



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Greased lighting : implications of circadian lipid metabolism for cardiometabolic health**

Berg, R. van den; Berg R. van den

### **Citation**

Berg, R. van den. (2017, October 12). *Greased lighting : implications of circadian lipid metabolism for cardiometabolic health*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/53234>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/53234>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/53234> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Berg, R. van den

**Title:** Greased lighting : implications of circadian lipid metabolism for cardiometabolic health

**Issue Date:** 2017-10-12

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hart- en vaatziekten vormen gezamenlijk wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak. Deze ziekten worden meestal veroorzaakt door slagaderverkalking, ook wel 'atherosclerose' genoemd. Verhoogde concentraties van vetten in het bloed, voornamelijk cholesterol en triglyceriden, vormen de belangrijkste risicofactor voor de ontwikkeling van atherosclerose. Hoewel er effectieve cholesterolverlagende medicijnen zijn, kunnen we daarmee atherosclerose niet geheel voorkómen. Het is daarom van belang om meer factoren te ontdekken die bijdragen aan een verstoorde vetstofwisseling, zodat we die ook kunnen moduleren. Het is in de afgelopen jaren aan het licht gekomen dat verstoring van de biologische klok van ons lichaam een risico vormt voor hart- en vaatziekten, mogelijk via verstoring van de vetstofwisseling. Het exacte werkingsmechanisme is echter onbekend. In dit proefschrift is gekeken naar het verband tussen de biologische klok en vetstofwisseling en de gevolgen die verstoringen van de biologische klok kunnen hebben op de ontwikkeling van hart- en vaatziekten.

In **deel 1** van dit proefschrift onderzochten we de relatie tussen de biologische klok en vetstofwisseling door gebruik te maken van muismodellen. In **Hoofdstuk 1** wordt uitgelegd hoe de vetstofwisseling en de biologische klok in elkaar zitten. Daarna wordt de onderlinge verhouding tussen de vetstofwisseling en de biologische klok uiteengezet. Elke lichaamscel heeft energie nodig om te kunnen functioneren. Deze energie wordt geleverd door suikers en vetzuren. Suikers en vetzuren, in de vorm van 'vrije' vetzuren dan wel triglyceriden, worden via de bloedbaan naar cellen getransporteerd die deze energiebronnen nodig hebben. Omdat vet niet oplost in water, worden triglyceriden verpakt in bolletjes omgeven door zeepachtige moleculen en eiwitten. Deze zogenaamde 'lipoproteïnen' transporteren niet alleen triglyceriden, maar ook het vettige molecuul cholesterol, een voor cellen essentiële bouwsteen. Energie in de vorm van suiker en vetzuren is afkomstig uit voeding. Een overschot aan energie kan worden opgeslagen in met name wit vetweefsel en in mindere mate in de lever en in spierweefsel. De lichaamseigen aanmaak van suiker en vet vindt met name in de lever plaats. Sinds enkele jaren is het bekend dat er nog een type vetweefsel bestaat wat bijdraagt aan de stofwisseling in mensen, namelijk bruin vetweefsel. Bruin vet is als het ware de kachel van het lichaam; door de verbranding van suikers en vetzuren produceren bruine vetcellen warmte, met als doel de lichaamstemperatuur op peil te houden. Dit 'gratis' energieverbruik heeft bruin vet tot een aantrekkelijk doelwit gemaakt voor het verlagen van een overschot aan opgeslagen en circulerende vetten, waarmee stofwisselingsziekten zoals suikerziekte (ofwel type 2 diabetes) en hart- en vaatziekten bestreden zouden kunnen worden. Hierom wordt er veel onderzoek gedaan naar medicijnen die bruin vet aanzetten tot verbranding van suikers en vetten.

