

Neuropeptide in der Adipositas therapie

Prof. Dr. Ch. Beglinger

... LET'S NOT FORGET FOOD ...



“Obesity is an Epidemic”

- **WHO**
- **CDC**

Definitionen

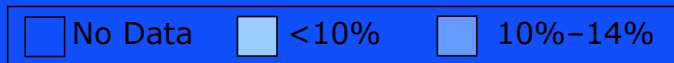
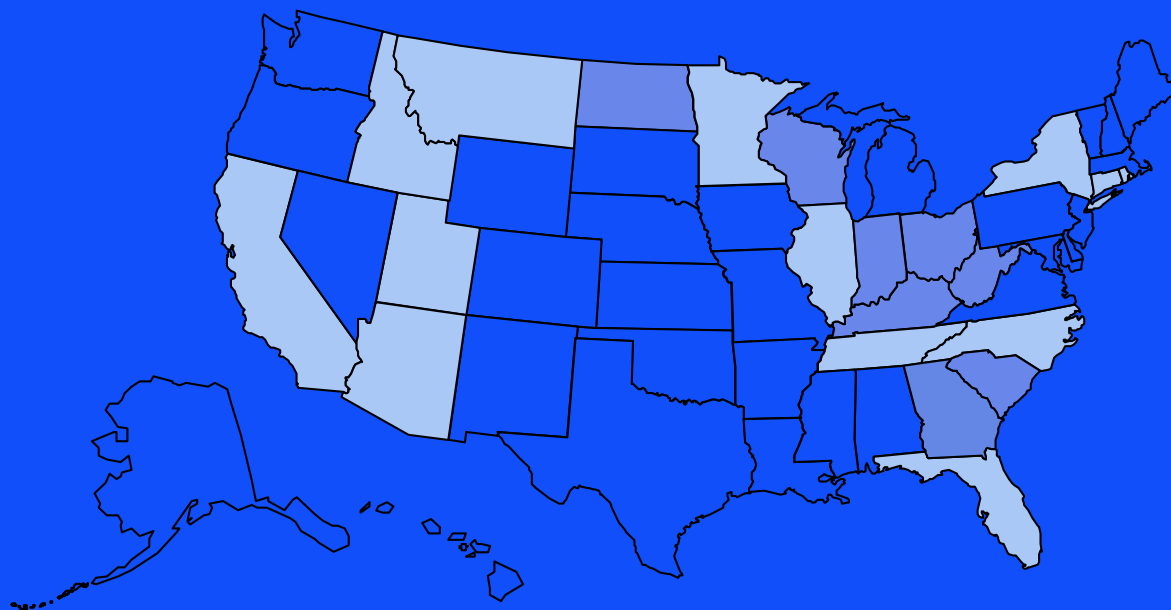
- Uebergewicht: BMI 25.0-29.9 kg/m²
- Obesitas: BMI > 30 kg/m²



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1985

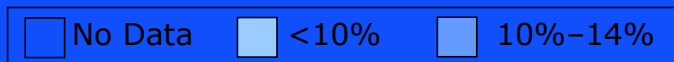
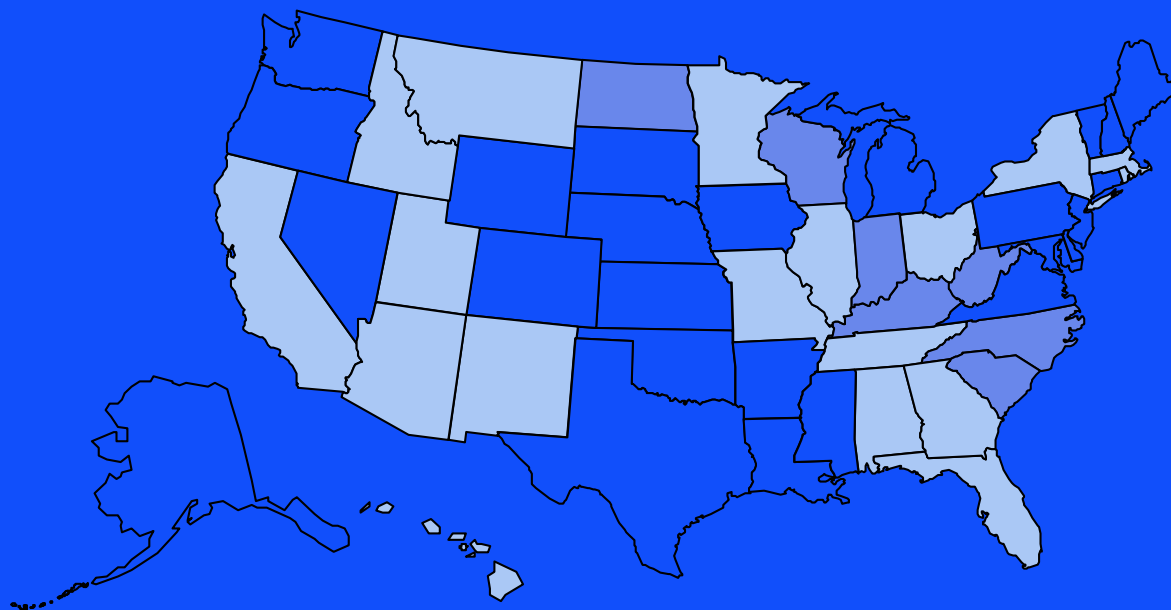
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5' 4" woman)



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1986

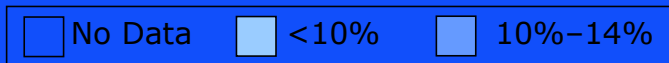
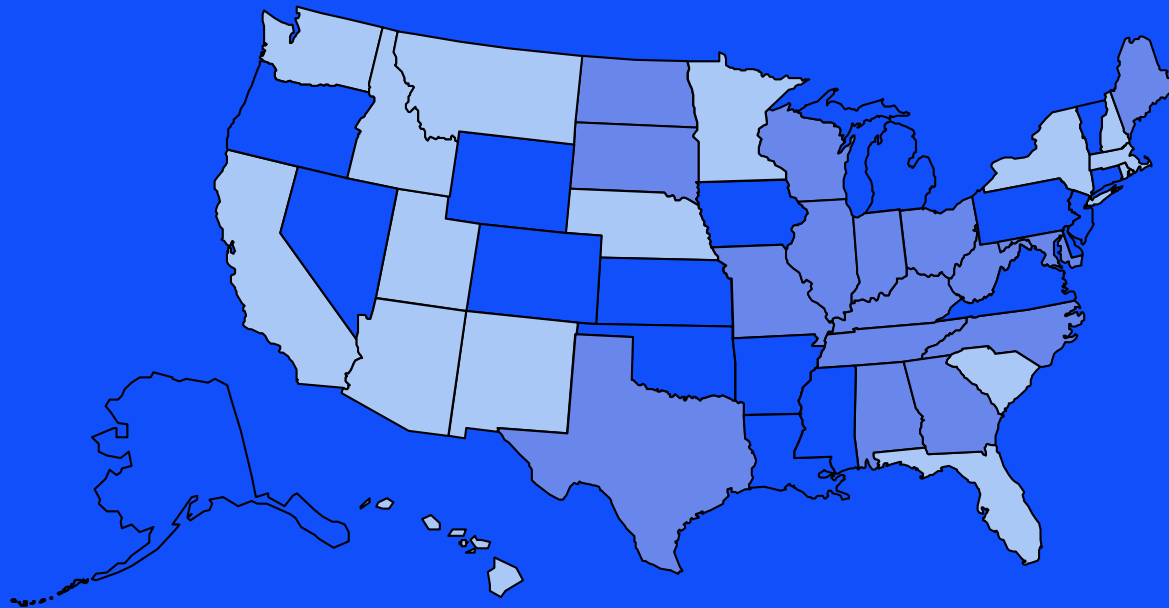
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5' 4" woman)



