



# Cannon van de endocrinologie

44 vensters van de  
endocrinologie

*Jan Willem Elte  
Nel Geelhoed  
Loek de Heide  
Wouter de Herder  
Hanno Pijl*



# Canon van de endocrinologie





# Canon van de endocrinologie

Redactie:

Jan Willem Elte

Nel Geelhoed

Loek de Heide

Wouter de Herder

Hanno Pijl

# Inhoud

Voorwoord	6
01   De langste mensen	8
02   Neuro-endocrinologie van stress	12
03   Endocrinologie van veroudering	14
04   Groeihormoondeficiëntie	18
05   Schildklierhormoon – een gekleurde terugblik	22
06   Jodiumdeficiëntie en jodiumprofylaxe	26
07   Ziekte van Graves	28
08   Thyreoïditis	30
09   Struma	32
10   Radioactief jodium en de schildklier	36
11   Congenitale hypothyreoïdie en de hielprik	38
12   'Organisatie' van de schildklier	40
13   De ontdekking van insuline: moderne endocrinologie in statu nascendi	42
14   Diabetische voetzorg in Nederland	44
15   Intensieve insulinoth therapie	46
16   De insulinepomptherapie (CSII)	48
17   Geglyceerd Hb (ofwel HbA1c)	52
18   Eilandjes van Langerhans	54
19   Diabetes mellitus type 2: een chirurgisch te genezen ziekte?	56
20   Landmarkstudies in de endocrinologie: II - Diabetes mellitus type 1	59
21   Landmarkstudies in de endocrinologie: III - Diabetes Mellitus type 2	61
22   Organisaties op het gebied van diabeteszorg en diabetesonderzoek in Nederland: DVN/NVDO/NDF/DFN	63
23   Van suikerzuster naar EADV diabetesverpleegkundige	67
24   Ziekte van Addison: de lange weg naar een levensreddende therapie	69

25   De ziekte van Cushing	71
26   Bijnierschors hormonen	73
27   Syndroom van Conn: terug van nooit weggeweest	76
28   Feochromocytoom: een kameleon onder het gras	78
29   Het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS)	82
30   Voortplanting en groei – Klinefelter, Turner, Reinier de Graaf, Greulich en Pyle	84
31   Sertoli en Leydig	86
32   Ziekte van Paget	88
33   Bisfosfonatenontwikkeling als behandeling van osteoporose	90
34   Morbide obesitas en bariatrische chirurgie	94
35   Metabool syndroom	98
36   De cholesterolhypothese	102
37   Landmarkstudies in de endocrinologie: I - vetstofwisseling	104
38   Somatostatine, analogen, de OctreoScan en de peptidereceptorradiotherapie	106
39   Multipele endocriene neoplasie-syndromen	110
40   De endocrinologie van het zitten	114
41   Endocriene dwarsverbanden: de Endocrine Society, de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie en de European Society of Endocrinology	116
42   Noordwijkerhout Endocrinologiecursus	118
43   Laqueur, Tausk en Organon	120
44   Prof. dr. Andries Querido, pionier op diverse gebieden en inspirator voor velen	122
Auteurslijst	126
Literatuurlijst	128
Colofon	138

# Voorwoord

Hoewel de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE) al veel aandacht heeft geschonken aan de ontwikkeling van de endocrinologie in Nederland, lijkt er ook ruimte te zijn voor de *Canon van de endocrinologie*, die nu voor u ligt.

De redactie heeft onderwerpen gekozen met een divers karakter. De verschillende verenigingen komen aan bod, maar ook bekende aandoeningen en hun naamgevers, markante collegae uit de – met name Nederlandse – endocrinologie, Nobelprijswinnaars, landmarkstudies en belangrijke ontwikkelingen. Natuurlijk is de keuze die de redactie maakte arbitrair en blijven er ongetwijfeld onderwerpen onbesproken.

Getracht is om een boek samen te stellen over de bovengenoemde onderwerpen, waarbij naast wetenschappelijke en historische gezichtspunten, ook de ludieke aspecten niet worden geschuwd. Vele 'endocriene' collegae hebben voortvarend hun bijdrage geleverd, waarvoor wij hen grote dank zijn verschuldigd.

Dankzij ondersteuning van MSD is het boek beschikbaar voor alle geïnteresseerden. De redactie hoopt dat u het met plezier zult lezen.

Oktober 2013

Jan Willem Elte, voorzitter

Nel Geelhoed

Loek de Heide

Wouter de Herder

Hanno Pijl





## 01

## De langste mensen

Robert Pershing Wadlow was de langste man ter wereld ooit. Hij werd op 22 februari 1918 in Alton, Illinois (Verenigde Staten) geboren en had twee zussen en twee broers die een 'normale' lengte hadden. Zijn uiteindelijke lengte was 2,72 meter en hij woog 222 kilo. Zijn jeugddroom was om advocaat te worden, maar deze droom kwam helaas nooit uit. Hij is eigenlijk nooit erg actief geweest in de showbusiness, zoals zo veel reuzenmensen vóór de Tweede Wereldoorlog. Heel even heeft hij gewerkt in het beroemde Ringling Brothers and Barnum & Bailey Circus, maar alleen als operspreekstalmeester. Verder maakte hij reclame voor Weather-Bird-schoenen. Aan een onprettig huisbezoek van de infameuze 'reuzenexpert' Charles D. Humbert uit Barnard, Missouri, op 2 juni 1936 hield de familie Wadlow een slepende juridische affaire over. Het betrof een publicatie van dokter Humbert in *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, waarin deze zich weinig geflatteerd en negatief uitliet over Robert Wadlow en zijn algemene geestelijke en fysieke gesteldheid. Robert Wadlow overleed op 15 juli 1940 in Manistee, Michigan, als gevolg van een geïnfecteerd ulcus veroorzaakt door een spalk die hij droeg in verband met een peroneusparalyse.