De biologische klok beïnvloedt vrijwel alle aspecten van de stofwisseling en zorgt ervoor dat de energiebalans afgestemd is op onze omgeving. Menselijk gedrag, zoals eten, bewegen en slapen, volgt een regelmatig dag-nacht patroon. Door ervoor te zorgen dat de werking van organen ook een dag-nacht patroon volgt kan het lichaam efficiënt omgaan met energie. Licht is het belangrijkste signaal voor de centrale klok in het brein, de zogenaamde suprachiasmatische nucleus (SCN), om aan te geven 'welk tijdstip van de

dag' het is. In de afgelopen eeuw heeft het gebruik van kunstmatige verlichting een enorme vlucht genomen. Hierdoor zijn de dag-nacht ritmes in menselijke bezigheden losgekoppeld van de natuurlijke 24-uurs licht-donker cyclus en de jaarlijkse seizoensritmes. Dit heeft geleid tot de mogelijkheid van werken in ploegendiensten, maar tot het besteden van vrije tijd in nachtelijke uren. Deze ont koppeling van dag-nacht ritmes van de natuurlijke licht-donker cyclus heeft grote effecten op onze gezondheid. Kortere slaapduur, lichtvervuiling en werken in ploegendiensten zijn allemaal in verband gebracht met verstoringen in de stofwisseling, en leiden met name tot een verhoogd risico op overgewicht, type 2 diabetes en hart- en vaatziekten.

In deel 1 hebben de relatie tussen In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht via welke organen lichtblootstelling de stofwisseling beïnvloedt. Hiertoe werden muizen blootgesteld aan een normale licht-donker cyclus (12 uur licht, 12 uur donker), of aan dagen met 16 uur of 24 uur licht. Hoe langer de lichtblootstelling, hoe meer vetstapeling in het witte vetweefsel, 'de voorraadkamer' van het lichaam, plaatsvond. Daarentegen nam het bruine vetweefsel, de 'kachel' van het lichaam, juist minder vetten op uit bloed. Bruin vet wordt in belangrijke mate aangestuurd door het zenuwstelsel. Als het we de zenuwbanen naar het bruine vet doorknipten, was er geen effect meer van lichtblootstelling op bruin vetweefsel. Lichtblootstelling is dus een belangrijk signaal voor de seizoensgebonden activiteit van bruin vetweefsel en voor het doorgeven van dit signaal is het zenuwstelsel blijkbaar onmisbaar. In **hoofdstuk 3** hebben we het 24-uurs ritme van bruin vet in muizen onderzocht. In tegenstelling tot andere organen, vertoonde bruin vetweefsel een opmerkelijk ritme in de opname van vetzuren gedurende de dag. De piek in vetzuropname vond plaats bij de start van de wakkere periode, wat in muizen overeenkomt met het begin van de nacht. Bovendien paste dit patroon zich aan wanneer muizen aan korte of lange dagen werden blootgesteld: de vetzuropname door bruin vet was steeds het hoogst aan het begin van de donkere periode. Vervolgens hebben we gekeken of dit uitgesproken 24-uurs ritme gevolgen had voor de vetstofwisseling over de dag. Aangezien activatie van bruin vet vetniveaus in het bloed kan verlagen, hebben we in muizen met verhoogde vetten in het bloed het effect van de bruin vet ritmiek op bloedvetten onderzocht. We vonden dat de piek in bruin vet activiteit altijd samen viel met het laagste niveau van bloedvetten. Ook als we de muizen een standaard hoeveelheid vet toedienden in de vorm van olijfolie, waren de vetniveaus in het bloed heel laag bij het ontwaken en hoog voor het slapen gaan. Vervolgens hebben we onderzocht of bloedvetten eenzelfde dag-nacht ritme vertonen in mensen. In een groep van gezonde mensen van middelbare leeftijd zagen we dat de vrije vetzuren in het bloed ook een 24-uurs patroon volgden. Ondanks het feit dat de proefpersonen drie identieke maaltijden toegediend kregen als ontbijt, lunch en diner, waren na de maaltijd de vetzuren in het bloed veel lager na het ontbijt van na de lunch of het diner. We concluderen daarom dat consumptie van vetten op het moment dat bruin vet heel actief is leidt tot het snel verbranden van deze vetten door bruin vet waardoor de vetten niet in de bloedbaan blijven circuleren en de bloedniveaus dus laag blijven. Zowel in muizen als mensen is dit waarschijnlijk rond het moment van ontwaken. Ons onderzoek kan verklaren waarom vroege eters gemiddeld minder aankomen dan late eters en heeft een wetenschappelijke basis gegeven aan de oude volkswijsheid 'Ontbijt als een keizer, lunch als een koning en diner als een bedelaar'.

