

METABOLIC EFFECTS OF MEALS AND SUBSEQUENT FOOD INTAKE

A dissertation submitted to the

SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF NATURAL SCIENCES

Presented by

CHRISTA J. SILBERBAUER

Dipl. Natw. ETH,

born April 30, 1966

citizen of Austria

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. W. Langhans, examiner

Prof. Dr. C. Wenk, co-examiner

ABSTRACT

The control of eating behavior of humans in their natural environment is very complex. Eating behavior is affected by many nutritional, physiological, psychological, sociological and cultural factors. In the work presented in this thesis, I intended to address the physiological role of some so-called pre- and postabsorptive satiety signals. The main emphasis in this context was on short-term prandial or postprandial metabolic mechanisms, which may affect the size and duration of a meal and/or the duration of the subsequent intermeal interval.

In the first of three series of studies, the effects of four equienergetic breakfasts with varying fiber and macronutrient composition on hunger and satiety ratings, on subsequent lunch intake, and on postprandial carbohydrate and fat metabolism were investigated in normal weight male subjects. In Experiment 1, lunch was offered at a predetermined time, whereas in Experiment 2 the subjects were free to choose when to eat lunch. Consumption of either a commercially available high fiber cereal (HFC, 10% fiber), a medium fiber cereal (MFC, 7% fiber), a low fiber cereal (LFC, 3% fiber), or a standard continental breakfast (close to 0% fiber) on nonconsecutive days did not differentially affect hunger and satiety ratings, the size or microstructure of the subsequent lunch, and the breakfast to lunch intermeal interval (in Experiment 2). Plasma concentrations of glucose, lactate, and insulin increased more after the LFC breakfast than after the other breakfast varieties. A reactive postprandial hypoglycemia occurred after the LFC breakfast, shortly before lunch. The plasma concentrations of fat metabolites (triglycerides, free fatty acids, β -hydroxy-butyrate) and of glucagon were not differentially affected by the breakfast varieties. The results are consistent with the assumption that energy content of a meal is the major determinant of subsequent energy intake in man, and that fiber content and macronutrient composition have but a modulating effect.

A special experimental setup was chosen in the second study in order to investigate whether a high fat meal has different short-term effects on food intake and metabolism in man, dependent on habitual dietary fat consumption. After determining dietary fat intake in 40 subjects based on a seven day recording period, the effect of a high fat breakfast (52% of metabolizable energy from fat) on postprandial fat and carbohydrate metabolism as well as on subsequent lunch intake was investigated in 28 lean, male subjects with habitual dietary fat intake between 21 and 44% (of daily energy intake; assigned to either a low, medium or high fat group). Correlational analysis and comparisons between a low fat group (LF, fat intake \leq 35%, $n = 10$) and a high fat group (HF, fat intake \geq 40%, $n = 11$) with similar BMI (LF: 22.7, HF: 22.4) demonstrated that the fat level of the habitual diet did not affect the baseline values and the postprandial changes in the respiratory quotient and in the plasma levels of glucose, insulin, lactate, free fatty acids, β -hydroxy-butyrate, and triglycerides. Only the area under the curve for insulin was higher and the lactate/insulin ratio was lower in the HF group than in the LF group. Moreover, hunger and satiety ratings and lunch intake (amount, duration, microstructure of eating) after the high fat breakfast were similar in all subjects. Thus, the habitual level of dietary fat did not alter the acute effects of a fat-rich breakfast on whole body and hepatic fatty acid oxidation and eating behavior at lunch under the present test conditions. Yet, long-term high fat intake appears to have

subtle effects on postprandial metabolism, which are consistent with early signs of a developing insulin resistance.

The observed prandial and postprandial changes in the plasma level of lactate in these first two studies as well as reports of a marked food intake suppressive effect of parenteral lactate administrations in animals prompted us to study the prandial and postprandial effects of lactate on food intake more closely. We infused lactate in the hepatic portal vein (0.5, 1.0, 1.5 mmol lactate/meal) or into the vena cava (1.0, 1.5 mmol lactate/meal) of ad lib fed rats during their first spontaneous nocturnal meal in order to investigate the acute effects of lactate on spontaneous feeding. Infusions (5min, 0.1ml/min) were remotely controlled, and a computerized feeding system recorded meal patterns. In separate crossover tests, meal size decreased independent of the infusion route after 1.0 and 1.5 mmol, but not after 0.5 mmol lactate. The subsequent intermeal interval (IMI) tended to decrease only after the vena cava infusion of 1.0 mmol lactate. The size of the second nocturnal meal increased after the 1.0 mmol lactate infusion. Hepatic portal infusion of 1.5 mmol lactate increased the satiety ratio (subsequent IMI [min] / meal size [g]) by 175 %, which was higher than the insignificant 43 % increase after vena cava infusion. Hepatic portal infusion of 1.5 mmol lactate also increased systemic plasma lactate but not glucose concentration at 1 min after the end of infusion. The results are consistent with the idea that meal-induced increases in circulating lactate play a role in the control of meal size (satiation). Moreover, the results suggest that lactate also contributes to postprandial satiety and that the liver is involved in this effect. The exact mechanisms of lactate's inhibitory effects on feeding and the site(s) where lactate acts to terminate meals remain to be identified.

