


VU medisch centrum

Obesitas? Hormonen!



Dr Annemieke Heijboer, VUmc Amsterdam
16 december 2010
LWBA, Utrecht

VU medisch centrum

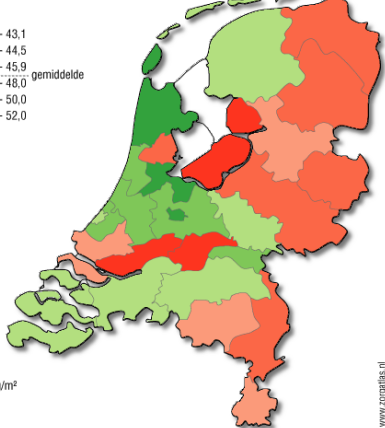
Overgewicht 2005-2008

bevolking 20 jaar en ouder, per GGD-regio, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht

Percentage

41,6 - 43,1
43,1 - 44,5
44,5 - 45,9
45,9 - 48,0
48,0 - 50,0
50,0 - 52,0

gemiddelde



BMI 25:
1.70m
72 kg
1.85m
86kg

BMI ≥ 25 kg/m²

Bron: CBS

VU medisch centrum

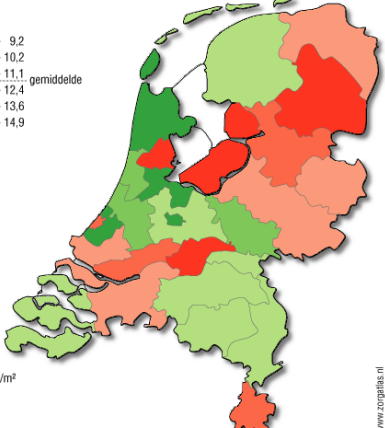
Ernstig overgewicht 2005-2008

bevolking 20 jaar en ouder, per GGD-regio, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht

Percentage

8,3 - 9,2
9,2 - 10,2
10,2 - 11,1
11,1 - 12,4
12,4 - 13,6
13,6 - 14,9

gemiddelde




BMI 30:
1.70m
87 kg
1.85m
103 kg

BMI ≥ 30 kg/m²

Bron: CBS

VU medisch centrum

Risico's en obesitas



- Diabetes
- Hart&vaatziekten
- Depressie
- Kanker
- Subfertiliteit
- Galstenen
- Gewrichtsaandoeningen
- ...



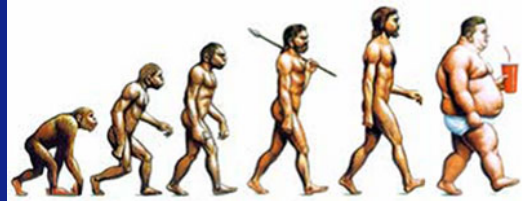
Kinderen

**KUNNEN M'N OUDERS
DIE KOEKJESTROMMEL
NIET MET
EEN WACHTWOORD
BEVEILIGEN**

Loesje



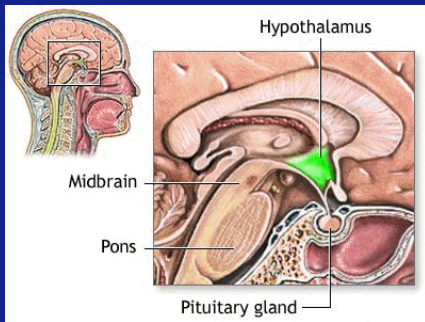
Genen versus omgeving



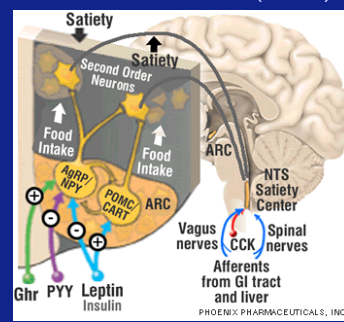
Gericht op overleven in tijden van schaarste

