

Energy restriction and ageing in man

Citation for published version (APA):

Velthuis te Wierik, E. J. (1995). *Energy restriction and ageing in man*. Eburon P&L.

Document status and date:

Published: 01/01/1995

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

Energy restriction (ER), while maintaining the intake of adequate amounts of essential nutrients, retards the ageing process and extends life span in various animal species. Although several potential mechanisms have been put forward, the mechanism behind this phenomenon remains unknown. The literature on the effects of ER on three physiological processes related to ageing, i.e. adaptation of energy metabolism, free radical reactions and antioxidative capacity, and the endocrine system have been reviewed in Chapter 1. From this review it has been concluded that:

- 1) in both animals and man severe energy restriction lowers the resting metabolic rate (RMR), expressed in absolute terms. Long-term energy restriction, for example in undernourished labourers and anorexia nervosa patients, decreases the activity of metabolic tissue and probably increases metabolic efficiency, since in these studies RMR expressed per kg fat-free mass was found to be reduced;
- 2) in animals, a decrease in the activity of free radical scavenging enzymes with increasing age has been found. ER, however, seems to maintain and/or improve protection against free radical damage in these animals, which may play a role in the life-prolonging effect. However, data on the effects of ageing and ER on damage due to free radicals or free radical scavenging capacity in man are absent; and
- 3) ageing affects the hormonal system in both animals and man which is manifested in dysfunction of the sympathetic nervous system, decreased T4 concentrations, decreased secretion of gonadotropic hormones, and decreased glucose tolerance. This can be a result of 'wear and tear' with advancing age. ER prevents the decrease in T4, testosterone and LH which provides evidence for the hypothesis that ER maintains the functional integrity of the neuroendocrine system.

There certainly are quantitative differences in metabolism between animals and men. However, with regard to these three physiological processes, neither the effects of ER nor the age related changes seemed to differ between animals and man. From this point of view, ER might have a beneficial effect on the ageing process in man as well. However, little is known regarding the applicability of ER as an intervention to retard human ageing. Moreover, the life-long animal studies are hard, of not impossible, to mimic in interventions in humans.

A prerequisite before studying potential age-retardation effects in humans is to study the potential of implementation of an ER-diet tenable for the longer term, as well as to investigate potential health risks or benefits of ER. Therefore, this project was started with a 10-week intervention study in order to investigate the applicability as well as potential health benefits or risks of a moderate energy restricted diet, aimed to contain 80% of the energy of reported intake (20% ER), assessed by means of a 7-day dietary record. The

results of this study, performed in 24 healthy middle-age men (range 35-50 yr) are described in Chapter 3-7. Weight loss was considerable in the ER group (-7.4 ± 2.6 kg; $n = 16$), and there was no tendency for stabilization on a new energy balance. Subjects in the control group, lost some weight too (-2.7 ± 2.1 kg; $n = 8$). This study showed that this ten weeks of ER had beneficial effects on blood pressure and HDL-cholesterol concentration, without having adverse effects on physical and mental performance, and feelings of hunger, satiety and mood (Chapter 3). The effects on physical performance are further elaborated in Chapter 4. Maximal power output showed a slight decrease (-6.3 ± 13.6 Watt), which appeared to be significant ($P = 0.049$) when compared to the change in the control group (4.3 ± 5.9 Watt). However, this decrease was not related to the decrease in body weight. In addition, no effects of ER on substrate utilization during submaximal exercise were observed. Chapter 5 describes the effects of ER on energy metabolism and body composition in these 24 subjects. By making use of the doubly labelled water technique in 8 subjects of the ER group it appeared that reported energy intake was 82.5% of total energy expenditure (ADMR = average daily metabolic rate), resulting in an actual level of ER of 33%, rather than 20%. Furthermore, in the ER group 83% of the weight loss was fat mass, 17% was fat-free mass. ADMR decreased significantly. Resting metabolic rate decreased in the ER group, even when taking into account the decrease of fat-free mass. In addition, the plasma concentration of the thyroid hormone T3 decreased, while reverse T3 concentration showed an increase. Another health aspect that can be affected by ER is the haemostatic system. From the results presented in Chapter 6, it can be concluded that ER lead to decreased plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) antigen concentration, as well as to decreased tissue-type plasminogen activator (tPA) antigen concentration. These changes were more clear in those subjects with a high baseline PAI activity (> 9 IU/ml). As a high concentration of PAI-1 antigen has been associated with an increased risk for coronary thrombosis, these findings suggest that ER beneficially affects fibrinolytic factors, at least in subjects with higher baseline PAI activity.

