Universiteit
Leiden
The Netherlands

It's about time: implications of chronoactivity on health and disease

Albalak, G.

Citation
Albalak, G. (2026, May 6). *It's about time: implications of chronoactivity on health and disease*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4303269

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/1887/4303269

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

9

Nederlandse samenvatting

List of publications

Dankwoord

Curriculum vitae

Nederlandse samenvatting

HET IS TIJD

Implicaties van Chronoactiviteit voor Ziekte en Gezondheid

Achtergrond

Vrijwel alle levende organismen hebben een biologische klok die ritmes genereert die overeenkomen met het 24-uurs dag/nacht ritme van de omgeving dat het gevolg is van de rotatie van de aarde om haar as. Circadiane ritmes worden bij de meeste organismen van binnenuit gegenereerd en aangestuurd. Bij mensen bevindt zich in de hersenen de suprachiasmatische nucleus die dient als 'meester klok'. Deze meester klok is de stuwende kracht van het circadiaan ritme van bijna alle fysiologische processen in het lichaam. Goed op elkaar afgestemde circadiane ritmes in het lichaam, of met andere woorden 'een goed werkende klok', is cruciaal voor de algehele gezondheid van een individu. Uit eerder onderzoek is gebleken dat een verstoorde biologische klok, bijvoorbeeld wanneer iemand nachtdiensten werkt, of zoals optreedt bij veroudering, het risico op onder andere overgewicht, diabetes, hart- en vaatziekten en depressie vergroot.

Zeitgebers (tijdgevers) zijn omgevings- en gedragssignalen die de biologische klok kunnen synchroniseren of verstoren afhankelijk van het tijdstip waarop ze plaatsvinden. De belangrijkste tijdgevers zijn licht, voeding en beweging. In vergelijking met licht en voeding is er veel minder onderzoek gedaan naar bewegen als tijdgever van de biologische klok. Bovendien zijn de richtlijnen voor bewegen heel duidelijk over hoe vaak, voor welke duur en hoe intensief we moeten bewegen om gezond te blijven maar is nog niet duidelijk op welk moment van de dag lichamelijke activiteit het beste kan plaats vinden. Wanneer het tijdstip van lichaamsbeweging zou kunnen bijdragen aan versterking van het circadiane ritme, net zoals het tijdstip van blootstelling aan licht en voedselinname dat doen, zou dit een goedkope, toegankelijke en niet-farmacologische strategie kunnen zijn om de (circadiane) gezondheid extra te verbeteren bovenop de al bekende gezondheidseffecten van meer bewegen en sporten. Om deze leemte op te vullen, stel ik in dit proefschrift voor om de term c*hronoactiviteit* te gebruiken om het dagelijkse tijdstip van beweging in relatie tot het circadiane systeem te beschrijven.

Doel van dit proefschrift

Het algemene doel van dit proefschrift is het onderzoeken van de invloed van chronoactiviteit op cardiometabole gezondheid, slaap en mentale gezondheid. Hiervoor hebben we gekeken naar de associatie en het effect van chronoactiviteit op diverse veelvoorkomende chronische ziekten en ziekte-gerelateerde uitkomsten. Dit is gedaan met verschillende onderzoeksopzetten: cross-sectionele en prospectieve observationele studies en een gerandomiseerde cross-over studie.

Deel I: Chronoactiviteit en cardiometabole gezondheid

Het circadiane systeem beïnvloedt het metabolisme direct via hormonen zoals cortisol en melatonine en via het autonome zenuwstelsel. Daarnaast reguleren perifere klokken in cardiovasculaire cellen essentiële functies zoals bloeddruk, hartslag, endotheel activiteit en hartregeneratie. Bewegen wordt gezien als een essentieel onderdeel van preventie en behandeling van cardiometabole ziekten. In het eerste deel van dit proefschrift hebben we onderzoek gedaan naar de associaties tussen beweegpatronen en cardiometabole uitkomsten.