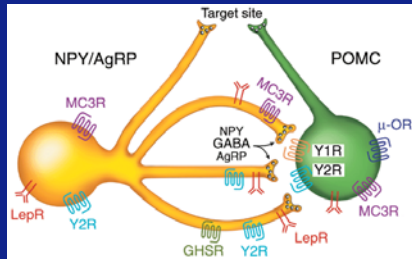


Voedselinname



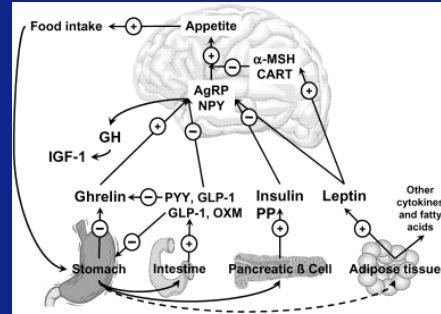
Nucleus arcuatus (ARC)





Cone, 2005

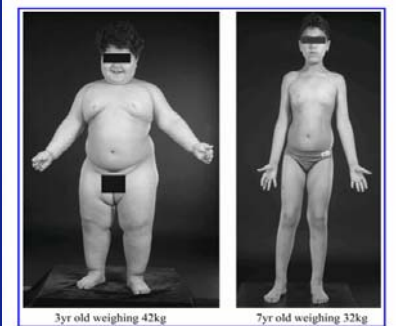
Hormonen



Hanusch-Enserer, 2005



Leptin deficiëntie; rh-leptine behandeling



3yr old weighing 42kg

7yr old weighing 32kg

Farooqi, 2004



PYY

Human Molecular Genetics, 2006, Vol. 15, No. 3 387-391
doi:10.1093/hmg/ddi455
Advance Access published on December 20, 2005

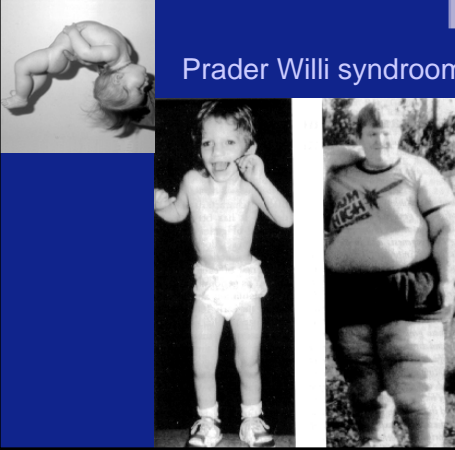
A PYY Q62P variant linked to human obesity

Nadav Ahituv^{1,2,†}, Nihan Kavasar^{3,1}, Wendy Schackwitz^{1,2}, Anna Ustaszewska², John Michael Collier², Sybil Hébert², Heather Doelle², Robert Dent², Len A. Pennacchio^{1,2,*} and Ruth McPherson²

¹Genomics Division, One Cyclotron Road, MS 84-171, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, CA 94720 USA, ²U.S. Department of Energy Joint Genome Institute, Walnut Creek, CA 94598, USA and ³Division of Cardiology and Lipoprotein and Atherosclerosis Research Group, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Canada K1Y 4W7

Received September 21, 2005; Revised and Accepted December 9, 2005

VU medisch centrum



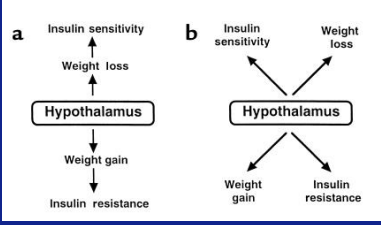
Prader Willi syndroom

Genetische verandering op chrom 15

Ghreline concentratie 3-4 maal verhoogd

VU medisch centrum

Glucose metabolisme



a Insulin sensitivity ↑
Weight loss ↑
Hypothalamus
Weight gain ↓
Insulin resistance ↓

b Insulin sensitivity ↑
Weight loss ↑
Hypothalamus
Weight gain ↓
Insulin resistance ↓

