

Dietary manipulation of fat metabolism in relation to obesity and insulin resistance

Citation for published version (APA):

Konings, E. (2013). *Dietary manipulation of fat metabolism in relation to obesity and insulin resistance*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20130607ek>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130607ek](https://doi.org/10.26481/dis.20130607ek)

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

Samenvatting

SUMMARY

The global epidemic of overweight and obesity is rapidly increasing throughout the world. This alarming increase in obesity is associated with a lower age of onset and an increased incidence and prevalence of obesity-related comorbidities like type 2 diabetes mellitus (T2DM). Changes in lifestyle are considered to play an important role in the etiology of obesity and T2DM but there is a need for additional preventive strategies to increase the effectiveness of dietary programs. The identification of food and food ingredients that could influence specific physiological targets like increasing fat oxidation and restoring metabolic flexibility may be helpful in the prevention and treatment of obesity as well as diabetes. Therefore, in this thesis we investigated the effects of several dietary interventions on body weight control as well as the prevention and/or reversal of insulin resistance by modulation of fat metabolism.

The effects of calorie restriction on insulin sensitivity may be mediated by changes in skeletal muscle fatty acid handling but the underlying mechanisms need to be further elucidated. Therefore, in **chapter 2** we investigated the effect of a 12-week weight loss intervention on insulin sensitivity and on skeletal muscle fatty acid metabolism-related gene expression in obese subjects with impaired glucose tolerance (IGT). The very low calorie diet induced a large decrease in body weight of approximately 15kg, which was accompanied by an improvement in insulin sensitivity. No changes in baseline expression of genes involved in muscle fatty acid handling (PGC1 α , PPAR α , ACC-2, SREBPs and ChREBP) could be observed, despite a tendency towards an increase in muscle oxidative capacity. This may imply that changes in the postprandial state possibly play a larger role in lipid-induced insulin resistance. However, the number of genes determined in the present study was limited. Further research is necessary and should focus on a more complete transcriptomic and functional profile of skeletal muscle but also explore the other organs in a broader whole-body perspective.

Polyphenolic compounds, such as resveratrol are currently an area of intense investigation due to their ability to mimic metabolic effects of calorie restriction. Although originally the focus was mainly directed towards anti-oxidant properties of resveratrol, more recently cellular effects on fatty acid metabolism and mitochondrial function have been described. However, human data were still lacking. **Chapter 3 and 4** described the first human study that systematically examined the metabolic effects of resveratrol in healthy obese men. In a randomized cross-over study, resveratrol supplementation (150mg/day) for 30 days clearly improved muscle fat oxidative and mitochondrial capacity and metabolic flexibility. Moreover, resveratrol induced a shift towards an increased proportion of metabolically favorable small adipocytes. This phenotype was accompanied by a

gene expression profile indicative of increased adipogenesis and an increased lipid breakdown by the alternative pathway of autophagy. Furthermore, intrahepatic lipid content was decreased which may have contributed together with the improved skeletal muscle oxidative capacity to the improvement in insulin sensitivity. Moreover, a 2%-4% reduction in energy expenditure was observed upon resveratrol treatment which may reflect an increased metabolic efficiency and is consistent with the effects observed after calorie restriction. Overall, we can conclude that resveratrol has considerable potential to improve health and prevent chronic disease in humans. However, it is not yet certain if long-term resveratrol supplementation will maintain these physiological benefits. Therefore, further research is necessary to explore whether these calorie-restriction like effects remain over time and if the reduction in energy expenditure, which was observed, will contribute to weight gain making this supplement less attractive for the prevention of metabolic complications.

The underlying mechanisms how dietary fatty acids may affect insulin sensitivity and how the risk or severity of insulin resistance can be modulated by fat quantity and quality are currently under debate. Therefore, in **chapter 5**, the objective was to examine the acute effects of meals with various fatty acid compositions on skeletal muscle fatty acid processing and postprandial insulin sensitivity in obese, insulin-resistant men using the dual-stable fatty acid isotope technique in a randomized cross-over design. With this technique, the contribution of dietary fat (chylomicron-TAG, CM-TAG) vs. endogenous fat (FFA and VLDL-TAG) to *in vivo* skeletal muscle fatty acid metabolism could be investigated by using two different labels. [U-¹³C]-palmitate was added to a high fat mixed meal to label CM-TAG in the circulation and [²H₂]-palmitate was infused intravenously to label the endogenous pool of fatty acids. Acute ingestion of a high fat mixed meal, high in polyunsaturated fatty acids (PUFA) consisting of n-3 fish oil and n-6 safflower oil (ratio 1:1) improved postprandial insulin sensitivity compared with a high saturated fatty acid (SFA) meal. Potential underlying mechanisms for this improvement may be the reduced uptake of TAG-derived fatty acids by the skeletal muscle, a higher incorporation of dietary [U-¹³C]-palmitate from the muscle FFA pool in the different lipid fractions (higher fractional synthetic rate [FSR]) in skeletal muscle and a lesser downregulation of the mitochondrial oxidative genes. These data indicate an impaired muscle fatty acid handling and turnover of in particular SFA. However, long-term effects of SFA replacement by PUFA on insulin sensitivity may be more complex and may also involve total fat intake.

