



HAL
open science

Protéines lactières et satiété, contrôle du comportement alimentaire

Gilles G. Fromentin, Nicolas N. Darcel, Aurélie A. Lesdema, Rojo R. Rasoamanana, Catherine C. Chaumontet, Claire C. Gaudichon, Daniel D. Tomé, Agnès A. Marsset-Baglieri

► To cite this version:

Gilles G. Fromentin, Nicolas N. Darcel, Aurélie A. Lesdema, Rojo R. Rasoamanana, Catherine C. Chaumontet, et al.. Protéines lactières et satiété, contrôle du comportement alimentaire. *Innovations Agronomiques*, 2011, 13, pp.57-70. hal-01000370

HAL Id: hal-01000370

<https://hal.science/hal-01000370>

Submitted on 29 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Protéines laitières et satiété, contrôle du comportement alimentaire

Fromentin G., Darcel N., Lesdema A., Rasoamanana R., Chaumontet C., Gaudichon C., Tomé D., Marsset-Baglieri A.

INRA/AgroParisTech, CNRH-IdF, UMR914 Physiologie de la Nutrition et Comportement Alimentaire, INRA/AgroParisTech, 16 rue Claude Bernard, 75231 Paris Cedex 05

Correspondance : gilles.fromentin@agroparistech.fr

Résumé

Si le caractère sur-satiétogène des protéines par rapport aux autres macronutriments est avéré, les mécanismes mis en jeu dans l'apparition de cet effet demeurent cependant incertains et sujet à débat. En outre, la modulation de l'effet satiétogène selon la nature des protéines utilisées et leurs effets sur les mécanismes d'action demeurent controversés. L'objectif de cette revue est de faire le point sur i) les conséquences de l'ingestion des protéines alimentaires sur la satiété, ii) les mécanismes périphériques et iii) les mécanismes centraux à l'origine de la satiété induite par l'ingestion des protéines alimentaires. Dans ces trois parties nous étudierons la modulation de ces effets selon la nature des protéines alimentaires et plus particulièrement pour les protéines laitières. Nous développerons le cas des protéines de lactosérum, notamment l' α -lactalbumine et la β -lactoglobuline en comparaison avec la caséine et/ou les protéines totales du lait. Dans le domaine des peptides bio-actifs d'origine laitière, nous exposerons les études concernant le caséinomacropéptide (CMP). L'ensemble de ces résultats montre que l'effet satiétogène des protéines, notamment laitières, pourrait être exploité, notamment dans des programmes de perte de poids car la consommation de repas hyperprotéiques semble permettre de diminuer les sensations de faim et donc d'améliorer le bien-être des personnes en phase d'amaigrissement.

Mots-clés : Satiété, protéines laitières, protéines laitières, peptides laitiers

Abstract: Dairy proteins and satiety, control of feeding behavior

Dietary factors that may modulate appetite and energy intake are major targets for the intervention aiming at prevention and treatment of overweight and obesity. However, the roles of the various macronutrients in the qualitative and quantitative control of food intake need to be further assessed. Despite numerous studies showing that proteins are the macronutrients with the most important satiety effect, there are still some uncertainties and the mechanisms involved are not clearly identified.

The purpose of this review is to describe i) the consequences of ingestion of dietary protein on satiety and long-term weight control of the individual, ii) the peripheral and iii) the central mechanisms responsible for satiety induced by dietary proteins. Moreover we will detail the impact of the type of protein ingested and specifically milk proteins, which are of particular interest because of their nutritional and functional properties, on the control of food intake. We will develop the case of whey protein, including α -lactalbumin and β -lactoglobulin, as compared to casein or total milk protein. In the field of bioactive milk peptides we report the studies on caseinomacropéptide (CMP).

All these results show that the satiating effect of proteins, especially dairy proteins, can be exploited in programs for weight loss because consumption of high protein meals seems to reduce feelings of hunger and thus improve the welfare of people in the process of weight loss.

Keywords: satiety, proteins, food intake, dairy proteins, milk peptides

Introduction

Les facteurs alimentaires susceptibles de moduler l'appétit et la consommation énergétique représentent une cible majeure d'intervention pour la prévention et le traitement du surpoids et de l'obésité. La composition en macronutriments du régime influence la prise alimentaire, le métabolisme énergétique et les modifications à long terme du poids et de la composition corporelle. Cependant, le rôle respectif des différents macronutriments dans le contrôle quantitatif et qualitatif de la prise alimentaire doit être mieux évalué. Malgré les diverses études montrant que les protéines sont les macronutriments ayant l'effet satiétogène le plus important, des doutes subsistent et les mécanismes impliqués ne sont pas clairement identifiés. Par ailleurs, le rôle de la nature de la protéine alimentaire vis-à-vis de la satiété¹ fait encore l'objet d'études (Figure 1).

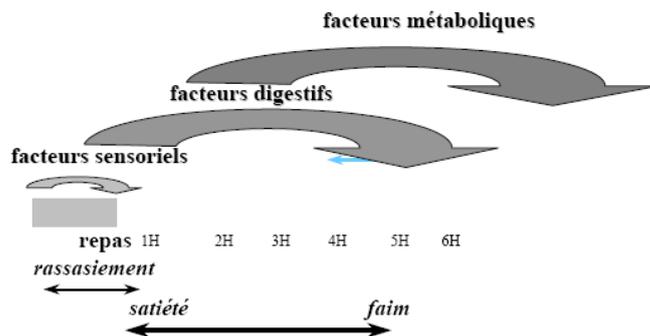


Figure 1 : La cascade de la satiété. D'après Blundell (1999)

Les propriétés nutritionnelles spécifiques du lait et plus particulièrement du lactosérum font l'objet de nombreux travaux de recherches depuis maintenant une dizaine d'années. La composition en acides aminés (AA) équilibrée des fractions protéiques laitières explique pourquoi elles sont si largement utilisées dans les applications nutritionnelles et diététiques. Les protéines de lait, ainsi que les protéines du lactosérum sont à la fois étudiées en tant que macronutriment, agissant directement sur le comportement alimentaire, la composition corporelle et le métabolisme énergétique mais aussi en tant que source potentielle de peptides bioactifs (Clare et Swaisgood, 2000), agissant sur des fonctions physiologiques très variées.

