

## Darmhormonen: nieuwe spelers bij de behandeling van obesitas en type-2-diabetes-mellitus?

A.C. HEIJBOER<sup>1</sup>, A.M. van den HOEK<sup>2</sup> en E.P.M. van der KLEIJ-CORSSMIT<sup>3</sup>

De darmhormonen peptideYY<sub>3-36</sub> (PYY<sub>3-36</sub>), 'glucagon-like peptide-1' (GLP-1), oxyntomoduline (OXM) en cholecystokinine (CCK) kunnen via neuronen in de hypothalamus voedselinname remmen. Ook kunnen deze darmhormonen, geheel of gedeeltelijk via dezelfde routes in de hypothalamus, effecten uitoefenen op het glucosemetabolisme. Door de specifieke kenmerken van de verschillende darmhormonen kunnen voedselinname en glucosemetabolisme zeer nauw op elkaar afgestemd worden. Aangezien deze hormonen zowel voedselinname als glucosestofwisseling reguleren lijken ze van groot potentieel belang bij de behandeling van ziekten als obesitas en type-II-diabetes. Voor het zover is zal eerst nog uitgebreid preklinisch en klinisch onderzoek noodzakelijk zijn om de effectiviteit en veiligheid van dergelijke medicijnen te garanderen. Omdat het voorkomen van deze ziekten epidemische vormen aanneemt, is de verwachting dat in de toekomst darmhormoonbepalingen hun intrede zullen doen op het klinisch-chemisch laboratorium.

*Trefwoorden: darmhormonen; obesitas; DM type II*

### Effecten van darmhormonen op voedselinname en glucosemetabolisme

Er bestaat een intensieve interactie tussen maagdarmkanaal en hersenen met betrekking tot de regulatie van de voedselinname (de zogenaamde 'gut-brain-axis'). Na het eten van een maaltijd komen maagdarmhormonen vrij die het voedselregulatiecentrum in de hersenen, de hypothalamus, kunnen beïnvloeden. Naast voedselinname kunnen darmhormonen ook het glucosemetabolisme beïnvloeden, hetgeen uiteraard van belang is na het eten van een (koolhydraatrijke) maaltijd.

In de nucleus arcuatus, die zich in de hypothalamus bevindt, zijn twee populaties neuronen te vinden die betrokken zijn bij de regulatie van voedselinname en glucosemetabolisme: 1) neuronen die 'Agouti-related peptide' (AgRP) en neuropeptide Y (NPY) tot expressie brengen, en 2) neuronen die pro-opiomelanocortine (POMC), de moleculaire precursor van alfa-melanocyt-

stimulerend hormoon ( $\alpha$ -MSH) tot expressie brengen. Het eerste neuronale circuit (AgRP/NPY) stimuleert voedselinname en het tweede neuronale circuit (POMC/ $\alpha$ -MSH) remt voedselinname (1). Er is een directe interactie tussen het NPY/AgRP-pad en het POMC/ $\alpha$ -MSH-pad. De maagdarmhormonen peptideYY<sub>3-36</sub> (PYY<sub>3-36</sub>), 'glucagon-like peptide-1' (GLP-1), oxyntomoduline (OXM), cholecystokinine (CCK) en ghreline kunnen de neuronen in de nucleus arcuatus bereiken via passage van de semi-permeabele bloed-hersenbarrière onderaan de nucleus arcuatus (2). Ze kunnen dan binden aan receptoren op de AgRP/NPY- en POMC/ $\alpha$ -MSH-neuronen. Daarnaast kunnen ze ook indirect werking uitoefenen op de nucleus arcuatus, door de activiteit van afferente neuronale paden en hersenstamcircuits te veranderen, die op hun beurt projecteren op de nucleus arcuatus (3, 4). PYY<sub>3-36</sub> bindt aan de Y2-receptor, een inhibitorische presynaptische receptor die tot expressie komt op NPY-neuronen in de nucleus arcuatus en op de afferente nervus vagus. Uit verschillende studies is gebleken dat PYY<sub>3-36</sub> zowel direct effect kan hebben op de nucleus arcuatus als via de nervus vagus en de hersenstam op de nucleus arcuatus (2-4). GLP-1 bindt aan de GLP-1-receptor, die in de darmen, de pancreas en het gehele zenuwstelsel aanwezig is. De effecten van GLP-1 kunnen dus zowel perifeer als centraal gereguleerd worden. GLP-1 kan ook gesynthetiseerd worden in de hersenstam en zo projecteren op gebieden in de hersenstam en hypothalamus (5, 6). Het is nog onduidelijk aan welke receptor OXM bindt. Dakin et al. hebben laten zien dat OXM direct effect kan uitoefenen op de hypothalamus, doordat activatie van POMC-neuronen in de nucleus arcuatus (7). CCK bindt aan CCK1-receptoren op de afferente nervus vagus en kan zo via de hersenstam op de hypothalamus projecteren. Schade aangebracht aan de afferente nervus vagus kan anorectische effecten van CCK dan ook voorkomen (8-10). Binnen de hersenen is de melanocortine-4-receptor (receptor van  $\alpha$ -MSH) betrokken bij de effecten van CCK (11). De effecten van ghreline op voedselinname en glucosemetabolisme worden besproken in het artikel van Kiewiet en collega's in deze aflevering van het NTKC. Om voedselinname en glucosestofwisseling te reguleren zullen er 'downstream' signalen van de hypothalamische neurale circuits naar de perifere organen (zoals lever, spier en vetweefsel) moeten gaan. Neurale en/of hormonale mechanistische routes kunnen signalen van de hypothalamus naar de perifere weefsels doorgeven (12-17). Deze mechanismen zijn echter nog niet opgehelderd.

