Universiteit Leiden
The Netherlands

Role of gut-liver axis in circadian exercise and dietary interventions to improve metabolic health

Kovynev, A.S.

Citation

Kovynev, A. S. (2025, November 6). *Role of gut-liver axis in circadian exercise and dietary interventions to improve metabolic health*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4282356

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/4282356

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

Samenvatting

Obesitas en bijbehorende aandoeningen van de stofwisseling, zoals diabetes type 2 (*type 2 diabetes*, T2D), cardiovasculaire ziekte ten gevolge van slagaderverkalking (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) en leververvetting (*metabolic dysfunction-associated steatotitic liver disease*, MASLD), zijn in de afgelopen decennia alarmerend toegenomen. Momenteel zijn er nog maar weinig geneesmiddelen voorhanden om obesitas, T2D en MASLD te behandelen. Daarom blijven leefstijlinterventies gericht op gewichtsverlies, zoals bewegingsprogramma's of aanpassingen in het dieet, de aanbevolen eerstelijnsbehandeling. Hoewel er verschillende leefstijlinterventies beschikbaar zijn om gewicht te verliezen, zijn de richtlijnen en adviezen voor mensen met overgewicht en obesitas complex en soms tegenstrijdig. Het doel van dit proefschrift was dan ook om de bestaande leefstijlinterventies, zoals trainingsprogramma's en dieetveranderingen, te optimaliseren en onderliggende mechanismen te ontrafelen, met als uiteindelijk doel leefstijlinterventies te verbeteren.

In **hoofdstuk 1** introduceer ik de oorzaken en mechanismen van de ontwikkeling van MASLD, het hoofdonderwerp van dit proefschrift, evenals de huidige uitdagingen rondom het inzetten van leefstijlinterventies als behandeling voor MASLD. Op dit moment is langdurig gewichtsverlies, meestal verkregen via leefstijlinterventies, de meest effectieve manier om MASLD aan te pakken. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat er behoefte is aan interventies die op de lange termijn vol te houden zijn en tegelijkertijd de voordelen maximaliseren. Eén van de manieren om dit te bereiken is door het beïnvloeden van het darmmicrobioom, dat causale verbanden heeft met gewichtstoename. Interventies moeten waarschijnlijk het darmmicrobioom terugbrengen naar een "gezonde" staat om een anders vrijwel zekere terugkeer van gewichtstoename te voorkomen. Een toename van bepaalde bacteriën, die vezels kunnen omzetten in korte keten-vetzuren (*short chain fatty acids*, SCFAs), wordt in verband gebracht met positieve uitkomsten in de stofwisseling. Daarnaast kan de timing van bepaalde activiteiten, zoals wanneer we trainen of wanneer we onze laatste maaltijd van de dag eten, langdurige gevolgen hebben voor de stofwisseling. Interventies zouden de veranderingen in de stofwisseling in ons lichaam gedurende de dag (zogenaamde 'circadiane fluctuaties') beter moeten benutten.

MASLD, T2D en ASCVD zijn stoornissen van de stofwisseling, maar worden ook gekenmerkt door ontstekingsreacties. In **hoofdstuk 2** vatten we de huidige kennis samen over de invloed van de timing van bewegingstraining op ontstekingsreacties. We concludeerden dat training in de avond, maar niet in de ochtend, bij mensen geassocieerd is met een hogere concentratie van de signaalstof interleukine-6 (IL-6) in het bloed. Hoewel IL-6 zowel ontstekingsbevorderende als -remmende eigenschappen heeft, veroorzaakt IL-6 dat vrijkomt uit spieren na fysieke inspanning uitsluitend een ontstekingsremmende reactie. Door een hoger ontstekingsremmend effect zou avondtraining dus voordeliger kunnen zijn dan ochtendtraining. We vonden echter ook dat de meeste studies rond timing van beweging niet optimaal zijn uitgevoerd. Meestal omvatten ze slechts één sekse en één trainingssessie, en pasten ze verschillende vormen van beweging toe. Dit benadrukt de noodzaak van beter en strikter gecontroleerd onderzoek naar de rol van timing van bewegingstraining op obesitas en gerelateerde aandoeningen.

