

Modulation of fat oxidation: nutritional and pharmacological approach

Citation for published version (APA):

van Can, J. G. P. (2012). *Modulation of fat oxidation: nutritional and pharmacological approach*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20121031jc>

Document status and date:

Published: 01/01/2012

DOI:

[10.26481/dis.20121031jc](https://doi.org/10.26481/dis.20121031jc)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

The prevalence of obesity is rapidly increasing among adults and children. Obesity increases the risk of developing a number of diseases, such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and cardiovascular disease. There is a need for additional preventive strategies to increase the effectiveness of programs directed towards body weight management and type 2 diabetes prevention. Metabolic flexibility i.e an impaired capacity to regulate fat oxidation may be one of the contributing mechanisms to body weight gain and insulin resistance. The focus of this thesis is to reverse metabolic inflexibility by modulation of (postprandial) fat oxidation by dietary components and a pharmacological agent, in order to identify strategies to increase the success of lifestyle intervention.

In **Chapter 2A-B** we hypothesized that the ingestion of two structurally manipulated CHO compounds, trehalose and isomaltulose may reduce postprandial glycaemic and insulinemic responses, thereby increasing lipolysis and fat oxidation. We studied the acute effect of trehalose ingestion, a disaccharide of glucose with an α -1,1 glycoside linkage, and isomaltulose ingestion, a disaccharide whereby the 1,2-glycosidic linkage between glucose and fructose is rearranged to a 1,6-glycosidic linkage, on fat oxidation in overweight subjects. The effects were studied, when ingested as a drink at breakfast and in combination with a mixed meal during lunch. Indeed, ingestion of trehalose as well as isomaltulose resulted in dampened glycaemic and insulinemic responses compared with glucose and sucrose, respectively. In addition, a different pattern of fat oxidation was observed, resulting in an attenuated inhibition of postprandial fat oxidation after ingestion of IMU in combination with a mixed meal. The attenuated inhibition of postprandial fat oxidation could be attributed to a greater supply of FFA to the fat-oxidizing tissue, secondary to a blunted insulin mediated suppression of lipolysis.

There are indications that individuals with IGT and insulin resistant obese individuals have abnormalities in postprandial FFA metabolism and consequently adapt more slowly to a higher dietary fat intake as compared with lean subjects. Therefore in **chapter 3**, we examined the metabolic effects of trehalose and isomaltulose in a similar design as described in chapter 2A-B in IGT subjects to investigate whether the IMU-induced positive effects on fat oxidation also extended to this group of prediabetic subjects. The results were consistent with the findings in overweight subjects, showing beneficial effects on fat oxidation when IMU was ingested with a mixed meal, indicating that also in this group IMU might be a useful addition to the diet. Long-term studies are required to investigate the effects on body weight regulation and insulin sensitivity to obtain more information on whether exchanging rapidly available carbohydrates with IMU represents an effective strategy in preventing obesity and concomitant metabolic disturbances.

Green tea extracts (GTE), particularly the catechin EGCG, have been suggested to affect body weight control and insulin sensitivity, possibly mediated through effects on fat

oxidation. This dietary strategy to augment postprandial fat oxidation is described in **chapter 4**, where the effects of a 3 day supplementation regimen of EGCG is studied in overweight subjects. Substrate oxidation was measured using a ventilated hood system and local lipolysis, glucose metabolism and blood flow in adipose tissue and skeletal muscle were measured in a subgroup using microdialysis. A 3 day supplementation regimen with 300 mg/day did not modulate whole-body postprandial fat oxidation. Interestingly, lactate concentrations in skeletal muscle were reduced in the fasted and postprandial state after EGCG treatment in overweight subjects (by 25%). This suggests a reduced glycolytic flux and/or a shift in substrate utilization towards a more oxidative phenotype in skeletal muscle. It can be speculated that the shift towards a more oxidative phenotype may be beneficial in the prevention of obesity and related complications through a reduction in fat accumulation within skeletal muscle, which is a risk marker of insulin resistance and type 2 diabetes. More pronounced effects on fat oxidation with EGCG may be obtained with a longer duration of supplementation or a higher dose, combining EGCG with other components, such as caffeine, that may increase fat oxidation to obtain synergistic effects or combining EGCG with other lifestyle intervention like exercise.

A relatively new class of agents, the GLP-1 receptor agonist family, has gained intense interest as a potential therapeutic agent for obesity management. In **chapter 5** we studied the effect of a 5 week treatment regimen with a GLP-1 agonist, liraglutide, on gastric emptying, energy expenditure, satiety and glucose metabolism in obese subjects. Treatment with liraglutide resulted in a reduction in body weight accompanied with an increase in postprandial fat oxidation and an improved glycemic profile. The body weight loss was induced by a reduced *ad libitum* food intake caused by a higher satiety level. The use of liraglutide reduces 24 h energy expenditure which was largely attributed to weight loss and reduced physical activity. The underlying mechanism of the switch in substrate utilization is yet unknown. The increased fat oxidation is independent of weight loss, energy balance and physical activity, which may indicate that liraglutide has a direct effect on fat oxidation.