Fiber is a major class of carbohydrates and has been reported to result in several health effects. High fiber intake may decrease glycaemic and insulinemic responses, which may favour lipolysis and fat oxidation rather than storage and may attenuate fat accumulation in non-adipose tissues leading to improved insulin sensitivity. A higher postprandial fat oxidation may also translate in a negative

Summary

energy balance in the long term. This has led to industrial interest in developing dietary fibers that can be incorporated in a variety of food products. However, the question remains if these fibers provide the same health benefits as traditional dietary fibers. For that reason, we studied in **chapter 6** in a randomized crossover study, whether replacement of 30% of the total daily intake of available carbohydrates by polydextrose (PDX) or soluble corn fiber (SCF) at breakfast and lunch would result in an increased fat oxidation rate and satiety in eighteen overweight men and women. This may be of relevance for body weight control and diabetes prevention. Logically, both fiber diets had a lower caloric value than the full caloric control diet. To correct for the lower caloric value we also compared the PDX diet with a second control diet with the same caloric intake as the PDX diet (iso-caloric control). In this way, we could distinguish whether the effects observed were attributed by the fibers per se or the lower caloric content of the fiber diets. A diet with incorporated functional fibers like PDX and SCF reduced the peak glucose response, which was accompanied by a reduction in postprandial insulin responses. Furthermore, increased circulating FFA concentrations and concomitant a higher fat oxidation were observed. This was mainly attributed by the lower caloric value and the more negative energy balance of the high fiber diets and not the fibers per se. Nevertheless, PDX showed favorable effects on appetite, which appeared to be a specific characteristic of PDX independent of energy balance. Long-term studies are needed to investigate whether the positive short term effects of these products translate into long term benefits on body weight control and insulin resistance in an ad libitum setting. Possibly, the energy reduction is unlikely to engender a major reduction in body weight but could contribute to preventing weight gain or weight regain.

It is obvious that the "ideal" diet for obese insulin resistant subjects should include those dietary components that induce health benefits and satiating properties that are effective for body weight control and improvements in insulin sensitivity. Increased consumption of food products/food supplements like resveratrol, more unsaturated fatty acids and an increase in certain dietary fibers may improve the metabolic flexibility of fat metabolism, which may contribute to intervention success and long term maintenance of beneficial metabolic effects. However, further research is necessary to evaluate the long-term benefits of these components. Moreover, the study of complete dietary patterns, rather than isolated foods or nutrients, may be the most adequate approach to assess the role of diet on obesity and the insulin resistant state. This is because synergistic or antagonistic effects may exist between the different components of the diet. The challenge for the future is to further investigate the link between nutrition and obesity as well as obesity-related health complications to eventually develop the most successful personalized dietary approach to tackle these diseases.

SAMENVATTING

De epidemie van overgewicht en obesitas verspreidt zich in snel tempo over de hele wereld. Deze alarmerende toename van obesitas is geassocieerd met een verhoogde incidentie en prevalentie van co-morbiditeiten zoals type 2 diabetes mellitus (T2DM). Bovendien komt overgewicht op steeds jongere leeftijd voor, waarbij veranderingen in leefstijl een belangrijke rol spelen. Het volgen van een dieet kan hulp bieden, maar er is duidelijk behoefte aan extra preventieve strategieën om de effectiviteit van dieet programma's te verhogen. Onderzoek naar bepaalde voedingsmiddelen en voedsel ingrediënten die fysiologische processen kunnen beïnvloeden zoals het verhogen van de vetverbranding en het herstellen van metabole flexibiliteit, kan een belangrijke rol spelen bij de preventie en behandeling van obesitas en T2DM. In dit proefschrift werd onderzocht wat de effecten waren van verschillende voedingsinterventies op het lichaamsgewicht en het voorkomen en/of omkeren van insuline resistentie door het beïnvloeden van de vetstofwisseling.

