

The effects of constituents and the food matrix of dairy products postprandial metabolism in overweight subjects

Citation for published version (APA):

Masson, C. J. (2013). *The effects of constituents and the food matrix of dairy products postprandial metabolism in overweight subjects*. Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20130906cm>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130906cm](https://doi.org/10.26481/dis.20130906cm)

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

The global incidence of the metabolic syndrome, a major risk factor for developing cardiovascular disease (CVD), is rising at an alarming rate. This warrants a detailed understanding of the causes and progression of this metabolic aberration and on possible nutritional intervention strategies to prevent or even cure their clinical manifestations. Within this context, dairy products may fulfill a special role.

Several observational studies have suggested that an increased intake of dairy products may be related to a decreased risk for developing the metabolic syndrome and CVD. This relationship may not be restricted to low-fat dairy products alone. However, intervention studies are scarce and have mostly been performed in the fasted state. As most time of the day is spent in a postprandial state and postprandial lipemia is related to CVD-risk, intervention studies should also focus on postprandial responses. **Chapter 2** reviews the effects of the different macronutrients on postprandial lipemic, inflammatory, and endothelial responses and the possible mechanisms involved. Dietary fatty acids are a prerequisite for a postprandial lipemic response. Fat-specific determinants include the amount of fat and the fatty acid composition, e.g. chain length, degree of saturation, triacylglycerol (TAG) structure and solid fat content. Dietary protein and carbohydrates also affect postprandial metabolism of dietary lipids at various steps of digestion, absorption and clearance. Important effects may be found on fatty acid handling, mainly through insulinotropic effects, hereby decreasing the hepatic output of very low-density lipoproteins (VLDL). Regarding the inflammatory and endothelial responses, meal consumption may result in activated endothelium and inflammatory signaling. However, data on macronutrient-specific differences is limited and contrasting.

Although an increased consumption of high-fat dairy products may be related to a decreased incidence of the metabolic syndrome, these products contain relatively large amounts of cholesterol and saturated fatty acids (SFA). As no data was available on the most important sites of uptake of cholesterol and fatty acids in the human intestine, we measured protein levels of the most important transporter proteins involved along the human digestive tract (**chapter 3**). We found for the transport proteins NPC1L1, ABCA1, ABCG8, FAT/CD36 and FABPpm the highest protein levels in the ileum, whereas for ABCG5 and FATP-4, levels were comparable in all segments. Noteworthy, we also found significant amounts of transporters in the colon. Our findings therefore indicate that the ileum plays an important role in transporter-mediated uptake of both cholesterol and long-chain fatty acids, (LCFA) especially when considering its large surface area as compared to that of the duodenum and colon. It should be noted however, that results of our study are

limited to active uptake, and that protein activity and functionality were not studied.

After absorption, fatty acids are incorporated into chylomicrons and released into the circulation, eliciting a lipemic response. Because of the proposed relation of dairy consumption with the metabolic syndrome and CVD, it is important to know how lipemic responses of dairy fat compare to those of other fats and oils. Therefore, in **chapter 4**, we compared postprandial lipemic, inflammatory and endothelial responses in thirteen overweight men, consuming at different occasions muffins rich in saturated butterfat and muffins rich in (n-6) polyunsaturated fatty acids (PUFA). The TAG iAUCs were comparable, but after butterfat peak time was significantly delayed and the late iAUC was increased. As lipemia is a resultant of absorption and clearance, it was not possible to identify which of these two processes was affected. The comparable apoB-48 responses suggested that the number of chylomicrons released was comparable between the fats, but that chylomicron size may have differed, resulting in a higher clearance rate after (n-6) PUFA intake. Exchanging SFA for (n-6) PUFA resulted in decreased interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF) α , soluble TNF receptor 2 and sVCAM-1 concentrations.

Because of the possible beneficial effects of dairy consumption on CVD and the metabolic syndrome, it may be hypothesized that dairy products contain constituents that negate the potential deleterious effects of SFA and cholesterol. To investigate the dairy constituents involved, **chapter 5** reports on postprandial inflammatory and endothelial responses in sixteen overweight men, consuming at different occasions butter cake with 500 mL of either water, water with calcium, water with calcium and milk protein, or milk. Both the milk meal and the protein meal reduced sICAM-1 and sVCAM-1 concentrations as compared to the other meals, whereas TNF α concentrations were decreased after the control meal as compared to the other meals. Milk protein however, was ingested together with calcium, so the effects of milk protein may be dependent on the presence of calcium. Since milk tended to induce even larger reductions in adhesion molecules, other nutrients may be involved as well. Arguably, the complex dairy matrix may also have modulated the effects of the individual constituents.