VUMC, afdeling Klinische Chemie, Amsterdam<sup>1</sup>; TNO Kwaliteit van leven, Leiden<sup>2</sup>; LUMC, afdeling Endocrinologie, Leiden<sup>3</sup>

Correspondentie: dr. A.C. Heijboer, afd. Klinische Chemie, VU Medisch Centrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam  
E-mail: a.heijboer@vumc.nl

De hiervoor genoemde darmhormonen PYY<sub>3-36</sub>, GLP-1, OXM en CCK remmen de voedselinname (7, 18-25) en reguleren het glucosemetabolisme (zie figuur 1). Studies naar de effecten van PYY<sub>3-36</sub> op de voedselinname zijn overigens tot op heden niet conclusief. Zo vond de groep van Bloom dat PYY<sub>3-36</sub> de voedselinname remt (23-25), de groep van Tschöp vond daarentegen geen effect van PYY<sub>3-36</sub> op voedselinname (26).

Het glucosemetabolisme kan via verschillende wegen gereguleerd worden, namelijk via effecten op maag-darmmotiliteit en maaglediging, via regulatie van insulinesecretie en via regulatie van insulinegevoeligheid (zie figuur 1). PYY<sub>3-36</sub>, GLP-1, OXM en CCK vertragen maagontlediging en maag-darmmotiliteit (in respectievelijk resusapen; muizen en mensen; ratten; mensen) (27-31). Een vertraging van de maagontlediging en maag-darmmotiliteit kan zorgen voor een vertraging van de passage van voedsel van de maag naar de dunne darm, waardoor er een verlaging plaats vindt van de glucosepiek die gezien wordt na voedselinname. PYY<sub>3-36</sub> remt de insulinesecretie in ratten (32), terwijl GLP-1, OXM en CCK de insulinesecretie (in respectievelijk ratten en mensen; mensen; ratten en honden) (33-42) stimuleren en zo ook de glucoseconcentratie doen dalen. Hiernaast remt GLP-1 de glucagonsecretie (43, 44). Naar de effecten van darmhormonen op insulinegevoeligheid is relatief weinig onderzoek gedaan. PYY<sub>3-36</sub> verbetert de perifere insulinegevoeligheid in muizen, zonder dat het duidelijke effecten heeft op de hepatische insulinegevoeligheid (45). Van GLP-1 zijn er studies bekend waarin gesuggereerd wordt dat de glucoseopname verbeterd wordt (46-49). Anderen beweren echter dat de werking van GLP-1 op de glucoseopname indirect verloopt, via veranderingen van de insuline:glucagonratio en vertraging van de maagontlediging (50-53). Voor zover wij weten is er geen onderzoek gedaan naar de effecten van CCK of OXM op de insulinegevoeligheid.

In hoeverre de effecten van PYY<sub>3-36</sub>, GLP-1, OXM en CCK op de glucosetofwisseling direct zijn, en in hoeverre deze indirect verlopen, bijvoorbeeld via de hypothalamus (analoog aan de effecten van darmhormonen op voedselinname) is niet goed bekend. Receptoren voor de verschillende darmhormonen zijn

**Tabel 1.** Kenmerken van anorectische darmhormonen

Hormoon	Receptor	Plaats van uitscheiding	Halfwaardetijd
PYY <sub>3-36</sub>	Y2R	distale darm (L-cellen)	~3h <sup>1</sup>
GLP-1	GLP-1-receptor	distale darm (L-cellen)	1,5-5 min
OXM	Onbekend	distale darm (L-cellen)	6-8 min
CCK	CCK-receptor	bovenste dunne darm (I-cellen)	~ 2,5 min

<sup>1</sup>functionele halfwaardetijd

zowel in perifere weefsels en organen als in de hersenen aanwezig, zodat beide opties, of een combinatie ervan, goed mogelijk zijn.