Le but de cette revue est de faire le point sur i) les conséquences de l'ingestion des protéines alimentaires sur la satiété et le contrôle du poids de l'individu à long terme, ii) les mécanismes périphériques et iii) les mécanismes centraux à l'origine de la satiété induite par l'ingestion des protéines alimentaires. Dans ces trois parties nous étudierons la modulation de ces effets selon la nature des protéines alimentaires et plus particulièrement pour les protéines laitières. Nous

¹ L'appétit est influencé par de multiples stimuli physiologiques, comportementaux et environnementaux. La faim est le facteur physiologique qui nous pousse à manger. La sensation de faim est un déterminant majeur de l'heure du repas, de la nature des aliments ingérés et de leur quantité. L'ingestion de nourriture fait progressivement diminuer la sensation de faim mais divers processus contribuent à stopper de façon prématurée la prise alimentaire. L'ensemble de ces processus constitue le rassasiement, sensation de pléthore gastrique et digestive qui initie l'arrêt de la prise alimentaire et la fin d'un repas. La satiété est une sensation qui se développe une fois le repas terminé. Elle sous-tend l'intervalle de temps entre deux prises alimentaires significatives. En fonction de l'importance de la sensation qu'elle engendre, elle tend à repousser l'heure du repas suivant et à diminuer la prise alimentaire au cours de celui-ci. En fait, le rassasiement et la satiété correspondent à deux facettes d'un même processus continu d'intensité variable au cours du temps en fonction de la nature du repas, des habitudes alimentaires, de l'individu, etc. L'état rassasié qui commence dès le début du repas, augmente pour faire place à la sensation de satiété une fois le repas terminé. Pendant la période inter prandiale, on passe de la satiété à la faim lorsque les nutriments disponibles après absorption ne suffisent plus à satisfaire la demande métabolique de l'organisme.

développerons le cas des protéines de lactosérum notamment l' α -lactalbumine et la β -lactoglobuline en comparaison avec la caséine et les protéines totales de lait. Dans le domaine des peptides d'origine alimentaire nous présenterons les études qui portent sur le caséinomaclopeptide (CMP).

1- La satiété induite par les protéines alimentaires

1-1. Effet de l'ingestion d'une charge protéique

De nombreuses études ont démontré que l'enrichissement d'un repas en protéines entraînait une augmentation du rassasiement induit par ce repas, et réduisait la prise alimentaire lors du repas suivant (Porrini *et al.*, 1997; Porrini, 1997; Blundell et Stubbs, 1999; Araya *et al.*, 2000). De même, l'ingestion, avant un repas, d'un en-cas (ou charge) hyperprotéique (HP) réduirait la prise alimentaire lors du repas suivant (Rolls *et al.*, 1988; Poppitt *et al.*, 1998). Enfin, chez l'homme (Marmonier *et al.*, 2000) comme chez le rat (Burton-Freeman *et al.*, 1997), les charges protéiques augmenteraient la durée de la période inter prandiale (délai entre l'ingestion de la charge et le repas suivant consommé spontanément).

Plusieurs études confirment l'effet satiétogène supérieur des protéines par rapport aux autres macronutriments chez le rat et chez l'homme (Geliebter *et al.*, 1984; Stubbs, 1995; Marmonier *et al.*, 2000; Marmonier *et al.*, 2002). Par exemple, chez l'homme sain, l'ingestion d'une charge riche en protéines (blanc de poulet) entraîne un retard plus important de la demande spontanée du repas suivant que des charges iso caloriques riches en glucides (pain aux raisins) ou en lipides (fromage à tartiner) (Marmonier *et al.*, 2000).

Cependant, la hiérarchie protéines > glucides > lipides concernant l'effet satiétogène respectif des macronutriments n'est pas toujours confirmée (de Graaf *et al.*, 1992; Mattes, 2005; Capaldi *et al.*, 2006; Bertenshaw *et al.*, 2008). En effet, dans ces études l'ingestion d'une charge HP n'entraîne pas de diminution de la prise énergétique lors du ou des repas suivants par rapport à une charge hyperglucidique (HG) ou hyperlipidique (HL).

La comparaison entre toutes ces études est peu aisée du fait de la diversité des protocoles employés (Figure 2). Plusieurs paramètres semblent grandement influencer les résultats tels que le type de charges administrées (texture de la charge, type d'aliment), sa valeur énergétique, sa composition en macronutriments (proportion et quantité de chaque macronutriment) ou encore le délai entre la charge et le repas-test.

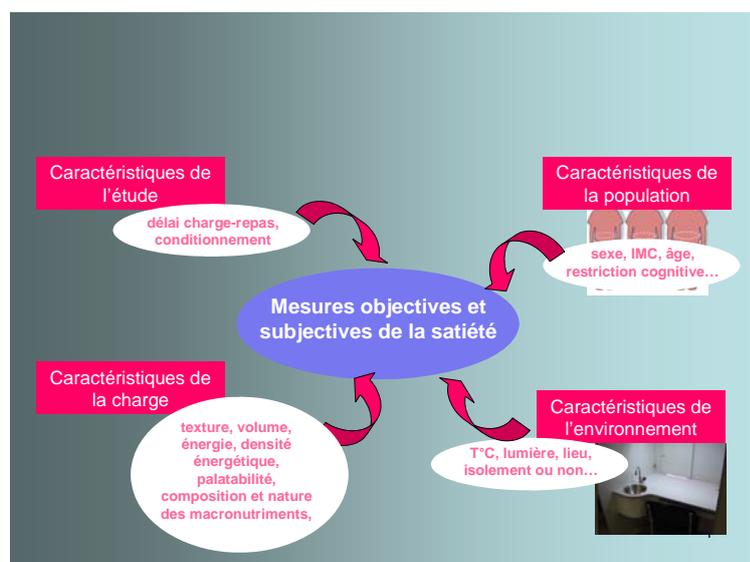


Figure 2 : Diversité des protocoles d'étude de la satiété chez l'homme

1-2. Comparaison de l'effet satiétogène des diverses protéines laitières

La comparaison de l'effet satiétogène de protéines de nature différente requiert comme condition préalable des protéines bien équilibrées en acides aminés indispensables², puisqu'une carence en ces derniers induit une dépression de prise alimentaire dont l'origine n'est pas satiétogène mais liée à une aversion alimentaire conditionnée (Fromentin *et al.*, 2000; Gietzen *et al.*, 2007).

Comme pour les glucides et les lipides, la nature des protéines pourrait avoir un impact sur leur effet satiétogène. Les protéines utilisées dans les travaux qui se sont intéressés à cette question sont assez variées : protéines animales (caséines, protéines de lactosérum, albumine d'œuf, protéines de poisson, de volaille, de bœuf), protéines végétales (protéines de pois, de soja, de blé), mais aussi protéines de levures et mycoprotéines. Cependant, les études menées jusqu'à présent ne sont pas concordantes. Lang *et al.* n'ont trouvé aucune différence significative dans les sensations de faim ou de satiété suite à la consommation d'un déjeuner standard enrichi en albumine d'œuf, caséines, gélatine, protéines de soja, protéines de pois ou protéines de lactosérum (Lang *et al.*, 1998; Lang *et al.*, 1999). A l'inverse, Anderson *et al.* (2004) ont comparé les effets de charges protéiques constituées de soja, de protéines de lactosérum ou d'albumine d'œuf. Les résultats obtenus montrent un effet similaire et significatif des protéines de lactosérum et de soja sur la diminution de la prise alimentaire lors d'un repas pris une heure après la charge par rapport à une situation contrôle dans laquelle la charge était composée d'eau, tandis que la charge d'albumine n'a aucun effet.

