



HOE ONTREGELING VAN DE BIOLOGISCHE KLOK HET RISICO OP METABOLE AANDOENINGEN VERHOOGT

# Gevoelige endogene klokken

*Naast de centrale biologische klok, gelegen in de hypothalamus, kent het lichaam tal van perifere klokken, gelegen in de afzonderlijke organen. Waar de centrale klok licht als belangrijkste Zeitgeber heeft, gebruiken de perifere klokken vooral metabole informatie als Zeitgeber. In de moderne maatschappij zijn voor veel mensen zowel licht als voedsel 24 uur per dag beschikbaar. Dit kan gemakkelijk leiden tot een ontregeling van de endogene klokken en een verhoogde kans op metabole aandoeningen, stelt hoogleraar Experimentele neuro-endocrinologie prof. dr. Andries Kalsbeek.*

Dat de vele circadiane ritmen die het menselijk lichaam kent - zoals de dagelijkse variatie in lichaamstemperatuur en bloeddruk, en de dagelijkse pieken in de aanmaak van melatonine en cortisol - onder controle staan van de

zogenoemde biologische klok, is al ongeveer een halve eeuw bekend. Ook de locatie van deze klok is al enkele decennia bekend: de biologische klok bevindt zich in de suprachiasmatische nucleus; een onderdeel van de hypothalamus. De afgelopen twee decennia zijn ook diverse genen gevonden waarvan de activiteit verantwoordelijk is voor het continu laten tikken van de klok in de suprachiasmatische nucleus. 'En mede dankzij beroemde experimenten, zoals het 60 dagen durende verblijf van de Fransman Michel Siffre in een diepe grot in de Franse Alpen, weten we ook al bijna een halve eeuw dat de afwisseling van licht en donker de belangrijkste Zeitgeber is die ervoor zorgt dat deze klok keurig in de pas blijft lopen met het aardse dag-nachtritme van 24 uur', vertelt Kalsbeek. 'Hierbij is



een belangrijke rol weggelegd voor de melanopsinebevattende cellen in de retina. Zij zijn via zenuwbanen verbonden met de suprachiasmatische nucleus.'

### Energieboost

Sinds het begin van deze eeuw is bekend dat de genen die de biologische klok laten tikken niet alleen in de suprachiasmatische kern tot expressie komen, maar ook in tal van perifere weefsels zoals de lever, spieren, vetweefsel, nieren en het hart. 'Ook de perifere organen beschikken over een endogene biologische klok', legt Kalsbeek uit. 'Die regelt de ritmische aanmaak van allerlei eiwitten in de cellen, waardoor de cel op ieder tijdstip optimaal is uitgerust voor de eisen die het gedrag van het organisme aan de cel stelt. Deze perifere klokken staan natuurlijk niet in verbinding met de retina. Voor hun synchronisatie zijn ze deels afhankelijk van de centrale biologische klok in de hypothalamus. Sinds enige tijd weten we echter dat de perifere klokken daarnaast een andere belangrijke Zeitgeber kennen: metabole informatie. Dat blijkt onder meer uit de betrokkenheid van genen als RevErb alfa en ROR in het moleculaire mechanisme van de perifere klokken. Om hun 24-uursritme te handhaven, hebben de perifere klokken op gezette tijden een "energieboost" nodig.'

### Pre-Edison tijdperk

De kennis over de rol van metabole informatie bij de circadiane ritmen verruimt de recente discussie over het verband tussen de verstoorde slaap-waakritmes van de moderne mens en de toename van het aantal mensen met metabole aandoeningen als obesitas en/of diabetes mellitus type 2. 'Vóór de komst van het kunstlicht, zeg maar in het pre-Edison tijdperk, vielen activiteiten als eten en werken grotendeels samen met de periode dat er daglicht was. 's Nachts werd vooral geslapen. Je kunt je voorstellen dat die levenswijze leidt tot een sterke synchronisatie van zowel de centrale als de perifere klokken in het lichaam. In de westerse maatschappij anno 2014 ziet de dag er voor veel mensen heel anders uit: we zijn gemiddeld veel langer wakker en zijn daardoor langer blootgesteld aan licht, hetgeen onder meer de