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1987

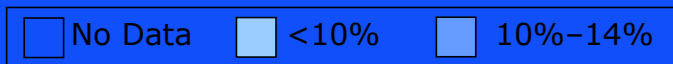
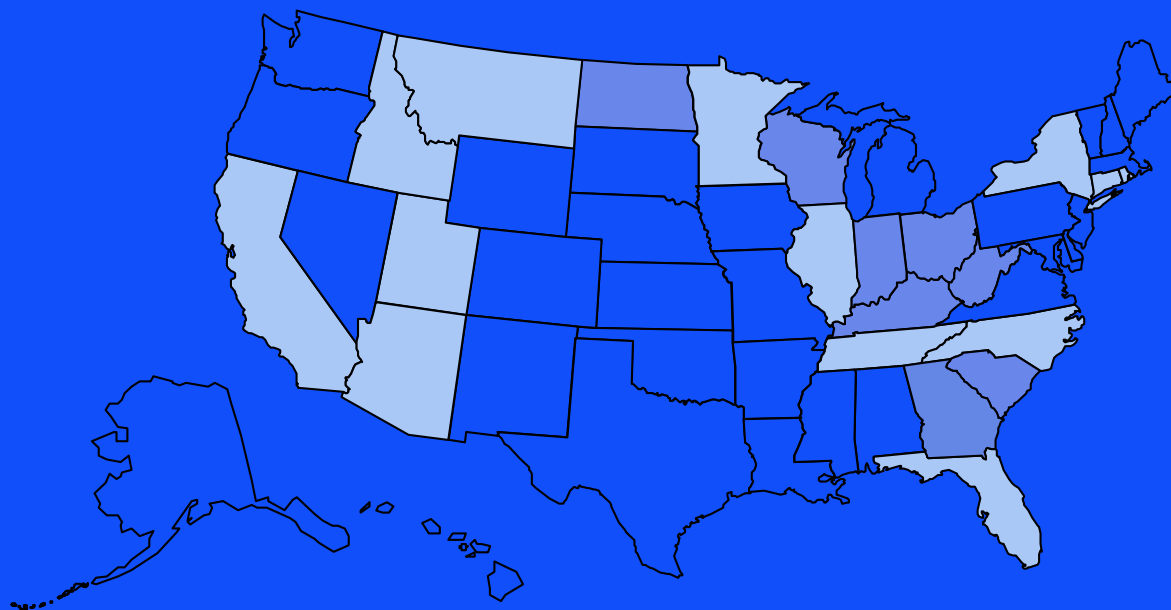
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5' 4" woman)



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1985

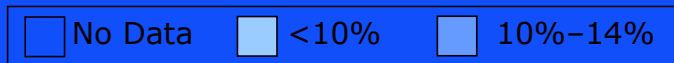
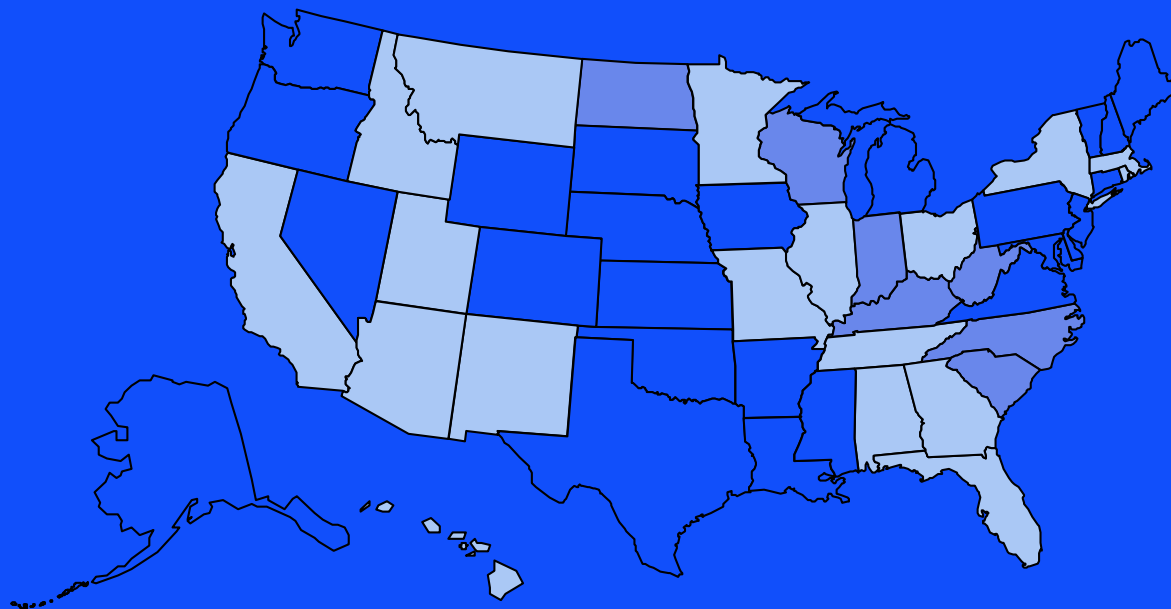
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5' 4" woman)



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1986

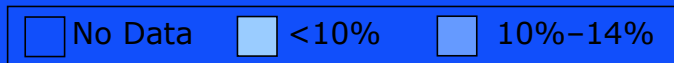
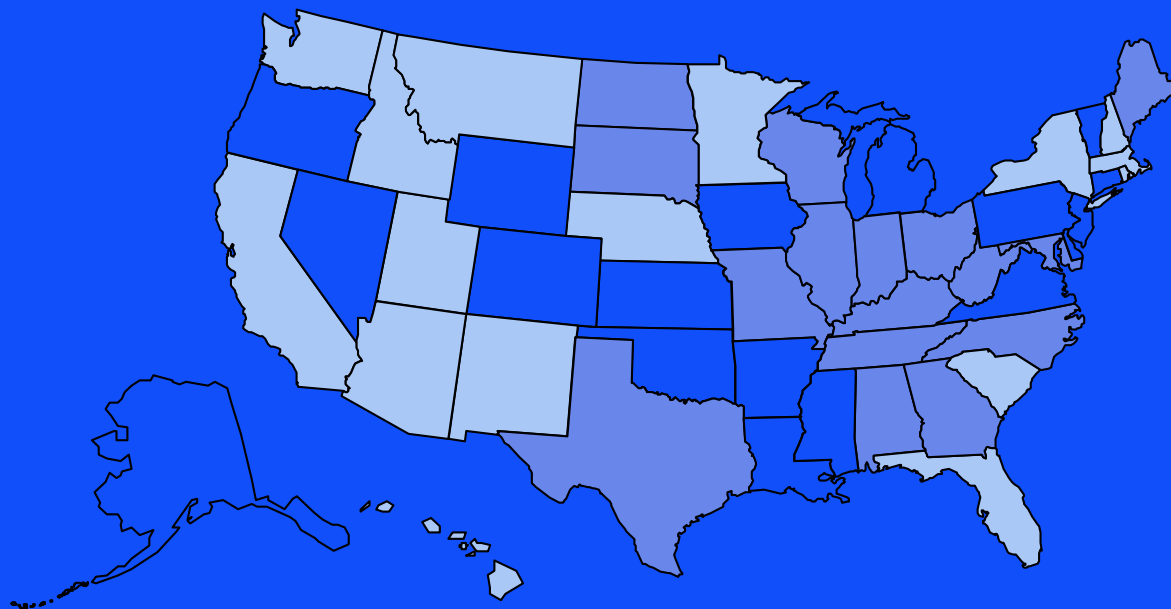
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5' 4" woman)



