

Dietary strategies to modulate the metabolic profile and substrate partitioning

Citation for published version (APA):

Marjet Munsters, M. J. M. (2014). *Dietary strategies to modulate the metabolic profile and substrate partitioning*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20140417mm>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20140417mm](https://doi.org/10.26481/dis.20140417mm)

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 overweight and obesity is increasing rapidly worldwide among adults and children that seriously raise the risk for the development of severe metabolic disorders such as type 2 diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases. For that reason, there is a need for additional dietary strategies to increase effectiveness of programs directed towards improved body weight regulation. The identification of food and food patterns that could increase fat oxidation, decrease insulin resistance and restore metabolic flexibility may be helpful in the treatment and prevention of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2D). Therefore, this thesis focusses on potential benefits of nutritional intervention strategies in their capacity to modulate the metabolic profile and thereby increasing fat oxidation and consequently body weight control.

In **Chapter 2**, the basic concepts of body weight regulation, substrate partitioning and the role of hyperglycemia and hyperinsulinemia on these concepts are described. Furthermore, current evidence regarding potential nutritional intervention strategies such as low glycemic index (GI) diet, high protein diet and meal frequency in relation to body weight regulation were discussed. Low GI diets and high protein diets have shown to reduce postprandial glucose levels and improve body weight control on the short term. Long-term effects of low GI diets appear to be more beneficial compared to high protein diets. Nonetheless, these findings need to be verified by other long-term randomised controlled trials and prospective cohort studies. Additionally, there is no consensus in current literature about the effect of increased meal frequency on the metabolic profile and in relation to body weight regulation.

The consumption of sugar-sweetened beverages (SSBs) increased in conjunction with the higher incidence of obesity. However, literature is mixed with regard to the intake of SSBs on body weight regulation. Therefore, in **Chapter 3** the role of energy originating from SSBs on energy intake was investigated in a subsample of the multi-randomized ad libitum low-fat high-carbohydrate diet trial CARMEN (Carbohydrate Ratio Management in European National). Forty-seven overweight-to-obese men and women were assigned for 6 months to a control diet (CD) group, a low-fat (-10 energy per cent) high simple carbohydrate (SCHO) group or low-fat high complex carbohydrate (CCHO) group. The CD and SCHO group could consume only nondiet SBs, whereas the CCHO group could consume only diet sweetened beverages (SBs). A lower energy intake was reached when fat reduction was combined with diet SBs compared to fat reduction along with nondiet SBs in an ad libitum situation. A reduced feedback from sugary drinks on satiety and food intake suppression might explain this difference. Nevertheless, the intake of diet products can only be effective in cooperation with a major reduced intake of sugary products as

increasing consumption of energy from other sources may compensate this decline in energy intake.

Low GI and high protein diets have been suggested to improve weight management by reducing postprandial glucose levels, increasing fat oxidation and improving insulin sensitivity. At the other end, the high postprandial insulin levels resulting from high protein diets are also associated with insulin resistance and weight gain, which requires further investigation. Therefore, we investigated the effect of different protein and GI diets on the 24 h profiles of metabolic markers and substrate partitioning in lean healthy men (**Chapter 4**). Our data confirmed that a high dairy protein diet reduced glucose levels, however no effect was observed on insulin levels and fat oxidation. The differences in protein (content and source) and GI of the diets did not lead to changes in 24 h substrate partitioning in the insulin sensitive men.

The growing incidence of obesity also parallels the increasing trend of dietary snacking and meal frequency. In **Chapter 5 and 6** we suggested that a higher meal frequency could increase glucose and insulin levels. This results in a continuous postprandial status, thereby inhibiting fat oxidation, which may cause weight gain and a reduced metabolic flexibility. Particular, in **Chapter 5** the effect of different meal frequency diets (3 meals a day versus 14 meals a day) was investigated on metabolic makers and substrate partitioning in young healthy men. To our surprise, the greater fluctuations of insulin in the low meal frequency (LFr) diet did not result into a higher fat oxidation. However, these men were insulin sensitive and metabolic flexible and maybe substantial inhibition of fat oxidation only will occur if an insulin threshold is reached in the high meal frequency (HFr) diet. Glucose levels were reduced in the LFr diet indicating glycemic improvements. Additionally, in the LFr diet appetite control improved and the resting metabolic rate was higher, which could improve body weight regulation on the long term.