De verschillende darmhormonen worden op verschillende momenten na de maaltijd uitgescheiden in verschillende delen van het darmstelsel. Ze hebben ook verschillende halfwaardetijden (zie tabel 1). Hierdoor kunnen voedselinname en glucosetofwisseling zeer nauw op elkaar afgestemd worden.

### Kliniek

Bij verschillende ziektebeelden spelen de voedselinname en glucosemetabolisme een prominente rol. Met name obesitas komt tegenwoordig in de Westerse samenleving steeds meer voor en dit begint ook epidemische vormen aan te nemen. Obesitas gaat vaak gepaard met insulineresistentie en type-II-diabetes. Hoewel er nog veel onderzoek op dit gebied nodig is, zijn er een aantal studies bekend waaruit blijkt dat obesitas geassocieerd is met veranderingen in concentraties of regulatie van verschillende darmhormonen. Zo is voor PYY<sub>3-36</sub> aangetoond dat concentraties van PYY<sub>3-36</sub> bij obese mensen lager zijn en dat de PYY<sub>3-36</sub>-respons op een maaltijd verlaagd is (24, 54). Voor GLP-1 werd geen verschil waargenomen in concentratie tussen obese en dunne gezonde mensen, maar bleek dat obese type-II-diabeten een verlaagde GLP-1-respons op een maaltijd vertoonden in vergelijking met obese gezonde personen. Deze verminderde GLP-1-secretie draagt mogelijk bij aan de verstoorde insuline-secretie van de type-2-diabeten (55). Vice versa bleek in verschillende studies dat concentraties van darmhormonen die de voedselinname remmen, zoals PYY<sub>3-36</sub>, OXM en CCK, verhoogd zijn bij mensen met anorexia nervosa (56-59). Mogelijk spelen deze hormonen dan ook een causale rol bij het ontstaan van de verschijnselen van anorexia nervosa (57, 60).

Een van de meest succesvolle behandelingen van obesitas is een 'gastric' bypassoperatie. 'Gastric' bypass leidt tot een substantieel en blijvend gewichtsverlies. Door veranderingen in afgifte en concentraties van darmhormonen die met deze operatie gepaard gaan, wordt het hongergevoel gereduceerd. Meerdere studies tonen aan dat de postprandiale PYY- en GLP-1-respons na een 'gastric' bypass sterk verhoogd is (61-63). Deze veranderingen treden al snel na de operatie op, als er nog geen sprake is van substantieel gewichtsverlies, en houden hierna aan. In de beginfase is er ook een sterk verhoogde postprandiale PYY- en GLP-1-respons en wordt een verminderd hongergevoel waargenomen. Bovendien treedt er een vroege en toegenomen insulinerespons op, wat leidt tot een verbeterde glykemische controle (64). Geen van deze effecten werden waargenomen bij patiënten die een maagband hadden, ondanks het vergelijkbare gewichtsverlies bij deze mensen (64). Deze bevindingen suggereren dat darmhormonen een belangrijke rol lijken te spelen bij de remming van de eetlust en de gunstige metabole effecten die gepaard gaan met 'gastric' bypass.

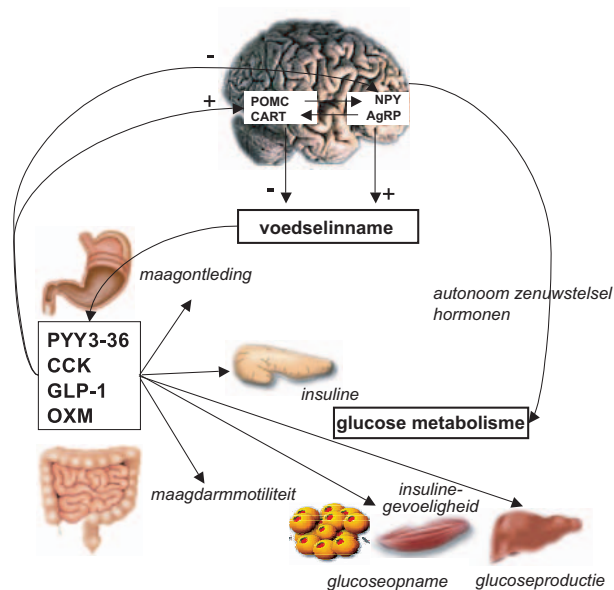
Aangezien darmhormonen een belangrijke rol spelen bij de regulatie van voedselinname en glucosemetabolisme, valt te verwachten dat bijvoorbeeld de ge-

