

# Energy metabolism in relation to diet and physical activity

Citation for published version (APA):

Wulan, S. N. (2015). *Energy metabolism in relation to diet and physical activity: a comparison between Asians and Caucasians*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20151112sw>

## Document status and date:

Published: 01/01/2015

## DOI:

[10.26481/dis.20151112sw](https://doi.org/10.26481/dis.20151112sw)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

**Summary**  
**Samenvatting**  
**Ringkasan**

## SUMMARY

Obesity and metabolic complications such as insulin resistance and dyslipidemia are becoming major health problems, especially in Asia. In Asia, there was a three to five fold increase over the last 30 years. Metabolic complications occur at a younger age and at a lower body mass index (BMI) in Asian than in Caucasian subjects. Here, comparative studies were performed between Asians and Caucasians focusing on body composition, energy metabolism and the associated metabolic profile in relation to diet and physical activity. Comparing Asians with Caucasians, matched for BMI, Asians have an unfavorable body composition with a higher body fat percentage, a lower fat-free mass and a lower fat-free mass index. This population also shows a feature of body fat distribution towards a more centrally fat depot and an increased ectopic fat deposition (such as in the liver and muscle) leading to an adverse metabolic profile. Interestingly, the unfavorable body composition already presents at young age, suggesting that although environmental factor is important, genetic may also play a role.

Three independent studies were performed: a cross-sectional study and two intervention studies. The cross-sectional study compared whether Asians and Caucasians matched for BMI, and thus different for body composition, oxidize fat similarly when given a similar diet in energy balance. The intervention studies addressed changes in lifestyle including overfeeding with a high-fat diet and a decrease in physical activity. The first intervention compared the response between South Asian and Caucasian men when overfed with a high-fat diet under free-living conditions. The second intervention included a similar intervention under sedentary conditions. Response parameters were substrate oxidation, liver fat accumulation, metabolic profile, insulin sensitivity and molecular responses in the adipose tissue. Body composition was determined using a three-compartment model based on body weight, body volume and total body water. Physical activity level was measured using a tri-axial accelerometer. Energy expenditure and substrate oxidation were measured in a respiration chamber. Body fat distribution was

determined using anthropometry and MRI scan of the abdomen, whereas liver fat content was measured using <sup>1</sup>H-MRS.

Dietary and 24-h fat oxidation were similar in Asians and Caucasians when fed in energy balance, despite differences in body composition. In response to overfeeding with a high-fat diet, substrate partitioning did not differ between South Asian and Caucasian men. Both ethnicities showed a similar and significant decrease in the level of HADH, crucial enzyme for mitochondrial  $\beta$ -oxidation. Overfeeding with a high-fat diet significantly increased liver fat content either under free-living or sedentary conditions, with no difference between ethnicities. Independent of the conditions, South Asian men showed a different lipoprotein profile with HDL concentration and ratio HDL to total cholesterol being lower, whereas LDL concentration and ratio LDL to total cholesterol being higher than in Caucasian men. Glucose clearance and insulin sensitivity decreased similarly in both ethnicities in response to high-fat overfeeding under free-living conditions, but tended to decrease more in South Asian men under sedentary conditions. In addition, abdominal fat distribution showed that visceral fat represented a higher percentage in South Asians, whereas subcutaneous fat was higher in Caucasians.

In response to overfeeding under sedentary conditions, glycogen levels were maintained and carbohydrate was oxidized to match carbohydrate intake, whereas fat was oxidized to a lesser extent to meet energy requirement. The greater reliance on carbohydrate oxidation was in line with the decrease in the HADH level, a crucial enzyme involved in the rate-limiting acyl-CoA dehydrogenase step responsible for mitochondrial  $\beta$ -oxidation of fatty acids.

There was no evidence for South Asians being more susceptible to high-fat overfeeding than Caucasians as shown by a similar increase in liver fat content. High-fat overfeeding induced an increased insulin response and a decreased glucose clearance, indicating a decrease in insulin sensitivity. The larger decrease in insulin sensitivity in South Asians under sedentary condition suggests that this population may be more susceptible to the

## SUMMARY

negative effect of being sedentary. An adverse lipoprotein profile in South Asians may indicate differences in cholesterol metabolism between ethnicities i.e. differences in the rate of LDL clearance and production.