Moreover, there are indications that obese subjects and subjects with impaired glucose tolerance (IGT) have impairments in fat oxidation and therefore respond less to intervention diets. For this reason, this meal frequency study was repeated in subjects with IGT (**Chapter 6**). The study design was similar as in the lean healthy men (**Chapter 5**), but included gene expression profiling in peripheral blood mononuclear cells (PMBCs) and muscle tissue. The LFr diet induced a lower glucose output and higher free fatty acids (FFA) levels, but no effect on insulin output was observed. Carbohydrate oxidation and whole body respiratory quotient (RQ) decreased in the LFr diet. Hence, our data indicated that fat oxidation was strongly inhibited in these insulin resistant men due to the prolonged postprandial phase leading to a higher RQ in the HFr diet. Remarkably, expression of genes involved in immune function and inflammation were up-regulated after 24 h in the HFr diet in

Summary

PBMCs and muscle tissue. The HFr diet resulted in an up-regulation in expression of genes involved in oxidative phosphorylation (OXPHOS) at 24 h in muscle tissue. These OXPHOS gene expression muscle results in the HFr diet are compatible with a reduced metabolic flexibility which might cause insulin resistance and a higher fat storage. Furthermore, this was supported by the increased triglyceride (TG) and fatty acid (FA) synthesis gene sets in muscle in the HFr diet. The observed phenotypical metabolic effects between both dietary strategies on substrate partitioning are confirmed on cellular level using transcriptomics. Therefore, a LFr diet may be a beneficial nutritional strategy to improve metabolic flexibility, inflammatory characteristics and body weight control in IGT subjects.

The research presented in this thesis indicated that dietary strategies intended to reduce postprandial insulin response, increase fat oxidation and metabolic flexibility might prevent and treat obesity and related metabolic disturbances. However, the suggested mechanisms of action in this thesis should be explored in more detail in other populations with metabolic disturbances such as T2D and also the long term effects before general recommendations can be made for the prevention or treatment of obesity and T2D. Additionally, this thesis showed the additional value of the assessment of gene expression profiles besides the metabolic measurements that can be a useful tool to get a broader mechanistic view into the effects of the nutritional interventions on a whole body level.

Samenvatting

Samenvatting

Wereldwijd neemt de prevalentie van overgewicht en obesitas snel toe zowel bij volwassenen als kinderen. Hierdoor verhoogt het risico op de ontwikkeling van ernstige metabole stoornissen zoals type 2 diabetes mellitus, hypertensie en cardiovasculaire ziektes. Daardoor is er behoefte aan extra dieetstrategieën om de effectiviteit van programma's die gericht zijn op het reguleren van het lichaamsgewicht te verbeteren. Levensmiddelen en voedingspatronen die de vetverbranding verhogen, de insulineresistentie verminderen en de metabole flexibiliteit herstellen kunnen nuttig zijn bij de behandeling en preventie van obesitas en type 2 diabetes. Daarom is dit proefschrift gericht op de potentiële voordelen van diverse strategieën met betrekking tot voedingsinterventies, die mogelijk de capaciteit hebben om het metabole profiel van obese en type 2 diabetes patiënten te beïnvloeden. Welke op hun beurt weer een positief effect kunnen hebben op de vetverbranding en het lichaamsgewicht.