Nederland heeft een zeer behoorlijke reputatie met betrekking tot reuzenmensen. Allereerst behoren de Nederlanders al jaren tot de langste mensen ter we-



*Albert Johan Kramer en Josef Fässler.*

*Bron: collectie W.W. de Herder.*

reld. Beroemde namen uit een rijk verleden zijn: Claes van Keyten, 2,67 meter, die rond 1300 leefde in het gebied rond Spaarnwoude en besproken wordt in de

*Divisie Chronijk van Holland* uit 1517 en bezongen in de *Gysbreght van Aemstel* uit 1637 (Joost van den Vondel), Pier Gerlofs Donia, beter bekend als Grote Pier ('Grutte Pier' of 'Greate Pyr', 2,15 meter) uit het dorpje Kimsward in Friesland die leefde van ongeveer 1480 tot 1520; Trijntje Kornelisse Keever, de reusachtige burgemeestersdochter uit Edam, die leefde van 1614 tot 1633, zij werd misschien wel 2,55 meter lang en Gerrit Bastiaansz. de Hals, die leefde van 1620 tot 1668 en bekend stond als de 'Reus van Lekkerkerk', of de 'Lekkerkerker boer', hij was tussen 2,16 en 2,59 meter lang. Lengte was een goed bewaard handelsmerk en als er een paar centimeter gesmokkeld kon worden met dikere schoenzolen of hoge hoeden dan werd dit niet nagelaten. Er worden in de wereld van de reuzen dan ook grote discrepanties gevonden tussen de reële lengte en de opgegeven/gepubliceerde lengte.

In een meer recent verleden heeft Nederland twee wereldberoemde reuzen en een wereldberoemde reuzin gekend. Albert Johan Kramer werd op 15 juni 1897 in Amsterdam geboren. Hij had twee broers en zes zussen, die allen een gemiddelde lengte hadden. Zijn geboortegewicht was 5 kilo en zijn groeispuurt zou zo rond het 7e levensjaar ingezet zijn. Zijn uiteindelijke lengte was 2,42 meter, hoewel hij zichzelf adverteerde met een lengte van 2,69 meter. Hij woog 165 kilo. Hij trad als artiest in Europa en de Verenigde Staten onder di-



*Rigardus Rijnhout en zijn vader.  
Bron: collectie W.W. de Herder.*

verse namen op, zoals 'Lofty' en 'Jan van Albert'. Hij trouwde in 1920 met Wilhelmina Fässler uit Appenzell, Zwitserland. Interessant genoeg leed haar broer Josef Fässler aan hypofysaire dwerggroei/hypopituitarisme. Kramer besloot verder te gaan als showbusinessduo

met zijn lilliputterzwager van 87 centimeter, die beter bekend was onder de naam 'Seppetoni'. Kramer richtte op 12 januari 1958 de 'Klub Lange Mensen' (K.L.M.) op, voor mannen langer dan 1,90 meter en vrouwen langer dan 1,80 meter. Hij was uitbater van een kroeg in Anna Paulowna en later in Amsterdam. Albert Johan Kramer overleed op 4 april 1976. Het echtpaar Kramer-Fässler zou kinderloos blijven. De medische dossiers vermelden wel een miskraam.

Rigardus Rijnhout, die beter bekend is geworden als 'de Reus van Rotterdam', werd op 21 april 1922 in Rotterdam geboren. Zijn uiteindelijke lengte was 2,37 meter en hij woog 230 kilo. Hij had een jongere broer en een jongere zus; beiden waren normaal geproportioneerd. Zijn ontwikkeling was normaal tot op 3-jarige leeftijd, maar op 13-jarige leeftijd was hij al 1,90 meter. Zijn groei stopte op 24-jarige leeftijd. Hij werkte vooral als sandwichman en trad op bij openingen of beurzen en kermissen, maar hij heeft nooit in een circus opgetreden. Hij werd in het Academisch Ziekenhuis in Leiden behandeld door de beroemde endocrinoloog Andries Querido. Deze had onder andere hypofyseradiotherapie laten geven en behandelde, voor zover mogelijk in die tijd, de hormonale deficiënties. Rijnhout raakte verlamd aan zijn onderlichaam en ontwikkelde een n. facialisparese. Hij overleed op 13 april 1959 waarschijnlijk als



*Dora Helms (links), Kaatje van Dijk (midden) en onbekende vrouw (rechts). Bron: collectie W.W. de Herder.*

gevolg van een urosepsis. Rigardus Rijnhout heeft nooit een vaste relatie gehad.