In conclusion, (South) Asians and Caucasians oxidize fat similarly when fed a similar diet in energy balance. In response to high-fat overfeeding, both ethnicities showed similar substrate partitioning, a similar decrease in HADH, a similar increase in liver fat content and a similar decrease in insulin sensitivity under free-living conditions. South Asians had a greater decrease in insulin sensitivity under sedentary conditions and consistently showed an adverse lipoprotein profile.

Obesitas en verstoringen van het metabolisme zoals insulineresistentie en dyslipidemie zijn tegenwoordig veel voorkomende gezondheidsproblemen, vooral in Azië. De afgelopen 30 jaar was er in Azië een drie- to vijf-voudige toename. Daarnaast beginnen metabole verstoringen bij Aziaten op jongere leeftijd en bij een lagere gewichts index (BMI) dan bij Kaukasiërs. Hier werden vergelijkende studies tussen Aziaten en Kaukasiërs uitgevoerd wat betreft lichaamssamenstelling, energiemetabolisme en het metabole profiel, in verband met voeding en lichamelijke activiteit. Aziaten hebben in vergelijking met Kaukasiërs met dezelfde BMI een andere lichaamssamenstelling met een hoger vetpercentage, een lagere vetvrije massa en een lagere vetvrije massa index. Aziaten hebben ook een vetverdeling met meer centraal opgeslagen vet zoals in de lever en spieren, met navenant risico voor gezondheidsproblemen. De verschillen in lichaamssamenstelling met Kaukasiërs bestaan al op jonge leeftijd wat suggereert dat naast omgevingsfactoren mogelijk ook aanleg een rol speelt.

Drie onafhankelijke studies werden uitgevoerd: een cross-sectionele studie en twee interventiestudies. In de cross-sectionele studie werd de vetverbranding vergeleken tussen Aziaten en Kaukasiërs met dezelfde BMI, dus verschillend voor lichaamssamenstelling, gevoed in energiebalans met hetzelfde dieet. De interventie studies waren gericht op veranderingen in leefstijl wat betreft voeding en lichamelijke activiteit. De eerste interventie vergeleek bij Zuid-Aziatische en Kaukasische mannen het effect van overvoeding met een vetrijk dieet onder vrijlevende condities. De tweede interventie was een soortgelijke vergelijking onder sedentaire leefomstandigheden. Effect maten waren substraat oxidatie, vetopslag in de lever, metabool profiel, insulinegevoeligheid en moleculaire veranderingen in het vetweefsel. Lichaamssamenstelling werd bepaald met een drie compartimenten model op basis van lichaamsgewicht, lichaamsvolume en lichaamswater. Lichamelijke activiteit werd gemeten met een drie-assige versnellingsopnemer voor bewegingsregistratie. Energiegebruik en substraat oxidatie

## SAMENVATTING

werden gemeten in een respiratiekamer. Lichaamsvetverdeling werd bepaald met anthropometrie en een MRI-scan van de buik, terwijl vetgehalte van de lever werd gemeten met <sup>1</sup>H-MRS.

Dieet- en totaal-vetverbranding waren vergelijkbaar bij Aziaten en Kaukasiërs gevoed in energiebalans, ondanks verschillen in lichaamssamenstelling. Overvoeding met een vetrijk dieet veroorzaakte geen verschillen in substraat gebruik tussen de Zuid-Aziatische en Kaukasische mannen. Beide groepen vertoonden een vergelijkbare en significante daling van de HADH concentratie, een sleutel enzym voor mitochondriale  $\beta$ -oxidatie. Overvoeding met een vetrijk dieet veroorzaakte een significant verhoogd lever vetgehalte, zowel onder dagelijkse als onder sedentaire leefomstandigheden, en vergelijkbaar tussen de etnische groepen. Onafhankelijk van de leefomstandigheden hadden Zuid-Aziatische mannen een ander lipoproteïne profiel met een lagere HDL-concentratie en lagere verhouding tussen HDL en totaal cholesterol, terwijl de LDL-concentratie en de verhouding tussen LDL en totaal cholesterol hoger was dan bij Kaukasische mannen. Glucoseklaring en insulinegevoeligheid daalden vergelijkbaar bij de twee etnische groepen in reactie op vetrijke overvoeding onder vrijlevende omstandigheden. De daling leek wel sterker bij Zuid-Aziatische mannen onder sedentaire leefomstandigheden, een sterker negatief effect suggererend van een sedentaire leefstijl voor deze groep.