Plusieurs études ont comparé l'effet satiétogène des diverses protéines laitières. Dans le domaine laitier, ce sont les protéines de lactosérum et la caséine qui ont été les plus étudiées. Ainsi Hall et al. (2003) ont montré que la prise énergétique lors d'un repas *ad libitum* était significativement moins élevée 90 minutes après une charge contenant des protéines de **lactosérum** qu'après une charge équivalente de **caséines**. Cependant ces résultats n'ont pas été retrouvés par l'équipe de Bowen (Bowen *et al.*, 2006a; Bowen *et al.*, 2006b). L'équipe de Westerterp a aussi montré qu'un petit déjeuner contenant 10 ou 25% de calories d'origine protéique sous forme **d' α -lactalbumine** diminuait plus l'énergie ingérée lors du repas suivant (environ 20%) qu'un petit déjeuner contenant de la caséine ou des protéines de lactosérum, additionnées ou non de CMP (Veldhorst *et al.*, 2009).

1-3. Effet de l'ingestion des régimes hyperprotéiques

1-3.1 Effet de l'ingestion d'un régime hyperprotéique

Les régimes dits « **normoprotéiques** » (NP) permettent de satisfaire le besoin énergétique ainsi que les besoins en azote et en acides aminés indispensables pour couvrir les besoins de l'organisme. Un régime est dit « riche en protéines » dès que l'apport en acides aminés est largement supérieur aux besoins nutritionnels recommandés. Quand on augmente la teneur en protéines du régime, se mettent en place des processus d'adaptation à court et à long terme. Au delà d'un certain seuil protéique (**régimes hyperprotéiques «HP»**, par exemple 40 à 45% de l'énergie du régime apporté par les protéines), chez le rat Wistar adulte, l'adaptation à court terme est insuffisante et ceci se traduit immédiatement par une diminution de la prise alimentaire après le début de l'ingestion suivie d'un retour progressif mais incomplet à la prise énergétique correspondant au régime NP (Harper and Peters, 1989; Jean *et al.*, 2001; Weigle *et al.*, 2005). Plus précisément, le passage au régime HP se traduit par une diminution de la taille des repas, qui retourne progressivement par la suite à la taille correspondant

² Les organismes vivants utilisent les acides aminés comme précurseurs pour la synthèse protéique. Chez un organisme donné, un acide aminé est dit indispensable lorsque sa production est absente. La survie de l'organisme nécessite alors l'apport de cet acide aminé par l'alimentation. Une protéine est dite bien équilibrée si elle apporte suffisamment d'AAI par rapport aux besoins de l'animal.

au régime NP. En d'autres termes, le régime HP est plus rassasiant, mais cet effet disparaît lorsque le rat est adapté à ce régime, alors que l'effet satiétogène persiste et se manifeste par une diminution du nombre de repas (Bensaid *et al.*, 2003).

1-3.2 Effet de la nature de la protéine sur la satiété induite par un régime hyperprotéique

La diminution d'ingestion apparaît quelle que soit la protéine utilisée bien que ces protéines soient de composition biochimique différente (protéines totales de lait ou de soja ou de gluten) (Bensaid *et al.*, 2003). La dépression de la prise alimentaire liée au régime HP semble être une propriété générale résultant de la très haute teneur du régime alimentaire en protéines (Westerterp-Plantenga *et al.*, 2009). **Néanmoins, certaines protéines spécifiques peuvent accroître la dépression alimentaire : c'est ainsi le cas des protéines de lactosérum et de la β -lactoglobuline** (Tableau 1). La β Lactoglobuline permet également de réduire le poids et l'adiposité corporelle comparée aux protéines totales de lait, et ce d'autant plus que le régime est complètement dépourvu de glucides (Pichon *et al.*, 2008).

Il en ressort donc que si l'effet de la consommation à haute teneur en protéines (cas des régimes HP) a un effet avéré de diminution de la prise alimentaire, en revanche la consommation en aigu d'une charge HP aurait des effets beaucoup plus discutables. Par ailleurs, la modulation de l'effet satiétogène selon la nature des protéines semble être principalement active quand la teneur en protéines du régime du repas est normale à élevée (Westerterp-Plantenga *et al.*, 2009).

		Protéines Totales de Lait		Lactosérum		β Lactoglobuline	
		Moyenne	SEM	Moyenne	SEM	Moyenne	SEM
Energie ingérée pendant les 25 jours (10 ³ kJ)	P55C35L10	8.91 ^a	0.38	7.60 ^{b,xy}	0.13	7.84 ^{b,y}	0.08
	P55C15L30	8.39	0.20	8.17 ^x	0.29	8.87 ^x	0.18
	P55L45	8.31 ^a	0.35	7.14 ^{b,y}	0.13	5.89 ^{c,z}	0.22
Effet des protéines						0.001	
Effet de la nature du régime C/L							
C/L(C/L) C/L)						0.001	
ANOVA (P)	C/L x effet des protéines					0.001	

Gain de poids (g)	P55C35L10	79.0 ^a	8.8	80.2 ^{a,x}	2.2	49.5 ^{b,x}	6.7
	P55C15L30	86.1 ^a	5.4	83.4 ^{a,x}	9.9	49.5 ^{b,x}	7.6
	P55L45	70.4 ^a	7.6	52.6 ^{a,y}	9.6	27.2 ^{b,y}	2.8
Effet des protéines						0.001	
Effet de la nature du régime C/L							
C/L(C/L) C/L)						0.05	
ANOVA (P)	C/L x effet des protéines					NS	

Tableau 1 : Prise alimentaire et prise de poids chez des rats nourris *ad libitum* avec des régimes hyperprotéiques de composition glucido-lipidique (C/L) variable et contenant divers protéines : protéines totales de lait, lactosérum ou β Lactoglobuline. A titre d'exemple, « P55C35L10 » signifie que la teneur en protéines est de 55% sur le total de l'énergie apportée par l'aliment, celle des glucides de 35% et celle des lipides de 10%. Pour chaque type de protéines, les différences statistiques entre les régimes variant dans leur apport C/L seront lues par colonne. Les lettres utilisées sont x, y et z. Les valeurs dans une colonne n'ayant pas la même lettre sont différentes, ($p < 0.05$).