In **hoofdstuk 2** hebben we ruwe accelerometriegegevens verwerkt die jaren geleden zijn verzameld als onderdeel van een interventiestudie gericht op het verhogen van fysieke activiteit van sedentaire ouderen (de Actief en Gezond Oud studie, AGO). Deze analyse vormde de technische basis voor de activiteitspatronen die in vrijwel alle hoofdstukken zijn berekend en toegepast. We onderzochten of verhoogde fysieke activiteit op bepaalde momenten op de dag verband hield met metabole gezondheidsuitkomsten zoals glucose en insuline levels in het bloed, Body Mass Index (BMI), HbA1c en insuline resistentie. Als aanvullende analyse voerden we prospectieve analyses uit door te berekenen op welk moment op de dag deelnemers hun activiteit na 12 weken verhoogden (als effect van de oorspronkelijke interventie) en onderzochten we de associatie van deze timing met de metabole gezondheidsuitkomsten. Analyses toonden aan dat meer fysieke activiteit in de ochtend samenhing met lagere waarden voor nuchtere glucose, insuline en insulineresistentie, terwijl activiteit in de late middag en vroege avond geassocieerd was met een lagere BMI en vetpercentage. Daarentegen hing nachtelijke activiteit samen met een hogere BMI en verhoogde glucose- en HbA1c-waarden, wat wijst op een mogelijke circadiane verstoring door bewegen in de nacht. De prospectieve analyses lieten zien dat deelnemers die meer gingen bewegen in de ochtend sterkere verbeteringen in insuline en insulineresistentie hadden, terwijl meer avondactiviteit gepaard ging met een daling in BMI.

In **hoofdstuk 3** onderzochten we de relatie tussen timing van bewegen en incidentie van coronaire hartziekte (hartinfarct) en (ischemische) beroerte. We onderzochten dit in de populatie van de UK Biobank. De UK Biobank is een groot prospectief cohort in het Verenigd Koninkrijk met meer dan 500.000 deelnemers. Tussen 2013 en 2015 droeg een subgroep van ruim 100.000 personen een accelerometer gedurende zeven dagen. We bepaalden vier duidelijke, data gestuurde patronen van timing van fysieke activiteit bij bijna 90.000 volwassenen en ouderen. Daarnaast voerden we gestratificeerde analyses uit naar verschillen tussen geslacht, chronotype en activiteitsniveau. We zagen dat deelnemers die het meest actief waren in de ochtend (met name in de late ochtend), onafhankelijk van hun totale dagelijkse activiteitenniveau, een lager risico hadden op het optreden van coronaire hartziekte en (ischemische) beroerte. In gestratificeerde analyses observeerden we dat het verlaagde risico duidelijker was bij vrouwen dan bij mannen, wat mogelijk wijst op sekse-specifieke fysiologische verschillen in circadiane regulatie en cardiovasculair risico.

Deel II: chronoactiviteit en slaap

De biologische klok en slaap zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden. Er bestaat een direct verband tussen verstoring van slaap en de biologische klok. Om te toetsen of bewegen op een bepaald moment invloed kan uitoefenen op deze relatie, hebben we de OP TIJD studie uitgevoerd.

Hoofdstuk 4 beschrijft het studieprotocol van de OP TIJD studie. We hebben 36 over het algemeen gezonde ouderen in de leeftijd van 60 tot 80 jaar met (sub)klinische slapeloosheidsklachten in het onderzoek opgenomen. In deze gerandomiseerde cross-over studie ondergingen de deelnemers drie opeenvolgende interventieperiodes van elk 14 dagen: een sedentaire periode waarin alleen lichte fysieke activiteit was toegestaan, een actieve ochtendperiode met begeleide en onbegeleide bewegingsmomenten 7 dagen per week van 10:00 tot 11:00 uur en een actieve avondperiode met bewegingsmomenten van dezelfde aard van 19:30 tot 20:30 uur. De primaire uitkomstmaat was de 'Insomnia Severity Index' (ISI) en secundaire uitkomstmaten omvatten subjectieve en objectieve maten van slaap kwaliteit, melatonine aanmaak, stemming, hartslag, enzovoort.

In **hoofdstuk 5** beschrijven we de primaire uitkomsten van de OP TIJD studie alsook de slaap gerelateerde secundaire uitkomsten, waaronder slaap duur, slaap latentie, slaap efficiëntie en melatonine aanmaak. De ernst van slapeloosheid was verminderd na alle drie de interventie periodes ten opzichte van de basismeting. We hebben echter geen verandering waargenomen