Om de invloed van circadiane beweging op ontsteking in de vroege ontwikkeling van MASLD beter te begrijpen, hebben we in **hoofdstuk 3** jonge mannelijke muizen, die vatbaar zijn voor de ontwikkeling van MASLD door te voeden met een vetrijk dieet, acht weken lang dagelijks laten trainen: ofwel bij aanvang van hun actieve periode (vroege hardlopers) of bij het einde van hun actieve periode (late hardlopers). Zo konden wij het effect van timing van beweging bestuderen in een zeer vroege fase van MASLD. Omdat de ziekte zich nog ontwikkelde er nog nauwelijks sprake was van vetophoping in de lever, toonden we geen effect aan van vroege dan wel late training op vetophoping in de lever. Wél zagen we een toename van leverontsteking bij de vroege hardlopers, maar niet bij de late hardlopers. Dit suggereert mogelijk dat trainen aan het einde van de actieve periode (avond voor mensen) gunstiger kan zijn dan trainen aan het begin van de actieve periode (ochtend voor mensen) om leverontsteking bij het ontstaan van dieet-geïnduceerde MASLD tegen te gaan.

In **hoofdstuk 4** hebben we het onderzoek naar de invloed van de timing van bewegingstraining voortgezet met een vergelijkbare onderzoeksopzet als in hoofdstuk 3, maar nu foor gebruik te maken van oudere mannelijke muizen die nog eens vier weken extra trainden. Op die manier konden we het effect van training op volledig ontwikkelde MASLD bestuderen. Opvallend genoeg ontdekten we dat training in de avond, maar niet in de ochtend gunstige effecten had op

leververvetting, lichaamsgewicht en lichaamsvet. We ontdekten ook dat alleen avondtraining de een gunstig effect had op de diversiteit van het darmmicrobioom, met een toename van bacteriën die vezels kunnen omzetten in SCFAs. We onderzochten of deze microbiële veranderingen causaal waren voor de waargenomen beschermende effecten op de lever. Daartoe hebben we transplantaties van poepbacteriën uitgevoerd van muizen die 's avonds trainden naar muizen die niet trainden. Bij muizen die poeptransplantaties ontvingen van muizen die in de avond trainden, verminderde de levervetophoping en gewichtstoename. Dit bevestigt dat de gunstige effecten van avondtraining ten minste gedeeltelijk gemedieerd worden door veranderingen in het darmmicrobioom. Samenvattend tonen de bevindingen in **hoofdstukken 3 en 4** aan dat avondtraining mogelijk gunstiger is dan ochtendtraining met betrekking tot gewichts- en vetverlies alsook vermindering van leverontsteking en -vervetting, mits deze bevindingen ook bij mensen van toepassing zijn.

Afgezien van de timing van beweging zijn ook de frequentie en intensiteit van training belangrijke factoren. Beweging die te frequent of te intens is, kan namelijk de integriteit van de darm negatief beïnvloeden. Daarom hebben we in **hoofdstuk 5** het effect onderzocht van matige training vijf dagen per week en intensieve training drie dagen per week op de darmintegriteit en de samenstelling van het darmmicrobioom bij mannelijke muizen op een gezond dieet dat niet leidt tot obesitas en gerelateerde aandoeningen. Verrassend genoeg ontdekten we dat frequente (matige) training veel meer schade aan de structuur van de darmwand veroorzaakte dan minder frequente (intensieve) training. Tegelijkertijd hadden de muizen die intensief trainden meer darmbacteriën die butyraat kunnen produceren, een SCFA die belangrijk is voor de integriteit van de darmwand. Hieruit concludeerden we dat langere pauzes tussen trainingssessies de darm meer tijd geven om te herstellen, terwijl een toename van SCFA-producerende darmbacteriën dient als een aanvullend beschermend mechanisme voor de darmwand.

Aangezien in zowel hoofdstuk 4 als hoofdstuk 5 de gunstige veranderingen door training samengingen met een toename van SCFA-producerende darmbacteriën, stelden we in **hoofdstuk 6** als hypothese dat het combineren van avondtraining met een verhoogde inname van voedingsvezels, die door darmbacteriën worden afgebroken tot SCFAs, tot verdere verbetering van MASLD zou kunnen leiden.