Pour chaque valeur du rapport C/L, les différences statistiques entre les régimes variant dans la nature de la protéine utilisée seront lues par ligne. Les lettres utilisées sont a, b et c. Les valeurs dans une ligne n'ayant pas la même lettre sont différentes ($p < 0.05$). (Pichon et al., 2008)

2- Les mécanismes périphériques de la satiété induite par les protéines laitières

L'ingestion de protéines génère de nombreux signaux pré et post-absorptifs qui contribuent au contrôle des cinétiques gastriques, des sécrétions pancréatiques et de la prise alimentaire. Ces informations sont transmises au cerveau par deux voies principales : une transmission directe par le système sanguin (hormones, nutriments..) et une transmission indirecte par le système nerveux faisant intervenir des neuromédiateurs. Au niveau du tube digestif, le système nerveux communique des informations pré-absorptives via le nerf vague, les afférences splanchniques et /ou le frein iléal (voir plus loin). Le nerf vague transmet au cerveau des informations originaires des zones oro-sensorielles, de l'estomac, de l'intestin et du foie (Figure 2)

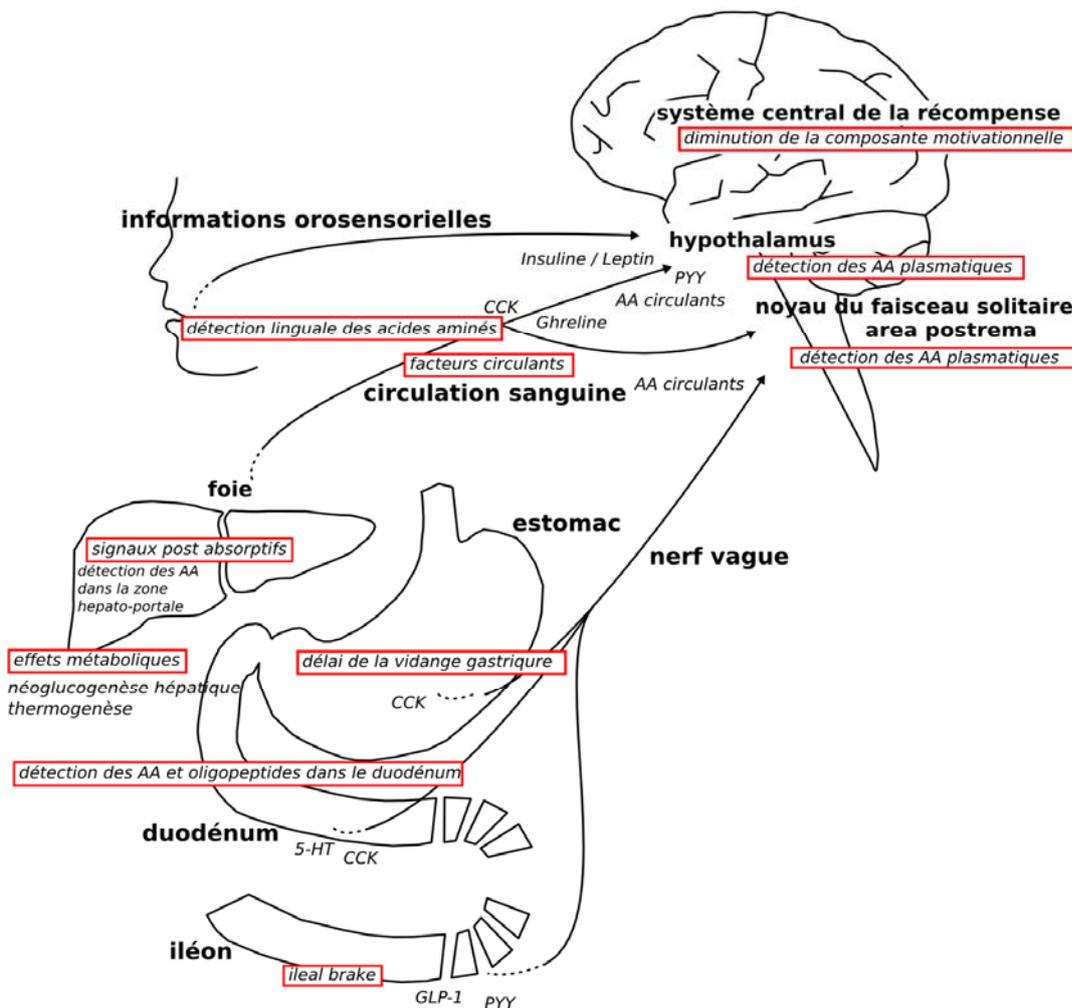


Figure 2: Mécanismes responsables de la satiété induite par l'ingestion de protéines. (AA : acides aminés, CCK : Cholecystokinine, GLP-1 : Glucagon Like Peptide-1 : PYY Peptide YY, 5-HT sérotonine)

2-1. Les informations pré-absorptives ³

Au niveau de l'estomac.

Le rétrocontrôle négatif du rassasiement par l'estomac est le fait de signaux volumétriques émis par des mécanorécepteurs situés au niveau des afférences vagales stomacales (Powley and Phillips, 2004). L'augmentation du volume gastrique induite par l'ingestion des protéines alimentaires est probablement due à une augmentation des sécrétions gastriques et à la quantité d'eau bue en cas de régimes hyperprotéiques (L'Heureux-Bouron *et al.*, 2004). Par ailleurs, la teneur élevée en protéines ralentit la vidange gastrique (Faipoux *et al.*, 2006), peut-être du fait de la sécrétion de cholécystokinine (CCK) (Raybould *et al.*, 1991), ce qui pourrait maintenir également plus longtemps les signaux de distension gastrique et la durée de la digestion.

La vitesse de la vidange gastrique peut ainsi moduler la réponse intestinale en neuropeptides gastro-intestinaux, ce qui va influencer potentiellement le rassasiement et la satiété via le devenir de l'azote ingéré et la cinétique des AA plasmatiques (Mellinkoff *et al.*, 1956). C'est ainsi que Hall et Millward ont expliqué leurs résultats concernant l'effet satiétogène des protéines de lactosérum plus important que celui de la caséine (Hall *et al.*, 2003). En accord avec les travaux de Boirie (Boirie *et al.*, 1997), à l'origine du concept de « protéines lentes – protéines rapides » et avec la théorie aminostatique (Mellinkoff *et al.*, 1956), ces auteurs concluent que la cinétique de mise à disposition des acides aminés plus rapide et plus massive suite à l'ingestion de protéines de lactosérum pourrait entraîner un pouvoir satiétogène plus élevé de ces protéines.

Au niveau de l'intestin.

Au cours de la digestion, les protéines, les peptides et les acides aminés alimentaires sont détectés dans l'intestin grêle. Ils sont à l'origine de signaux anorexigènes dépendants de l'action des peptides gastro-intestinaux tels que la CCK ou la sérotonine (5-HT) sur les afférences vagales qui à leur tour convoient ces informations vers les zones du tronc cérébral impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire (Darcel *et al.*, 2005b; Berthoud, 2008)

Le nerf vague est impliqué, mais non indispensable, dans la transmission des signaux de satiété induit par l'ingestion de protéines. En effet la vagotomie sub-diaphragmatique ne supprime pas la dépression de la prise énergétique induite par le passage à un régime HP, chez le rat (L'Heureux-Bouron *et al.*, 2003) ou l'effet satiétogène d'une charge gastrique ou duodénale de peptides (Schwartz *et al.*, 1999). Les afférences vagales hépatiques ne semblent pas non plus indispensables à la détection périphérique d'un régime HP. Ceci contredit l'hypothèse d'un mécanisme unique reposant sur une détection portale de la néoglucogénèse induite par les protéines (Mithieux *et al.*, 2005).