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1987

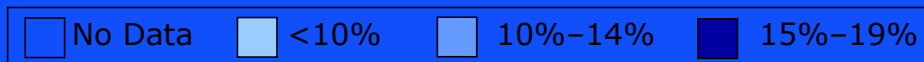
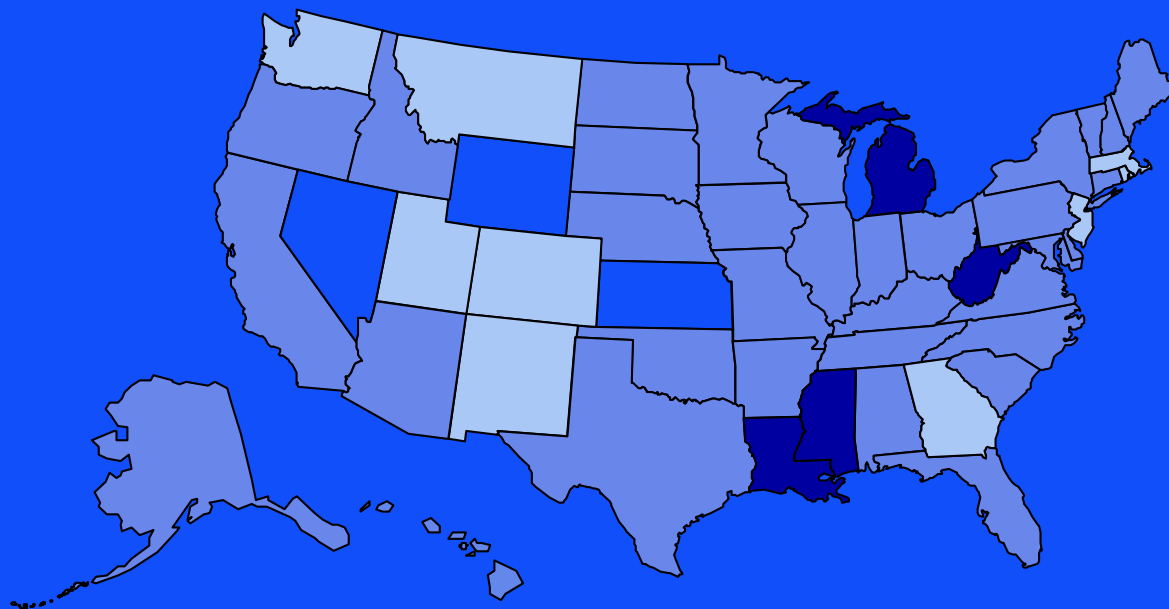
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5' 4" woman)



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1991

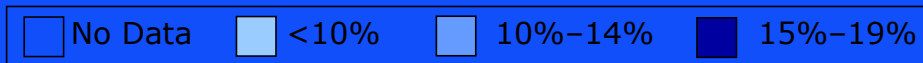
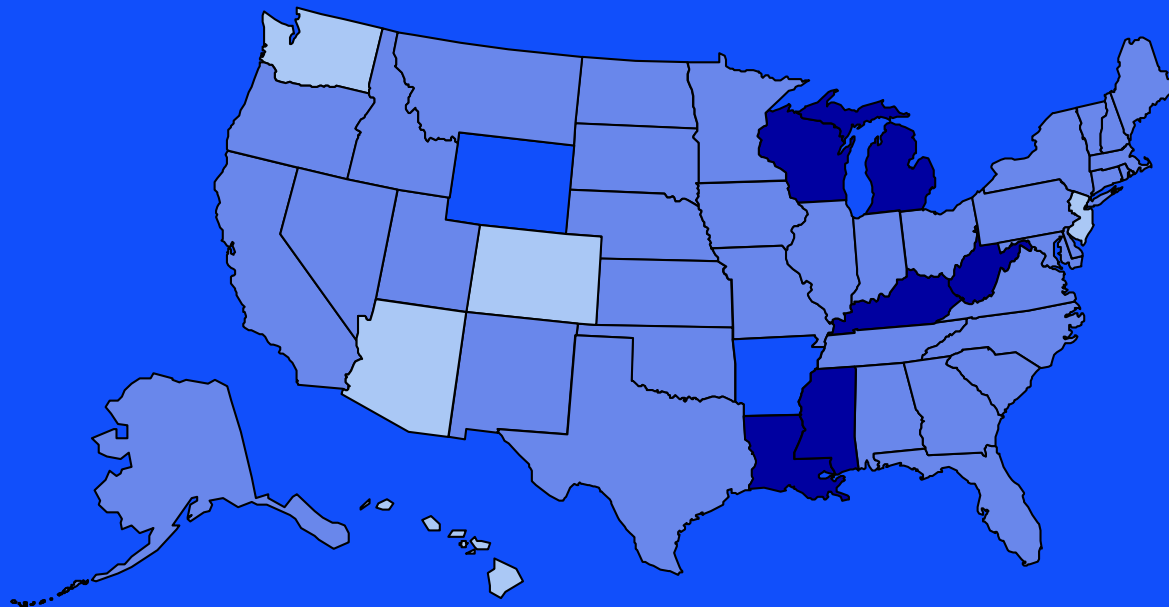
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5' 4" woman)



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1992

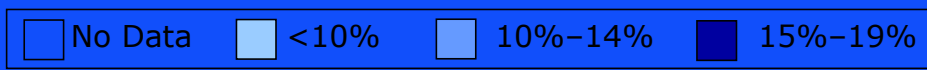
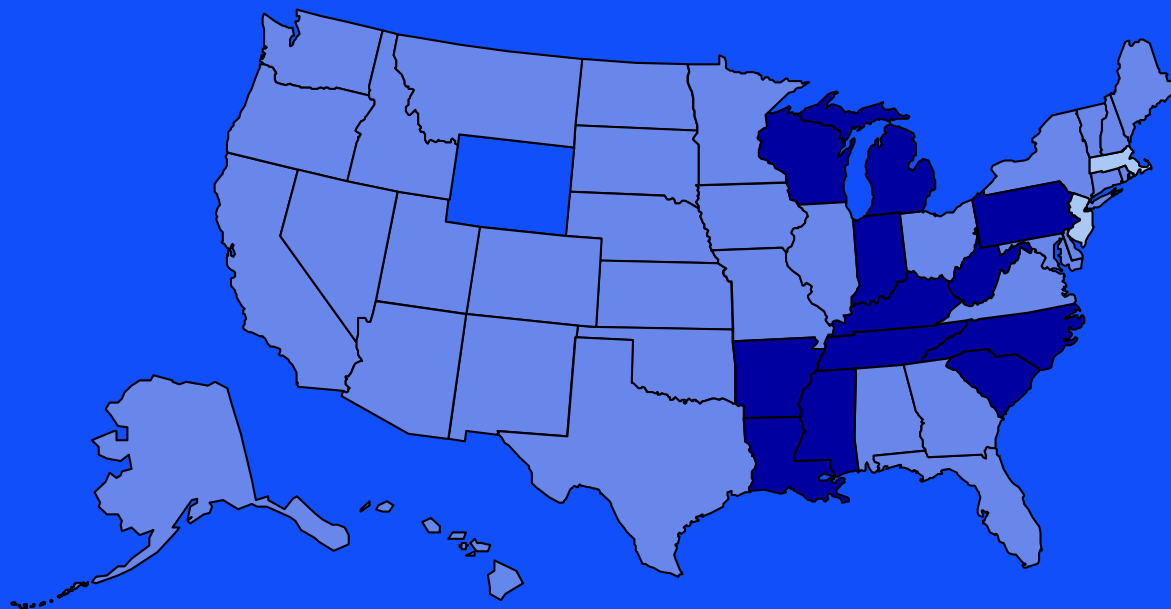
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5' 4" woman)