Kramer en Rijnhout hebben elkaar zeker ontmoet. In de *Leidse Courant* van 14 augustus 1948 staat een foto afgebeeld van een ziekenbezoek van Rigardus Rijnhout

aan de zieke Albert Kramer. De laatste lag in het ziekenhuis met een voetinfectie en Rijnhout zou in zijn plaats optreden in een show in Plymouth, Verenigd Koninkrijk.

Over Kaatje van Dijk uit Roosendaal (1904-ca. 1980) is niet zo heel veel bekend. Haar opgegeven lengte was 2,32 meter en haar gewicht was 182 kilo. Zij trad jarenlang samen met de Duitse reuzin Dora Helms op in diverse Europese en Amerikaanse variétéschows. Dora Helms was in 1860 in Berlijn geboren en was korter dan Kaatje van Dijk (2,14 meter) en iets zwaarder (185 kilo). Zij had zich al van diverse artiestennamen bediend. Ze was voor het optreden met Kaatje van Dijk getrouwd met de uit Duisburg afkomstige reus Werner (Anton) Syré (geboortjaar onbekend-1928, 2,18 meter), met wie zij jarenlang had opgetreden als het echtpaar William en Marsiana van Droysen uit (Ost-)Friesland. In de professionele relatie met Kaatje van Dijk noemde Dora Helms zich 'Charlotte van Droysen' en Kaatje van Dijk werd 'Elsa van Droysen'. Samen waren zij succesvol als de zusters Droysen. Dora Helms heeft ook onder de namen 'Hilda van Droysen' of 'Brunhilde' opgetreden. Rond 1926 kondigden diverse kranten het huwelijk aan tussen Kaatje van Dijk en Albert Kramer. Dit moet als

een publiciteitsstunt beschouwd worden omdat Kramer toen al getrouwd was met Mina Fässler.

Het ziektebeeld acromegalie ontleent deze naam aan de Franse arts Pierre Marie (1853-1940) die in 1886 hierover publiceerde. Maar al ruim voor Pierre Marie waren er goede beschrijvingen van patiënten met dit typische ziektebeeld, zoals al in 1567 van de Nederlandse arts en bestrijder van hekserij, dr. Johannes (Jan) Wier (Weyer, Weier, or Wierus, 1515/1516, Grave-1588, Tecklenburg, Duitsland). De relatie met een hypofysetumor werd snel gelegd, hoewel het nog wel even duurde voordat men vond dat dit de oorzaak en niet het gevolg van de aandoening was. Ook werd aanvankelijk (onder andere door Pierre Marie zelf) gedacht dat acromegalie en gigantisme twee verschillende aandoeningen waren. Later werd duidelijk dat gigantisme een manifestatie van acromegalie is, welke voor de puberteit optreedt. Acromegalie wordt veroorzaakt door een groeihormoonproducerende hypofysetumor. Heden ten dage kan deze aandoening goed behandeld (=gecontroleerd) worden met (combinaties van) neurochirurgie, radiotherapie en medicamenten.

02

## Neuro-endocrinologie van stress



Figuur 1. Hans Selye (1907-1982).

*'Stress: Everybody knows what it is, but no one knows what it is.'*

Hans Selye

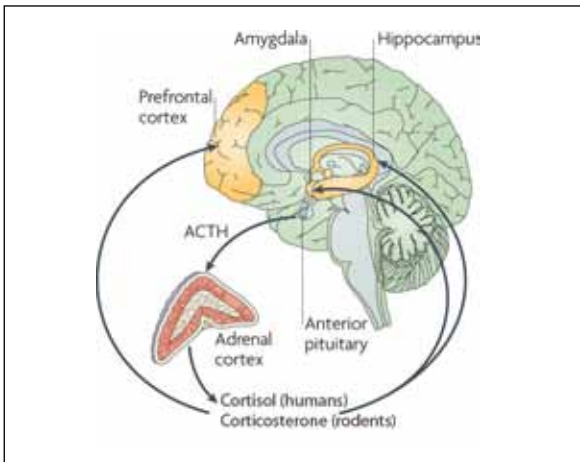
Al in de tijden van Hippocrates en Aristoteles leefde het besef dat evenwicht in levensprocessen bepalend is voor gezondheid. Meer recent wees Claude Bernard (1859) op de stabiliteit van het milieu intérieur als essentiële levensvoorwaarde. Cannon (1932) noemde die stabiliteit een toestand van 'homeostase' die gekenmerkt wordt door handhaving van een set-point onder andere in de pH van het bloed, de O<sub>2</sub>-/CO<sub>2</sub>-concentratie en de elektrolytbalans. Hans Selye (1936) bedacht het woord 'stress' en definieerde dit als 'de niet-specifieke reactie van het lichaam op een stressor'.

Tegenwoordig definieert men stress als een toestand die ontstaat bij een werkelijke of vermeende bedreiging van de integriteit van het organisme door stimulering of stressoren van allerlei aard. De stressrespons is dan het spectrum van fysiologische en gedragsreacties om aanpassing te bevorderen. Hiermee is Selye's fysiologische opvatting van het stressconcept gegroeid naar een psychologisch construct van subjectieve ervaring en hantering van de stressor, waarin ook de sociale context en een gevoel van veiligheid van belang zijn. Het meest stressvol is die situatie waarbij het individu door gebrek aan informatie geen controle heeft en de

toekomst inschat als onzeker en dreigend. Hierbij dient de vrees voor een dreiging onderscheiden te worden van angststoornissen die kunnen optreden zonder aanwijsbare oorzaak.