« Le frein iléal » ou 'ileal brake') est un mécanisme de rétro contrôle négatif exercé par l'iléon qui, suite à la présence locale de nutriments, résulte en un ralentissement de la vidange gastrique, de la motilité et de la sécrétion de l'intestin proximal et en l'augmentation de la satiété. L'ingestion de protéines favoriserait la production de PYY et de GLP-1 (Batterham *et al.*, 2006)

³ Les signaux oro-sensoriels. Comme pour tous les aliments, l'ingestion d'aliments protéiques va générer des informations oro-sensorielles compte tenu de leurs propriétés organoleptiques. Ces dernières sont influencées par la présence des protéines dans l'aliment mais n'en sont pas spécifiques. Il existe aussi dans l'organisme, au niveau de la bouche, de l'intestin, des récepteurs du goût (T1R1+3) qui répondent à la plupart des 20 acides aminés y compris le glutamate (Bezencon *et al.*, 2007). En effet, plusieurs acides aminés ont un goût sucré, amer ou d'umami pour les humains. L'umami est une des 5 composantes du goût qui est induit par le L-glutamate libre, l'inosine 5'-monophosphate et la guanosine 5'-monophosphate, le L-aspartate et certains peptides. Il existe différentes sources de L-glutamate dans l'alimentation : soit sous forme liée aux protéines, soit sous forme libre dans les aliments. Néanmoins les propriétés sensorielles du glutamate ne signaleraient pas la présence de protéines alimentaires à l'individu (Beauchamp, 2009).

Certains peptides laitiers tels que le CMP pourraient être à l'origine de la satiété induite par certaines protéines alimentaires. En effet, le pouvoir satiétogène du lactosérum plus important que celui des caséines pourrait être expliqué par la richesse en CMP du lactosérum (Anderson et Moore, 2004). Le CMP est en effet connu pour activer la synthèse de CCK, hormone étroitement impliquée dans le mécanisme de la satiété (Pedersen *et al.*, 2000). Ce résultat sur le CMP, observé chez l'homme uniquement (Gustafson *et al.*, 2001) reste à l'heure actuelle largement controversé (Burton-Freeman, 2008). Un autre mécanisme permettrait d'expliquer les effets satiétogènes supposés du CMP : ce peptide peut se fixer sur des récepteurs opioïdes situés au niveau de l'estomac. Une fois fixé sur ces récepteurs, le CMP a la capacité de réduire la motilité intestinale, et par conséquent tout le phénomène de digestion. Ainsi, la sensation de satiété pourrait être prolongée.

2-2. Les informations post-absorptives

La thermogénèse postprandiale

Une augmentation de la dépense énergétique pourrait être à l'origine de signaux périphériques de la satiété induite par les protéines. Chez l'homme (Westerterp-Plantenga, 2008) mais pas chez le rat (Stepien *et al.*), l'ingestion de protéines stimulerait la thermogénèse post-prandiale à un niveau supérieur à celui des autres macronutriments.

L'hypothèse aminostatique

La concentration plasmatique élevée des AA ou de certains d'entre eux après l'ingestion de protéines alimentaires pourrait être à l'origine de signaux périphériques de satiété (Mellinkoff *et al.*, 1956; Harper et Peters, 1989) qui seraient détectés dans certaines zones spécifiques du cerveau au niveau de l'hypothalamus (Choi *et al.*, 2001). La teneur en leucine pourrait également jouer un rôle sur la régulation centrale de l'appétit (cf. ci-dessous).

Les AA précurseurs de neuromédiateurs

Le rôle spécifique de certains acides aminés précurseurs de neuromédiateurs n'est plus considéré comme une hypothèse générale qui expliquerait la satiété induite par les protéines. En particulier la teneur en tryptophane, précurseur de la sérotonine, médiateur connu pour inhiber l'appétit (Latham et Blundell, 1979) a été évoquée pour expliquer ce phénomène. Le rôle de la haute teneur en tryptophane de l' α -lactalbumine a donc été évoqué pour expliquer l'effet satiétogène de cette protéine (Nieuwenhuizen *et al.*, 2009; Veldhorst *et al.*, 2009). En effet, l'ingestion d' α -lactalbumine augmente la teneur plasmatique en tryptophane ainsi que le rapport tryptophane/BCAA plus que d'autres protéines, telle que la gélatine alimentaire qui est dépourvue de tryptophane. Néanmoins, l'ajout de tryptophane libre à la gélatine à un même niveau que celui de l' α -lactalbumine ne modifie pas les réponses des échelles de faim suite à l'ingestion de la gélatine enrichie en tryptophane (Veldhorst *et al.*, 2009).

De même, l'histidine et la tyrosine (précurseurs de l'histamine et de la dopamine respectivement) ajoutées à un niveau de 5% dans le régime de rats n'ont pas eu d'influence sur le niveau d'ingestion (Bassil *et al.*, 2007).

Le rôle des hormones

La plupart des hormones périphériques ont un double mode d'action sur le système nerveux central : (i) au niveau du tractus gastro-intestinal, via le nerf vague vers le tronc cérébral (noyau du tractus solitaire), et (ii) directement au niveau de l'hypothalamus (ARC) et du tronc cérébral (AP) via le flux sanguin. Depuis les années 2000, de nombreux travaux chez l'homme ont été menés pour étudier les différences de profils hormonaux postprandiaux qui pourraient être à l'origine de la satiété induite par les protéines (Al Awar *et al.*, 2005; Bowen *et al.*, 2006a; Bowen *et al.*, 2006b). Les études ont

notamment porté sur la-CCK, le glucagon-like peptide 1 GLP-1, la ghréline, la leptine, l'insuline et le glucagon mais aucune corrélation claire n'en ressort.

3- Les mécanismes centraux de la satiété induite par les protéines alimentaires

3-1. Activation des circuits neuronaux de la satiété par les protéines alimentaires

L'ingestion de repas ou de régimes hyperprotéiques se traduit par une augmentation conjointe de l'activité de différentes régions du système nerveux central ⁴ (CNS) (Figure 2).

Parmi les régions étudiées, nous avons montré que le noyau du tractus solitaire (NTS) (Darcel *et al.*, 2005a; Faipoux *et al.*, 2008), ainsi que plusieurs noyaux de la région hypothalamique voient, à court terme comme après habitude, leur activité accrue par l'ingestion de protéines (Ropelle *et al.*, 2007; Faipoux *et al.*, 2008). Il s'agit, en particulier, de certains réseaux de neurones comme les neurones noradrénergiques du NTS et les neurones mélanocortiques du noyau arqué (ARC). En outre, les protéines inhiberaient l'activation de neurones GABAergiques et opioïdiques dans le noyau accumbens (NAcc), et inhiberaient ainsi la prise alimentaire en diminuant la réponse hédonique à l'alimentation, vraisemblablement en raison de leur faible palatabilité.

