

Forschungsschwerpunkt 2007: Regulation der Nahrungsaufnahme

Universität Hohenheim, Institut für Ernährungsmedizin

Rolle des intestinalen serotonergen Systems in der Regulation der Aufnahme von Kohlenhydraten

Während den letzten drei Jahrzehnten stieg weltweit die Inzidenz der Adipositas dramatisch an. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien deuten daraufhin, dass nicht nur eine fettreiche, sondern auch kohlenhydratreiche Ernährung (z.B. Glukose reich) mit der Entstehung der Adipositas assoziiert ist. In Tierexperimenten wurde nachgewiesen, dass bei einer kohlenhydratreichen Ernährung der intestinale serotonerge Rezeptor 3 (5HT₃) nicht nur in der Regulation der Magenentleerung, sondern auch in der kurzfristigen Futtermittelaufnahme eine wichtige Rolle spielt.

Der Effekt, von Zuckern (z.B. Glukose) auf das intestinale serotonerge System, sowie die Rolle des intestinalen serotonergen Systems in der Entwicklung der Adipositas, sind bisher nicht geklärt. Ziel der Studie war es zu untersuchen, welchen Effekt eine Langzeitfütterung einer glukosereichen Ernährung auf das intestinale serotonerge System und das Körpergewicht im Mausmodell hat.

Hierzu wurden C57Bl6/J6 Mäuse ad libitum mit 30%iger Glukoselösung oder Wasser für 8 Wochen gefüttert. Einige Tiere wurden zusätzlich mit Tropisetron (0,2 mg/kg Körpergewicht), einem 5-HT₃/4 Antagonisten behandelt. Das Körpergewicht und die Kalorienaufnahme wurden wöchentlich dokumentiert. Die Proteinkonzentration des Serotonin Wiederaufnahmetransporters (SERT) wurde mittels Western Blot im Duodenum bestimmt. Der Nachweis von Serotonin positiven Zellen im Duodenum wurde mit einem immunhistochemischen Nachweis durchgeführt. Die mRNA Expression des Glukose-Transporter 2 (Glut2), des Natrium abhängigen Glukose-Transporter 1 (SGLT1) und die Fettsäure-Synthase (FAS) wurden mittels real-time RT-PCR detektiert. Die Kalorienaufnahme war am höchsten bei Mäusen die Glukoselösung mit Tropisetron erhielten (Glukose+Tropisetron>Glukose>Wasser= Wasser+Tropisetron). Im Gegensatz dazu war die Gewichtszunahme der Tiere die mit Glukose+Tropisetron gefüttert im Vergleich niedriger zu den Tieren die reine Glukose gefüttert bekamen. Die Anzahl Serotonin positiver Zellen war signifikant in beiden Glukose gefütterten Gruppen ~1,6-1,7-Fach erhöht im Vergleich zu den Kontrollen. Die SERT Proteinkonzentration unterschied sich zwischen den Kontrollen und Glukose gefütterten Tieren nicht. Im Gegensatz dazu war die SERT Proteinkonzentration in den Mäusen die mit Tropisetron behandelt wurden signifikant um das ~4-Fache im Vergleich zu den reinen Wasser Kontrollen und den Glukose gefütterten Tieren erhöht (Glukose+Tropisetron>Kontrolle+Tropisetron>Kontrolle =Glukose). Die mRNA Expression der Glukose Transporter SGLT1 und Glut2 im Duodenum war signifikant in der Glukosegruppe mit Tropisetron im Vergleich zu den Kontrollen induziert. Im Vergleich zu den mit Glukose+Tropisetron gefütterten Tieren war die hepatische Triglyzeridkonzentration signifikant in den mit Glukoselösung gefütterten Mäusen erhöht. Die FAS Expression in der Leber war nur in der Glukose Gruppe signifikant erhöht (~2-Fach im Vergleich zu allen anderen Gruppen).

Insgesamt weisen unsere Ergebnisse daraufhin, dass die chronisch hohe Aufnahme von Zuckern wie z.B. Glukose zu Veränderungen im intestinalen serotonergen System führen kann und so möglicherweise den Zuckermetabolismus moduliert und damit zur Entwicklung der Adipositas beiträgt.

Role of the intestinal serotonergic system in the regulation of carbohydrate intake

World-wide the incidence of obesity has increased dramatically throughout the last three decades. Results of epidemiological studies suggest that not only a diet rich in fat but also in carbohydrates (e.g., refined sugars) is associated with the development of obesity. Results of animal studies using force feeding models of carbohydrates further suggest that the intestinal serotonin receptor 3 (5HT₃) is not only involved in the regulation of gastric emptying but also in the regulation of short-term food intake. However, the effect of chronic monosaccharide intake (e.g., glucose) on the intestinal serotonergic system and their role in the development of obesity has not yet been clarified. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of glucose on body weight and the intestinal serotonergic system in a mouse model. C57Bl6 mice had free access to either drinking solutions enriched with 30% glucose, or plain water. Some animals were treated concomitantly with a 5HT_{3/4} receptor antagonist, tropisetron (0,2 mg/kg bw). Body weight and caloric intake were closely monitored. Protein concentration of serotonin reuptake transporter (SERT) was determined by Western blot in the small intestine. The number of serotonin positive cells in the duodenum was determined using immunohistochemistry. Expression of Glucose transporter 2 (Glut2), sodium-dependent glucose cotransporter (SGLT1) and fatty acid synthase (FAS) mRNA was detected by real-time RT-PCR.

Caloric intake was highest in mice having ad libitum access to 30% glucose containing tropisetron (glucose+tropisetron>glucose>plain water=plain water+tropisetron); however, contrary to caloric intake weight gain was highest in mice fed only glucose (glucose>glucose+tropisetron>plain water=plain water+tropisetron). The number of serotonin positive cells was significantly higher in both sugar fed groups by ~1,6-1,7-fold in comparison to the controls. No changes were found in SERT protein concentration between the control and glucose fed animals; however, in mice treated concomitantly with tropisetron to chronic consumption of glucose solution, SERT protein concentration was significantly increased by ~4-fold in comparison to plain water controls and mice fed 30% glucose solutions (glucose+tropisetron>control+tropisetron>control=glucose). In the duodenum expression of the glucose transporters SGLT1 and Glut2 were significantly induced in mice fed glucose+tropisetron in comparison to the controls and mice fed plain glucose solution. Hepatic triglyceride concentration was significantly increased in glucose fed mice in comparison to glucose+tropisetron treated animals. However, expression of FAS mRNA in the liver was only induced in mice fed glucose solution (~2-fold in comparison to all other groups). In conclusion, our data indicate that chronic intake of refined sugars such as glucose leads to alterations of the intestinal serotonergic system and might through mechanism involving sugar metabolism contribute to the development of obesity.

Autor: Synia Weber