The beneficial effects of ER on the ageing process has been hypothesized to proceed by lowering the production rate of free radicals (probably secondary to a lower metabolic rate) and/or by the maintenance of (or enhancing) effective scavenging capacity of free radicals. Therefore, the effects of 10 weeks ER on the primary antioxidant defence system measured by the antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and catalase, as well as on the antioxidant vitamins C, E, A and β -carotene was assessed. In addition, oxidative damage, measured by the lipid peroxidation product malondialdehyde (MDA), and the DNA-adduct 8-hydroxydeoxyguanosine (8OHdG), low-density lipoprotein resistance of in-vitro copper mediated oxidation, and markers of genotoxicity were also investigated. (Chapter 7). None of these parameters were found to be affected by 10 weeks

of ER. However, this result does not exclude that ER affects the antioxidant/prooxidant balance on the cellular level, nor that these parameters would not be affected by ER on the longer-term.

This first study was performed under strictly dietary controlled conditions and does not provide information about the feasibility to reduce the energy intake under 'free living' conditions. Therefore, a second study was executed under 'free living conditions' in which the potential of reduced-fat products to reduce the energy intake was investigated. This study was part of a multi-centre study, the MSFAT-study (i.e. Multicentre Study on FAT reduction), on the health effects of consumption of reduced fat products. The control and reduced-fat products were provided through a realistic shop in order to mimic a 'free living' situation. The design of this 6 month parallel comparison trial has been described extensively in Chapter 8. In the MSFAT-study the same parameters as in the first study were measured. Realistic consumption of reduced-fat products lead to a significantly lower energy intake as well as to lower percentage of energy derived from dietary fat as compared to consumption of full-fat equivalents. However, this did not result in a change in the coronary heart disease risk markers PAI-1 antigen, tPA activity, fibrinogen concentration, factor VII concentration and insulin sensitivity (Chapter 9). Since both energy restriction as well as dietary fat intake might affect the antioxidative capacity, again, parameters that reflect the antioxidant/prooxidant balance (plasma MDA, antioxidative vitamins lycopene, β -carotene and α -tocopherol, and erythrocyte free radical scavenging enzymes SOD, GSH-Px and catalase) were measured (Chapter 10). The results indicate that neither the difference in energy intake, nor the decrease in vitamin E intake and a change in dietary acid composition seemed to affect the prooxidant/antioxidant balance.

The results of these two studies are discussed in Chapter 11 in view of the following questions:

- What is the potential of implementation of an ER-diet tenable for the longer term?
 - what level of ER will be appropriate for the long term?
 - how can an ER-diet, acceptable for the long term, be achieved in man?
- Does ER result in health benefits and/or health risks?
- Does short-term ER affect the antioxidant/prooxidant balance, a potential underlying mechanism of the beneficial effects of ER, in man?

It has been concluded that from the studies described in this thesis it appears that 30% ER is not an acceptable longer-term strategy. This level of ER resulted in 10% weight loss, a final BMI of 22.6 kg/m² on average and beneficially affected several health status parameters. A mild level of ER, i.e. approximately 10%, seems to be more feasible but this did not result in changes in health parameters after 10 weeks, as can be assessed on the

basis of the control group who were mildly restricted in their energy intake due to underreporting. Consumption of reduced fat products under 'free living conditions' did reduce the percentage energy derived from fat to the recommended level but did not reduce the energy intake when compared to baseline levels. However, energy intake was significantly lower during consumption of reduced fat products as compared to consumption of the full-fat equivalents. From these results it can be concluded that a feasible level of ER seems hard to implement as a long-term intervention under free living conditions. However, short-term effects of ER beneficially affected several health-status parameters which might at least affect the 'health'-span if these changes can be maintained for the longer term. Our study did not support the finding in animals that ER beneficially affects the prooxidant/antioxidant balance. However, whether the prooxidant/antioxidant balance would be affected by longer term ER, or in older subjects, needs further investigation.