Obici et al, 2001

VU medisch centrum

Maagdarmhormonen

Hormone	Receptor	Place of secretion	Half-life	Food intake	Gastric emptying	Insulin secretion	Glucose tolerance	Peripheral insulin sensitivity	Hepatic insulin sensitivity
Ghrelin	GHS receptor	Stomach (A like cells) (20)	~30 min (100)	↑ (31-43)	↑ (95, 97)	Controversial (88)	?	↑ (110)	↑ (110)
CCK	CCK receptor	Upper small intestine (I cells) (4)	~2.5 min (117, 159)	↓ (43)	↓ (116)	↑ (117-121)	↑ (116)	?	?
GLP-1	GLP-1 receptor	Distal gut (L cells) (153)	1.5-5 min (170)	↓ (58, 59)	↓ (120)	↑ (131-134)	↑ (127, 128)	Controversial (140-143)	Controversial (140-143)
PYY _{3-36}}	Y2R	Distal gut (L cells) (171)	~3 h (172)*	↓ (55-57)	↓ (122)	↓ (123)	?	↑ (125)	~(125)
OXM	?	Distal gut (L cells) (65, 67)	6-8 min (123)	↓ (62-70, 149)	↓ (148, 149)	↑ (150, 151)	?	?	?
GIP	GIP receptor	Duodenum and upper jejunum (K cells) (153)	~20 min (174)	~(72, 73)	~(152)	↑ (130)	↑ (130)	↑ (150)	?

*Functional half-life. CCK, cholecystokinin; GLP-1, glucagon-like peptide; PYY_{3-36}}, peptide YY; OXM, oxyntomodulin; GIP, gastric inhibitory polypeptide; GHS, growth hormone secretagogue; Y2R, Y2 receptor.

Heijboer et al, 2006

VU medisch centrum

Behandelingstarget

- Leptine als medicijn
- Leptine resistentie

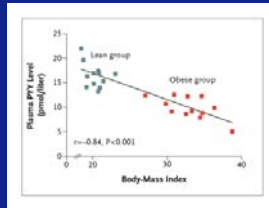
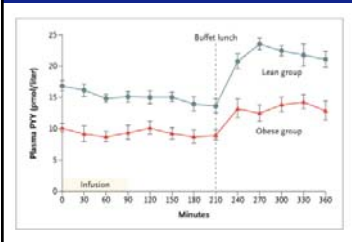


42kg *32kg*



Obesitas en PYY3-36

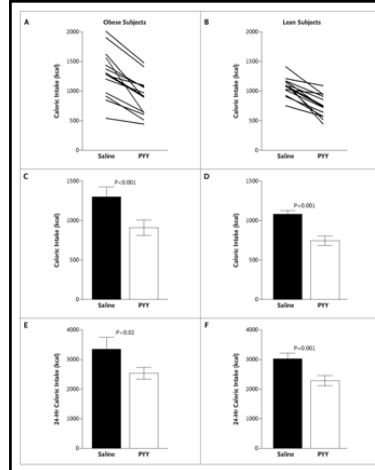
Gevaste en gevoede toestand:
Verlaagd PYY3-36 bij obesitas



Batterham et al 2003, NEJM



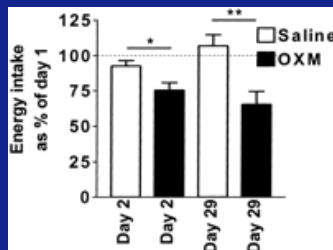
PYY3-36 effect bij obesitas



Batterham et al 2003, NEJM



OXM en obesitas

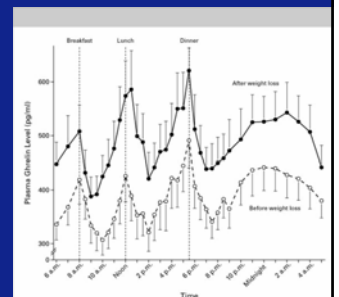


Wynne et al, 2005



Obesitas: hormonen

- GLP1 en PYY3-36 zijn verlaagd bij obesitas
- Leptine is verhoogd
- Ghrelin is verlaagd