Stressreacties en verandering in structuur en functie van de hersenen kunnen al optreden in anticipatie op een gebeurtenis. Dit handhaven van stabiliteit door verandering wordt 'allostase' genoemd. De allostatische belasting (allostatic load) betreft dan de cumulatieve stresservaring, een conditie die overeenkomt met het patroon van pathofysiologische aanpassingen aan stress die eerder beschreven zijn in Selye's General Adaptation Syndrome. Een dergelijke energievragende conditie gaat ten koste van herstel en aanpassingsvermogen en leidt tot verstoring van cognitieve, metabole en cardiovasculaire processen, die slecht zijn voor de gezondheid. De verhoogde kwetsbaarheid wordt mede bepaald door de stressgeschiedenis. Een stressvolle ervaring in de jeugd kan een blijvend beschadigend effect hebben.

Toen Selye het stressconcept formuleerde werd in hetzelfde jaar het eerste glucocorticoïd, corticosteron, geïdentificeerd in de rat en enkele jaren later cortisol in de mens. De hormonen mobiliseren glucose als brandstof in tijden van nood; het zijn potente ontstekingsremmers die zeer efficiënt de immunologische afweer onderdrukken. In 1950 werd de Nobelprijs toegekend aan Philip



*Figuur 2. Hypothalamus-hypofyse-bijniersysteem.*

S. Hench, Edward C. Kendall en Tadeus Reichstein 'for their discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects'. Rond diezelfde tijd stelde Geoffrey Harris onomstotelijk vast dat de hersenen via het portale vatensysteem de afgifte van hypofysehormonen regelt. De identificatie van de verantwoordelijke releasingfactoren leverde in 1977 de Nobelprijs op voor Roger Guillemin, Andrew Schally en Rosalyn Yalow.

Afhankelijk van de aard van de stressor worden verschillende hersencircuits geactiveerd, die vervolgens via de nucleus paraventricularis het hypothalamus-hypofyse-bijniersysteem en het sympathisch zenuwstelsel kunnen

stimuleren. Walter Cannon maakte in 1915 aannemelijk dat de sympathische afgifte van adrenaline kenmerkend is voor vecht- of vluchtreacties bij dreigingen. Het duurde tot in 1981 dat Wylie Vale de corticotropine releasingfactor (CRF) identificeerde als aanjager van de stressrespons. Dit neuropeptide stimuleert in synergie met vasopressine in de hypofysevoorkwab de aanmaak van het precursor molecuul (pro-opiomelanocortine) waaruit het adrenocorticotroop hormoon (ACTH) wordt gevormd, dat vervolgens de bijnier aanzet tot de secretie van cortisol en corticosteron.

Neuro-endocrinologie betreft het onderzoek naar de wisselwerking tussen de hersenen en het endocriene systeem. Met behulp van gentechnologie en beeldverwerkingstechnieken worden nu de processen in kaart gebracht die ten grondslag liggen aan de verwerking van stressvolle informatie. Hierbij organiseert CRF de stressreactie, terwijl glucocorticoïd de regie voert in de beteugeling van de stress en het herstel. Hoewel de centrale aan- en uitknop zich bevindt in de hypothalamus en hypofyse, zijn ze voor de inregeling afhankelijk van signalen uit de limbisch-corticale gebieden waar de stressvolle informatie verwerkt wordt. De neuro-endocriene werking van CRF en glucocorticoïd is de basis voor toekomstige geneesmiddelen die het mechanisme van veerkracht en weerbaarheid kunnen stimuleren dat nog aanwezig is in door stress aangetaste hersenen.

