

Hypothalaam Neuropeptide Y (NPY) reguleert hepatische VLDL-triglyceriden secretie in ratten via het sympathisch zenuwstelsel

In: *Diabetes*. 2012 May;61(5):1043-50.

E. Bruinstroop¹, M.T. Ackermans², L. Pei^{3,4}, E. Foppen^{1,3}, A.J. Borgers¹, J. Kwakkel¹, A. Alkemade¹, E. Fliers¹, A. Kalsbeek^{1,3}

¹Afdeling Endocrinologie en Metabolisme, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

²Afdeling Klinische Chemie, Laboratorium Endocrinologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

³Hypothalamie Integratie Mechanismen, Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen, een instituut van de Koninklijke Academie van Wetenschappen, Amsterdam

⁴Department of Neurobiology, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Hubei, China

Correspondentie:

Eveline Bruinstroop

Academisch Medisch Centrum (AMC), Universiteit van Amsterdam

Afdeling Endocrinologie en Metabolisme (G2-118)

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

e.bruinstroop@amc.uva.nl

Inleiding en doel

Patiënten met type 2 diabetes hebben een verhoogde leversecretie van triglyceriden in VLDL-partikels (VLDL-TG).¹ VLDL-TG-secretie wordt onder andere gereguleerd door circulerende metabolieten (vrije vetzuren) en hormonen, zoals insuline. Recent onderzoek liet daarnaast ook een rol zien voor de hersenen en het autonome zenuwstelsel bij de regulatie van VLDL-TG-secretie.

Stafford et al.² toonden aan dat intracerebroventriculaire (ICV) infusie van neuropeptide Y (NPY) leidt tot een verhoging van VLDL-TG-secretie. Het mechanisme achter dit effect bleef echter onopgehelderd aangezien NPY zowel effecten heeft op endocriene parameters als op het autonome zenuwstelsel. Vasten leidt tot een verhoging van NPY in de hypothalamus en centrale NPY-toediening bij knaagdieren leidt tot een verhoogde voedselinname. Anatomische studies hebben laten zien dat NPY-neuronen in de nucleus arcuatus (ARC) via pre-autonome neuronen in de nucleus paraventricularis (PVN) in contact staan met het sympathische zenuwstelsel. Deze onderzoeken hebben geleid tot onze hypothese dat NPY tijdens vasten het sympathische zenuwstelsel activeert om VLDL-TG-secretie te stimuleren.

Materiaal & Methoden

De experimenten werden uitgevoerd in mannelijke Wistar ratten. Doel van het eerste experiment was om vast te stellen of de autonome innervatie van de lever een rol speelt bij VLDL-TG-secretie tijdens vasten. Om dit te onderzoeken hebben we bij de ratten een selectieve sham, sympathische, parasympathische of totale leverdenervatie uitgevoerd en vena jugularis en arteria carotis canules geïmplant. Na herstel van de operatie werden de rat-

ten overnacht gevast en werd er een basaal bloedmonster genomen voordat tyloxapol werd geïnjecteerd. Tyloxapol blokkeert de opname van triglyceriden in de perifere weefsels en hierdoor kan in een gevaste conditie aan de hand van de accumulatie van triglyceriden in plasma de VLDL-TG-secretie worden berekend.

In het tweede experiment hebben we onderzocht of het stimulerende effect van centrale NPY-toediening op VLDL-TG-secretie kan worden voorkomen door een sympathische denervatie van de lever. Om dit te onderzoeken plaatsten we een ICV-canule in de derde ventrikel van de hersenen. Daarnaast werd een sham of sympathische denervatie uitgevoerd en werden de eerder genoemde canules ingebracht. Na herstel van de operatie werden de ratten 4 uur gevast en werd VLDL-TG-secretie gemeten na ICV-infusie van NPY of vehikel.

In het derde experiment hebben we onderzocht of ratten met een chemische lesie van NPY-neuronen in de ARC hun VLDL-TG-secretie op peil kunnen houden tijdens vasten en of een denervatie tijdens vasten VLDL-TG-secretie verlaagt. Hiervoor kregen de ratten eerdergenoemde denervaties en canules. Na overnacht en 4 uur vasten werd de VLDL-TG-secretie gemeten.