De centrale biologische klok kan zowel zenuwbanen als hormonen gebruiken om het ritme in organen te bepalen. De hormonen die hierbij waarschijnlijk een rol spelen zijn de glucocorticoïden. Glucocorticoïden vertonen een opvallend 24-uurs ritme in het bloed dat gelijk valt met het hierboven beschreven ritme in de opname van vetzuren door bruin vet. Daarom hebben we in **hoofdstuk 4** onderzocht in hoeverre het 24-uurs ritme in bruin vet door glucocorticoïden worden gereguleerd. Het natuurlijke 24-uurs ritme van het glucocorticoïde corticosteron werd afgevlakt door muizen een continue lage dosis corticosteron toe te dienen onder de huid. Afvlakking van het corticosteronritme leidde ertoe dat bruin vet geen piek meer in vetzuuropname vertoonde. Hierdoor konden we concluderen de SCN bruin vet niet alleen door zenuwbanen maar waarschijnlijk ook door glucocorticoïden aanstuurt.

Ploegendienst werkers hebben zoals gezegd een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Een mogelijke oorzaak zou de verandering in lichtblootstelling kunnen zijn. In mensen is dit niet goed te onderzoeken omdat er veel levensstijlveranderingen zijn die dit verband beïnvloeden: ploegendienst werkers eten, bewegen en slapen op andere tijden dan niet-ploegendienst werkers. Daarom hebben wij in muizen onderzocht of een veranderde lichtblootstelling atherosclerose kan veroorzaken. In **hoofdstuk 5** laten we zien dat verandering in lichtblootstelling inderdaad tot een versnelde ontwikkeling van atherosclerose kan leiden. Muizen die gedurende 15 weken aan continu licht werden blootgesteld hadden verhoogde cholesterolconcentraties in het bloed in vergelijking met dieren die in een regelmatige licht-donker (12 uur licht, 12 uur donker) cyclus leefden, maar geen toename in atherosclerosevorming. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de dieren gewend raakten aan het regelmatige continue licht, gezien de meeste dieren nog steeds een zeer regelmatig bewegingsritme lieten zien. Daarom voerden we een tweede experiment uit waarin gedurende 15 weken de licht-donker cyclus wekelijks werd opgeschoven, waarmee een 'jetlag' werd nagebootst. De vorming van atherosclerose werd niet verergerd als de donkerfase wekelijks 6 uur werd verlaat. Echter, wanneer we de donkere periode van muizen wekelijks 6 uur vervroegden, wat voor de mens vergelijkbaar is met vliegen naar het oosten, zagen we wél een toename in atherosclerosevorming. Wanneer muizen elke week werden blootgesteld aan een omgekeerde licht-donker cyclus, wat overeenkomt met een wekelijkse jetlag van 12 uur, ontwikkelden zij bijna twee keer zoveel atherosclerose dan onder normale licht-donker omstandigheden.

In **deel 2** hebben we diverse aspecten van de biologische klok in relatie tot de vetstofwisseling onderzocht in mensen. We hebben gekeken naar twee veel voorkomende omstandigheden waardoor dag-nachtritmes in mensen veranderd zijn, namelijk korte slaapduur en veroudering. Type 2 diabetes kenmerkt zich door ongevoeligheid voor het hormoon insuline, waardoor de lever meer suiker en vet produceert en andere organen minder suiker en vet opnemen. Hierdoor stijgt de suiker- en vetspiegel in het bloed, wat veel schadelijke gevolgen heeft voor de functie van organen en een verhoogd risico voor hart- en vaatziekten geeft. Het is onbekend of korte slaapduur een oorzaak is voor het ontstaan van suikerziekte. Mocht dit zo zijn, dan zou langdurige slaapbeperking de suikerstofwisseling nadelig kunnen beïnvloeden. In een vorige studie hebben we bevestigd dat één nacht van 4 uur slaap al leidt tot insulineongevoeligheid van organen. In **hoofdstuk 6** hebben we de