Several studies have compared postprandial responses to different fats or dairy products, without adequately accounting for differences in the food matrix. **Chapter 6** therefore reports on an intervention study, in which eighteen overweight men consumed in random order homogenized (H) milk, non-homogenized (NH) milk or butterfat. As compared to NH-milk, H-milk contains smaller fat globules and an altered milk fat globule membrane (MFGM) structure. Except for differences in the food matrix, the meals were

comparable. No differences in postprandial TAG concentrations or peak times between H- and NH- milk were however found. Based on changes in TAG, apoB-48 and non-esterified fatty acid concentrations, we found no evidence for faster digestion, absorption or intestinal lipolysis rates. The structural differences between NH-milk and H-milk increased the iAUC and total count of white blood cells. Markers of inflammation and endothelial activation, and measures of the retinal vasculature were not affected by homogenization. After butterfat, TAG concentrations were increased as compared to NH-milk, which was accompanied by a trend for delayed apoB-48 peak concentrations, suggesting a delayed absorption and incorporation of fat from butter into chylomicrons. Moreover, consistently lower concentrations of IL-6 and TNF α were found, when fat was presented as butter, suggesting that the structure of fat in the meal is important.

The studies described do not unambiguously indicate major alterations in postprandial responses after dairy consumption. Future studies however, should investigate whether the findings reported in this thesis are also valid over a longer period of time, and which other dairy constituents may be involved. Also, studies should be performed in subjects who already have developed the metabolic syndrome or CVD, to determine if dairy products may slow down the progression or even regress the clinical manifestations of these conditions.

SAMENVATTING

Wereldwijd neemt de incidentie van het metabool syndroom, een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten (HVZ), met een alarmerende snelheid toe. Daarom is het noodzakelijk om onze kennis over de oorzaken en progressie van deze stofwisselingsaandoening te vergroten, alsmede om voedingsinterventies te ontwikkelen om deze aandoening te voorkomen of te genezen. Binnen deze benadering vervullen zuivelproducten mogelijk een belangrijke rol.

Verschillende observationele studies laten zien dat een verhoogde zuivelconsumptie gerelateerd is aan een verlaagd risico op het ontwikkelen van het metabool syndroom en HVZ; een relatie die zich mogelijk niet enkel beperkt tot magere zuivelproducten. Desalniettemin zijn er maar weinig interventiestudies met zuivelproducten uitgevoerd. In deze interventiestudies werd bloed - om risicofactoren voor HVZ te meten - veelal in de gevaste staat afgenomen. Echter, het grootste deel van de dag wordt doorgebracht in een postprandiale staat en postprandiale lipemie is gerelateerd aan het risico op HVZ.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de effecten van de verschillende macronutriënten op postprandiale lipemie, inflammatiemarkers en endotheelmarkers, waarbij ook mogelijke mechanismen zijn beschreven. Voedingsvetzuren zijn een vereiste voor postprandiale lipemie. Vetgerelateerde factoren zijn onder andere de hoeveelheid vet in de voeding en de vetzuursamenstelling, waaronder bijvoorbeeld ketenlengte, mate van verzadiging, triglyceride (TG) structuur en de hoeveelheid vast vet. Tevens kunnen zowel eiwit als koolhydraten in de voeding het postprandiale vetmetabolisme beïnvloeden door effecten op vertering, opname en klaring. Ook zijn er aanzienlijke effecten op de verwerking van vrije vetzuren, voornamelijk door verhoogde insulineaarden, waardoor de output van very low-density lipoproteins (VLDL) in de lever daalt. Tenslotte kan het nuttigen van een maaltijd leiden tot endotheelactivatie en een verhoging van ontstekingsparameters. Het is niet duidelijk of er in dit opzicht grote verschillen tussen de diverse macronutriënten zijn.

Een verhoogde consumptie van volle zuivelproducten is mogelijk gerelateerd aan een verlaagde incidentie van het metabool syndroom, ondanks het feit dat deze producten relatief veel cholesterol en verzadigd vet bevatten. Aangezien er geen gegevens beschikbaar waren over de belangrijkste locaties van cholesterol- en vetzuuropname in de darm, hebben we de hoeveelheden van de belangrijkste betrokken transporteiwitten bepaald in de darm van de mens (**hoofdstuk 3**). De grootste hoeveelheden NPC1L1, ABCA1, ABCG8, FAT/CD36 en FABPpm

bevonden zich in het ileum, terwijl voor ABCG5 en FATP-4 de hoeveelheden gelijk waren in alle darmsegmenten. Opvallend was ook de aanwezigheid van transporters in het colon. Uit de resultaten blijkt dat het ileum een belangrijke rol speelt in transporter-gemedieerde opname van cholesterol en lange keten vetzuren, mede vanwege de grotere oppervlakte van het ileum ten opzichte van het duodenum en colon. Echter, in deze studie is alleen gekeken naar eiwitten betrokken bij de actieve opname van nutriënten, terwijl eiwitactiviteit en functionaliteit niet zijn gemeten.