De effecten van calorie restrictie op de insulinegevoeligheid kan worden gemedieerd door veranderingen in de vetstofwisseling van de skeletspier, maar de onderliggende mechanismen moeten verder worden onderzocht. Daarom hebben we in **hoofdstuk 2** het effect bestudeerd van een 12 weken durend dieet op insuline gevoeligheid en op genen betrokken bij de vetstofwisseling in de skeletspier bij obese proefpersonen met een verstoorde glucose tolerantie (IGT). Het dieet was gebaseerd op een zeer lage inname van calorieën wat leidde tot een grote daling in het lichaamsgewicht van ongeveer 15kg en een verbetering van de insulinegevoeligheid. Er werden geen veranderingen waargenomen in verschillende genen betrokken bij de vetstofwisseling (PGC1 α , PPAR α , ACC-2, SREBPs en ChREBP) in de skeletspier in nuchtere toestand. Desondanks trad er toch een verbetering op in de verbrandingscapaciteit van de spier. Dit kan betekenen dat veranderingen in de postprandiale toestand een grotere rol spelen in lipide-geïnduceerde insulineresistentie. Het aantal genen dat we bepaald hebben in deze studie was echter gelimiteerd. Verder onderzoek is noodzakelijk en moet zich meer richten op het volledige transcriptoom en het functionele profiel van de spier, maar moet daarnaast ook de andere organen hierbij betrekken om alles in een breder perspectief te kunnen zien.

Polyfenolen zoals resveratrol kunnen de metabole effecten van calorie restrictie nabootsen. Hoewel oorspronkelijk de aandacht gericht was op de antioxidantwerking van resveratrol is er recentelijk meer aandacht voor het effect van resveratrol op de vetstofwisseling en de mitochondriële functie. In **hoofdstuk 3** en **4** hebben we de eerste humane studie beschreven die systematisch de metabole effecten van resveratrol heeft onderzocht bij gezonde obese mannen. In

Samenvatting

een gerandomiseerde cross-over studie waarbij resveratrol (150mg/dag) werd toegediend gedurende 30 dagen verbeterde de verbrandingscapaciteit van vet in de mitochondriën van de spier en de metabole flexibiliteit. Daarnaast was er ook een toename in de proportie van kleine, metabool gunstige vetcellen. Dit fenotype ging gepaard met een genexpressieprofiel dat wees op een verhoogde adipogenese en een alternatieve pathway van vetafbraak (autofagie). Verder werd een verminderde vetstapeling in de lever gevonden die samen met een efficiëntere omzetting van vetten in de spier kan hebben geleid tot de verbetering in insulinegevoeligheid. Verder was er een reductie in energieverbruik van 2%-4% na resveratrol supplementatie wat overeenkomt met effecten die aangetoond zijn na calorie restrictie en wat kan wijzen op een verhoogde metabole efficiëntie. Uit deze resultaten kunnen we concluderen dat resveratrol potentieel heeft om de gezondheid te verbeteren en chronische ziekten te voorkomen. Het is echter niet zeker of deze gunstige fysiologische effecten behouden kunnen worden op lange termijn. Verder onderzoek is nodig om te onderzoeken of de vermindering in energieverbruik die waargenomen werd, zal bijdragen aan een gewichtstoename, wat dit supplement minder aantrekkelijk zou kunnen maken als preventief middel tegen metabole complicaties.

De onderliggende mechanismen die verklaren hoe vetten in de voeding de insuline gevoeligheid kunnen beïnvloeden en hoe de hoeveelheid en de kwaliteit van het vet het risico op de ontwikkeling van insulineresistentie kunnen beïnvloeden, staan momenteel nog ter discussie. Het doel van **hoofdstuk 5** was om de acute effecten van maaltijden rijk aan vet maar met verschillende vetzuursamenstellingen op de vetstofwisseling in de skeletspier en de postprandiale insulinegevoeligheid te onderzoeken bij obese, insulineresistente mannen. Dit werd gedaan met behulp van twee verschillende isotopen van het vetzuur palmitaat in een gerandomiseerde cross-over studie. Met deze techniek werd de bijdrage van vetten uit de voeding (chylomicron-triacylglycerol, CM-TAG) of vetten reeds aanwezig in het lichaam (vrije vetzuren en VLDL-TAG) onderzocht. [U-¹³C]-palmitaat werd toegevoegd aan een gemengde maaltijd rijk aan vetten om de CM-TAG in de circulatie te labelen en [²H₂]-palmitaat werd intraveneus geïnfuseerd om de endogene pool van vetzuren te labelen. De acute inname van een maaltijd met meervoudig onverzadigde vetten (PUFA) die bestond uit n-3 visolie en n-6 saffloerolie (ratio 1:1) verbeterde de postprandiale insuline gevoeligheid in vergelijking met een maaltijd met verzadigde vetten. Dit ging gepaard met een verminderde opname van vetzuren afkomstig van triglyceriden door de spier, een hogere opname van voedingsvetzuren in de verschillende lipide fracties van de spier (hogere fractionele synthetische snelheid) en een verminderde downregulatie van mitochondriële oxidatieve genen in vergelijking met de maaltijd met veel verzadigd vet. Deze gegevens wijzen op een hogere lipiden turnover na inname van PUFA in vergelijking met verzadigde vetten, wat één van de verklaringen kan zijn voor de verhoogde postprandiale insuline

gevoeligheid. Echter, het effect van het vervangen van verzadigde vetten door meervoudig onverzadigde vetten op de insulinegevoeligheid op de lange termijn is complex en mogelijk speelt hier de totale vetinname ook een belangrijke rol.