3.2 L'implication de l'AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) et du Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) dans la satiété induite par les protéines alimentaires

Les protéines laitières solubles du lactosérum sont riches en leucine. Les acides aminés, et en particulier les acides aminés branchés, comme la leucine, pourraient jouer un rôle dans la régulation centrale de l'appétit sans passer par l'intermédiaire de la synthèse d'un neurotransmetteur (Cota *et al.*, 2006; Ropelle *et al.*, 2007).

L'AMPK est une enzyme qui agit comme un capteur du niveau énergétique de la cellule et qui est activée (phosphorylation) par une augmentation du rapport intracellulaire AMP/ATP. Une fois activée, l'AMPK phosphoryle l'acetyl-CoA carboxylase (ACC) et favorise les voies de production d'énergie au détriment de celles de mise en réserve de l'énergie. La leucine ainsi que l'ingestion d'un régime hyperprotéique répriment l'AMPK et la phosphorylation de l'acetyl-CoA carboxylase dans

⁴ Le noyau du tractus solitaire (NTS) constitue le principal point d'entrée du nerf vague dans le système nerveux central et reçoit ainsi des projections afférentes depuis la majeure partie des organes de l'appareil gastro-intestinal. En outre, il reçoit certaines afférences des nerfs crâniens qui véhiculent, depuis la sphère orosensorielle, de nombreuses informations relatives à la texture, au goût, à l'odeur, à l'aspect et à la palatabilité des aliments. La région hypothalamique représente le point de convergence de nombreuses informations périphériques et participe au contrôle de l'homéostasie énergétique corporelle et de la prise alimentaire. Cette zone très vaste comporte de nombreux noyaux qui sont en interaction permanente (Berthoud, 2002).

Le noyau accumbens (NAcc) est une structure du striatum ventral situé à l'avant du télencéphale et est le pivot de la modulation hédonique de la régulation du comportement alimentaire. Il est divisé en deux parties, le noyau central (AccCo) et la coque (AccSh). Il a été très tôt identifié comme la principale interface entre motivation et action dans le cerveau, de part ses nombreuses afférences (majoritairement glutamatergiques) depuis des régions impliqués dans les processus cognitifs et d'apprentissage, et ses efférences vers les régions de contrôles moteurs, pour la plupart GABAergiques. L'AccCo est impliqué dans les processus d'apprentissage et d'exécution d'actions mécaniques adaptatives, alors que l'AccSh est plutôt impliqué en tant que relais entre les régions corticales et d'autres régions du cerveau dans des aspects comportementaux, en particulier alimentaires (Kelley, 2004).

l'hypothalamus (au niveau de l'ARC et du noyau para ventriculaire PVN) du rat de façon concomitante avec une réduction du rapport AMP/ATP.

En parallèle, les travaux de Cota et al. (2006) montrent qu'une injection centrale de leucine induit une activation de la voie de signalisation du mTOR (phosphorylation) elle-même à l'origine d'une réduction de la prise alimentaire. mTOR est une sérine-thréonine kinase connue pour son rôle dans l'intégration des flux énergétiques au sein de la cellule. Ces travaux semblent montrer que la voie de signalisation de mTOR, décrite jusqu'ici comme un carrefour des grandes orientations métaboliques cellulaires, joue également un rôle en tant que régulateur central de la prise alimentaire. De plus, L'AMPK et mTOR sont localisés dans les mêmes neurones de l'hypothalamus : les neurones orexigéniques à neuropeptide Y (NPY) et les neurones anorexigéniques à proopiomélanocortine (POMC) de l'hypothalamus.

Conclusion et Perspectives

Si le caractère sur-satiétogène des protéines par rapport aux autres macronutriments est établi, les mécanismes mis en jeu dans l'apparition de cet effet demeurent cependant incertains et sujet à débat. En outre, l'effet de la nature des protéines utilisées sur les mécanismes de la satiété demeure controversé.

Tant dans le cas des charges que des régimes hyperprotéiques, les diverses protéines utilisées (par exemple les protéines totales de lait, du soja ou du gluten) ont sensiblement le même effet dépresseur sur la prise alimentaire lors du repas suivant et ceci malgré la différence de composition en acides aminés et notamment en acides aminés précurseurs des neurotransmetteurs. Néanmoins, certaines protéines ont un effet satiétogène plus important que d'autres (par exemple les protéines du lactosérum et plus particulièrement l' α -lactalbumine et la β -lactoglobuline) chez le rat et chez l'homme. Cet effet accentué pourrait être dû à la présence de peptides satiétogènes. Cependant, la mise en évidence de ces peptides reste encore à effectuer.

En ce qui concerne les mécanismes périphériques pré-absorptifs, la détection des protéines au cours de la digestion implique partiellement l'action du nerf vague. Toutefois, de nombreuses questions restent en suspens notamment sur la nature des mécanismes cellulaires de la transduction du signal relatif à la présence de protéines, autrement dit sur la nature des phénomènes cellulaires en amont des événements que sont la libération de CCK par les cellules intestinales puis son action sur les terminaisons vagales.

L'ingestion de régimes ou de repas HP a pour conséquence une augmentation conjointe de l'activité de différentes régions du système nerveux central (CNS). Parmi les régions étudiées, le NTS ainsi que plusieurs noyaux de la région hypothalamique voient, à court terme comme après habitude, leur activité accrue par l'ingestion de protéines. En outre, les protéines inhibent l'activation de neurones GABAergiques et opioïdiques dans le noyau accumbens, avec pour conséquence l'inhibition de la prise alimentaire en diminuant la réponse hédonique à l'alimentation.

L'ensemble de nos résultats montre que l'effet satiétogène des protéines pourrait être exploité dans les programmes de perte de poids et/ou de masse adipeuse à condition de mieux maîtriser ces effets. En effet, la consommation de charges ou de repas hyperprotéiques semble, dans certaines conditions, permettre de diminuer les sensations de faim et donc d'améliorer le bien-être des personnes en phase d'amaigrissement.

L'ingestion d'une charge protéique permet de calmer la sensation de faim, résultat déjà exploité dans les travaux étudiant l'efficacité des substituts de repas en période de restriction énergétique (Wyld *et al.*, 2010). Cependant, il faut ingérer une grande quantité de protéines de manière chronique pour observer des effets sur la satiété, le poids et la composition corporelle. Or, les régimes HP pourraient être délétères pour certaines fonctions de l'organisme sur le long terme et de plus, souffrent d'une faible

palatabilité entraînant rapidement un effet de lassitude des personnes qui les suivent. *La stratégie serait de chercher à potentialiser l'effet satiétogène des protéines alimentaires de manière à réduire les quantités nécessaires à ingérer et à obtenir un effet sur la satiété.* Dans ce cadre, il serait intéressant d'étudier s'il existe une synergie entre la nature de la protéine, la structure de l'aliment ou encore son enrichissement en fibres, macronutriment aujourd'hui également très étudié pour son impact sur la régulation de l'appétit. Dans cette perspective, les protéines laitières et leur capacité au fractionnement et à la texturation offrent une opportunité à exploiter.

