

Keeping warm in the cold : human brown adipose tissue upon cold acclimation

Citation for published version (APA):

van der Lans, A. A. J. J. (2015). *Keeping warm in the cold : human brown adipose tissue upon cold acclimation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20150703al>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150703al](https://doi.org/10.26481/dis.20150703al)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Summary

SUMMARY

Worldwide the number of people with overweight and obesity has reached alarming numbers. A high body mass index is a risk factor for the development of cardiovascular diseases, diabetes and certain forms of cancer. Overweight and obesity only develop when an individual is in a long-lasting state of a positive energy balance. Research concerning obesity in humans has focused mainly on reducing energy intake and increasing physical activity. However, the majority of these studies have failed to be effective on the long term. Consequently, long-lasting positive health outcomes are rarely seen with this kind of interventions. It is well known that reductions in ambient temperature can increase energy expenditure. Rodent studies showed that the main site for the extra produced heat upon cold exposure without shivering is brown adipose tissue (BAT). This increased energy expenditure is called non-shivering thermogenesis (NST). In 2009, following the advent of deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose positron-emission-tomography / computed-tomography (^{18}F FDG-PET/CT) imaging it became clear that human adults possess cold-activated BAT depots. Interestingly, these first studies also showed that subjects with a high body mass index and high body fat percentage have relatively low BAT activity. In this thesis we studied the effects of acute and chronic cold exposure on BAT activity and recruitment in lean and obese subjects. Additionally, we evaluated two alternative techniques for BAT detection, magnetic resonance imaging (MRI) and supraclavicular skin temperature measurements. Finally, we appraised how mild cold exposure can be used as a new approach to increase energy expenditure.

The strongest and best-known activator of human BAT is cold exposure. The research groups that study human BAT use different cooling and analyzing protocols (**Chapter 2**), all affecting BAT activity values to a different extent. The highest probability to detect BAT is found when using individualized cooling protocols (**Chapter 2**). With individualized cooling protocols, subjects are cooled until the onset of shivering; after this temperature is increased slightly so that shivering just disappears. The measurements, including PET/CT-imaging are carried out during this 'maximal' non-shivering condition. We emphasize the use of this individualized cooling protocol, especially when different subject groups are compared.

The 'golden standard' for the measurement of human BAT is ^{18}F FDG-PET/CT-imaging. With this technique subjects are exposed to ionizing radiation from radioactive isotope ^{18}F FDG and the CT-scan. Therefore, this imaging technique is

limited in the number of scans that can be performed in the same subject. In that perspective, there is a need for techniques without radiation penalty. In **Chapter 3** we showed a significant distinction between subcutaneous fat and fat in the supraclavicular depot using the Dixon technique. Moreover, we found that the dynamic T2*-weighted MRI (fMRI) signal correlated with BAT activation obtained by PET/CT-imaging. The specificity of fMRI to measure BAT activation was however low. Therefore the use of MRI needs to be further refined before it can be implemented as a measure for BAT activity in human adults.

Additionally, we investigated supraclavicular skin temperature in relation with BAT activity. We found that supraclavicular skin temperature dropped less compared to skin temperatures at other body sites (**Chapter 4**) upon cold exposure. Our results also showed a significant correlation between the change in supraclavicular skin temperature and BAT activity. Furthermore, a significant correlation was found between the change in supraclavicular skin temperature and NST. The correlation shows that (changes) in supraclavicular skin temperature can potentially be used as a qualitative measure of BAT activity and BAT thermogenesis.

Rodent studies showed that chronic cold exposure resulted in BAT recruitment with a concomitant increase in non-shivering thermogenesis. We investigated the effects of an intermittent, 6 hours per day, 10-day cold exposure protocol in both lean and overweight/obese subjects (**Chapters 5 and 6**). The results showed that, like in rodents, cold acclimation results in BAT recruitment in both females and males and in lean and obese subjects. Both maximal BAT activity and BAT volume increased significantly in the lean subjects upon the cold acclimation period. BAT activity values were not significantly different between males and females, both before and after cold acclimation. Significantly lower BAT activity values were found in obese healthy men, both before and after the cold acclimation period. The cold acclimation resulted in significantly higher BAT activity values in both groups. In parallel, we showed an increased NST after the cold acclimation period in all groups. Interestingly, BAT activity and NST were significantly related both before and after the cold acclimation period in the lean subjects. Combined data from lean and obese men revealed significant correlations between BAT activity and body weight, BMI and fat percentage. The results indicate that human BAT contributes to NST and to the increased NST during cold acclimation. In the long term this may have favorable effects on body energy metabolism and weight management.