Some of the above findings support the theory of a metabolic control of food intake, but not all data confirm the results reported in the literature, in particular as far as the possible effects of dietary fiber on eating are concerned. This may be due to methodological differences. With the experimental designs chosen, however, new and interesting findings were obtained that do deserve closer attention and should be further investigated.

ZUSAMMENFASSUNG

In einer alltäglichen, natürlichen Umgebung ist das Essverhalten beim Menschen äusserst komplex gesteuert, und die Nahrungsaufnahme wird durch viele physiologische, psychologische, soziologische und kulturelle Faktoren beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit wollte ich die physiologische Rolle einiger prä- und postabsorptiver Sättigungssignale untersuchen. Meine Hauptanliegen waren speziell die kurzfristigen prandialen und postprandialen Mechanismen, welche die Grösse und Dauer einer Mahlzeit und/oder die Dauer des Intervalls bis zur nachfolgenden Mahlzeit beeinflussen können.

Die erste von drei Studien befasste sich mit den Auswirkungen von vier isoenergetischen Frühstücken mit unterschiedlichem Nahrungsfaser- und Makronährstoffgehalt auf Hunger und Sättigung, auf das nachfolgende Mittagessen sowie auf den postprandialen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. Diese Studie wurde an normalgewichtigen, männlichen Probanden in zwei Experimenten durchgeführt, in denen das Mittagessen entweder zu einem vorbestimmten Zeitpunkt angeboten wurde (Experiment 1), oder in dem die Probanden selbst den Zeitpunkt des Mittagessens bestimmen konnten (Experiment 2). Der Verzehr eines handelsüblichen Müslis mit hohem (10%), mittlerem (7%) und niedrigem (3%) Fasergehalt (HFC, MFC und LFC), oder ein Standard-Frühstück (annähernd 0% Fasern) hatten keinen unterschiedlichen Einfluss auf Hunger und Sättigung, Grösse und Mikrostruktur des folgenden Mittagessens und auf die Zeitspanne zwischen Frühstück und Mittagessen (in Experiment 2). Die Plasmakonzentrationen von Glukose, Laktat und Insulin stiegen nach dem LFC-Frühstück stärker an als nach den anderen Frühstücksvarianten. Eine reaktive, postprandiale Hypoglykämie trat nach dem LFC-Frühstück kurz vor dem Mittagessen auf. Die Plasmakonzentrationen von Metaboliten des Fettstoffwechsels (Triglyzeride, freie Fettsäuren, β -Hydroxy-Butyrat) und von Glukagon wurden durch die Frühstücksvarianten nicht unterschiedlich beeinflusst. Die Resultate stehen im Einklang mit der Annahme, dass der Energiegehalt einer Mahlzeit die wichtigste Determinante für die nachfolgende Energieaufnahme ist. Der Faser- und Makronährstoffgehalt scheinen diesbezüglich höchstens einen modulierenden Effekt zu besitzen.

Ein spezieller experimenteller Aufbau wurde in der zweiten Studie gewählt, um zu untersuchen, ob eine Mahlzeit mit hohem Fettgehalt die nachfolgende Nahrungsaufnahme und den Stoffwechsel in Abhängigkeit vom gewohnten Fettkonsum unterschiedlich beeinflusst. Nachdem bei 40 Probanden der gewohnte Fettkonsum anhand einer siebentägigen Aufzeichnung der Diät bestimmt war, wurde bei 28 dieser schlanken, männlichen Probanden mit einem Fettkonsum zwischen 21 und 44% (der täglichen Energieaufnahme; eingeteilt entweder in eine Niedrigfett-, Mittelfett- oder Hochfett-Gruppe) die Auswirkung eines fettreichen Frühstücks (52% der metabolisierbaren Energie aus Fett) auf den postprandialen Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel sowie auf das nachfolgende Mittagessen untersucht. Eine Korrelationsanalyse und ein Vergleich zwischen der Niedrigfett-Gruppe (LF, Fettaufnahme $\leq 35\%$, $n = 10$) und der Hochfett-Gruppe (HF, Fettaufnahme $\geq 40\%$, $n = 11$), welche einen ähnlichen BMI (LF: 22.57, HF: 22.4) aufwiesen, zeigte, dass der Fettgehalt der gewohnten Diät keine Auswirkungen auf die Basalwerte und die postprandialen Veränderungen des respiratorischen Quotienten und der Plasmaspiegel