Concluderend, Zuid-Aziaten en Kaukasiërs hebben een vergelijkbare vetverbranding bij eenzelfde dieet en gevoed in energiebalans. Overvoeding met een vetrijk dieet veroorzaakt geen verschillen in substraat gebruik en de afname in HADH, de toename in levervet en de afname in insulinegevoeligheids is ook vergelijkbaar tussen beide groepen onder vrijlevende omstandigheden. Zuid-Aziaten hebben wel een grotere afname in insulinegevoeligheid onder sedentaire leefomstandigheden. Onafhankelijk van de leefomstandigheden hebben Zuid-Aziaten een ongunstiger lipoproteïne profiel dan Kaukasiërs.

Obesitas dan komplikasi metabolic seperti resistensi terhadap insulin dan dyslipidemia menjadi masalah kesehatan yang serius terutama di Asia. Di Asia, peningkatan prevalensinya mencapai 3-5 kali dalam 30 tahun. Komplikasi metabolic terjadi pada usia muda dan indeks massa tubuh (BMI) yang rendah dibandingkan orang Caucasia (Eropa). Di sini, dilakukan studi perbandingan antara orang Asia dan Eropa dengan titik berat pada komposisi tubuh, metabolisme energi dan hubungannya terhadap profil metabolic akibat pengaruh komposisi diet dan tingkat aktivitas. Membandingkan orang Asia dan Eropa dengan BMI yang sama, orang Asia memiliki komposisi tubuh dengan lemak tubuh yang tinggi dan jaringan non-lemak yang rendah. Populasi ini juga menunjukkan karakteristik distribusi lemak tubuh dengan lemak yang di simpan di perut dan dalam jaringan non-lemak (ectopic, seperti liver dan otot) yang menyebabkan profil metabolik yang buruk. Yang menarik, karakteristik ini sudah ada sejak usia muda, sehingga dapat dikatakan bahwa meskipun faktor lingkungan penting, faktor genetic juga berperan.

Tiga studi yang independen dilakukan: satu studi bersifat cross-sectional dan dua studi bersifat intervensi. Pada studi yang bersifat cross-sectional, bertujuan membandingkan apakah orang Asia dan Eropa dengan BMI yang sama (komposisi tubuh berbeda), mempunyai kemampuan mengoksidasi lemak yang sama bila diberikan diet yang sama dalam kondisi energy balance (energy yang masuk = energy yang digunakan). Studi yang bersifat intervensi, mengakomodasi perubahan gaya hidup, yaitu konsumsi diet tinggi-lemak yang berlebihan dan penurunan aktivitas fisik (malas/santai). Studi intervensi yang pertama membandingkan respon orang Asia selatan dan Eropa (laki-laki) bila diberikan diet tinggi-lemak yang berlebihan dalam aktivitas normal sehari-hari. Studi intervensi yang kedua, diet yang diberikan sama tetapi dalam kondisi aktivitas rendah (malas dan sangat sedikit beraktivitas dalam ruangan saja). Parameter respon yang diamati adalah oksidasi makronutrien sumber energi tubuh (karbohidrat-lemak-protein), akumulasi lemak dalam liver, profil metabolik dalam darah, sensitivitas terhadap insulin dan respon molekuler dalam jaringan lemak (adipose). Komposisi tubuh ditentukan menggunakan model tiga-



## RINGKASAN

kompartemen berdasarkan berat badan, volume badan dan kandungan total air dalam tubuh. Tingkat aktivitas fisik diukur dengan akselerometer. Energy expenditure (penggunaan energy oleh tubuh) dan oksidasi makronutrient sumber energi diukur dalam kamar respirasi. Distribusi lemak tubuh diukur dengan antropometri dan magnetic resonance imaging (MRI) scan pada bagian abdomen (perut), sementara akumulasi lemak dalam liver (hati) diukur dengan proton- magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS).