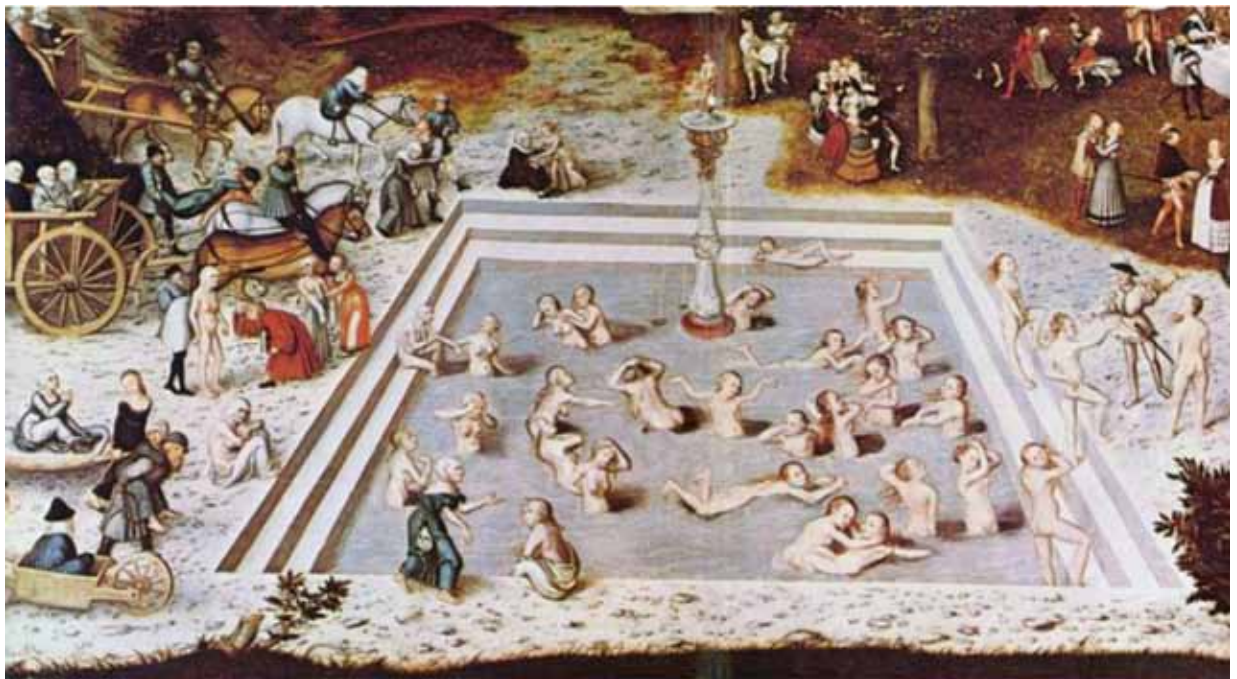
## 03

# Endocrinologie van veroudering

De Fountain of Youth is volgens een duizenden jaren oude legende een bron, waarvan het water bij eenieder die ervan drinkt of er in baadt een krachtige verjonging bewerkstelligt. Spaanse ontdekkingsreizigers dachten de bron in 1513 in Florida gevonden te hebben: 'Door erin te baden werd een verzwakte oude man zo verkwikt dat hij zijn "mannelijke activiteit" weer opvatte, een nieuwe vrouw nam en meer kinderen verwekte'. Lucas Cranach

schilderde in 1546 een prachtige Fountain of Youth (figuur 1).

Gedurende het volwassen leven nemen alle fysiologische functies op weg naar de ouderdom geleidelijk af. Een verminderd vermogen om cellulair eiwit te synthetiseren, een verminderde immuunfunctie, een (relatieve) toename in de vetmassa, een verlies in spieromvang en



*Figuur 1. The Fountain of Youth door Lucas Cranach de Oude, 1546 (Gemälde Galerie, Berlijn). Links worden oude vrouwen aangevoerd, die na het bad, rechts alle heerlijkheden van de jeugd hervinden.*

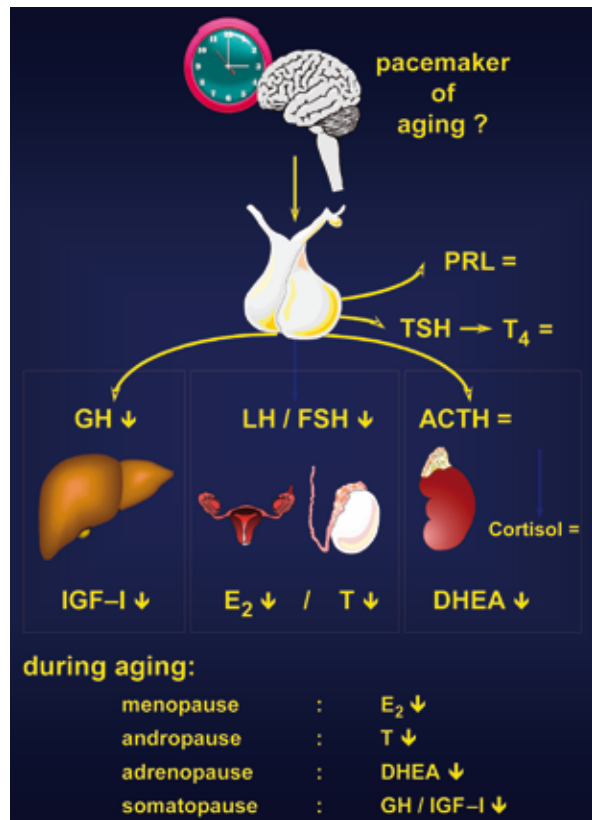
-kracht, een daling van de botmineraaldichtheid dragen allemaal bij aan een verminderde gezondheidstoestand. De meeste bejaarden sterven aan de complicaties van atherosclerose, kanker of dementie, maar een steeds groter aantal van de 'oudste' ouderen krijgt te maken met een zodanig verlies van spierkracht dat hun onafhankelijkheid en het vermogen voor zichzelf te zorgen, bedreigd wordt.

Een gedeelte van het verouderingsproces dat te maken heeft met de lichaamssamenstelling (minder spieren, meer vet, minder bot) lijkt te maken te hebben met de verandering in de hormonale activiteit tijdens het verouderingsproces. De centrale vraag was in de afgelopen vijftig jaar of een aanvullende behandeling met deze hormonen het verouderingsproces zou kunnen vertragen of zelfs omkeerbaar maken.

Drie hormonale systemen vertonen tijdens het verouderingsproces daling in activiteit (figuur 2 en 3).

De meest dramatische en snel optredende verandering is het stoppen van de cyclische oestrogeenproductie door het ovarium (menopauze, figuur 3a). Dit gaat vaak gepaard met klachten (opvliegers, nachtzweeten, slaapproblemen). Behandeling met oestrogenen laat deze symptomen verdwijnen.