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1993

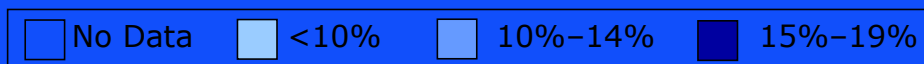
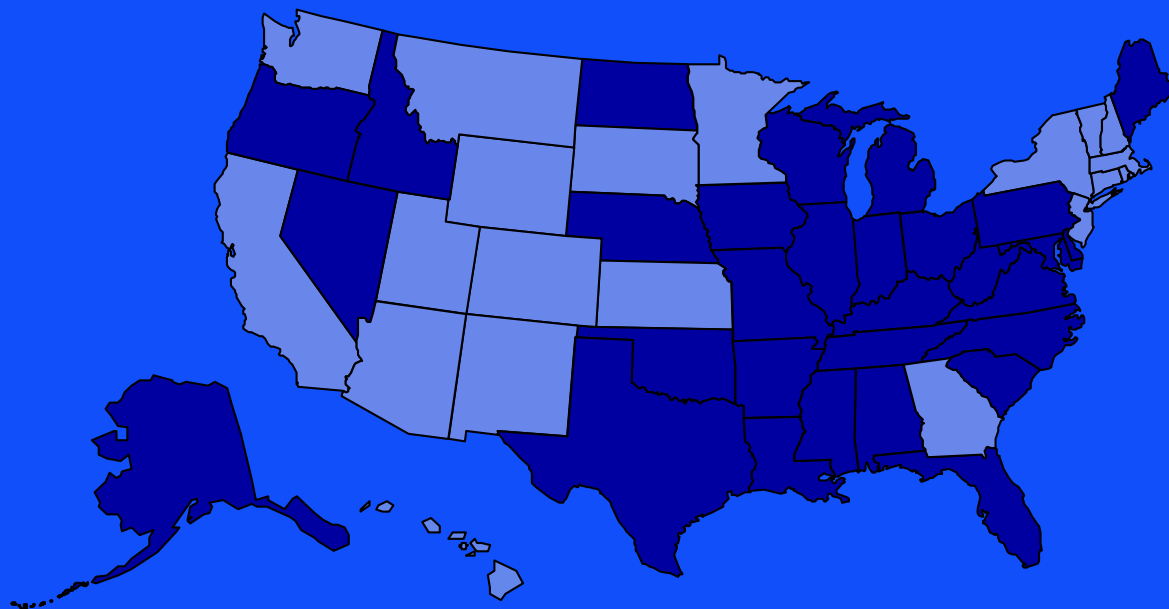
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5' 4" woman)



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1996

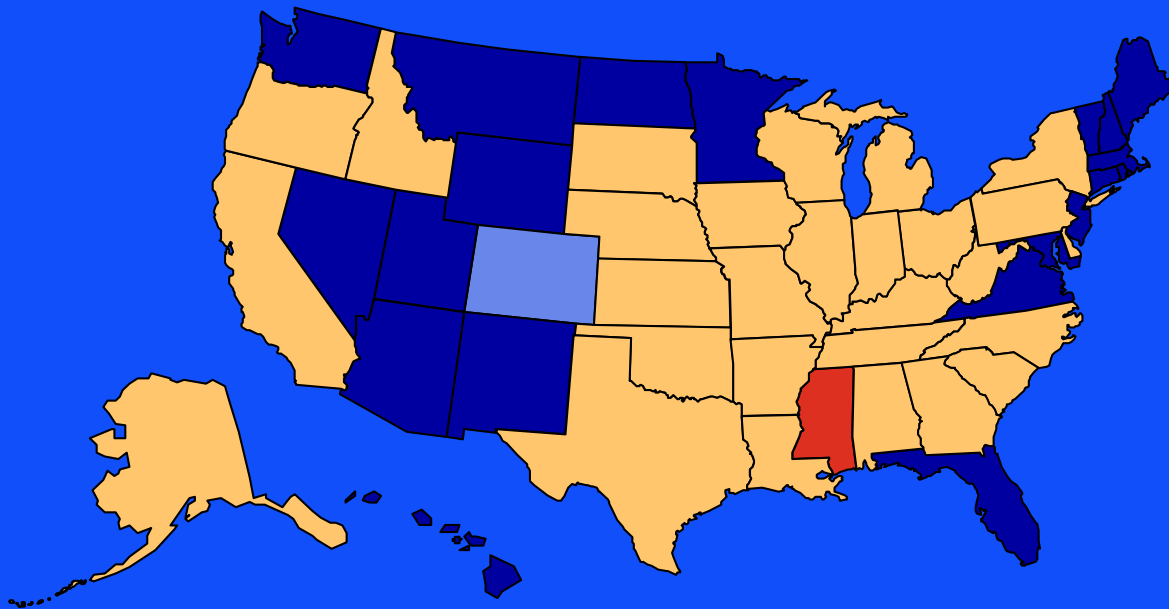
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5' 4" woman)



Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 2001

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs overweight for 5' 4" woman)



Erhöhtes Risiko für :

- **Diabetes Typ 2**
- **Hypertonie**
- **Schlaganfälle**
- **Kardiovaskuläre Probleme**
- **Respiratorische Probleme**
- **Gallensteine**
- **Arthrose**
- **Brust-, Prostata-, Kolonkarzinom**
- **.....**