One of the putative mechanisms for the increased fat oxidation is that liraglutide stimulates lipolysis and thereby fat oxidation, as shown in *in vitro* studies. Subsequently, after the 35 day treatment a fat biopsy was taken and the transcriptional effects on adipose tissue were determined as described in the **supplement to chapter 5**. Transcriptional differences were determined by quantitative real-time PCR. Treatment with liraglutide did not result in differences in expression of genes involved in pathways of adipokine production, adipogenesis, lipolysis and insulin signaling. The treatment period of 5 weeks may be not long enough to induce structural changes in adipose tissue function.

Summary

Taken together, in this thesis we demonstrated the effectiveness of two dietary strategies and a GLP-1 analogue to modulate fat oxidation. Although lifestyle intervention should be the first step in body weight management and diabetes prevention, not all subjects effectively respond to intervention. To improve the metabolic flexibility to respond to lifestyle intervention dietary supplements or pharmacological intervention may be a useful tool to increase the lifestyle intervention success. But before that, the duration, dose and synergy with other bioactive compounds and lifestyle components like diet and exercise remains to be defined in more detail.

Samenvatting

De prevalentie van obesitas neemt snel toe bij zowel volwassenen als bij kinderen. Obesitas verhoogd het risico op het krijgen van verschillende ziektes zoals type 2 diabetes mellitus, hypertensie, dyslipidemie en cardiovasculaire ziektes. Er is een behoefte aan extra preventieve strategieën om te effectiviteit te verbeteren van programma's die gericht zijn op het reguleren van het lichaamsgewicht en preventie van type 2 diabetes. Metabole inflexibiliteit, een verminderde capaciteit om de vetverbranding te reguleren is mogelijk een van de factoren die een bijdrage levert aan de toename van lichaamsgewicht en insuline resistentie. De focus van dit proefschrift ligt op het verbeteren van de metabole flexibiliteit door modulatie van de vetverbranding door middel van voeding of medicatie, om zo strategieën vast te stellen die de kans op een succesvolle leefstijlinterventie verhogen.

De hypothese van deze studies beschreven in hoofdstuk **2A-B** was dat de inname van twee structureel gemanipuleerde koolhydraten, trehalose (TRE) en isomaltulose (IMU), de postprandiale glucose en insuline respons verlagen, waardoor de lipolyse en de verbranding worden verhoogd. We bestudeerden de acute effecten van de inname van TRE, een disaccharide van glucose met een α -1,1 glycoside verbinding, en IMU, een disaccharide waarbij de 1,2 glycoside verbinding tussen glucose en fructose is omgezet in een 1,6 verbinding, op de vetbranding bij mensen met overgewicht. Deze koolhydraten werden ingenomen in de vorm van een drankje tijdens het ontbijt en in combinatie met een samengestelde maaltijd tijdens de lunch. Inderdaad, inname van trehalose en isomaltulose verlaagde glucose en insuline respons in vergelijking met de inname van respectievelijk glucose en sucrose. Verder zagen we minder onderdrukking van de postprandiale vetverbranding na inname van IMU in combinatie met een samengestelde maaltijd. De verminderde afname van de vetverbranding kan worden veroorzaakt door een groter aanbod van vrije vetzuren (FFA) aan de weefsels.

Er zijn aanwijzingen dat mensen met een gestoorde glucose tolerantie (IGT), een voorstadium van type 2 diabetes mellitus, afwijkingen vertonen in het postprandiale vetmetabolisme en meer tijd nodig hebben om hun vetverbranding te verhogen bij een hoge vet inname in vergelijking met personen met een normale glucose tolerantie. Daarom onderzochten we in **hoofdstuk 3** de effecten van TRE en IMU op de vetverbranding bij personen met IGT, om vast te stellen of de gunstige effecten op de vetverbranding na inname van isomaltulose in combinatie met een samengestelde maaltijd ook voor deze groep gelden. De opzet van deze studie was dezelfde als in hoofdstuk 2A-B. De resultaten komen overeen met de bevindingen

in mensen met overgewicht, en laten gunstige effecten op de vetverbranding zien wanneer IMU wordt ingenomen samen met een gemengde maaltijd. Deze resultaten geven aan dat IMU mogelijk een nuttige toevoeging aan het dieet kan zijn voor deze populatie. Lange-termijn studies zijn nodig om de effecten op regulering van het lichaamsgewicht en insulinegevoeligheid te onderzoeken en om meer inzicht te krijgen of het vervangen van snel beschikbare koolhydraten door IMU een effectieve strategie vormt om obesitas en gerelateerde metabole verstoringen te voorkomen of te verbeteren.