nen die coderen voor de receptoren van deze hormonen, kandidaatgenen zijn in de pathogenese van obesitas en type-II-diabetes. Zo is voor de Y2-receptor, de receptor voor PYY<sub>3-36</sub>, in een Zweedse populatie aangetoond dat een bepaalde variant van deze receptor minder voorkwam bij obese mensen vergeleken met dunne mensen. Dit suggereert dat deze Y2R-variant beschermend werkt tegen obesitas (65). Ook zijn er bepaalde varianten bekend voor het gen dat codeert voor het prepropeptide YY. Deze varianten zijn geassocieerd met obesitas en type-II-diabetes (66). Ook voor CCK bleken bepaalde polymorfismen of mutaties in CCK-receptoren geassocieerd te zijn bij obesitas en type-II-diabetes (67). Onderzoek naar de betrokkenheid van deze receptoren en die van andere darmhormonen bij obesitas en type-II-diabetes staat volop in de belangstelling.

Wat steeds duidelijker wordt, is dat darmhormonen een belangrijke rol spelen bij de regulatie van voedselinname en glucosemetabolisme (zie figuur 1) en derhalve van potentieel belang zijn voor de behandeling van obesitas en type-II-diabetes.

### Behandeling

Aangezien darmhormonen betrokken zijn bij de regulatie van zowel voedselinname als glucosetofwisseling, lijken ze van groot potentieel belang bij de behandeling van obesitas of type-II-diabetes. Voor het echter zover is, is er nog uitgebreid preklinisch en klinisch onderzoek noodzakelijk is om de effectiviteit en veiligheid van dergelijke medicijnen te onderzoeken. Van PYY<sub>3-36</sub>, waarvan aangetoond is dat het de voedselinname remt en insulinegevoeligheid doet toenemen, is recent aangetoond dat het niet alleen kortdurende effecten heeft, maar dat deze effecten ook aanhouden op de langere termijn (68). Bovendien heeft het zowel bij obese als niet-obese mensen effect, dit in tegenstelling tot het ooit veelbelovende leptine. Dit maakt PYY<sub>3-36</sub> tot een ideaal potentieel nieuw medicijn bij de behandeling van obesitas en type-2-diabetes-mellitus. Meer onderzoek is echter



**Figuur 1.** Centrale en perifere effecten van darmhormonen op voedselinname en glucosemetabolisme.

noodzakelijk. GLP-1 is een ander veelbelovend medicijn, aangezien het de voedselinname remt en insulinesecretie stimuleert. GLP-1 zelf heeft echter een hele korte halfwaardetijd (<3 minuten), wat nadelig is in geval van farmaceutische behandeling (69). GLP-1 wordt door dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) geïnactiveerd. Vandaar dat langer werkende synthetische varianten van GLP-1 (zoals exenatide) zijn ontwikkeld, die DPP-IV-resistent zijn of DPP-IV remmen. Deze zijn wel geschikt voor de behandeling van diabetes. Exenatide (oftewel exendin-4 of Byetta) is al uitgebreid onderzocht en heeft een licentie als geneesmiddel bij de behandeling van diabetes mellitus type II. Naar de werkingsmechanismen van OXM en CCK is nog relatief weinig onderzoek verricht.

Een 'gastric' bypass is succesvol gebleken om gewichtsverlies te bewerkstelligen bij patiënten met morbide obesitas. Na deze operatie daalt het hongergevoel dramatisch, wat bijdraagt aan het forse gewichtsverlies. Hoogstwaarschijnlijk speelt een veranderde afgifte van darmhormonen na een 'gastric' bypass een belangrijke rol bij de postoperatieve daling van honger en gewichtsverlies (70).

Een ander ziektebeeld waarbij darmhormonen een toekomstige rol zouden kunnen spelen is anorexia nervosa. Anorexia nervosa is geassocieerd met veranderingen in neuropeptideactiviteit en veranderde concentraties van darmhormonen (71;72). Aangezien concentraties van onder andere PYY verhoogd zijn, zouden remmers van deze hormonen potentiële medicijnen kunnen zijn om de voedselinname te verhogen. Op dit moment worden dergelijke 'compounds' getest in de vroege fase van klinische trials (73).

### Laboratorium

Darmhormonen zijn nieuw in het klinisch-chemisch laboratorium. Darmhormonen worden op dit moment met name gemeten in researchsetting. Gezien de forse toename van obesitas en diabetes mellitus type II, en de introductie van darmhormoonafgeleide medicijnen als exenatide, zal er naar verwachting steeds meer vraag zijn naar bepalingen van darmhormonen. Hierbij valt te denken aan het monitoren van spiegels van deze hormonen bij de behandeling met deze hormonen (of synthetische varianten ervan), monitoring van de spiegels van deze hormonen bij de behandeling met andere medicijnen voor obesitas en diabetes, en monitoring van de resultaten van 'gastric' bypass.