Na absorptie en inbouw van vetzuren in chylomicronen worden deze vrijgegeven in de circulatie, waardoor een lipemische respons optreedt. Vanwege het mogelijke verband tussen zuivelconsumptie en het metabool syndroom en HVZ is het van belang om de lipemische respons na het eten van zuivelvet te vergelijken met die van andere vetten en oliën. Daarom hebben we in **hoofdstuk 4** bij dertien mannen met overgewicht de postprandiale lipemische, inflammatoire en endotheelresponsen vergeleken van muffins rijk aan botervet of (n-6) meervoudig onverzadigde vetten (MOV). De TG iAUC was gelijk, maar de serum TG piek trad later op en na die piek was de iAUC verhoogd na botervet. Het was echter onmogelijk om na te gaan of de absorptie of de klaring beïnvloed was, aangezien lipemie de resultante is van beide processen. De vergelijkbare apoB-48 respons suggereerde dat het aantal chylomicronen gelijk was na de twee maaltijden, maar dat de grootte verschillend was, waardoor de klaring na (n-6) MOV mogelijk verhoogd was. (n-6) MOV verlaagde interleukine (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF) α , oplosbare TNF receptor 2, en sVCAM-1 concentraties.

Vanwege de mogelijk positieve effecten van zuivelconsumptie op HVZ en het metabool syndroom, is het interessant om na te gaan of zuivelproducten bestanddelen bevatten die de nadelige effecten van verzadigd vet en cholesterol teniet doen. Om dit te onderzoeken, werden in **hoofdstuk 5** de postprandiale inflammatoire en endotheelresponsen vergeleken bij zestien mannen met overgewicht, die op verschillende dagen boterkoek met ofwel water (controle), water met calcium, water met calcium en melkeiwit, of melk aten. Consumptie van zowel melk als melkeiwit verlaagde sICAM-1 en sVCAM-1 concentraties, terwijl TNF α verlaagd was na de controlemaaltijd ten opzichte van de andere maaltijden. Echter, aangezien melkeiwit samen met calcium werd gegeten, kunnen de effecten van melkeiwit afhankelijk zijn van calcium. Aangezien melk gunstigere effecten leek te hebben op de adhesiemoleculen, is het mogelijk dat melk nog andere bestanddelen bevat die de respons

beïnvloeden. Bovendien is het mogelijk dat de complexe zuivelmatrix de effecten van de afzonderlijke bestanddelen heeft beïnvloed.

Hoewel in meerdere studies de postprandiale responsen na de inname van verschillende vetten of zuivelproducten met elkaar zijn vergeleken, werd hierbij vaak geen rekening gehouden met verschillen in de voedingsmatrix.

Hoofdstuk 6 beschrijft de resultaten van een interventiestudie waarin achttien mannen met overgewicht ofwel gehomogeniseerde melk (H), niet-gehomogeniseerde melk (NH) of botervet consumeerden. In vergelijking met H-melk bevat NH-melk grotere vetdruppels, met een andere structuur en bouw van het melkvetmembraan. Voor de rest waren de maaltijden vergelijkbaar. Postprandiale TGs en piektijden waren vergelijkbaar tussen H- en NH-melk en er waren geen aanwijzingen voor een snellere vertering, absorptie of lipolyse van het vet in de darm. De veranderde structuur tussen NH- en H-melk verhoogde de iAUC en het aantal witte bloedcellen, maar markers van inflammatie en endotheelactivatie waren vergelijkbaar tussen H- en NH-melk. Na botervet daarentegen, waren de TG-concentraties hoger dan na NH-melk, met een trend voor een vertraagde apoB-48 piek. Dit suggereert een vertraagde absorptie en inbouw van vet uit boter in chylomicronen. Daarbij vonden we ook lagere IL-6 en TNF α concentraties na boter, hetgeen suggereert dat de vetstructuur een belangrijke rol speelt.

Uit deze studies komt niet éénduidig naar voren dat de postprandiale respons door het eten van zuivelproducten sterk verandert. In toekomstige studies moet echter worden bekeken of de resultaten, zoals beschreven in dit proefschrift, geëxtrapoleerd kunnen worden naar effecten op de lange termijn en welke andere zuivelbestanddelen verder betrokken kunnen zijn. Verder dienen er studies uitgevoerd te worden bij mensen die reeds het metabool syndroom of HVZ hebben ontwikkeld om vast te stellen of zuivelproducten mogelijk de progressie kunnen vertragen of zelfs de klinische manifestaties van deze aandoeningen kunnen verminderen.