Summary

Besides the effects of cold exposure on BAT and energy expenditure, cold exposure can have other metabolic implications. Activated BAT takes up both glucose and fatty acids for oxidation. It is therefore speculated that cold exposure could be beneficial in order to regulate glucose metabolism and improve fatty acid metabolism. Besides that, we showed in **Chapter 7** that cold acclimation significantly affects the expression of immune markers in skeletal muscle. Markers involved in Th17 response and M2 macrophage markers were downregulated, while markers for M1 macrophages were upregulated. Future studies should gain more insight in the precise physiological consequences of these changes.

Thus frequent cold exposures might be an important factor to 'temperature' train the body in order to stay healthy.



Samenvatting

SAMENVATTING

Het aantal mensen met overgewicht en obesitas heeft wereldwijd alarmerende aantallen bereikt. Overgewicht en obesitas, oftewel een hoge body mass index, leiden tot een groter risico op het ontwikkelen van hart en vaatziekten, diabetes en bepaalde vormen van kanker. Overgewicht en obesitas ontstaan wanneer iemand voor een langere tijd een positieve energiebalans heeft. Onderzoek naar obesitas richt zich voornamelijk op het verminderen van de energie-inname en het verhogen van de fysieke activiteit. Echter, dit blijkt volgens een groot aantal studies op de lange termijn niet effectief te zijn en hierdoor worden positieve gezondheidsuitkomsten op de lange termijn zelden behaald.

Het is algemeen bekend dat verlagingen in de omgevingstemperatuur het energiegebruik van het lichaam kunnen verhogen. Studies in knaagdieren hebben laten zien dat bruin weefsel verantwoordelijk is voor deze extra warmteproductie, zonder dat er gerild wordt, ten gevolge van blootstelling aan kou. Dit verhoogde energiegebruik, zonder rillen, wordt niet-rillende warmteproductie genoemd (non-shivering thermogenesis; NST). In 2009, na de komst van deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose positron-emission-tomography / computed-tomography (^{18}F FDG-PET/CT) beeldvorming werd duidelijk dat volwassen mensen ook bruin vetweefsel bezitten en dat dit bruine vet 'geactiveerd' kan worden door koude blootstelling. Deze eerste studies lieten zien dat mensen met een hoger lichaamsgewicht en vetpercentage een relatief lage bruin vetweefsel activiteit hebben. In dit proefschrift zijn de effecten van acute en langdurige koude blootstelling op bruin vetweefsel activiteit in slanke en obese proefpersonen onderzocht. Daarnaast zijn twee alternatieve technieken onderzocht om bruin vetweefsel te bestuderen; MRI en supraclaviculaire huidtemperaturen. Bovendien is bekeken hoe blootstelling aan milde kou kan worden gebruikt als nieuwe methode om het energiegebruik van de mens te verhogen.

De sterkste en bekendste activator van bruin vetweefsel in de mens is kou. De onderzoeksgroepen die bruin vetweefsel in de mens bestuderen gebruiken verschillende koel- en analyse-protocollen (**Hoofdstuk 2**), beide beïnvloeden bruin vetweefsel activiteit op een andere manier. De grootste kans om actief bruin vetweefsel te detecteren is door middel van een geïndividualiseerd koelprotocol (**Hoofdstuk 2**). Bij een geïndividualiseerd koelprotocol worden de proefpersonen afgekoeld totdat zij gaan rillen, waarna de temperatuur iets wordt verhoogd zodat het rillen verdwijnt. De metingen, waaronder PET/CT-beeldvorming worden verricht onder deze 'maximale' niet-rillende conditie. Aan

de hand van deze studie wordt aangeraden om geïndividualiseerde koelprotocollen te gebruiken, in het bijzonder wanneer verschillende groepen proefpersoon vergeleken worden.

De ‘gouden standaard’ om bruin vetweefsel in de mens te meten is door middel van [^{18}F]FDG-PET/CT-beeldvorming. Bij deze techniek worden de proefpersonen blootgesteld aan straling van de radioactieve isotoop [^{18}F]FDG en straling van de CT-scan. Hierdoor kunnen er met behulp van deze techniek niet veel scans uitgevoerd worden in dezelfde proefpersoon. Het is daarom van belang dat er technieken beschikbaar komen waarmee bruin vetweefsel in de mens bestudeerd kan worden zonder deze extra stralingsblootstelling. In **Hoofdstuk 3** is door gebruik te maken van de Dixon techniek een significant verschil aangetoond tussen het onderhuids vet en het vet in het supraclaviculaire depot, waar zich het voornaamste bruin vet gebied bevindt. Daarnaast lieten de resultaten zien dat dynamische T2*-gewogen MRI-signalen (fMRI) correleerden met de bruin vetweefsel activiteit die gemeten werd met PET/CT-beeldvorming. Echter, de specificiteit van fMRI om de activiteit van bruin vetweefsel te meten was laag. Daarom is het noodzakelijk om de MRI-technieken verder te ontwikkelen voordat deze gebruikt kunnen worden als methode om bruin vetweefsel activiteit in de mens te meten.