Références bibliographiques

- Al Awar R., Obeid O., Hwalla N., Azar S., 2005. Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. *Clin Sci (Lond)* 109, 405-411.
- Anderson G.H., Moore S.E., 2004. Dietary proteins in the regulation of food intake and body weight in humans. *The Journal of nutrition* 134, 974S-979S.
- Anderson G.H., Tecimer S.N., Shah D., Zafar T.A., 2004. Protein source, quantity, and time of consumption determine the effect of proteins on short-term food intake in young men. *The Journal of nutrition* 134, 3011-3015.
- Araya H., Hills J., Alvina M., Vera G., 2000. Short-term satiety in preschool children: a comparison between high protein meal and a high complex carbohydrate meal. *Int J Food Sci Nutr* 51, 119-124.
- Bassil M.S., Hwalla N., Obeid O.A., 2007. Meal pattern of male rats maintained on histidine-, leucine-, or tyrosine-supplemented diet. *Obesity (Silver Spring)* 15, 616-623.
- Batterham R.L., Heffron H., Kapoor S., Chivers J.E., Chandarana K., Herzog H., Le Roux C.W., Thomas E.L., Bell J.D., Withers D.J., 2006. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell metabolism* 4, 223-233.
- Beauchamp G.K., 2009. Sensory and receptor responses to umami: an overview of pioneering work. *The American journal of clinical nutrition* 90, 723S-727S.
- Bensaid A., Tome D., L'Heureux-Bourdon D., Even P., Gietzen D., Morens C., Gaudichon C., Larue-Achagiotis C., Fromentin G., 2003. A high-protein diet enhances satiety without conditioned taste aversion in the rat. *Physiology & Behavior* 78, 311-320.
- Bertenshaw E.J., Lluch A., Yeomans M.R., 2008. Satiating effects of protein but not carbohydrate consumed in a between-meal beverage context. *Physiology & Behavior* 93, 427-436.
- Berthoud H.R., 2002. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev* 26, 393-428.
- Berthoud H.R., 2008. Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterol Motil* 20 Suppl 1, 64-72.
- Bezencon C., Le Coutre J., Damak S., 2007. Taste-signaling proteins are coexpressed in solitary intestinal epithelial cells. *Chem Senses* 32, 41-49.
- Blundell J.E., 1999. The control of appetite: basic concepts and practical implications. *Schweiz Med Wochenschr* 129, 182-188.
- Blundell J.E., Stubbs R.J., 1999. High and low carbohydrate and fat intakes: limits imposed by appetite and palatability and their implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr* 53 Suppl 1, S148-165.
- Boirie Y., Dangin M., Gachon P., Vasson M.P., Maubois J.L., Beaufrere B., 1997. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94, 14930-14935.
- Bowen J., Noakes M., Clifton P.M., 2006a. Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91, 2913-2919.
- Bowen J., Noakes M., Trenerry C., Clifton P.M., 2006b. Energy intake, ghrelin, and cholecystokinin after different carbohydrate and protein preloads in overweight men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91, 1477-1483.

- Burton-Freeman B., Gietzen D.W., Schneeman B.O., 1997. Meal pattern analysis to investigate the satiating potential of fat, carbohydrate, and protein in rats. *The American journal of physiology* 273, R1916-1922.
- Burton-Freeman B.M., 2008. Glycomacropeptide (GMP) is not critical to whey-induced satiety, but may have a unique role in energy intake regulation through cholecystokinin (CCK). *Physiology & behavior* 93, 379-387.
- Capaldi E.D., Owens J.Q., Privitera G.J., 2006. Isocaloric meal and snack foods differentially affect eating behavior. *Appetite* 46, 117-123.
- Choi Y.H., Fletcher P.J., Anderson G.H., 2001. Extracellular amino acid profiles in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus are influenced by diet composition. *Brain Res* 892, 320-328.
- Clare D.A., Swaisgood H.E., 2000. Bioactive milk peptides: a prospectus. *Journal of dairy science* 83, 1187-1195.
- Cota D., Proulx K., Smith K.A., Kozma S.C., Thomas G., Woods S.C., Seeley R.J., 2006. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science (New York, N.Y)* 312, 927-930.
- Darcel N., Fromentin G., Raybould H.E., Gougis S., Gietzen D.W., Tome D., 2005a. Fos-positive neurons are increased in the nucleus of the solitary tract and decreased in the ventromedial hypothalamus and amygdala by a high-protein diet in rats. *The Journal of nutrition* 135, 1486-1490.
- Darcel N.P., Liou A.P., Tome D., Raybould H.E., 2005b. Activation of vagal afferents in the rat duodenum by protein digests requires PepT1. *The Journal of nutrition* 135, 1491-1495.
- de Graaf C., Stafleu A., Staal P., Wijne M., 1992. Beliefs about the satiating effect of bread with spread varying in macronutrient content. *Appetite* 18, 121-128.
- Faipoux R., Tome D., Bensaid A., Morens C., Oriol E., Bonnanno L.M., Fromentin G., 2006. Yeast proteins enhance satiety in rats. *The Journal of nutrition* 136, 2350-2356.
- Faipoux R., Tome D., Gougis S., Darcel N., Fromentin G., 2008. Proteins activate satiety-related neuronal pathways in the brainstem and hypothalamus of rats. *The Journal of nutrition* 138, 1172-1178.
- Fromentin G., Feurte S., Nicolaidis S., Norgren R., 2000. Parabrachial lesions disrupt responses of rats to amino acid devoid diets, to protein-free diets, but not to high-protein diets. *Physiology & behavior* 70, 381-389.
- Geliebter A., Liang J.T., Van Itallie T.B., 1984. Effects of repeated isocaloric macronutrient loads on daily food intake of rats. *The American journal of physiology* 247, R387-392.
- Gietzen D.W., Hao S., Anthony T.G., 2007. Mechanisms of Food Intake Repression in Indispensable Amino Acid Deficiency. *Annu Rev Nutr.* 27, 63-78
- Gustafson D.R., McMahon D.J., Morrey J., Nan R., 2001. Appetite is not influenced by a unique milk peptide: caseinomacropeptide (CMP). *Appetite* 36, 157-163.
- Hall W.L., Millward D.J., Long S.J., Morgan L.M., 2003. Casein and whey exert different effects on plasma amino acid profiles, gastrointestinal hormone secretion and appetite. *The British journal of nutrition* 89, 239-248.
- Harper A.E., Peters J.C., 1989. Protein intake, brain amino acid and serotonin concentrations and protein self-selection. *The Journal of nutrition* 119, 677-689.
- Jean C., Rome S., Mathe V., Huneau J.F., Aattouri N., Fromentin G., Achagiotis C.L., Tome D., 2001. Metabolic evidence for adaptation to a high protein diet in rats. *The Journal of nutrition* 131, 91-98.
- Kelley A.E., 2004. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev* 27, 765-776.
- L'Heureux-Bouron D., Tome D., Bensaid A., Morens C., Lacroix M., Huneau J.F., Fromentin G., 2004. Preabsorptive factors are not the main determinants of intake depression induced by a high-protein diet in the rat. *Physiology & behavior* 81, 499-504.
- L'Heureux-Bouron D., Tome D., Rampin O., Even P.C., Larue-Achagiotis C., Fromentin G., 2003. Total subdiaphragmatic vagotomy does not suppress high protein diet-induced food intake depression in rats. *The Journal of nutrition* 133, 2639-2642.