In **Hoofdstuk 2** worden de basis concepten van lichaamsgewicht regulatie, substraat gebruik en de rol van hyperglycemie en hyperinsulinemie op deze concepten beschreven. Bovendien wordt de huidige kennis met betrekking tot potentiële voedingsinterventie strategieën, zoals een laag glycemische index (GI) dieet, hoog eiwit dieet en maaltijd frequentie in relatie tot de regulatie van het lichaamsgewicht besproken. Laag GI diëten en hoog eiwit diëten hebben aangetoond dat glucoseniveaus na de maaltijd dalen en dat lichaamsgewicht regulatie op korte termijn verbetert. Lange-termijn effecten van laag GI diëten lijken gunstiger te zijn in vergelijking met hoog eiwit diëten. Echter deze bevindingen moeten worden gevalideerd in nieuwe lange- termijn gerandomiseerde gecontroleerde studies en prospectieve cohort studies. Bovendien is er geen uniformiteit in de huidige literatuur over het effect van verhoogde maaltijd frequentie op het metabole profiel en ten aanzien van lichaamsgewicht regulatie.

In afgelopen decennia is zowel de incidentie van obesitas als de consumptie van suiker-gezoete dranken gestegen. Echter, de literatuur geeft geen eenvormig beeld over de relatie tussen de inname van suiker-gezoete dranken en het ontstaan van overgewicht. Daarom is er in **Hoofdstuk 3** gekeken naar de rol van energie afkomstig van suiker-gezoete dranken op energie inname in een subgroep van de multi-gerandomiseerde ad libitum laag-vet hoog-koolhydraat dieet studie CARMEN (Carbohydrate Ratio Management in de Europese National). In deze studie werden zevenenveertig obese tot zwaarlijvige mannen en vrouwen verdeeld in een controle dieet (CD) groep, een laag vet (-10 energie procent), hoog eenvoudige koolhydraten (SCHO) groep of een laag vet, hoog complexe koolhydraten (CCHO) groep, dit voor een periode van 6 maanden. De CD en SCHO groep mochten alleen suiker-gezoete dranken consumeren, terwijl de CCHO groep alleen light dranken mocht consumeren. Een lagere energie inname werd bereikt door de combinatie van

verminderd vet gecombineerd met light dranken in vergelijking met verminderd vet samen met suiker-gezoete dranken in een situatie waar naar behoefte geconsumeerd kan worden (ad libitum). Dit verschil kan verklaard worden doordat suiker-gezoete dranken minder verzadigend zijn waardoor de voedselinname minder wordt onderdrukt. Echter kan de inname van light producten alleen effectief zijn in de verlaging van de energie inname wanneer ook de inname van suikerhoudende producten sterk verminderd wordt.

Van laag GI en hoog eiwit diëten wordt gezegd dat ze gunstige effecten hebben op gewichtsbeheersing door het verminderen van postprandiale glucosespiegels, verhoging van de vetverbranding en verbetering van de gevoeligheid voor insuline. Aan de andere kant, de hoge postprandiale insuline niveaus door hoog eiwit diëten worden ook geassocieerd met insulineresistentie en gewichtstoename, dit vereist verder onderzoek. Daarom hebben wij het effect van verschillende eiwit en GI diëten op de 24 uur profielen van metabole markers en het substraat gebruik in magere gezonde mannen onderzocht (**Hoofdstuk 4**). Onze resultaten bevestigen dat een hoog zuivel eiwit dieet glucosewaarden verlaagd, echter werd er geen effect waargenomen op insuline niveaus en vetverbranding. De verschillen in eiwit (inhoud en bron) en GI van de diëten heeft niet tot wijzigingen in het 24 uur substraat gebruik geleid in gezonde insuline gevoelige mannen.