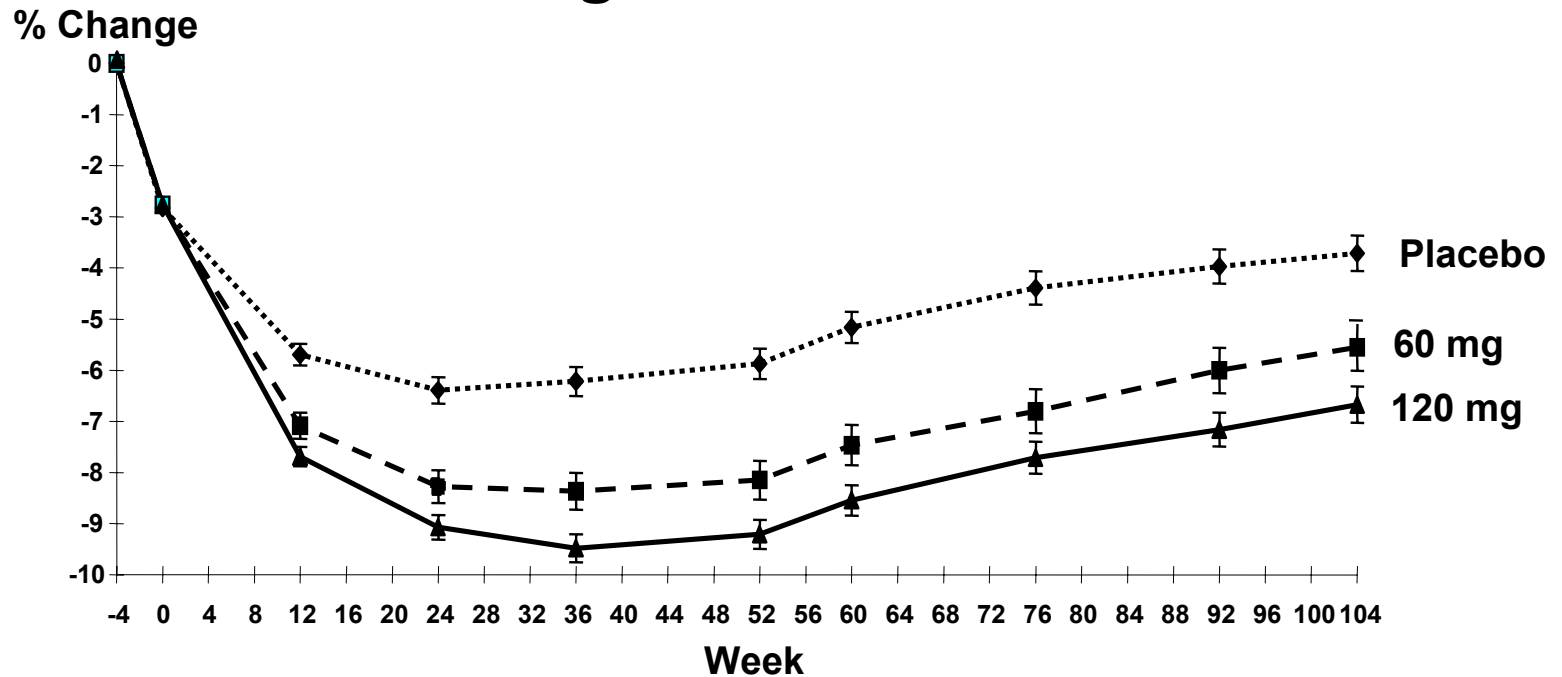
Uebergewicht und Obesitas sind

**verantwortlich für 300'000 Todesfälle pro Jahr in
den USA**

Enorme Anstrengungen in Klinik und Forschung:

- 1. Regulationsmechanismen**
- 2. Behandlungsstrategien**

Percent Change from Initial Body Weight Over Two Years Integrated Database



Hauptman Data on file Hoffmann-La Roche

Figure 1

Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance

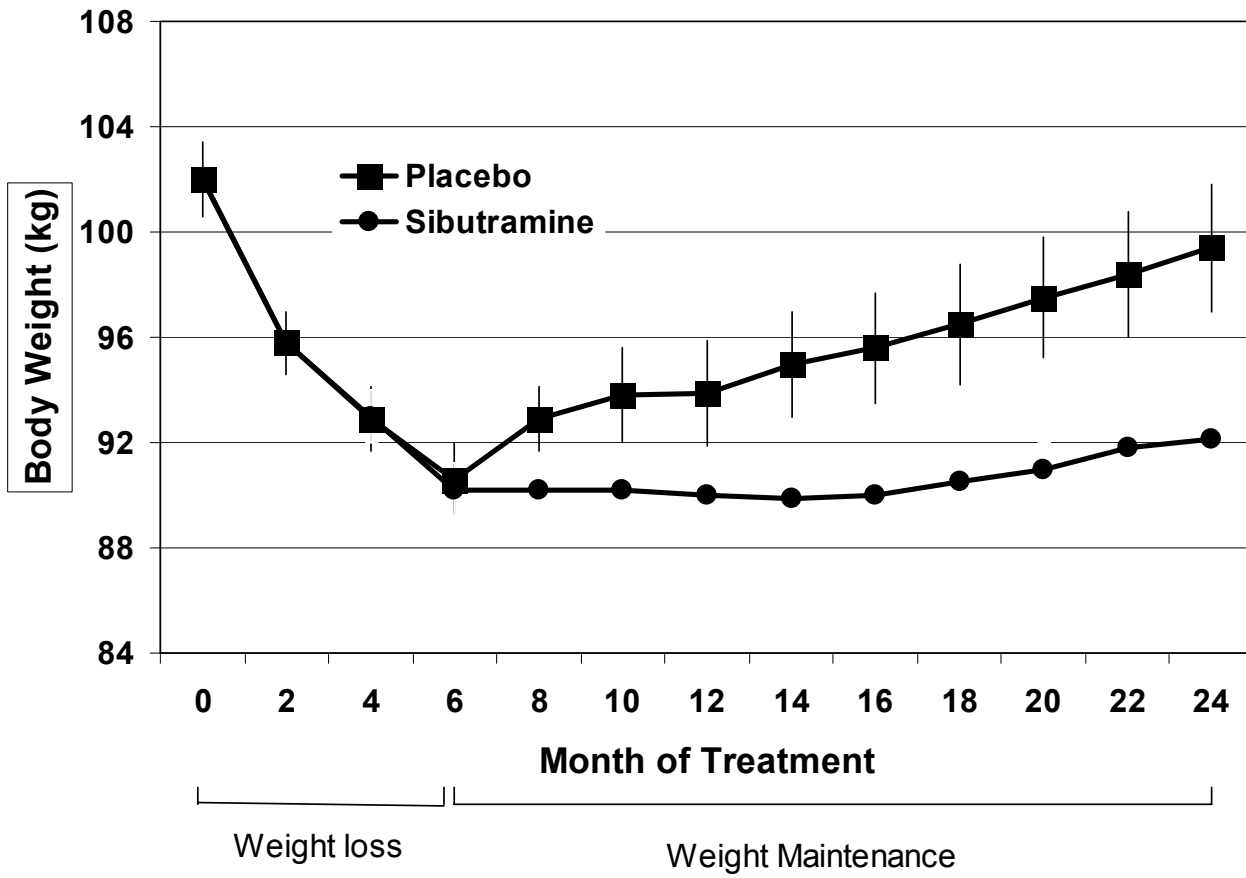


Figure 3

Weight Loss with Ephedra, Caffeine and Placebo

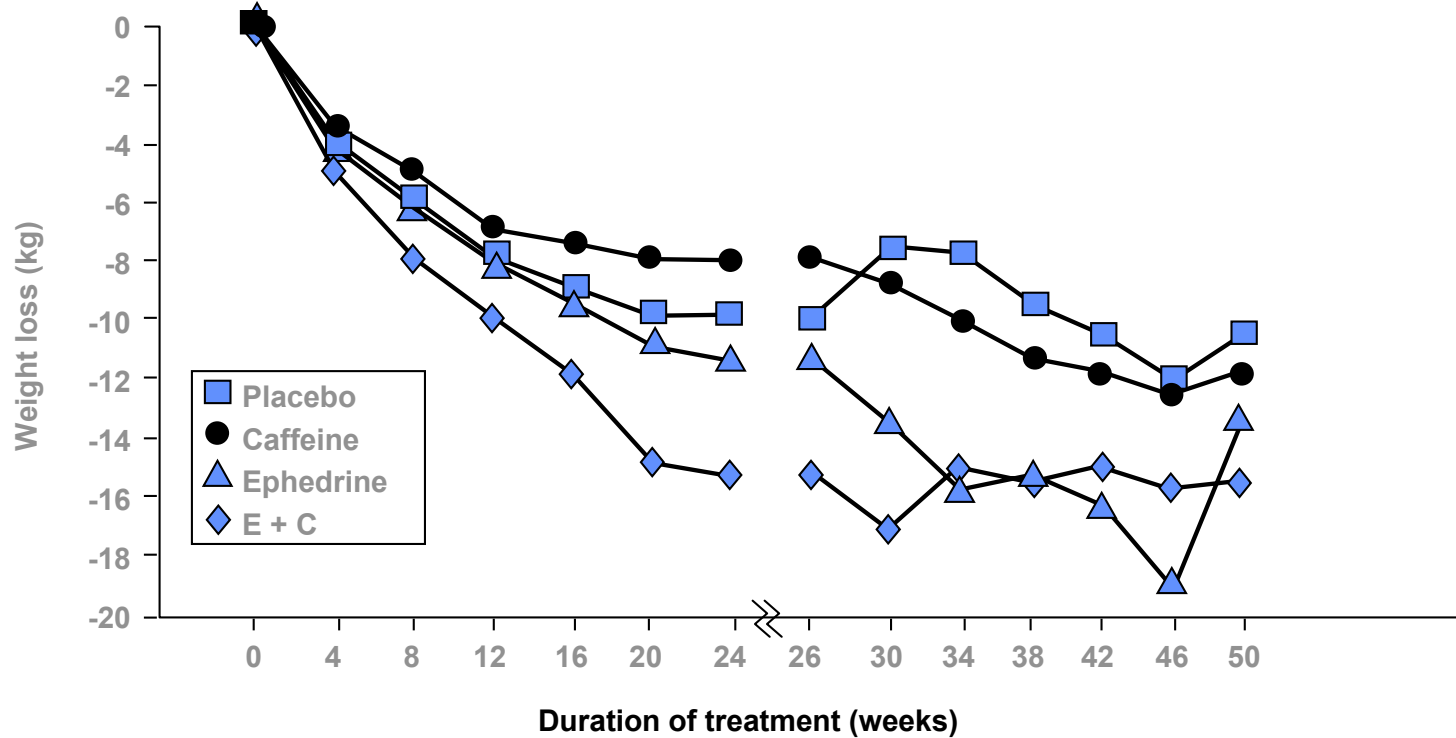
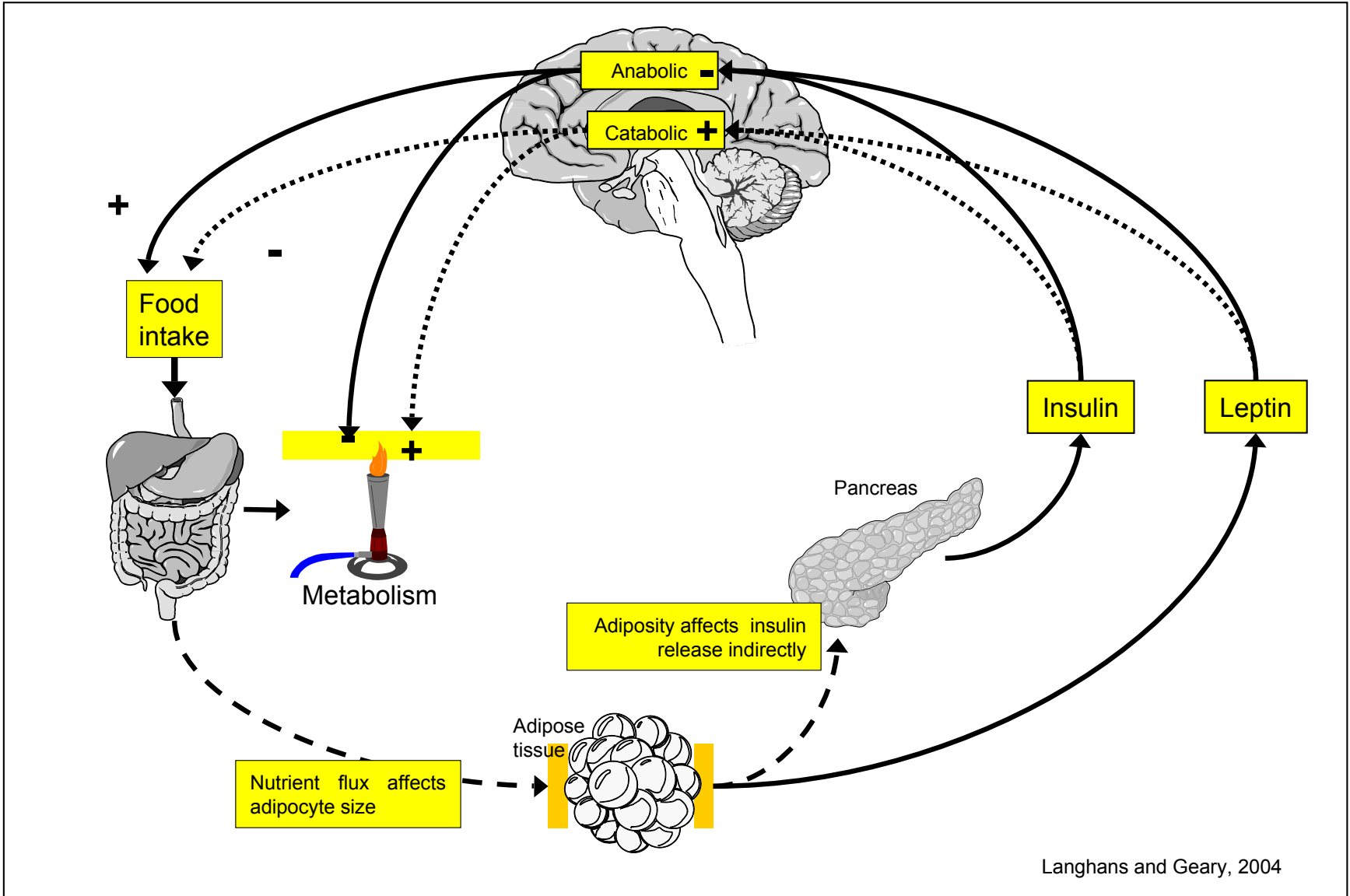
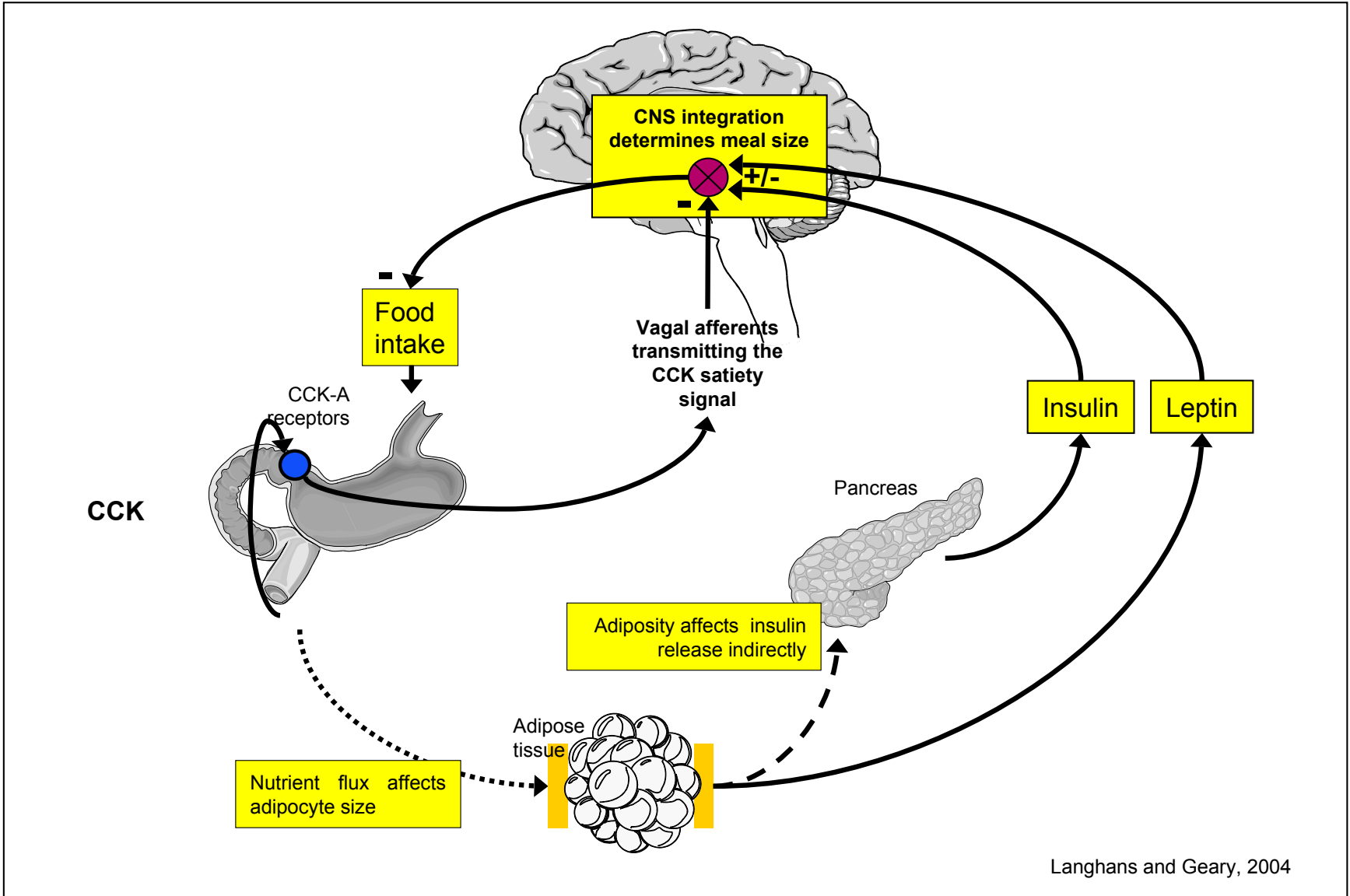