### Literatuur

1. Hillebrand JJ, Wied D de, Adan RA. Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptides* 2002; 23: 2283-306.
2. Abbott CR, Small CJ, Kennedy AR, Neary NM, Sajedi A, Ghatei MA, Bloom SR. Blockade of the neuropeptide Y Y2 receptor with the specific antagonist BIIE0246 attenuates the effect of endogenous and exogenous peptide YY(3-36) on food intake. *Brain Res* 2005; 1043: 139-44.
3. Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, Sajedi A, Smith KL, Parkinson JR, Ghatei MA, Bloom SR. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res* 2005; 1044: 127-31.

4. Koda S, Date Y, Murakami N, Shimbara T, Hanada T, Toshinai K, Nijima A, Furuya M, Inomata N, Osuye K, Nakazato M. The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36-induced feeding reduction in rats. *Endocrinology* 2005; 146: 2369-75.
5. Navarro M, Rodriguez DF, Alvarez E, Chowen JA, Zueco JA, Gomez R, Eng J, Blazquez E. Colocalization of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2, and glucokinase mRNAs in rat hypothalamic cells: evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitory signal for food and water intake. *J Neurochem* 1996; 67: 1982-91.
6. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1-R) mRNA in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1996; 137: 5159-62.
7. Dakin CL, Gunn I, Small CJ, Edwards CM, Hay DL, Smith DM, Ghatei MA, Bloom SR. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology* 2001; 142: 4244-50.
8. Edwards GL, Ladenheim EE, Ritter, RC: Dorsomedial hindbrain participation in cholecystokinin-induced satiety. *Am J Physiol* 1986; 251: R971-R977.
9. Lorenz DN, Goldman SA. Vagal mediation of the cholecystokinin satiety effect in rats. *Physiol Behav* 1982; 29: 599-604.
10. Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, Schwartz GJ. Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol* 1997; 272: R1245-R1251.
11. Fan W, Ellacott KL, Halatchev IG, Takahashi K, Yu P, Cone RD. Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system. *Nat Neurosci* 2004; 7: 335-6.
12. Sainsbury A, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Adrenalectomy prevents the obesity syndrome produced by chronic central neuropeptide Y infusion in normal rats. *Diabetes* 1997; 46: 209-14.
13. Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Cusin I, Zakrzewska KE, Halban PA, Gaillard RC, Jeanrenaud B. Chronic central neuropeptide Y infusion in normal rats: status of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and vagal mediation of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1997; 40: 1269-77.
14. Haynes WG, Morgan DA, Djalali A, Sivitz WI, Mark AL. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension* 1999; 33: 542-7.
15. Makimura H, Mizuno TM, Roberts J, Silverstein J, Beasley J, Mobbs CV. Adrenalectomy reverses obese phenotype and restores hypothalamic melanocortin tone in leptin-deficient *ob/ob* mice. *Diabetes* 2000; 49: 1917-23.
16. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000; 43: 533-49.
17. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Numata Y, Masuzaki H, Yoshimasa Y, Nakao K. Satiety effect and sympathetic activation of leptin are mediated by hypothalamic melanocortin system. *Neurosci Lett* 1998; 249: 107-10.
18. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 84: 488-95.
19. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69-72.
20. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4382-9.
21. Dakin CL, Small CJ, Park AJ, Seth A, Ghatei MA, Bloom SR. Repeated ICV administration of oxyntomodulin causes a greater reduction in body weight gain than in pair-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1173-E1177.
22. Dakin CL, Small CJ, Batterham RL, Neary NM, Cohen MA, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology* 2004; 145: 2687-95.
23. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-4.
24. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003; 349: 941-8.
25. Batterham RL, Bloom SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 994: 162-8.
26. Tschop M, Castaneda TR, Joost HG, Thone-Reineke C, Ortmann S, Klaus S, Hagan MM, et al. Physiology: does gut hormone PYY3-36 decrease food intake in rodents? *Nature* 2004; 430: 1.
27. Liddle RA, Rushakoff RJ, Morita ET, Beccaria L, Carter JD, Goldfine ID. Physiological role for cholecystokinin in reducing postprandial hyperglycemia in humans. *J Clin Invest* 1988; 81: 1675-81.
28. Moran TH, Smedh U, Kinzig KP, Scott KA, Knipp S, Ladenheim EE. Peptide YY(3-36) inhibits gastric emptying and produces acute reductions in food intake in rhesus monkeys. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R384-R388.
29. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 273: E981-E988.
30. Pellissier S, Sasaki K, Le Nguyen D, Bataille D, Jarrousse C. Oxyntomodulin and glicentin are potent inhibitors of the fed motility pattern in small intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 455-63.
31. Dubrasquet M, Bataille D, Gespach C. Oxyntomodulin (glucagon-37 or bioactive enteroglucagon): a potent inhibitor of pentagastrin-stimulated acid secretion in rats. *Biosci Rep* 1982; 2: 391-5.
32. Bertrand G, Gross R, Roye M, Ahren B, Ribes G. Evidence for a direct inhibitory effect of PYY on insulin secretion in rats. *Pancreas* 1992; 7: 595-600.
33. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2: 1300-4.
34. Mojsov S, Weir GC, Habener JF. Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1987; 79: 616-9.
35. Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* 1987; 211: 169-74.
36. Schjoldager BT, Baldissera FG, Mortensen PE, Holst JJ, Christiansen J. Oxyntomodulin: a potential hormone from the distal gut. Pharmacokinetics and effects on gastric acid and insulin secretion in man. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 499-503.
37. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Patterson M, Ellis SM, Murphy KG, Wren AM, et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes* 2005; 54: 2390-95.
38. Otsuki M, Sakamoto C, Yuu H, Maeda M, Morita S, Ohki A, Kobayashi N, et al. Discrepancies between the doses of cholecystokinin or caerulein-stimulating exocrine and endocrine responses in perfused isolated rat pancreas. *J Clin Invest* 1979; 63: 478-84.
39. Szecowka J, Lins PE, Efendic S. Effects of cholecystokinin, gastric inhibitory polypeptide, and secretin on insulin and glucagon secretion in rats. *Endocrinology* 1982; 110: 1268-72.
40. Hermansen K. Effects of cholecystokinin (CCK)-4, nonsulfated CCK-8, and sulfated CCK-8 on pancreatic somatostatin, insulin, and glucagon secretion in the dog: studies in vitro. *Endocrinology* 1984; 114: 1770-5.