De toenemende incidentie van obesitas loopt ook parallel met de stijgende trend in het gebruik van tussendoortjes en maaltijd frequentie in het algemeen. In **Hoofdstuk 5** en **6** stelden we voor dat een hogere maaltijd frequentie, glucose en insuline niveaus kan verhogen. Dit resulteert in een continue postprandiale status, waardoor de vetverbranding zou worden geremd, wat gewichtstoename en een verminderde metabole flexibiliteit zou kunnen veroorzaken. Specifiek werd er in **Hoofdstuk 5** gekeken naar het effect van verschillende maaltijd frequenties (3 maaltijden per dag tegenover 14 maaltijden per dag) op metabole markers en het substraat gebruik bij jonge gezonde mannen. Tot onze verrassing leidde de grotere schommelingen van insuline in het lage maaltijd frequentie (LFr) dieet niet tot een hogere vetverbranding. Echter, deze mannen waren insuline gevoelig en metabool flexibel, waardoor mogelijk alleen een krachtige remming van de vetverbranding kan optreden als een insuline drempel is bereikt in het hoge maaltijd frequentie (HFr) dieet. Het LFr dieet verlaagde de glucosespiegels, wat een glycemische verbeteringen aangeeft. Daarnaast verbeterde de controle van de eetlust en werd het metabolisme in rust verhoogd in het LFr dieet. Dit zou de regulatie van het lichaamsgewicht kunnen verbeteren op de lange termijn.

Bovendien zijn er aanwijzingen dat obese personen en personen met een verminderde glucosetolerantie (IGT) verslechterde vetverbranding hebben en dus minder goed reageren op interventie diëten. Om deze reden werd deze maaltijd

Samenvatting

frequentie studie herhaald bij personen met IGT (**Hoofdstuk 6**). De studie opzet bleef hetzelfde als bij de magere gezonde mannen (**Hoofdstuk 5**), maar met extra metingen van genexpressie profielen in perifere bloedcellen lymfocyten en monocyt (PMBC's) en spierweefsel. Het LFr dieet zorgde voor een lagere productie van glucose en hogere vrije vetzuren (FFA) niveaus, maar er werden geen effecten op de insuline productie waargenomen. Koolhydraten verbranding en het respiratoire quotiënt (RQ) daalde in het LFr dieet. Onze resultaten geven aan dat de vetverbranding in deze insuline resistente mannen sterk werd onderdrukt door de verlengde postprandiale status, wat leidde tot een hogere RQ in het HFr dieet. Opmerkelijk, kwamen de genen betrokken bij het immuunsysteem en ontsteking meer tot expressie na 24 uur in PBMCs en spierweefsel in het HFr dieet. Het HFr dieet resulteerde in een verhoogde expressie van genen betrokken bij de oxidatieve fosforylering (OXPHOS) na 24 uur in het spierweefsel. Deze OXPHOS genexpressie resultaten van de spier in het HFr dieet zijn in lijn met een verminderde metabolische flexibiliteit wat insulineresistentie en een hogere vetopslag zou kunnen veroorzaken. Dit wordt verder ondersteund door de verhoogde synthese van triglyceride (TG) en vetzuren (FA) genen in spier in het HFr dieet. De waargenomen fenotypische metabole effecten tussen beide dieetstrategieën op substraat gebruik worden bevestigd op cellulair niveau met behulp van genexpressie profielen. Een LFr dieet kan daarom een gunstige voedingsstrategie zijn om de metabole flexibiliteit, inflammatoire eigenschappen en lichaamsgewicht controle in IGT personen te verbeteren.

Uit de onderzoeken beschreven in dit proefschrift blijkt dat dieetstrategieën bedoeld om de postprandiale insuline respons te verlagen en de vetverbranding en metabole flexibiliteit te verhogen, obesitas en gerelateerde metabole stoornissen zouden kunnen voorkomen en behandelen. Toch moeten de voorgestelde werkingsmechanismen in dit proefschrift in meer detail onderzocht worden in andere populaties met metabole stoornissen, zoals type 2 diabetes mellitus, en met de lange termijn effecten voordat algemene aanbevelingen kunnen worden gedaan voor de preventie of behandeling van obesitas en type 2 diabetes mellitus. Bovendien toont dit proefschrift de toegevoegde waarde aan van bepalingen van de genexpressie profielen naast de metabole metingen, welke nuttig kunnen zijn om een bredere mechanistische kijk te krijgen over de effecten van nutritionele interventies op het lichaamsniveau.