mogelijke therapie bij Parkinson en Alzheimer. Bij die ziekten wordt gedacht dat bepaalde groepen neuronen een energieprobleem hebben. Wellicht dat er tijdens overtraining iets soortgelijks in het autonome zenuwstelsel gebeurt en dat ketonen ervoor kunnen zorgen dat de sympathische output tijdens inspanning verbetert en ook de eetlust en het slaapritme herstellen.'

Te vroeg

Ondanks de verwachtingsvolle resultaten vindt ook Hespel het nog veel te vroeg om ketonen standaard op te nemen als hersteldrank voor sporters: 'Sowieso zijn de resultaten helemaal niet relevant voor recreanten die vier keer in de week fietsen: die kunnen genoeg rust nemen en prima herstellen met voldoende koolhydraten en eiwitten in hun voeding. Topsporters? Wellicht, maar dan vooral bij wedstrijden waar overbelasting op de loer ligt, zoals tijdens een grote wielerronde. Belangrijk is dan wel dat ketonen betaalbaar worden en dat de smaak verbeterd wordt, want die is nu nog vreselijk.'

Over de auteur

Jurgen van Teeffelen (1968) is sinds 2014 freelance wetenschapsjournalist. Tot die tijd werkte hij als gepromoveerd fysioloog aan universiteiten in Nederland (AMC, Maastricht) en de Verenigde Staten (Yale). Hij schrijft graag over wetenschap in relatie tot sport en bewegen. E-mail: info@jurgenvanteeffelen.nl, website: www.jurgenvanteeffelen.nl.

1. Cox PJ & Clarke K (2014). Acute nutritional ketosis: implications for exercise performance and metabolism. *Extreme Physiology & Medicine*, 3, 17.
 2. Seidell J & Halberstadt J (2019). Het ketogeen dieet: hoop of hype? *Het Parool*, 14 april 2019.
 3. Cermak NM & Loon LJ van (2013). The use of carbohydrates during exercise as an ergogenic aid. *Sports Medicine*, 43 (11), 1139-1155.
 4. Fèry F & Balasse EO (1988). Effect of exercise on the disposal of infused ketone bodies in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67 (2), 245-250.
 5. Pinckaers PJM et al. (2017). Ketone bodies and exercise performance: the next magic bullet or merely hype? *Sports Medicine*, 47 (3), 383-391.
 6. Burke LM (2015). Re-examining high-fat diets for sports performance: did we call the 'nail in the coffin' too soon? *Sports Medicine*, 45 (Suppl 1), S33-S49.

7. Cox PJ et al. (2016). Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes. *Cell Metabolism*, 24 (2), 256-268.
 8. Leckey JJ et al. (2017). Ketone diester ingestion impairs time-trial performance in professional cyclists. *Frontiers in Physiology*, 8, 806.
 9. Holdsworth DA et al. (2017). A ketone ester drink increases post exercise muscle glycogen synthesis in humans. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 49 (9), 1789-1795.
 10. Vandoorne T et al. (2017). Intake of a ketone ester drink during recovery from exercise promotes mTORC1 signaling but not glycogen resynthesis in human muscle. *Frontiers in Physiology*, 8, 310.
 11. Poffé C et al. (2019). Ketone ester supplementation blunts overreaching symptoms during endurance training overload. Accepted for publication in *Journal of Physiology*, doi: 10.1113/JP277831.