In de jaren negentig van de 20e eeuw toonde een aantal prospectieve onderzoeken dat deze behandeling ook gunstig was bij het voorkomen van botontkalking, cardiovasculaire beschadiging en dementie. Rondom de eeuwwisseling kwamen de resultaten ter beschikking van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies. De resultaten waren geheel anders: er was wel een gunstig effect op de botten, geen effect op hart, vaten en de-

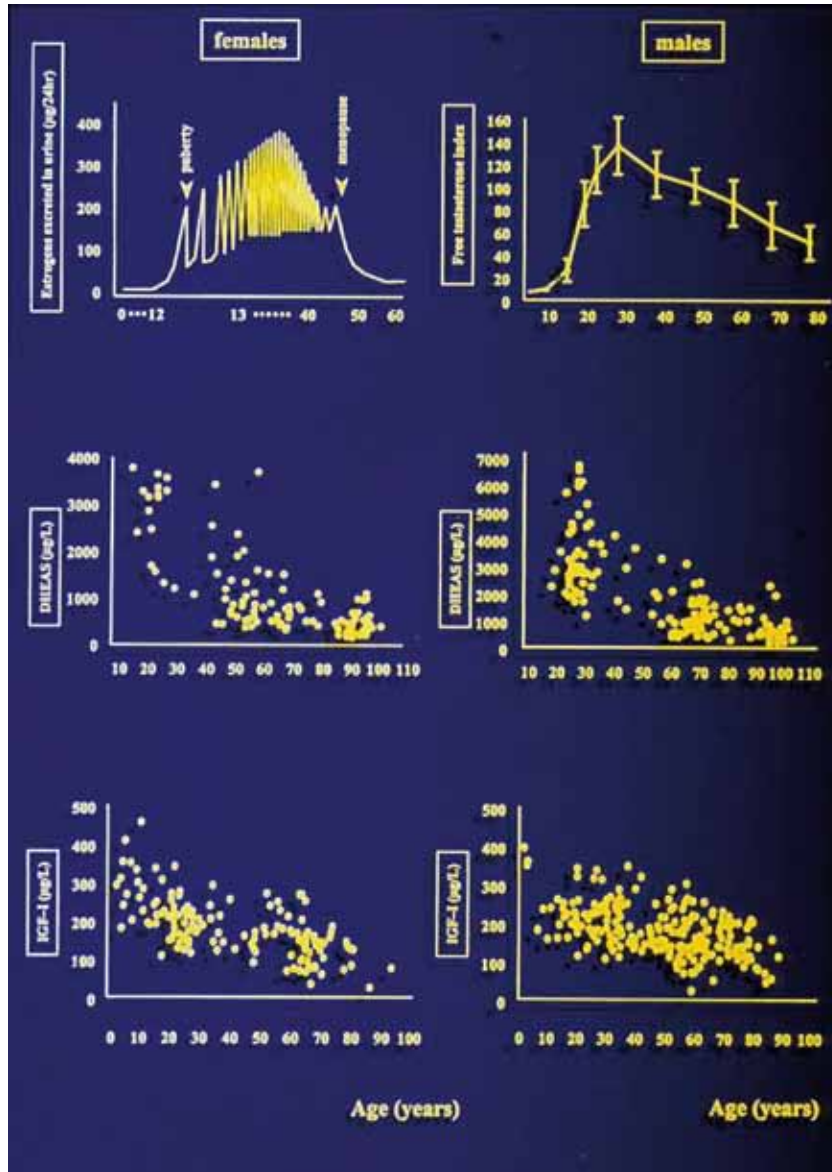


Figuur 2. Tijdens veroudering neemt de activiteit van enkele hormonale systemen af. Dit wordt ten dele gestuurd vanuit de hersenen en de hypofyse.

mentie, maar meer kans op trombose, hersenbloeding en borstkanker. Op grond van deze resultaten wordt langdurige behandeling met oestrogenen na de menopauze niet meer geadviseerd.

De veranderingen in de aansturing van de testikels bij de ouder wordende man geschieden veel geleidelijker (figuur 2 en 3b). Tijdens de veroudering daalt de con-





Figuur 3. Veranderingen in hormoonconcentratie in het bloed tijdens veroudering: links bij vrouwen, rechts bij mannen. Boven: links: afname ovariumactiviteit leidt tot daling oestrogenen (E<sub>2</sub>), menopauze, rechts: daling hypofyseactiviteit (LH, FSH) leidt tot daling testosteron (T): andropauze. Midden: hoewel ACTH en cortisolproductie gelijk blijven, produceert de bijnierschors minder DHEA: andropauze. Onder: afname in GH leidt tot daling IGF-I (somatopauze).

concentratie testosteron in het bloed (andropauze). Bij de meeste oudere mannen blijft het onduidelijk of deze verminderde hoeveelheid testosteron te maken heeft met verminderde seksuele activiteit, ophoping van vet en vermindering van spier(kracht) en bot. Behandeling met testosteron leidt tot een geringe toename in spieren (2 kilo), maar niet in kracht, en een geringe daling van vet (2 tot 3 kilo). De seksuele activiteit wordt nauwelijks beïnvloed. Uit de meeste onderzoeken blijkt dat testosteronbehandeling gepaard gaat met meer problemen van de prostaat (hyperplasie).