von Glukose, Insulin, Laktat, der freien Fettsäuren, β -Hydroxy-Butyrat und Triglyzeriden. Bei der HF-Gruppe war lediglich die Fläche unter der Kurve des Verlaufs der Insulinkonzentration grösser und der Laktat/Insulin-Quotient war etwas niedriger als bei der LF-Gruppe. Ausserdem waren Hunger, Sättigung und die Aufnahme des Mittagessens (Grösse, Dauer, Mikrostruktur) nach dem fettreichen Frühstück bei allen Probanden ähnlich. Demzufolge hatte der gewohnte Fettkonsum (zumindest in den untersuchten Grenzen) keinen Einfluss auf die akuten Auswirkungen des fettreichen Frühstücks auf die Fettsäureoxidation und das Essverhalten beim Mittagessen. Langfristiger hoher Fettkonsum scheint jedoch subtile Effekte auf den postprandialen Stoffwechsel zu haben, welche sich mit den frühen Anzeichen bei der Entwicklung von Insulinresistenz vereinbaren lässt.

Die beobachteten prandialen und postprandialen Veränderungen der Plasmaspiegel von Laktat in diesen beiden ersten Studien sowie Berichte über einen verzehrsreduzierenden Effekt von Laktat nach parenteraler Verabreichung bei Versuchstieren unter bestimmten Bedingungen veranlassten uns dazu, die prandialen und postprandialen Effekte von Laktat auf die Nahrungsaufnahme näher zu untersuchen. Wir infundierten Laktat in die Pfortader (0.5, 1.0, 1.5 mmol Laktat/Mahlzeit) oder in die Vena cava (1.0, 1.5 mmol Laktat/Mahlzeit) von ad-libitum-gefütterten Ratten während der ersten spontanen Mahlzeit in der Dunkelphase, um die akuten Effekte von Laktat auf die spontane Futteraufnahme zu untersuchen. Die Infusionen (5 Minuten, 0.1 ml/min) erfolgten ferngesteuert und das Mahlzeitenmuster wurde über einen Computer kontinuierlich aufgezeichnet. In separaten Crossover-Tests war die Mahlzeitengrösse unabhängig vom Infusionsweg nach 1.0 und 1.5 mmol, nicht aber nach 0.5 mmol Laktat verringert. Das nachfolgende Mahlzeitenintervall (IMI) war nach der Infusion von 1.0 mmol Laktat in die Vena cava tendenziell verkürzt. Die Grösse der zweiten Mahlzeit der Dunkelphase war nach Infusion von 1.0 mmol Laktat erhöht. Infusionen von 1.5 mmol Laktat in die Portalvene erhöhten den Sättigungs-Quotienten (nachfolgendes IMI [min] / Mahlzeitengrösse [g]) um 175%, was deutlich höher war als die nach Infusion in die Vena cava beobachtete, nicht signifikante Erhöhung von 43%. Infusionen von 1.5 mmol Laktat in die Portalvene erhöhten ebenfalls die systemische Plasmakonzentration von Laktat, nicht aber die Glukose-Konzentration 1 Minute nach Beendigung der Infusion. Die Resultate unterstützen die Annahme, dass eine mahlzeiteninduzierter Anstieg der Plasmakonzentration von Laktat zur Beendigung der Mahlzeit beiträgt. Zudem deuten die Resultate darauf hin, dass Laktat an der Aufrechterhaltung der Sättigung nach einer Mahlzeit beiträgt und dass die Leber daran beteiligt ist. Der genaue Mechanismus des Hemmeffekts von Laktat auf die Futteraufnahme sowie der Ort, an dem Laktat diesen Effekt ausübt, müssen jedoch noch identifiziert werden.

Einige der oben beschriebenen Befunde unterstützen die Hypothese, dass die Nahrungsaufnahme einer metabolischen Steuerung unterliegt. Nicht alle Resultate stehen jedoch im Einklang mit Befunden aus der Literatur, insbesondere was den möglichen Einfluss der Nahrungsfasern auf das Essverhalten betrifft. Dies dürfte mit methodischen Unterschieden zusammenhängen. Generell konnten mit den gewählten Versuchsansätzen jedoch einige neue und interessante Resultate gewonnen werden, welche nähere Aufmerksamkeit verdienen und intensiver untersucht werden sollten.