Daarom hebben we MASLD-gevoelige mannelijke muizen acht weken lang in de avond laten trainen terwijl zij werden gevoed met een vetrijk dieet, met of zonder toevoeging van de voedingsvezel inuline. Zowel training als verrijking van het dieet met voedingsvezels verminderden de toename van lichaamsvet, terwijl de combinatie van training en voedingsvezels zelfs resulteerde in verlies van lichaamsvet en een verbetering van de glucosetolerantie. Echter, nader onderzoek van de lever toonde aan dat voedingsvezels zonder training geen effect had op leververvetting, terwijl late training met en zonder voedingsvezels levervet vergelijkbaar deed afnemen. Verrijking van het dieet met voedingsvezels was voornamelijk verantwoordelijk voor het verbeteren van de samenstelling van het microbioom in de darmen met betrekking tot een toename van SCFA-producerende bacteriën, terwijl verrassend genoeg training met en zonder voedingsvezels leidde tot de grootste toename van de SCFA productie. Kortom, de combinatie van bewegingstraining en verrijking van het dieet met de voedingsvezel inuline vermindert lichaamsvet en verbetert de glucose- en vetbalans, maar heeft geen synergistisch positief effect op de levergezondheid in vergelijking met avondtraining alleen.

Verhoging van de vezelinname is slechts een voorbeeld van een dieetgerichte leefstijlinterventie voor gewichtsverlies. Onlangs werden nieuwe diëten geïntroduceerd, zoals periodiek vasten of 5:2-vasten, als nieuwe en effectieve methoden voor gewichtsbeheersing. Hoewel aanvankelijk werd aangenomen dat deze diëten vooral de stofwisseling zouden her-programmeren, toonden recente studies aan dat de voordelen van deze diëten voornamelijk verklaard werden door verlaging van de calorie-inname. Als gevolg hiervan zijn diëten die vasten nabootsen (*fasting-mimicking diet*, FMD) of de voedselinname beperken tot ongeveer 700 kcal per dag gedurende 4–7 dagen, naar voren gekomen als strategieën die zowel calorierestrictie induceren als de metabole effecten van vasten nabootsen. Het effect van deze diëten het darmmicrobioom was echter nog niet eerder onderzocht. In **hoofdstuk 7** hebben we daarom het effect bestudeerd van een FMD-interventie van vijf dagen per maand gedurende een jaar, op veranderingen in het darmmicrobioom bij individuen met obesitas en T2D. Het verstrekte dieet bevatte evenwel meer voedingsvezels dan de dagelijks aanbevolen hoeveelheid. De eerste periode van vasten resulteerde in een ingrijpende verandering van het darmmicrobioom en een toename in SCFA-producerende bacteriën. De twaalf maanden durende interventieperiode leidde ook tot

langdurige veranderingen in het darmmicrobioom, met een toename in bacteriële genen die verantwoordelijk zijn voor de productie van butyraat. Dit ging gepaard met een verbetering van het beheer van de bloedsuikerspiegel bij 53% van de deelnemers, vergeleken met een verbetering van slechts 8% van de deelnemers in de controlegroep. Wij concludeerden dat FMD-interventie niet alleen veilig is voor het darmmicrobioom maar ook een positief effect heeft op het darmmicrobioom op de lange termijn.

Ten slotte bespraken we in **hoofdstuk 8** de bevindingen van dit proefschrift in de bredere context van de wetenschappelijke literatuur. Onze bevindingen tonen aan dat er veel potentieel is om beweeg- en dieetregimes te optimaliseren om stoornissen van de stofwisseling te bestrijden, grotendeels via een positieve verandering van de samenstelling van het darmmicrobioom. Specifiek leiden avondtraining en de toevoeging van voedingsvezels aan het dieet tot verschuiving het darmmicrobioom richting bacteriën die meer SCFAs produceren. Dit leidt op zijn beurt tot meer vetverlies en minder ophoping van vet in de lever. Deze bevindingen moeten echter nog worden bevestigd bij mensen, waarbij meer factoren zoals chronotype en voedselkwaliteit een rol spelen bij de waargenomen uitkomsten. Na een leefstijlinterventieprogramma komen veel deelnemers weer aan in gewicht, wat voorkomen of ten minste vertraagd kan worden door een stabiel en gezond darmmicrobioom. Dit is ook de reden waarom er een veelbelovende toekomst is voor leefstijlinterventies, zelfs met de opkomst van krachtige medicijnen voor de behandeling van obesitas, zoals Wegovy en Mounjaro. Deze interventies zouden vóór, tijdens en waarschijnlijk ook na behandeling met deze nieuwe medicijnen moeten worden gebruikt, om het totale gewichtsverlies te verhogen en langdurige gewichtsreductie te bewerkstelligen.