mogelijke mechanismen van deze ongevoeligheid onderzocht door een groep mensen te onderzoeken die één nacht 'normaal' (8 uur) en één nacht kort (4 uur) hadden geslapen. We hebben in het bloed een groot aantal 'metabolieten' gemeten. Dat zijn moleculen die worden gevormd als resultaat van stofwisselingsprocessen en daarmee informatie geven over deze processen. We ontdekten dat na korte slaap één bepaalde klasse metabolieten verhoogd was, en wel de acylcarnitines. Dit wijst op een mogelijk probleem in het energieverbruik in specifieke organellen binnen cellen, zogenaamde mitochondriën, die vetten en suikers omzetten in energie.

Veroudering is geassocieerd met een verminderde werking van de biologische klok, wat zich uit in slechtere slaapritmes, maar ook afgevlakte ritmes in hormoonafgifte. Aan de andere kant is langlevendheid juist geassocieerd met behoud van ritmiek in bijvoorbeeld hormonen in het bloed. Langlevenden hebben daarnaast in het algemeen een gunstigere verdeling van vetten in het bloed. In **hoofdstuk 7** hebben we onderzocht of langlevendheid ook geassocieerd is met een verhoogde dag-nachtritmiek in bloedvetten. Hiervoor onderzochten we de cholesterolspiegels in een groep mensen met een genetische aanleg voor langlevendheid en hun partners die deze aanleg niet zonder meer hebben als controles. Zowel de langlevenden als de controles vertoonden een dag-nachtverschil in cholesterolspiegels maar dat verschil was groter in langlevenden. We concluderen hieruit dat de cholesterolspiegels meer ritmiek vertonen in mensen van middelbare leeftijd die aanleg hebben voor langlevendheid.

In **hoofdstuk 8** werden de resultaten van dit proefschrift besproken als ook de gevolgen van de nieuwe bevindingen voor toekomstig onderzoek en de gezondheid. We toonden aan dat langere blootstelling van muizen aan licht tot overgewicht leidde en dat deze relatie verklaard kon worden door vermindering van de bruin vetactiviteit. Op basis van deze gegevens kan gesteld worden dat het reduceren van licht in nachtelijke uren kan bijdragen aan vermindering van overgewicht in mensen. Verder hebben we laten zien dat 24-uurs ritmes in bruin vet bepalend zijn voor de bloedvetconcentratie. Hoewel nog dient te worden aangetoond dat bruin vet een vergelijkbare ritmiek in mensen vertoont en dan het meest bijdraagt aan de verbranding van vet aan het begin van de dag, sluiten onze bevindingen aan bij studies die laten zien dat afvallen effectiever is wanneer maaltijden met name 's ochtends worden gegeten. Tevens zou dit impliceren dat bruin vet op het goede moment geactiveerd kunnen worden met bijvoorbeeld medicijnen. Het maakt dus niet alleen uit wát we eten, maar ook wannéér we eten. We lieten ook zien dat verschuivingen in licht-donkercycli atherosclerosevorming kunnen verergeren. Deze bevinding vormt een wetenschappelijke onderbouwing van de vele observationele studies die laten zien dat werken in ploegendiensten een risicofactor voor hart- en vaatziekten is. Op basis hiervan zouden wij aanbevelen om mensen met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel uit te sluiten van ploegendienst werk. Er blijven nog steeds belangrijke vragen over, bijvoorbeeld hoe het brein precies de 24-uurs ritmes in bruin vet reguleert. We hebben laten zien dat glucocorticoïden hierbij een rol spelen, maar de exacte rol en relatie tot aansturing door zenuwen moet nog verder uitgezocht worden.