Samenvatting

Beperking van de energie inneming (energie restrictie; ER), bij een adequate voorziening van essentiële nutriënten, vertraagt het verouderingsproces en verlengt de maximale levensduur bij verschillende soorten proefdieren. Ondanks dat er verschillende suggesties zijn gedaan is het onderliggende mechanisme nog steeds niet opgehelderd. De literatuur met betrekking tot de effecten van ER op drie fysiologische systemen die mogelijk gerelateerd zijn aan het verouderingsproces (verandering van het energie metabolisme, reacties door vrije radicalen en antioxidatieve capaciteit, en het neuro-endocriene systeem) zijn samengevat in Hoofdstuk 1. Uit de in dit hoofdstuk besproken literatuur kan het volgende worden geconcludeerd:

- 1) bij zowel proefdieren als de mens leidt strenge energie restrictie tot een verlaging van de ruststofwisseling, uitgedrukt als kJ per dag. Lange termijn ER, zoals bijvoorbeeld beschreven bij een groep ondervoede arbeiders of bij anorexia nervosa patiënten, resulteert eveneens in een afname van de metabole snelheid, en waarschijnlijk ook tot een verhoogde metabole efficiëntie omdat bij deze mensen ook de ruststofwisseling uitgedrukt als kJ per kg vet-vrije massa (= metabool actieve massa) verlaagd is.
- 2) bij proefdieren lijkt de activiteit van enzymen die vrij-radicalen neutraliseren gedurende het verouderingsproces af te nemen. Bij beperking van de energie inneming lijkt echter de vrij-radicaal opvangcapaciteit langer gehandhaafd of zelfs verbeterd waardoor minder schadeproducten ontstaan, hetgeen een rol zou kunnen spelen bij het vertragen van het verouderingsproces. Helaas zijn er nauwelijks gegevens bekend over de effecten van ER en veroudering bij de mens enerzijds en vrij-radicaal schade en opvangcapaciteit anderzijds.
- 3) de verandering van het neuro-endocriene systeem gedurende het verouderingsproces uit zich in een verminderde functie van het sympatisch zenuwstelsel, afname van het schildklier hormoon thyroxine (T₄), afname van de geslachtshormonen, en een verminderde glucose tolerantie. ER voorkomt de afname van T₄, het mannelijke geslachtshormoon testosteron en het vrouwelijke geslachtshormoon luteïniseringshormoon (LH). Dit fenomeen bevestigt de hypothese dat ER de functionele integriteit van het hormonale systeem handhaaft.

Hoewel er weliswaar kwantitatieve verschillen zijn in het metabolisme tussen dier en mens, lijkt het niet aannemelijk dat, ten opzichte van de bovengenoemde fysiologische systemen, het effect van veroudering of ER verschilt tussen mens en dier. Om deze reden zou ER ook het verouderingsproces bij de mens kunnen vertragen. Er is echter tot nu toe weinig onderzoek gedaan naar de toepasbaarheid van ER als een interventie bij de mens om het verouderingsproces te vertragen. Daarnaast zijn er helaas nauwelijks gegevens over de effecten van ER op het verouderingsproces bij de mens, noch over de accumulatie van schadeproducten, noch over de vrij-radicaal opvangcapaciteit.