Vezels zijn een belangrijke component van koolhydraten en kunnen bijdragen aan positieve gezondheidseffecten. Een hoge inname van vezels kan de glucose- en insulinerespons doen afnemen en kan zo bijdragen aan een verbeterde afbraak en oxidatie van vet en verminderde vetopslag. Hierdoor zullen er minder vetten stapelen in ectopische weefsels wat kan leiden tot een betere insulinegevoeligheid. Een hogere postprandiale vetverbranding kan zich ook vertalen in een negatieve energiebalans op de lange termijn. Hierdoor is de interesse van de industrie gewekt om vezels te produceren die toegevoegd kunnen worden aan verschillende voedingsmiddelen. De vraag is echter of deze vezels dezelfde positieve effecten bieden voor de gezondheid als de traditionele voedingsvezels. Om die reden onderzochten we in **hoofdstuk 6** in een gerandomiseerde cross-over studie of de vervanging van 30% van de totale dagelijkse inname van beschikbare koolhydraten door polydextrose (PDX) of oplosbare maïsvezels (SCF) bij het ontbijt en de lunch zou resulteren in een verhoogde vetverbranding en verzadiging bij achttien mannen en vrouwen met overgewicht. Dit zou het lichaamsgewicht onder controle kunnen houden en diabetes kunnen voorkomen. Beide vezel diëten hadden een lagere calorische waarde dan het dieet met de controle voedingsmiddelen. Om te corrigeren voor deze lagere calorische waarden werd het PDX dieet ook vergeleken met een tweede controle dieet met hetzelfde aantal calorieën (iso-calorische controle). Op deze manier kon er worden onderzocht of de effecten door de vezels zelf veroorzaakt werden of door de lagere calorische inhoud van de vezel diëten. Een dieet met deze functionele voedingsvezels verminderde de piekwaarde van de postprandiale glucoserespons, wat gepaard ging met een vermindering in postprandiale insulinerespons. Bovendien namen de circulerende vrije vetzurenconcentraties toe en gelijktijdig werd een hogere postprandiale vetverbranding waargenomen. Dit werd voornamelijk veroorzaakt door de calorische waarde en de meer negatieve energiebalans van het vezelrijke dieet en niet door de vezels zelf. Desalniettemin vertoonde PDX gunstige effecten op de eetlust, wat onafhankelijk was van de energiebalans. Er zijn echter lange termijn studies nodig om het effect van deze producten te onderzoeken op de regulatie van het lichaamsgewicht en de insulinegevoeligheid in een ad libitum setting. Waarschijnlijk zal de reductie in energie geen groot effect hebben op het verlies in lichaamsgewicht maar kan het wel bijdragen aan de preventie van gewichtstoename en het jojo-effect.

Het is duidelijk dat het "ideale" dieet voor obese insulineresistente mensen dient te bestaan uit die voedingscomponenten die een gezond voedingspatroon induceren en verzadigende eigenschappen bezitten die effectief zijn voor verlaging en handhaving van het lichaamsgewicht en die verbeteringen in insuline gevoeligheid

Samenvatting

induceren. Verhoogde consumptie van voedingsmiddelen/ voedingssupplementen zoals resveratrol, meer onverzadigde vetzuren en een toename in bepaalde voedingsvezels kunnen de metabole flexibiliteit van het vetmetabolisme verbeteren en kunnen zo bijdragen aan leefstijlinterventie succes en lange termijn handhaving van gunstige metabole effecten. Er is echter verder onderzoek nodig om de langetermijn effecten van deze componenten te evalueren. Bovendien moet het onderzoek gericht zijn op het bestuderen van volledige voedingspatronen, in plaats van losse voedingsmiddelen of nutriënten, om zo het effect van voeding op obesitas en insulineresistentie vast te stellen. Dit omdat er synergetische of antagonistische effecten kunnen bestaan tussen de verschillende componenten van het dieet. De uitdaging voor de toekomst is het verband tussen voeding en obesitas, alsook obesitas gerelateerde ziektes verder te onderzoeken om uiteindelijk het meest succesvolle persoonlijke dieet te ontwikkelen om deze ziektes te voorkomen of aan te pakken.