Figure 8

Regulation des Appetites





Verdauungssignale

1. Cephal
2. Oral
3. Magen
4. Dünndarm
5. Postabsorptiv

Gastrointestinale Sättigungssignale

1. Magen (Magendehnung)
2. Dünndarm (Hormone)

Sättigungsmechanismen aus dem Magendarmtrakt

- Gastrin-releasing peptide (GRP)
- Cholecystokinin
- GLP-1
- PYY
- Oxyntomodulin

CCK hemmt Nahrungsaufnahme

- **1981 Kissileff: CCK8 vermindert Nahrungsaufnahme beim Menschen**
- **1985 Stacher: Caerulein vermindert Nahrungsmenge bei normalgewichtigen und adipösen Personen**
- **1994 Lieverse: CCK33 induziert Sättigungsgefühle beim Menschen**

Kissileff, Am J Clin Nutr 1981

Stacher, Ann NY Acad Sci 1985

Lieverse, Gastroenterology 1994

Wirkung von CCK-A Rezeptor Antagonisten auf Nahrungsaufnahme beim Menschen

- Devazepide (MK329) bewirkte eine signifikante Abnahme von Hunger

Biol Psychiatry 1990

- Loxiglumide fördert den Hunger und die Nahrungsaufnahme bei gesunden männlichen Freiwilligen

Am J Physiol 2001

Ist CCK ein Sättigungsfaktor beim Menschen?

- **Dosis von exogenem CCK**
- **Applikationsart**
- **Interaktionen mit anderen Sättigungsfaktoren**

GLP-1 hemmt Nahrungsaufnahme

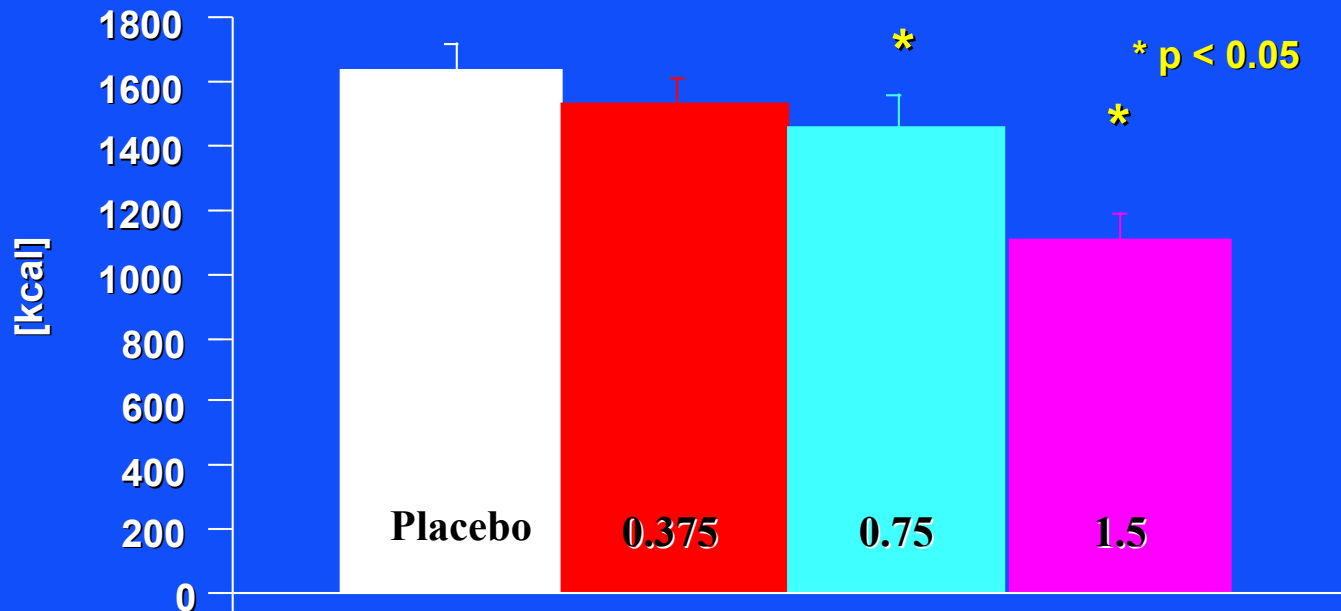
- **1998 Flint: GLP-1 vermindert Nahrungsaufnahme beim Menschen**
- **1999 Gutzwiller: GLP-1 vermindert Nahrungsmenge dosisabhängig bei normalgewichtigen Personen**
- **1999 Gutzwiller: GLP-1 induziert Sättigungsgefühle bei Patienten mit Diabetes Typ II**