Een noodzakelijke voorwaarde om de mogelijke verouderingseffecten bij de mens te onderzoeken, is het bestuderen van de mogelijkheden om bij de mens een aanvaardbare energiebeperkte voeding te introduceren, en om hierbij te kijken naar eventuele gezondheidsrisico's of -winst. Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd daarom gestart met een 12 weken durende studie (2 weken inlooperperiode; 10 weken interventie) om zowel de toepasbaarheid als eventuele gezondheidseffecten van een matige energiebeperking te bestuderen. Het niveau van energie inneming was gericht op 80% van de gebruikelijke energie inneming (20% ER), welke geschat was op basis van de 7-daagse opschrijfmethode. De resultaten van deze studie, uitgevoerd bij 24 gezonde mannen (35-50 jaar) zijn beschreven in de Hoofdstukken 3 t/m 7. Het gewichtsverlies in de ER groep gedurende de 10 weken was aanzienlijk (-7.4 ± 2.6 kg; $n=16$), en er was geen tendens tot gewichtsstabilisatie. De proefpersonen in de controle groep verloren ook wat gewicht (-2.7 ± 2.1 kg; $n=8$). Tien weken ER had een gunstig effect op de bloeddruk en de HDL-cholesterol concentratie, terwijl er geen negatieve effecten te zien waren op fysiek en mentaal prestatievermogen, en gevoelens van honger en verzadiging en stemming (Hoofdstuk 3). Het effect op het fysiek prestatievermogen is uitgebreid beschreven in Hoofdstuk 4. Het maximale prestatievermogen nam in de ER groep af (-6.3 ± 13.6 Watt), deze verandering was significant verschillend van die in de controle groep (4.3 ± 5.9 Watt). Echter, de daling in maximaal prestatievermogen was niet gerelateerd aan het gewichtsverlies. Het substraatgebruik tijdens submaximale inspanning veranderde niet door ER. Hoofdstuk 5 beschrijft het effect van ER op energiemetabolisme en lichaamssamenstelling in deze 24 mensen. Door gebruik te maken van tweevoudig gemerkt water is bij 8 proefpersonen in de ER groep het totale energiegebruik gemeten. Uit deze meting bleek dat de gerapporteerde energie inneming slechts 82.5% van het totale energiegebruik gedurende de inlooperperiode bedroeg. Als gevolg van deze onderreportage was de opgelegde ER geen 20% maar 33%. Het gewichtsverlies in de ER groep bleek voor ca. 83% uit verlies aan vet-massa en voor ca. 17% uit vet-vrije massa. Het totale energiegebruik daalde significant evenals de ruststofwisseling, ook wanneer de laatste gecorrigeerd werd voor de verandering in vet-vrije massa. De plasmaconcentratie van het schildklierhormoon T3 vertoonde een significante daling, terwijl de concentratie van het reverse-T3 een stijging vertoonde. Een ander gezondheidsaspect dat werd bestudeerd is de haemostase. Uit de resultaten weergegeven in Hoofdstuk 6 kan worden geconcludeerd dat ER leidde tot een afname in de plasminogeen activator inhibitor type 1 (PAI-1) antigen concentratie en in de weefseltype plasminogeen activator (tPA) antigen concentratie. Deze verandering was het meest uitgesproken in personen die bij aanvang van de studie een hoge PAI activiteit (> 9 IU/ml) hadden. Omdat een hoge PAI-1 antigen concentratie als een risicofactor voor coronaire hartziekten wordt beschouwd, suggereren deze resultaten dat ER een gunstig effect heeft op fibrinolysefactoren bij personen met een hoge PAI activiteit.

Een hypothese om het gunstige effect van ER op het verouderingsproces te verklaren is dat dit effect gemedieerd wordt door verlaging van de productie van vrije radicalen, secundair aan een verlaagd metabolisme, en/of door handhaving (of verbetering) van de opvangcapaciteit van vrije radicalen. Daarom werd het effect van 10 weken ER op het primaire antioxidant systeem onderzocht, i.e. zowel de activiteit van de antioxidant enzymen in erythrocyten (superoxide dismutase, SOD; glutathion peroxidase, GSH-Px; en catalase) als de concentraties van antioxidant vitaminen in plasma (C, A, E en β -caroteen). Daarnaast werden oxidatieve schadeprodukten zoals het lipid peroxidatie produkt malondialdehyde (MDA) en het DNA-adduct 8-hydroxydeoxyguanosine (8OHdG) gemeten, en werden genotoxiciteits-markers en de oxideerbaarheid van het low density lipoproteïne bepaald. Geen van deze parameters veranderden onder invloed van 10 weken ER (Hoofdstuk 7). Deze resultaten sluiten echter niet uit dat er geen verandering in de prooxidant/antioxidant balans heeft plaatsgevonden op cellulair niveau, of dat de gemeten parameters niet beïnvloedt worden na lange termijn ER.