41. Verspohl EJ, Ammon HP, Williams JA, Goldfine ID. Evidence that cholecystokinin interacts with specific receptors and regulates insulin release in isolated rat islets of Langerhans. *Diabetes* 1986; 35: 38-43.
42. Rushakoff RJ, Goldfine ID, Carter JD, Liddle RA. Physiological concentrations of cholecystokinin stimulate amino acid-induced insulin release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 395-401.
43. Heller RS, Kieffer TJ, Habener JF. Insulinotropic glucagon-like peptide I receptor expression in glucagon-producing alpha-cells of the rat endocrine pancreas. *Diabetes* 1997; 46: 785-91.
44. Matsuyama T, Komatsu R, Namba M, Watanabe N, Itoh H, Tarui S. Glucagon-like peptide-1 (7-36 amide): a potent glucagonostatic and insulinotropic hormone. *Diabetes Res Clin Pract* 1988 ; 5: 281-4.
45. Hoek AM van den, Heijboer AC, Corssmit EP, Voshol PJ, Romijn JA, Havekes LM, Pijl H. PYY3-36 reinforces insulin action on glucose disposal in mice fed a high-fat diet. *Diabetes* 2004; 53: 1949-52.
46. Morales M, Lopez-Delgado MI, Alcantara A, Luque MA, Clemente F, Marquez L, Puente J, et al. Preserved GLP-1 effects on glycogen synthase activity and glucose metabolism in isolated hepatocytes and skeletal muscle from diabetic rats. *Diabetes* 1997; 46: 1264-9.
47. D'Alessio DA, Kahn SE, Leusner CR, Ensink JW. Glucagon-like peptide 1 enhances glucose tolerance both by stimulation of insulin release and by increasing insulin-independent glucose disposal. *J Clin Invest* 1994; 93: 2263-6.
48. Egan JM, Montrose-Rafizadeh C, Wang Y, Bernier M, Roth J. Glucagon-like peptide-1(7-36) amide (GLP-1) enhances insulin-stimulated glucose metabolism in 3T3-L1 adipocytes: one of several potential extrapancreatic sites of GLP-1 action. *Endocrinology* 1994;135: 2070-5.
49. Meneilly GS, McIntosh CH, Pederson RA, Habener JF, Gingerich R, Egan JM, Finegood DT, Elahi D. Effect of glucagon-like peptide 1 on non-insulin-mediated glucose uptake in the elderly patient with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1951-6.
50. Furnsinn C, Ebner K, Waldhausl W. Failure of GLP-1(7-36)amide to affect glycogenesis in rat skeletal muscle. *Diabetologia* 1995; 38: 864-867.
51. Vella A, Shah P, Basu R, Basu A, Holst JJ, Rizza RA. Effect of glucagon-like peptide 1(7-36) amide on glucose effectiveness and insulin action in people with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 611-7.
52. Orskov L, Holst JJ, Moller J, Orskov C, Moller N, Alberti KG, Schmitz O. GLP-1 does not acutely affect insulin sensitivity in healthy man. *Diabetologia* 1996; 39: 1227-32.
53. Larsson H, Holst JJ, Ahren B. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic glucose production indirectly through insulin and glucagon in humans. *Acta Physiol Scand* 1997; 160: 413-22.
54. Stock S, Lechner P, Wong AC, Ghatei MA, Kieffer TJ, Bloom SR, Chanoine JP. Ghrelin, peptide YY, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and hunger responses to a mixed meal in anorexic, obese, and control female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2161-68.
55. Vilsboll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Volund A, Juul AG, Holst JJ. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2706-13.
56. Tomasik PJ, Sztéfko K, Starzyk J, Rogatko I, Szafran Z. Entero-insular axis in children with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 364-72.
57. Tomasik PJ, Sztéfko K, Starzyk J. Cholecystokinin, glucose dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide 1 secretion in children with anorexia nervosa and simple obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1623-31.
58. Misra M, Miller KK, Tsai P, Gallagher K, Lin A, Lee N, Herzog DB, Klibanski A. Elevated peptide YY levels in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1027-1033.
59. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4696-701.
60. Hadley SJ, Walsh BT. Gastrointestinal disturbances in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003; 2: 1-9.
61. Borg CM, Le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Patel AG, Aylwin SJ. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg* 2006; 93: 210-5.
62. Chan JL, Mun EC, Stoyneva V, Mantzoros CS, Goldfine AB. Peptide YY levels are elevated after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 194-8.
63. Morinigo R, Moize V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marin JL, Delgado S, Casamitjana R, Vidal J. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1735-40.
64. Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatei MA, Patel AG, Bloom SR. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006; 243: 108-14.
65. Lavebratt C, Alpman A, Persson B, Arner P, Hoffstedt J. Common neuropeptide Y2 receptor gene variant is protective against obesity among Swedish men. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 453-9.
66. Torekov SS, Larsen LH, Glumer C, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Holst JJ, Madsen OD, Hansen T, Pedersen O. Evidence of an association between the Arg72 allele of the peptide YY and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 2261-5.
67. Marchal-Victorien S, Vionnet N, Escrieut C, Dematos F, Dina C, Dufresne M, Vaysse N, Pradayrol L, Froguel P, Fourny D. Genetic, pharmacological and functional analysis of cholecystokinin-1 and cholecystokinin-2 receptor polymorphism in type 2 diabetes and obese patients. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 23-30.
68. Hoek AM van den, Heijboer AC, Voshol PJ, Havekes LM, Romijn JA, Corssmit EP, Pijl H. Chronic PYY3-36 treatment promotes fat oxidation and ameliorates insulin resistance in C57BL6-mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006
69. Hui H, Farilla L, Merkel P, Perfetti R. The short half-life of glucagon-like peptide-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 863-9.
70. Le Roux CW, Bloom SR. Why do patients lose weight after Roux-en-Y gastric bypass? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 591-2.
71. Kaye WH. Neuropeptide abnormalities in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996; 62: 65-74.
72. Chaudhri OB, Field BC, Bloom SR. Editorial: from gut to mind-hormonal satiety signals and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 797-8.
73. Steffen KJ, Roerig JL, Mitchell JE, Uppala S. Emerging drugs for eating disorder treatment. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006; 11: 315-36.