Er is ook gekeken naar de supraclaviculaire huidtemperatuur in relatie tot bruin vetweefsel activiteit. Resultaten laten zien dat na koude blootstelling de supraclaviculaire huidtemperatuur minder daalde dan de huidtemperaturen van andere lichaamsdelen (**Hoofdstuk 4**). De resultaten lieten ook een significante relatie zien tussen het verschil in de supraclaviculaire huidtemperatuur en bruin vetweefsel activiteit. Ook werd een significante correlatie gevonden tussen het verschil in supraclaviculaire huidtemperatuur en niet-rillende warmteproductie. De correlaties laten zien dat veranderingen in supraclaviculaire huidtemperatuur mogelijk kunnen worden gebruikt als kwalitatieve maat om bruin vetweefsel activiteit en warmteproductie te meten.

Studies in knaagdieren laten zien dat langdurige blootstelling aan kou zorgt voor extra aanmaak van bruin vetweefsel, met een gelijktijdige stijging in niet-rillende warmteproductie. In dit proefschrift is het effect van een onderbroken koude protocol bestudeerd. Tijdens dit protocol werden de proefpersonen, zowel slanke als proefpersonen met overgewicht/obesitas, 6 uur per dag, gedurende 10 achtereenvolgende dagen, blootgesteld aan milde kou (**Hoofdstuk 5 en 6**). De resultaten laten zien dat, net als in knaagdieren, deze koude acclimatisatie zorgt

Samenvatting

voor extra aanmaak van bruin vetweefsel in zowel vrouwen als mannen en in zowel slanke als obese proefpersonen. Door de koude acclimatisatie nam zowel de maximale bruin vet activiteit als het volume van het bruin vetweefsel in de slanke proefpersonen significant toe. De activiteit van het bruin vetweefsel was niet significant verschillend tussen de mannen en vrouwen, zowel voor als na de koude acclimatisatie periode. De mannen met overgewicht/obesitas hadden een significant lagere bruin vetweefsel activiteit, zowel voor als na de koude acclimatisatie. De koude acclimatisatie verhoogde het bruin vetweefsel activiteit in beide groepen. Parallel hieraan werd een verhoogde niet-rillende warmteproductie na de koude acclimatisatie gevonden in alle groepen. Ook is een significante relatie tussen de maximale bruin vetweefsel activiteit en de niet-rillende warmteproductie gevonden, zowel voor als na de koude acclimatisatie periode in de slanke proefpersonen. Gecombineerde waardes van de slanke en obese mannen lieten significante correlaties zien tussen bruin vetweefsel activiteit en het lichaamsgewicht, BMI en het vet percentage. Deze resultaten geven aan dat bruin vetweefsel activiteit bijdraagt aan niet-rillende warmteproductie in de mens, en aan de verhoogde niet-rillende warmteproductie na koude acclimatisatie. Voor de lange termijn zou dit gunstige effecten kunnen hebben op het energiemetabolisme en gewichtscontrole.

Naast de effecten van koude blootstelling op bruin vetweefsel activiteit en het energiegebruik kan kou ook andere metabole implicaties hebben. Geactiveerd bruin vetweefsel neemt zowel glucose als vetzuren op voor de verbranding. Daarom wordt verondersteld dat koude blootstelling gunstige effecten kan hebben op het glucosemetabolisme en dat het vetmetabolisme kan verbeteren. In **Hoofdstuk 7** is aangetoond dat koude acclimatisatie de expressie van verschillende immuun markers in de spier beïnvloed. Markers betrokken bij de Th17-reactie en de M2-macrofaag reactie gingen omlaag, terwijl markers voor de M1-macrofaag reactie omhoog gingen. Nieuwe studies moeten meer inzicht geven in de fysiologische consequenties van deze veranderingen.

Concluderend kan gesteld worden dat frequente blootstelling aan kou een belangrijke rol kan spelen bij het 'temperatuur' trainen van het lichaam, en zo kan bijdragen aan een goede gezondheid.