Deze eerste studie werd uitgevoerd onder streng gecontroleerde omstandigheden en geeft daarom geen informatie over de toepasbaarheid van ER in een 'vrij-levende' situatie. Daarom werd een tweede studie uitgevoerd als onderdeel van de MSFAT-studie (Multi-center Studie naar vet (fat) reductie), een studie naar de gezondheidseffecten van laag-vet produkten. De controle (vol-vet) produkten en de laag-vet produkten werden verstrekt via een speciaal hiervoor ingerichte winkel. De opzet van deze 6 maanden durende studie is beschreven in Hoofdstuk 8. In de MSFAT-studie werden dezelfde parameters gemeten als in de eerste studie dat beschreven is in dit proefschrift. Consumptie van laag-vet produkten leidde tot een significant lagere energie inneming en een lagere bijdrage van vet aan energie in vergelijking met consumptie van de vol-vet controle produkten. Echter, dit resulteerde niet in een verandering in gemeten risicofactoren voor hart- en vaatziekten, PAI-1 antigeen, tPA activiteit, fibrinogeen concentratie, Factor VII concentratie en insuline gevoeligheid (Hoofdstuk 9). Omdat zowel energiebeperking als vetzuursamenstelling in de voeding de antioxidant status kunnen beïnvloeden werd ook in deze studie een aantal parameters bepaald die betrekking hebben op de antioxidant/prooxidant balans (plasma MDA, de antioxidant lycopene, β -caroteen en α -tocopherol, en antioxidant enzymen SOD, GSH-Px en catalase in erythrocyten) gemeten. Op basis van de resultaten werd geconcludeerd dat noch het verschil in energie inneming, noch de afname in vitamine E inneming noch de verandering in vetzuursamenstelling in de voeding de prooxidant/antioxidant balans beïnvloeden (Hoofdstuk 10).

De resultaten van deze twee studies worden bediscussieerd in Hoofdstuk 11 aan de hand van de volgende onderzoeksvragen:

- Wat is de mogelijkheid om een energiebeperkt dieet bij de mens te introduceren zodanig dat het aanvaardbaar is voor de lange termijn?
 - welk niveau van ER kan gedurende lange tijd volgehouden worden?
 - hoe kan een aanvaardbaar niveau van ER bereikt worden bij de mens?
- Resulteert ER in gezondheidsrisico's of gezondheidswinst?
- Beïnvloedt ER de antioxidant/prooxidant balans, en worden de gunstige effecten van ER op het verouderingsproces via dit systeem gemedieerd?

Uit de studies beschreven in dit proefschrift kan worden geconcludeerd dat 30% ER in ieder geval geen acceptabele en na te streven optie is voor de lange termijn omdat stabilisatie op een nieuw energiebalans onrealistisch lijkt. Dit niveau van ER resulteerde na 10 weken in gemiddeld 10% gewichtsverlies en een Body Mass Index (BMI) van 22.6 kg/m². Wel werden op korte termijn verschillende gezondheidsparameters gunstig beïnvloedt. Korte termijn ER zou daarom de 'gezondheidsduur' kunnen verlengen indien deze veranderingen gehandhaafd blijven voor de lange termijn nadat de proefpersonen gestabiliseerd zouden worden op de aan het eind van de 10 weken bereikte BMI. De controle groep onderging als gevolg van onderrapportage een milde vorm van energie beperking. Deze milde energie beperking, ca. 10% ER, lijkt voor de langere termijn meer acceptabel, maar leidde op korte termijn niet tot veranderingen in gezondheidsparameters.

Door consumptie van laag-vet produkten onder 'vrij-levende' omstandigheden werd het percentage energie uit vet verlaagd tot een aanbevolen hoeveelheid, maar de energie inneming werd niet lager in vergelijking met de uitgangswaarden. Echter, de energie inneming was wel lager in de groep die laag-vet produkten consumeerden dan in de groep die de overeenkomstige produkten met een hoog-vet gehalte consumeerden.

Uit deze twee studies kan worden geconcludeerd dat een aanvaardbaar niveau van ER moeilijk is vast te stellen en als een lange termijn interventie te implementeren onder vrij-levende condities met als doel het verouderingsproces te vertragen. Onze studies bevestigden niet de bevinding bij dieren dat ER de prooxidant/antioxidant balans gunstig beïnvloedt. Of deze balans wel te beïnvloeden is door lange termijn ER of in oudere proefpersonen vereist nader onderzoek.