---

## Summary

*Gastrointestinal hormones: new possibilities in the treatment of obesity and diabetes mellitus type II? Heijboer AC, Hoek AM van der, Kleij-Corssmit EPM van der. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 32: 19-24.*

The gastrointestinal hormones peptide YY<sub>3-36</sub> (PYY<sub>3-36</sub>), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), oxyntomodulin (OXM) and

cholecystokinin (CCK) can inhibit food intake via hypothalamic pathways. These hormones can affect glucose metabolism as well, completely or partially via the same hypothalamic mechanisms. On account of their specific characteristics, gastrointestinal hormones act as a finely tuned system to regulate food intake and glucose metabolism. Because these hormones affect both food intake and glucose metabolism, they seem to be ideal new pharmacological targets for the

treatment of obesity and type II diabetes mellitus. Preclinical and clinical studies will have to prove the efficacy and safety of new drugs aimed at these new targets. As obesity has reached epidemic proportions, gastrointestinal hormone assays can be expected to enter clinical-chemistry laboratories in the near future.

*Keywords: gastrointestinal hormones; obesity; DM type II.*

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 32: 24-27

## Harmonisatie van de Groeihormoonbepaling in Nederland

H.A. ROSS

De onstaansgeschiedenis en doel van de GH-harmonisatie wordt in het kort geschetst. Vervolgens wordt de samenstelling van het harmonisatiemonster besproken en de evaluaties aan de hand van 'tweeling'-studies. Duidelijk wordt gemaakt dat zolang er verschillende bepalingmethoden in omloop zijn, harmonisatie een onvermijdelijk gevolg is van het aannemen van een consensusbeslisgrens voor GH-stimulatietests. De alternatieven en de kritiek worden bediscussieerd, waarbij duidelijk wordt dat harmonisatie ten koste gaat van 'traceability', maar voor de praktijk verwarring kan voorkomen.

*Trefwoorden: groeihormoon; harmonisatie*

In de tijd dat er alleen humaan hypofysair GH beschikbaar was voor de behandeling van GH-deficiëntie beoogde een streng toewijzingsbeleid dat de beperkte hoeveelheid materiaal alleen ten goede zou komen aan die patiënten waarvan GH-deficiëntie onomstotelijk vaststond. Hierbij werd een patiënt als niet (voldoende) deficiënt gedefinieerd wanneer in één van de beschikbare stimulatietests een GH-spiegel van 20 mE/l of meer kon worden bereikt. Destijds was het aantal centra waar GH gemeten werd, zeer beperkt, en deze centra oriënteerden zich op de GH-bepaling die gebaseerd was op een (beroemd) antiserum van Toubert (1). Hoe verstrekkend de gevolgen van een bepaalde meetuitslag voor de individuele patiënt ook konden zijn, er werd op vertrouwd dat deze beslisgrens voldoende ondubbelzinnig was. Er werd immers door allen de 1st IRP 66/217 als standaard gebruikt, waarvan het GH-gehalte was gedefinieerd als 0,35 IU per ampul. Dat van elkaar verschillende

immunoassays desondanks bij patiënten verschillende uitslagen konden leveren, werd nauwelijks onderkend of niet begrepen. Illustratief hiervoor is de definitie van het GH-gehalte van de opvolger van de 1st IRP 66/217, de 1st IS 80/505. Dit bleek in verschillende immunoassays t.o.v. 66/217 te spreiden van 4,47-6,19 (dwz.  $\pm 18\%$ ) IU/ampul. De variatie werd nog groter naarmate er meer specifiekere (sandwich-)immunoassays verschenen. In het begin van de jaren negentig was de tussenlab/tussenmethodevariatie in het meetbereik van 10 - 20 mE/l al 15-20%. Hoewel er geen nijpend tekort aan groeihormoon voor behandeling meer was, begon men zich te realiseren dat dit onvermijdelijk tot ongelijke kansen voor patiënten moest leiden. Het bestuur van de toenmalige LWBA startte een aantal pilotstudies, die tot doel hadden een manier te vinden om de tussenlabvariatie te reduceren.

### Eerste pogingen tot harmonisatie

Eerst werd onderzocht of een redelijke reductie van de tussenlabvariatie kon worden gerealiseerd door gezamenlijk gebruik te maken van de nieuwste recombinant 22-kDa-preparaten, w.o. IS 88/624. Op voorhand viel te verwachten, dat tussenmethodeverschillen zeker niet te elimineren zouden zijn vanwege de incompatibiliteit tussen zuiver 22-kDa-GH en het mengsel van GH-oligomeren en -fragmenten waaruit plasma-GH bestaat (1, 2). Er werd echter rekening gehouden met de mogelijkheid, dat een aanzienlijke reductie verkregen zou kunnen worden. Dit bleek echter niet het geval. Wel was duidelijk dat de deelnemende methoden op patiëntenmonsters goed correleerden, en dat sprake was van vrij constante factoren tussen methoden. Kennelijk variëren de concentraties van de verschillende subvormen van GH tussen personen op parallelle wijze. Zou dit niet het geval zijn, dan was harmonisatie feitelijk onmogelijk. Dit was de stand van zaken toen het CBO (Centraal Begeleidingsorgaan intercollegiale toetsing) aan het bestuur van de LWBA vroeg om een vertegenwoordiger spe-

*Universitair Medisch Centrum Nijmegen St Radboud, Afd. Chemische Endocrinologie*

Correspondentie: dr. H.A. Ross, 479 Afd. Chemische Endocrinologie, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen  
E-mail: a.ross@ace.umcn.nl