Het grootste probleem is om vast te stellen of het testosteron gehalte werkelijk 'te laag' is, vergeleken met de corresponderende leeftijdsgroep. Bij erectiezwakte hebben de fosfodie-sterase-5-remmers een eventuele rol van testosteron verdrongen.

Hoewel de door ACTH aangedreven hoeveelheid cortisol ongeveer gelijk blijft tijdens het verouderingsproces, daalt de hoeveelheid DHEA (dehydro-epiandrosteron) uit de bijnierschors: adrenopauze (figuur 2, 3c en 3d). In de afgelopen vijftig jaar zijn bijna mythische effecten toegeschreven aan behandeling met DHEA. In placebogecontroleerde studies werd echter geen effect aangetoond. DHEA is geen geneesmiddel en is *over the counter* verkrijgbaar. Hierdoor ontbreekt het niet op veel ontbijttafels.

Ook de groeihormoon (GH) -productie en het IGF-I (*Insulin Growth Factor I*) nemen geleidelijk af tijdens veroudering (somatopauze) (figuur 2 en 3e en f).

Behandeling met GH is in 'verjongingsklinieken' populair: gemiddeld verliest men 2 tot 3 kilo vet en neemt de spiermassa met 2 kilo toe zonder effect op de kracht. Een belangrijk nadeel is de verslechtering van de glucosetolerantie en de kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus. Het grootste probleem van GH-behandeling is dat het verrichten van inspanningsoefeningen even effectief is, waardoor de hoge kosten van GH-behandeling hier niet tegenop wegen.

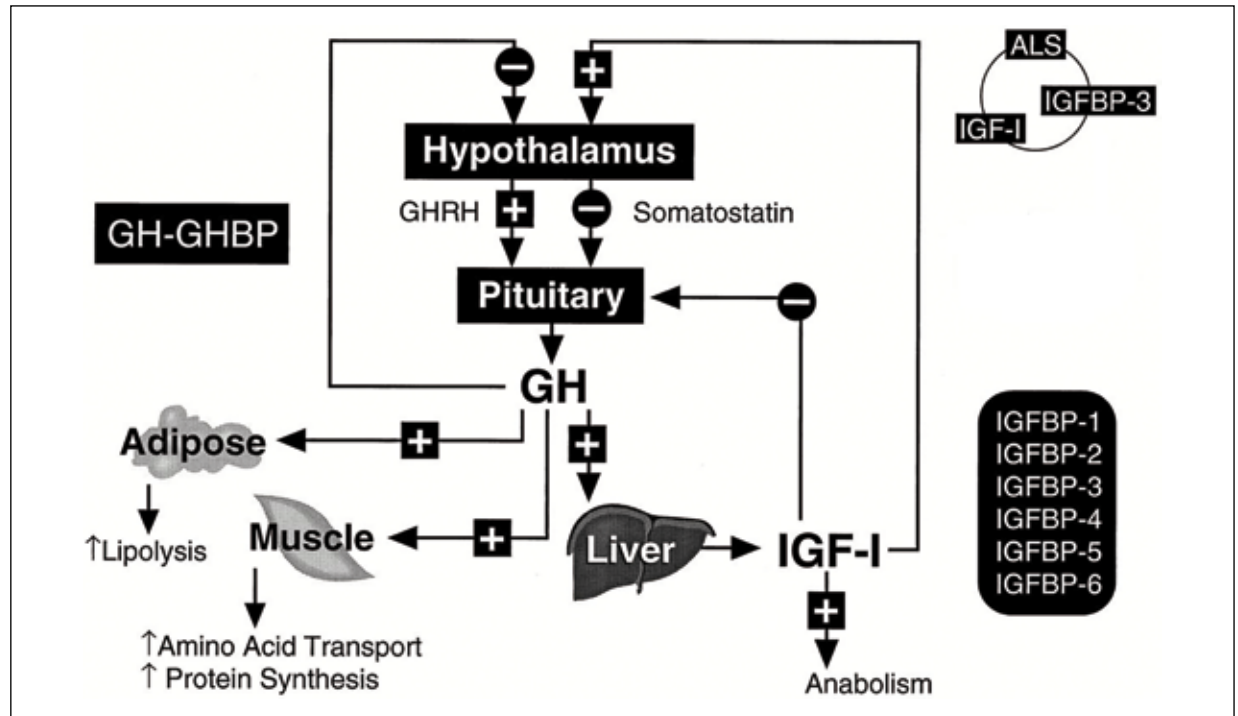
De afname in de drie hormonale systemen tijdens het verouderingsproces kan worden opgeheven met aanvulling (substitutie) van de betreffende hormonen. Inderdaad kan een deel van de klachten gerelateerd aan de afname in hormoonactiviteit worden tegengegaan, maar vrijwel steeds ten koste van bijwerkingen op (lange) termijn. De 'Fountain of Youth' is binnen de endocrinologie van de veroudering vooralsnog niet gevonden.