in de ernst van slapeloosheid, subjectieve of objectieve slaapkwaliteit tussen de actieve ochtend- en actieve avondinterventie. Wel vonden we dat ochtendactiviteit leidde tot een vroeger slaap-waakritme, terwijl avondactiviteit een later slaap-waakritme veroorzaakte (in vergelijking met de sedentaire periode), wat in overeenstemming is met de huidige literatuur. Bovendien observeerden we in exploratieve analyses dat deelnemers met een avond chronotype oververtegenwoordigd waren onder degenen bij wie de slapeloosheidssymptomen verbeterden na ochtendactiviteit. Deze observatie suggereert dat het chronotype mogelijk de effectiviteit van de interventie kan beïnvloeden. Het ontbreken van enig waargenomen verschil zou eventueel verklaard kunnen worden door een gebrek aan power of een beperking van de onderzoeksmethode. Zoals bij veel klinische onderzoeken hadden we moeite om het vereiste aantal deelnemers te werven en zijn sommige mensen tijdens het onderzoek afgehaakt.

Deel III: chronoactiviteit en mentale gezondheid

Er bestaat ook een directe en bidirectionele relatie tussen mentale gezondheid en de biologische klok. Circadiane interventies die gericht zijn op het herstellen van algemene slaap-/waak- en sociale ritmes, worden steeds vaker gebruikt voor de behandeling van stemmingsstoornissen maar de potentiële invloed van timing van bewegen op stemming en depressie is nog onbekend. In het derde deel van dit proefschrift hebben we dit onderzocht.

In **hoofdstuk 6** hebben we het verband tussen chronoactiviteit en het risico op depressie onderzocht aan de hand van een prospectieve analyse in de UK Biobank met een vergelijkbare methode als in **hoofdstuk 3**. We observeerden dat deelnemers die het meest actief waren in de late ochtend een 21% lager risico op depressie hadden dan mensen die het meest actief waren rond het middaguur. Omgekeerd hebben we een verband geobserveerd tussen fysieke activiteit tijdens de nachtelijke uren en een verhoogd risico op depressie.

In **hoofdstuk 7** hebben we deze relatie verder onderzocht in de data van de OP TIJD studie. Deelnemers hebben gedurende de drie interventie periodes vier maal per dag een vragenlijst over stemming ingevuld. De actieve ochtend interventie verhoogde positieve affectiviteit en het subjectieve gevoel van energie en verlaagde tegelijkertijd negatieve affectiviteit en het gevoel van vermoeidheid over de gehele dag ten opzichte van de actieve avond periode. In dit onderzoek observeerden we ook fluctuaties in gevoelens en energielevels over de dag en zagen we dat deelnemers zich direct na het beweegmoment in de ochtend beter voelden.

Resultaten in perspectief

De resultaten tonen aan dat bewegen in de ochtend geassocieerd is met betere metabole gezondheid en stemming en een lager risico op hart- en vaatziekten en depressie in een volwassen en oudere populatie. Daarnaast tonen de resultaten aan dat het slaap-waakritme beïnvloed kan worden door de timing van bewegen en dat bewegen in de nacht juist geassocieerd is met negatieve gezondheidsuitkomsten zoals overgewicht, hartinfarct en depressie. Samen genomen wijzen de resultaten op het potentiële belang van chronoactiviteit. Omdat het een relatief jong en snel ontwikkelend onderzoeksveld is, bestaat er echter nog weinig consensus in de huidige literatuur over de 'optimale timing'. Er zijn meer grote, en langdurige interventie studies nodig om meer bewijs te genereren ter ondersteuning van een mogelijk causaal verband tussen chronoactiviteit en belangrijke gezondheidsuitkomsten. Omdat dit soort interventiestudies veel praktische uitdagingen met zich meebrengen moeten we ook goed gebruik maken van grootschalige observationele studies waarin beweging objectief is gemeten met accelerometers en uitgebreide fenotypering en genotypering plaatsvindt. Daarnaast zouden we in toekomstige studies rekening moeten houden met de invloed van andere gedragingen en de interactie met andere tijdgevers zoals licht en voeding. Ten slotte zou er speciale aandacht besteed moeten worden aan bevolkingsgroepen met een hoog risico op verstoring van het circadiane ritme waaronder ploegendienstmedewerkers, mensen met een depressie en ouderen.

Niettemin onderstrepen deze bevindingen het klinische potentieel van het integreren van timing in interventies en aanbevelingen op het gebied van lichamelijke activiteit. Wanneer dit in grootschalige onderzoeken wordt gevalideerd en de causaliteit is vastgesteld, kunnen op chronoactiviteit gebaseerde interventies een goedkope strategie worden om de effectiviteit van behandelingen en preventie op meerdere gezondheidsgebieden te verbeteren.