Obesitas

Andere balans

Medicatie die aangrijpt op 1 hormoon zal waarschijnlijk geen grote effecten hebben

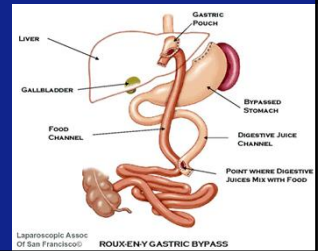
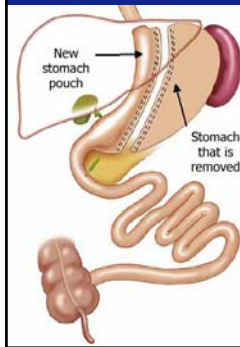


Bariatrische chirurgie



Roux-en-Y gastric bypass
Lap sleeve gastrectomy

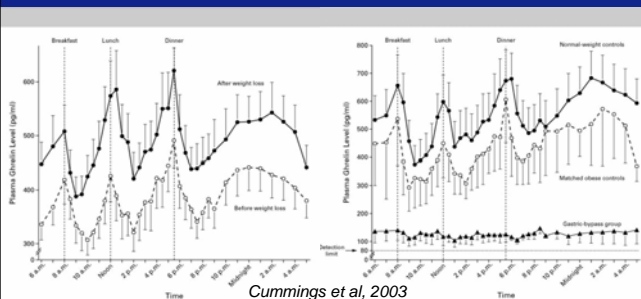
~40 kg loss



Bariatrische chirurgie



PYY en GLP-1 stijgen (ileal brake)
Ghreline daalt



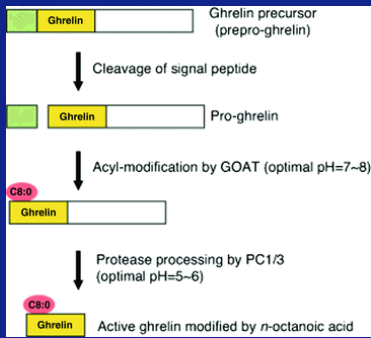
Metten is weten



Ontwikkeling risicofactoren
MC4 receptor mutatie
(Peptide)hormonen: cave voedingstoestand!
insuline
leptine
oxyntomoduline
ghreline
GLP-1
PYY



Ghreline: peptide hormoon veresterd met vetzuur

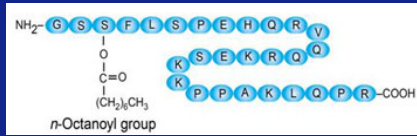


Kojima and Kangawa, 2010



Ghreline

- 28 aminozuren
- Octanoyl zijketen is noodzakelijk voor biologische activiteit
- Oa butyrylcholinesterase verantwoordelijk voor afsplitsing van octanoyl zijketen
- Proteases voor het verder afbreken van ghreline



Kojima et al, 1999



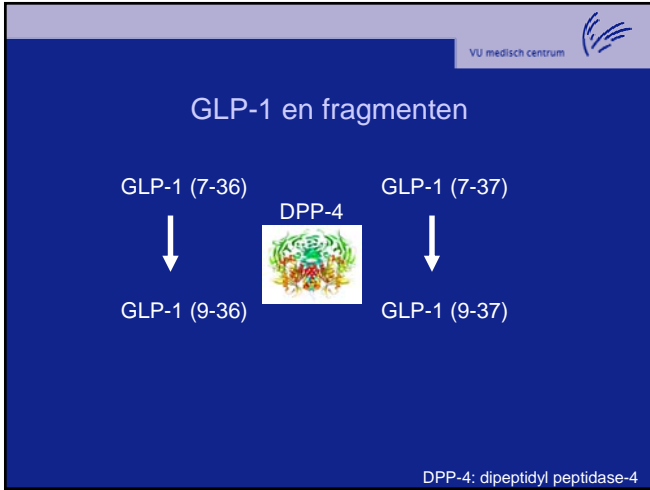
Ghreline bepalen

- Totaal ghreline of 'actief' acylated ghreline?
- EDTA-plasma
- Temperatuur? Op ijs?
- Aanzuren?
- Protease remmer (aprotinine)?
- Esterase remmer? PMSF/AEBSF?