Flint, J Clin Invest , 1998

Gutzwiller, GUT, 1999

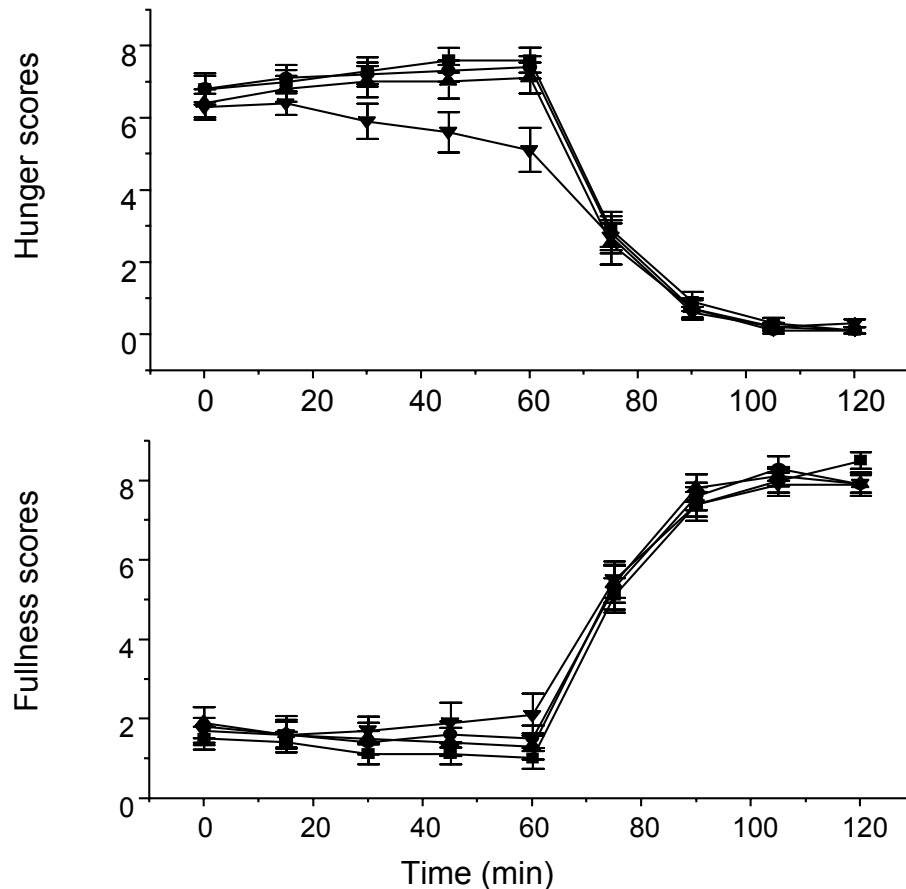
Gutzwiller, AJP, 1999

Kalorienzufuhr



Gutzwiller, GUT, 1999

Scores für Hunger und Völlegefühl



Gutzwiller, GUT, 1999

Wirkung von GLP-1 bei Patienten mit Diabetes Typ II

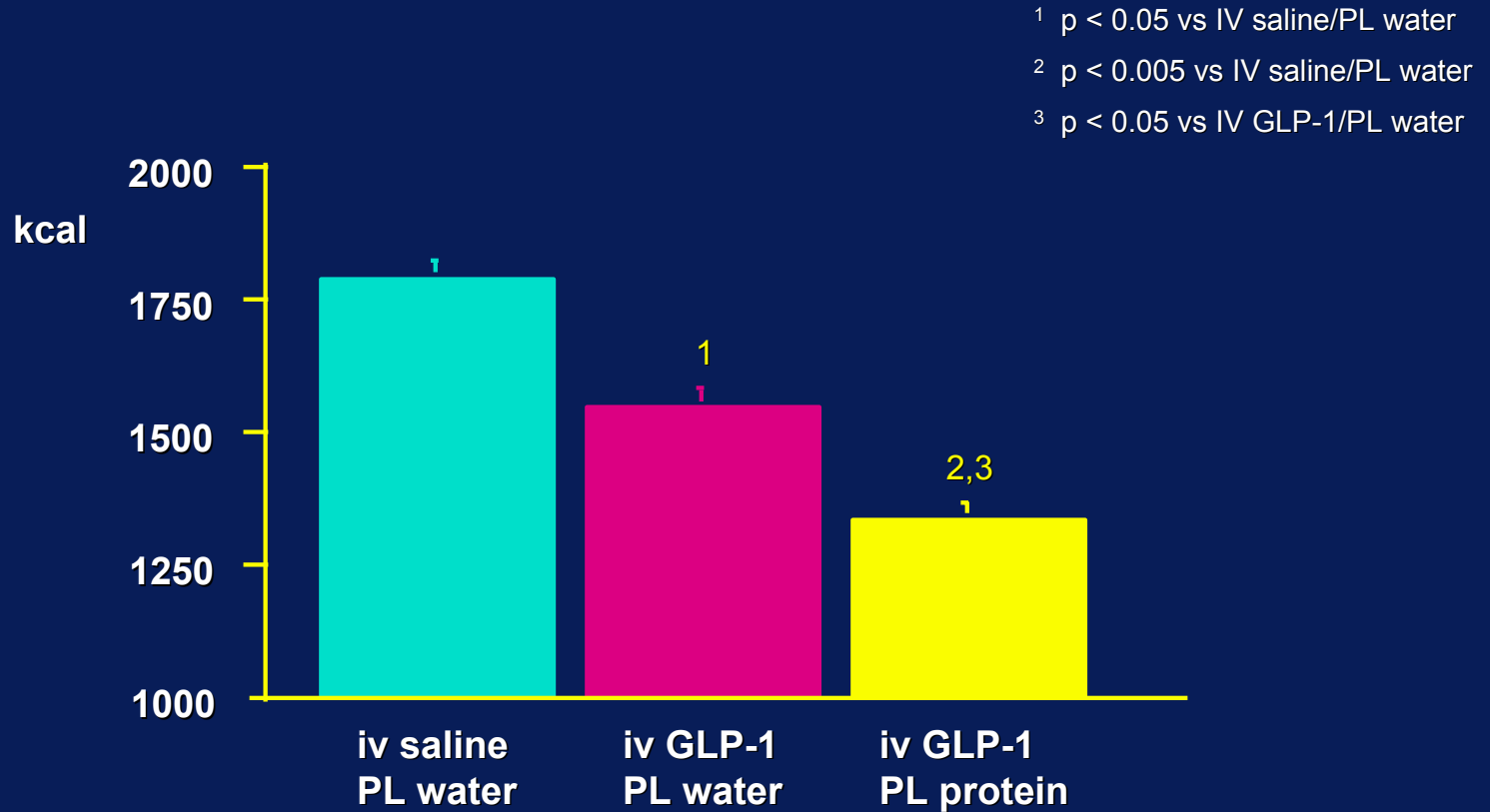
- 1. Doppel-blinde, randomisierte Crossover Studie**
- 2. 12 Patienten mit Diabetes (mean BMI 29)**
- 3. Saline (placebo) oder GLP-1 (1.5 pmol/kg/min) für 2 Stunden**

Gutzwiller, AJP 1999

Resulte: Nahrungsaufnahme

Parameter	Placebo	GLP-1	p-value
Food quantity (g)	377 ± 45	268 ± 31	p = 0.034
Fluid intake (ml)	441 ± 56	360 ± 60	p = 0.011
Calorie intake (kcal)	944 ± 99	694 ± 60	p = 0.034

Energiezufuhr



Langzeitwirkungen von GLP-1

- 20 Patienten mit Diabetes Typ 2:
 - 10 Plazebo, 10 GLP-1 für 6 Wochen
- Keine wesentliche Aenderungen in der Plazebogruppe
- Mit GLP-1 Therapie:
 - verbesserte Nüchternglucose (- 4.3 mmol/L)
 - HbA1c (-1.3%), FFS (-30%)
 - KG: - 1.9 kg, weniger Appetit

Zusammenfassung: GLP-1 hemmt Nahrungsaufnahme beim Menschen

- **In gesunden Probanden**
- **In übergewichtigen Männern**
- **In Patienten mit Diabetes Typ II**

PYY hemmt Nahrungsaufnahme

- **2002 Batterham: PYY vermindert Nahrungsaufnahme beim Menschen**
- **2003 Batterham : PYY vermindert Nahrungsaufnahme beim adipösen Menschen**

Batterham, Nature , 2002

Batterham, N Engl J Med, 2003

Kalorienreduktion unter PYY

- **12 gesunde, normalgewichtige Probanden:**

Reduktion der Kalorienmenge 31%

- **12 übergewichtige Probanden:**

Reduktion der Kalorienmenge 30%

Weitere Wirkungen von PYY

- Direkte Wirkung auf Adipocyten (Förderung der Lipolyse)
- Langzeitwirkungen von PYY ?

Aber :

- **Keine Interaktion zwischen CCK und GLP-1 in Bezug auf Kalorienreduktion**

Gutzwiller JP et al. Am J Physiol 2004

Probleme mit Peptiden als Appetithemmern

- Langzeitwirkungen ?
- Langzeitwirkungen ?
- Nebenwirkungen ?

Verschiedene GLP-1 Analoge sind in Entwicklung :

- **NN221**
- **CJC-1131**
- **Albugen**
- **Exendin-4 (synthetic analog)**

Exendin-4, ein Hormon im Speichel von Gila monster

- Gila monster ist eine Echse in den Südweststaaten der USA
- The Echse isst 4 mal/Jahr
- Wenn sie isst, sezerniert sie Exendin-4 um das Pankreas zu stimulieren
- Exendin-4 wirkt via GLP-1 Rezeptoren

Zukunftsperspektiven