Kemampuan mengoksidasi lemak dari makanan maupun kemampuan mengoksidasi lemak selama 24 jam tidak berbeda antara orang Asia dan Eropa jika diberi makan dalam kondisi energy balance, walaupun komposisi tubuhnya berbeda. Melihat respon keduanya terhadap diet tinggi lemak, kemampuan mengoksidasi makronutrient sumber energi juga tidak berbeda antara laki-laki Asia Selatan dan laki-laki Eropa. Kedua etnik ini menunjukkan penurunan level HADH, enzim yang berperan sangat penting dalam  $\beta$ -oksidasi dalam mitokondria. Konsumsi diet tinggi lemak yang berlebihan meningkatkan akumulasi lemak di dalam liver, baik dalam kondisi aktivitas normal sehari-hari maupun aktivitas rendah (bermalas-malasan dalam ruangan), dan peningkatan akumulasinya tidak berbeda antara kedua etnis. Dalam kondisi aktivitas normal maupun rendah, laki-laki Asia Selatan mempunyai respon profil lipoprotein yang berbeda dengan laki-laki Eropa, dimana konsentrasi HDL dan rasio HDL/total-cholesterolnya rendah, sementara konsentrasi LDL dan rasio LDL/total-cholesterolnya tinggi. Masuknya glukosa darah dalam otot dan sensitivitas terhadap insulin menurun akibat konsumsi diet tinggi lemak, dan penurunannya sama pada kedua etnis bila aktivitasnya normal, namun dalam kondisi aktivitas yang rendah, penurunannya lebih tajam pada laki-laki Asia selatan. Sebagai tambahan, distribusi lemak dalam tubuh menunjukkan persentase lemak yang disimpan di visceral (rongga perut antara usus) lebih tinggi pada orang Asia selatan, sedangkan pada orang Eropa sebagian besar lemak dalam perut disimpan di jaringan lemak di bawah kulit (subkutan).

Mengamati respon terhadap over konsumsi diet tinggi-lemak dalam kondisi aktivitas rendah, level glikogen dalam otot terjaga (tidak/sedikit berkurang). Oleh karena itu, sebagian besar karbohidrat yang dikonsumsi akan dioksidasi (tidak digunakan untuk mengisi cadangan glikogen). Sementara itu lemak dioksidasi dalam kadar yang lebih sedikit untuk memenuhi kekurangan energi yang diperlukan tubuh. Karena oksidasi karbohidratnya tinggi (sementara oksidasi lemak rendah), pada level molekuler dalam sel lemak (jaringan lemak) terjadi penurunan protein enzim HADH, sebagai marker dalam tahap konversi Acyl-CoA dehydrogenase yang bertanggung jawab dalam  $\beta$ -oksidasi asam lemak dalam mitokondria.

Bukti menunjukkan bahwa laki-laki Asia selatan tidak memiliki kecenderungan respon yang lebih buruk akibat konsumsi diet tinggi lemak dibandingkan laki-laki Eropa, seperti terlihat pada peningkatan lemak dalam liver yang sama. Konsumsi diet tinggi lemak meningkatkan sekresi insulin selama 2 jam OGTT dan menurunkan penyerapan glukosa darah oleh jaringan otot, hal ini mengindikasikan penurunan sensitivitas terhadap insulin. Penurunan sensitivitas terhadap insulin yang lebih tajam pada laki-laki Asia selatan, menandakan populasi ini mungkin lebih rentan terhadap efek buruk dari aktivitas fisik yang rendah. Profil kolesterol yang buruk pada laki-laki Asia selatan, mungkin disebabkan oleh perbedaan dalam metabolisme kolesterol, khususnya laju pembersihan kolesterol dari dalam darah dan laju produksi kolesterol dalam tubuh.

Sebagai kesimpulan, orang Asia dan Eropa kemampuan mengoksidasi lemak sama bila diberikan diet yang sama dalam kondisi energy balance. Respon kedua etnis terhadap diet tinggi lemak, menunjukkan kesamaan dalam: oksidasi makronutrien, penurunan enzim HADH, peningkatan lemak dalam liver dan penurunan sensitivitas terhadap insulin pada aktivitas normal. Pada aktivitas rendah, orang Asia selatan mengalami penurunan sensitivitas insulin yang lebih tajam dan secara konsisten menunjukkan profil kolesterol yang buruk akibat konsumsi diet tinggi lemak dalam kondisi aktivitas normal maupun sedentary.