## 'Ook cortisol, schildklierhormoon en oestrogeen hebben via de hypothalamus invloed op zowel het glucosemetabolisme als lipidenmetabolisme'

aanmaak van melatonine onderdrukt. Ook werken veel mensen in de avonduren nog de nodige calorieën naar binnen. Die manier van leven vergroot de kans dat de decentrale biologische klok en de perifere klokken niet meer synchronoos gaan lopen, zowel met elkaar als met het aardse 24-uursritme. Het is nog te vroeg om met zekerheid te stellen dat de toename van het aantal mensen met diabetes en obesitas hiervan rechtstreeks het gevolg is. Momenteel doen we op de afdeling Endocrinologie en Metabolisme van het AMC onderzoek bij proefdieren en bij mensen naar de precieze rol van verstoorde biologische klokken bij diabetes mellitus type 2 en naar de rol van de timing van voedselinname bij metabole aandoeningen.'

### Energiemetabolisme

Recente ontdekkingen op het terrein van de neuro-endocrinologie maken het metabole verhaal nog ingewikkelder. Kalsbeek: 'Wij hebben de afgelopen jaren kunnen aantonen dat de remmende werking die het hormoon insuline heeft op de glucoseproductie in de lever niet alleen rechtstreeks tot stand komt door binding van insuline aan receptoren in de lever, maar dat deze remmende werking voor 20 tot 40 procent tot stand komt via de inwerking van insuline op de hypothalamus. De binding van insuline aan receptoren in de nucleus arcuatus leidt tot een afname van de activiteit van neuropeptide Y-neuronen in dit deel van de hypothalamus. Via de pre-autonome neuronen die vanuit de hypothalamus rechtstreeks in verbinding staan met het ruggenmerg en de autonome innervatie van de lever, zorgt dit voor een afname van de glucoseproductie. Maar niet alleen insuline beïnvloedt op deze manier het ener-

giemetabolisme. We hebben inmiddels aangetoond dat ook hormonen als cortisol, schildklierhormoon en oestrogeen via de hypothalamus invloed hebben op zowel het glucosemetabolisme als het lipidenmetabolisme. De binding van deze hormonen aan receptoren in de hypothalamus heeft daarnaast invloed op het eetgedrag. Zo remt insuline via de neuropeptide Y-neuronen het eetgedrag, terwijl cortisol het eetgedrag juist stimuleert.'

### Tegengestelde signalen

'Je kunt je afvragen wat het nut is van het verschijnsel dat insuline zijn metabole functies deels via de hersenen uitoefent en niet alleen via binding aan de doelorganen', vervolgt Kalsbeek. 'Een mogelijke verklaring is dat de hersenen hierdoor hun rol als grote "integrator" of "supervisor" beter kunnen uitoefenen. In de hersenen komt informatie samen over alle processen die zich in het lichaam afspelen. Hierdoor zijn we in staat de verschillende signalen tegen elkaar af te wegen en optimaal te reageren op de omstandigheden. De hersenen kunnen op deze manier de primaire signalen zo nodig versterken of verzwakken. Overigens kan dat mechanisme ook een rol spelen bij de toename van het aantal mensen met metabole aandoeningen vandaag de dag. Zo is ons brein evolutionair gezien erg gericht op het bevorderen van het eten van vet en zoet voedsel. Dit was eeuwenlang nodig om te kunnen overleven. In de huidige maatschappij is het aanbod aan vet en zoet voedsel echter zo groot, dat we er te veel van binnenkrijgen. Onze hersenen hebben er blijkbaar nog moeite mee deze tegengestelde signalen goed tegen elkaar af te wegen.' ←