Ghreline bepalen

EDTA
 Aprotinine *Hosoda, 2004*
 4 graden Celcius
 Aanzuren met 1 mol/L HCL (10% van sample volume)
 OF
 EDTA
 Aprotinine *VUmc*
 Aanzuren *Chandarana et al, 2009*
 PMSF
 OF
 P800 buis met onbekende protease en esterase remmers
BD



VU medisch centrum

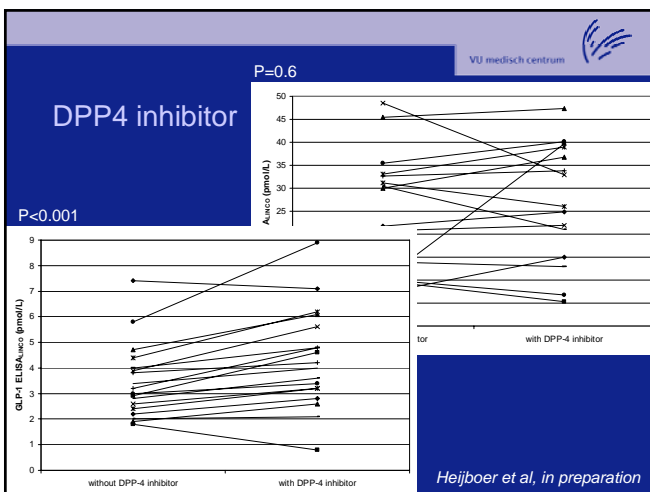
GLP-1

Table 1. Specificity (%) for the different forms of GLP-1, according to the manufacturers

	ELISA _{LINCO}	RIA _{LINCO}	RIA _{HOLST}
GLP-1 (7-36)	100%	100%	100%
GLP-1 (7-37)	100%	100%	<0.01%
GLP-1 (9-36)	ND	100%	89%
GLP-1 (9-37)	ND	D	<0.01%

ND: not detectable; D: detected by the assay, however % is unknown.

Heijboer et al, in preparation

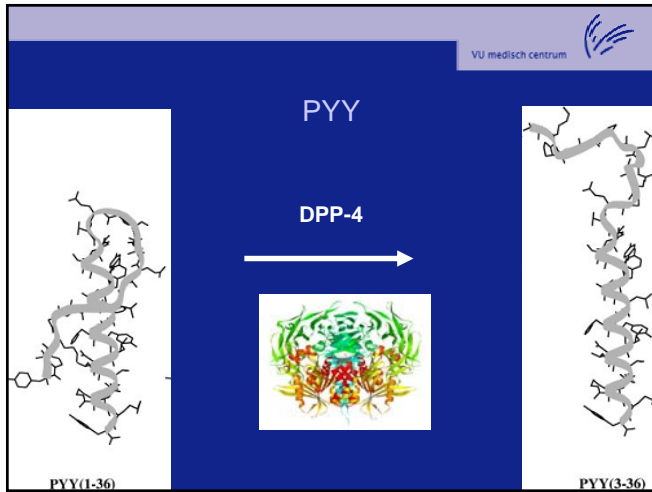


VU medisch centrum

GLP-1

EDTA plasma
Afhankelijk van de assay:

Protease remmer
DPPIV remmer



VU medisch centrum

PYY3-36

- Protease remmer?
- DPPIV remmer?
- Of gewoon EDTA? *Chandarana et al, 2009*

VU medisch centrum

Conclusie

Obesitas is een epidemie
 Maagdarmhormonen zijn belangrijk bij de regulatie van voedselinname en obesitas
 Circuleren veel fragmenten van de verschillende darmhormonen
 (Pre-)analyse is punt van aandacht
 Meer onderzoek naar (pre-)analyse is noodzakelijk

VU medisch centrum

Dank voor uw aandacht