Van groene thee extracten (GTE), in het bijzonder de catechine EGCG, wordt gesuggereerd dat ze invloed hebben op het lichaamsgewicht en insulinegevoeligheid, mogelijk via effecten op de vetverbranding. Deze voedingsstrategie om de postprandiale vetverbranding te verhogen wordt beschreven in **hoofdstuk 4**, waar de effecten van een 3 daagse supplementatie met EGCG zijn bestudeerd bij mensen met overgewicht. Substraat oxidatie en energiegebruik werden gemeten met een open-circuit ventilated hood systeem en de lokale lipolyse, het glucose metabolisme en de doorbloeding in het vetweefsel en de skeletspier werden in een subgroep gemeten met behulp van de microdialyse techniek tijdens gevaste omstandigheden en na opname van een maaltijd. Een 3 daagse supplementatie met 300 mg EGCG per dag had geen effect op de postprandiale verbranding. Een interessante bevinding was dat de lactaat concentraties in de skeletspier zowel in gevaste toestand als na de maaltijd zijn gedaald na inname van EGCG bij mensen met overgewicht (25%). Dit suggereert een afname van de glycolytische flux en/of een verschuiving naar een meer oxidatief spier fenotype. Als dit zich laat vertalen in een afname van de vetaccumulatie in de skeletspier op de lange termijn kan dit gunstig zijn voor preventie van obesitas gerelateerde complicaties. Sterkere effecten van EGCG op de vetverbranding kunnen verkregen worden door een langere periode van supplementatie, een hogere dosering, de combinatie van EGCG met andere componenten die de vetverbranding stimuleren of het combineren van EGCG met fysieke inspanning.

Een relatief nieuwe categorie van medicijnen, de GLP-1 receptor agonist familie, heeft veel interesse gekregen vanwege de potentie om als nieuw therapeutisch middel tegen obesitas te dienen. In **hoofdstuk 5** hebben we de effecten bestudeerd van 5 weken behandeling met een GLP-1 agonist, liraglutide, op maaglediging, energiegebruik en glucose metabolisme bij mensen met obesitas. Behandeling met liraglutide leidde tot een afname van lichaamsgewicht en ging gepaard met een

stijging in de postprandiale vetverbranding en een verbetering van het bloedglucose profiel. Het verlies van lichaamsgewicht werd met name veroorzaakt door een verminderde voedselinname. Het gebruik van liraglutide verlaagt het 24 uren energiegebruik wat grotendeels verklaard wordt door verlies van lichaamsgewicht en een afname in fysieke activiteit. Het onderliggende mechanisme voor de verschuiving in substraatgerbuik is op dit moment nog onbekend. De toename in vetverbranding is onafhankelijk van gewichtsverlies, energiebalans en lichamelijke inspanning, wat suggereert dat liraglutide mogelijk een direct effect op de vetverbranding heeft.

Een van de mogelijke mechanismen voor de toename in vetverbranding is dat liraglutide de lipolyse stimuleert en zodoende de vetverbranding verhoogt. Aanwijzingen hiervoor komen voort uit diverse *in vitro* studies. Na 35 dagen behandeling werd vervolgens een vetbiopt afgenomen om de transcriptionele effecten in vetweefsel te bepalen, zoals beschreven is in het supplement van hoofdstuk 5. Transcriptionele verschillen zijn vastgesteld met behulp van kwantitatieve real-time PCR. Behandeling met liraglutide leidde niet tot verschillen in de expressie van genen die betrokken zijn bij adipokine productie, adipogenese, lipolyse en insuline signalering. De behandelingsperiode van 5 weken is wellicht te kort om structurele veranderingen in gang te zetten in het vetweefsel.

Samenvattend, we hebben in dit proefschrift effecten op de modulatie van het vetgebruik aangetoond van twee voedingsstrategieën en een farmacologische strategie met behulp van een GLP-1 analoog. Alhoewel leefstijl interventie de eerste stap moet zijn voor het reguleren van het lichaamsgewicht en de preventie van diabetes, is deze aanpak niet bij iedereen effectief. Om het succes van leefstijlinterventies te verhogen kunnen voedingssupplementen of een farmacologische interventie die de metabole flexibiliteit verhogen een nuttige aanvulling zijn. Meer onderzoek is nodig naar de optimale duur, dosis, synergie met andere bioactieve componenten en leefstijlcomponenten zoals dieet en lichamelijke inspanning van de verschillende additionele voedings- of farmacologische strategieën.