Resultaten

Na overnacht vasten was de VLDL-TG-secretie in ratten met een sympathisch gedenerveerde lever significant lager dan in sham en parasympathisch gedenerveerde ratten. Er was geen verschil tussen sham en parasympathisch gedenerveerde ratten. Een totale leverdenervatie, bestaande uit zowel een sympathische als een parasympathische denervatie, had geen additioneel effect vergeleken met een sympathische denervatie alleen. Hieruit conclu-

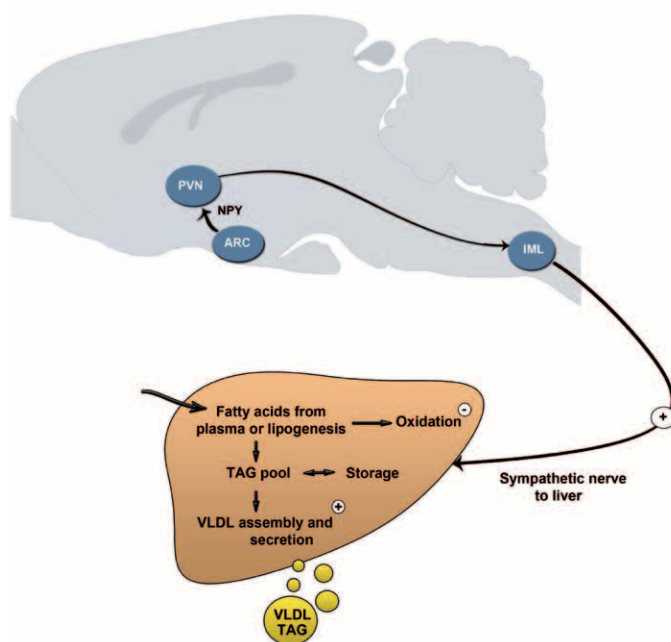
deren we dat tijdens vasten het sympathisch zenuwstelsel VLDL-TG-secretie stimuleert.

Vervolgens onderzochten we of NPY tijdens vasten verantwoordelijk zou kunnen zijn voor een activatie van het sympathisch zenuwstelsel, waardoor vervolgens VLDL-TG-secretie wordt gestimuleerd. Deze experimenten werden gedaan na 4 uur vasten, waardoor endogene NPY-afgifte in de hersenen laag is. ICV-toediening van NPY zorgde voor een significante stijging van VLDL-TG-secretie ten opzichte van ICV-toediening van vehikel in sham gedenerveerde dieren. In sympathisch gedenerveerde dieren zorgde ICV NPY echter niet voor een significante stijging ten opzichte van ICV vehikel. De genexpressies van Arf-1 en CPT1 α toonden een significant interactie-effect en zijn mogelijk betrokken bij de veranderingen in VLDL-TG-secretie. Uit dit experiment blijkt dat een intacte sympathische leverinnervatie noodzakelijk is voor het effect van hypothalamus NPY op VLDL-TG-secretie.

Ratten met een lesie van de nucleus arcuatus lieten een afname van NPY-kleuring in de PVN zien. Ratten met deze lesie hadden een significant lagere VLDL-TG-secretie na overnacht vasten in vergelijking tot 4 uur vasten en een sympathische denervatie na overnacht vasten had in dit geval geen additioneel effect, hetgeen goed paste bij onze hypothese.

Conclusie

Onze experimenten laten zien dat een intacte sympathische leverinnervatie en een intacte ARC nodig zijn om VLDL-TG-secretie op peil te houden na overnacht vasten. Daarnaast kan het centrale effect van NPY op VLDL-TG-secretie worden voorkomen door een sympathische denervatie van de lever. Gezamenlijk ondersteunen deze data de hypothese dat een verhoogde afgifte van NPY tijdens vasten VLDL-TG-secretie stimuleert via het sympathisch zenuwstelsel. Dit mechanisme is mogelijk van fysiologische betekenis tijdens vasten, wanneer het lichaam afhankelijk is van lipiden. Echter, een constant verhoogde afgifte van NPY in diermodellen voor obesitas kan mogelijk ook bijdragen aan een overmatige stimulatie van hepatische VLDL-TG-secretie.



Grafische weergave van het voorgestelde mechanisme. NPY in de hypothalamus activeert het sympathisch zenuwstelsel waardoor VLDL-TG-secretie door de lever wordt gestimuleerd. Genexpressie data van de lever laten zien dat een afgenomen oxidatie en toegenomen VLDL-TG-productie mogelijk een rol hierbij spelen.

Referenties

1. Sorensen LP, Andersen IR, Sondergaard E, Gormsen LC, Schmitz O, Christiansen JS, Nielsen S. Basal and insulin mediated VLDL-triglyceride kinetics in type 2 diabetic men. *Diabetes* 2011;60:88-96.
2. Stafford JM, Yu F, Printz R, Hasty AH, Swift LL, Niswender KD. Central nervous system neuropeptide Y signaling modulates VLDL triglyceride secretion. *Diabetes* 2008;57:1482-90.