- Lang V., Bellisle F., Alamowitch C., Craplet C., Bornet F.R., Slama G., Guy-Grand B., 1999. Varying the protein source in mixed meal modifies glucose, insulin and glucagon kinetics in healthy men, has weak effects on subjective satiety and fails to affect food intake. *Eur J Clin Nutr* 53, 959-965.
- Lang V., Bellisle F., Oppert J.M., Craplet C., Bornet F.R., Slama G., Guy-Grand B., 1998. Satiating effect of proteins in healthy subjects: a comparison of egg albumin, casein, gelatin, soy protein, pea protein, and wheat gluten. *The American journal of clinical nutrition* 67, 1197-1204.
- Latham C.J., Blundell J.E., 1979. Evidence for the effect of tryptophan on the pattern of food consumption in free feeding and food deprived rats. *Life sciences* 24, 1971-1978.
- Marmonier C., Chapelot D., Fantino M., Louis-Sylvestre J., 2002. Snacks consumed in a nonhungry state have poor satiating efficiency: influence of snack composition on substrate utilization and hunger. *The American journal of clinical nutrition* 76, 518-528.
- Marmonier C., Chapelot D., Louis-Sylvestre J., 2000. Effects of macronutrient content and energy density of snacks consumed in a satiety state on the onset of the next meal. *Appetite* 34, 161-168.
- Mattes R., 2005. Soup and satiety. *Physiology & behavior* 83, 739-747.
- Mellinkoff S.M., Frankland M., Boyle D., Greipel M., 1956. Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite. *J Appl Physiol* 8, 535-538.
- Mithieux G., Misery P., Magnan C., Pillot B., Gautier-Stein A., Bernard C., Rajas F., Zitoun C., 2005. Portal sensing of intestinal gluconeogenesis is a mechanistic link in the diminution of food intake induced by diet protein. *Cell metabolism* 2, 321-329.
- Nieuwenhuizen A.G., Hochstenbach-Waelen A., Veldhorst M.A., Westerterp K.R., Engelen M.P., Brummer R.J., Deutz N.E., Westerterp-Plantenga M.S., 2009. Acute effects of breakfasts containing alpha-lactalbumin, or gelatin with or without added tryptophan, on hunger, 'satiety' hormones and amino acid profiles. *The British journal of nutrition* 101, 1859-1866.
- Pedersen N.L., Nagain-Domaine C., Mahe S., Chariot J., Roze C., Tome D., 2000. Caseinomacropptide specifically stimulates exocrine pancreatic secretion in the anesthetized rat. *Peptides* 21, 1527-1535.
- Pichon L., Potier M., Tome D., Mikogami T., Laplaize B., Martin-Rouas C., Fromentin G., 2008. High-protein diets containing different milk protein fractions differently influence energy intake and adiposity in the rat. *The British journal of nutrition* 99, 739-748.
- Poppitt S.D., McCormack D., Buffenstein R., 1998. Short-term effects of macronutrient preloads on appetite and energy intake in lean women. *Physiology & behavior* 64, 279-285.
- Porrini M., Santangelo A., Crovetti R., Riso P., Testolin G., Blundell J.E., 1997. Weight, protein, fat, and timing of preloads affect food intake. *Physiology & behavior* 62, 563-570.
- Powley T.L., Phillips R.J., 2004. Gastric satiation is volumetric, intestinal satiation is nutritive. *Physiology & behavior* 82, 69-74.
- Raybould H.E., Holzer P., Thieffn G., Holzer H.H., Yoneda M., Tache Y.F., 1991. Vagal afferent innervation and regulation of gastric function. *Adv Exp Med Biol* 298, 109-127.
- Rolls B.J., Hetherington M., Burley V.J., 1988. The specificity of satiety: the influence of foods of different macronutrient content on the development of satiety. *Physiology & behavior* 43, 145-153.
- Ropelle E.R., Pauli J.R., Fernandes M.F., Rocco S.A., Marin R.M., Morari J., Souza K.K., Dias M.M., Gomes-Marcondes M.C., Gontijo J.A., Franchini K.G., Velloso L.A., Saad M.J., Carvalheira J.B., 2008. A central role for neuronal AMPK and mTOR in high protein diet induced weight loss. *Diabetes* 57, 594-605
- Schwartz G.J., Salorio C.F., Skoglund C., Moran T.H., 1999. Gut vagal afferent lesions increase meal size but do not block gastric preload-induced feeding suppression. *The American journal of physiology* 276, R1623-1629.
- Stepien M., Gaudichon C., Azzout-Marniche D., Fromentin G., Tome D., Even P., 2010. Postprandial nutrient partitioning but not energy expenditure is modified in growing rats during adaptation to a high-protein diet. *The Journal of nutrition* 140, 939-945.

Stubbs R.J., 1995. Macronutrient effects on appetite. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19 Suppl 5, S11-19.

Veldhorst M.A., Nieuwenhuizen A.G., Hochstenbach-Waelen A., Westerterp K.R., Engelen M.P., Brummer R.J., Deutz N.E., Westerterp-Plantenga M.S., 2009. A breakfast with alpha-lactalbumin, gelatin, or gelatin + TRP lowers energy intake at lunch compared with a breakfast with casein, soy, whey, or whey-GMP. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 28, 147-155.

Weigle D.S., Breen P.A., Matthys C.C., Callahan H.S., Meeuws K.E., Burden V.R., Purnell J.Q., 2005. A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *The American journal of clinical nutrition* 82, 41-48.

Westerterp-Plantenga M.S., 2008. Protein intake and energy balance. *Regul Pept* 149, 67-69.

Westerterp-Plantenga M.S., Nieuwenhuizen A., Tome D., Soenen S., Westerterp K.R., 2009. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annu Rev Nutr* 29, 21-41.

Wyld B., Harrison A., Noakes M., 2010. The CSIRO Total Wellbeing Diet Book 1: sociodemographic differences and impact on weight loss and well-being in Australia. *Public health nutrition* 13, 2105-2110.