04

# Groeihormoondeficiëntie

Groeihormoondeficiëntie (GHD) bij kinderen leidt tot (een duidelijk beeld van) achterstand in lengtegroei, vertraagde skeletrijping en adipositas. De indicatie tot behandeling met groeihormoon (GH) bij deze groep was evident en de effectiviteit was snel vastgesteld. Het schaarse humane GH, verkregen uit de hypofyzen van donoren, werd voor het eerst gebruikt als behandeling

voor GHD bij kinderen in de vroege jaren zestig van de vorige eeuw. In Nederland werd de distributie, en ook later de evaluatie, in de vorm van de Landelijke Registratie Groeihormoonbehandeling (LRG) Kinderen, georganiseerd vanuit de Groeistichting, later stichting Kind en Groei. In 1985 werd het gebruik van humaan GH beëindigd door meerdere meldingen van de ziekte van

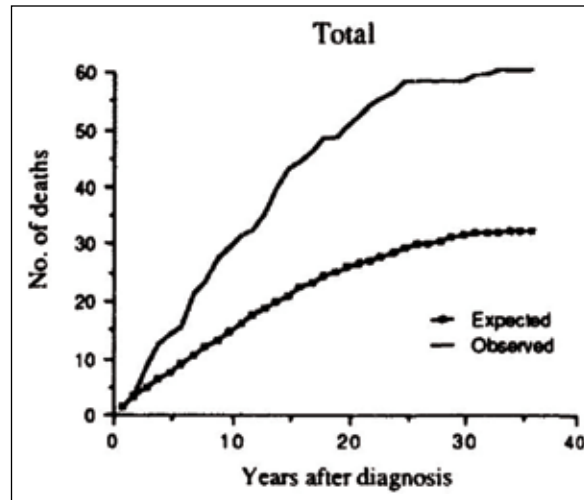


Figuur 1. De GH-IGF-1-as.  
Bron: Clark, 1997.

Christa van Bunderen  
Madeleine Drent

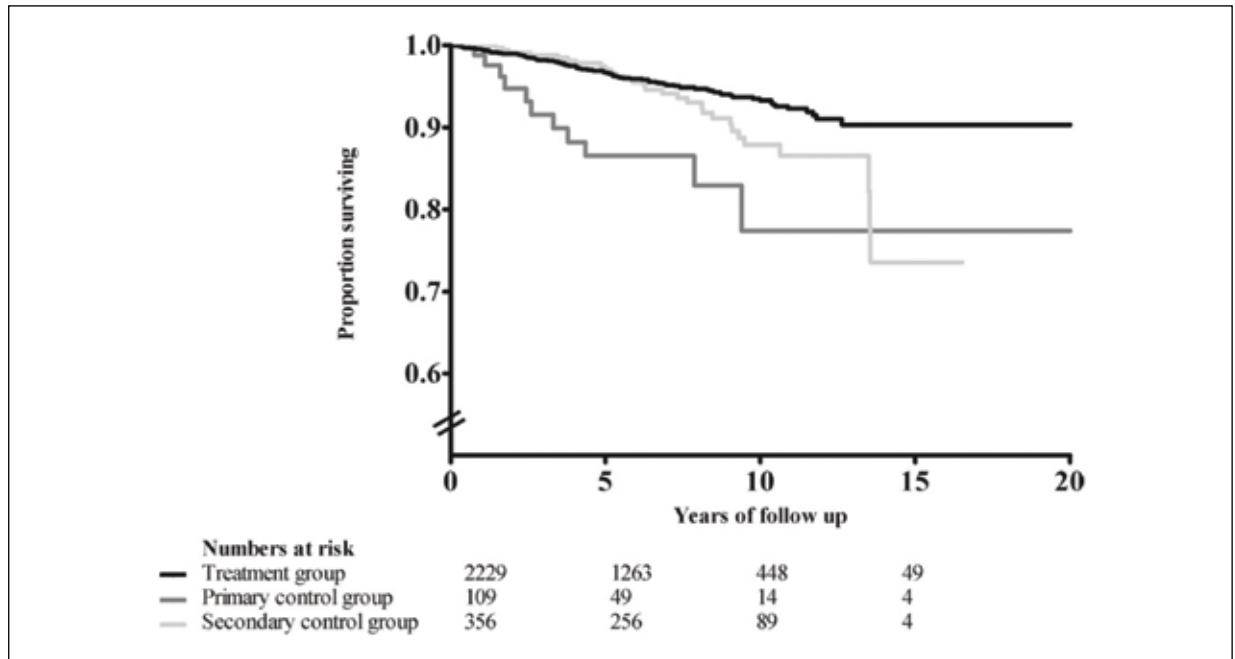
Creutzfeldt-Jacob bij ontvangers van dit middel. Bijna gelijktijdig kwam recombinant humaan GH op de markt en gezien de ruime beschikbaarheid werd, behalve bij kinderen, het middel ook ingezet voor de behandeling van volwassenen met een ernstige GHD. De prevalentie van GHD bij volwassenen in Nederland is ongeveer 175 per 1 miljoen mensen. GHD bij volwassenen is een klinisch syndroom dat wordt gekarakteriseerd door een ongunstig veranderde lichaamssamenstelling en lipidspectrum en een verminderde botmineraaldichtheid, spierkracht, inspanningsvermogen en kwaliteit van leven. GHD leidt tot een verhoogde kans op cardiovasculaire ziekten, wat als verklaring wordt genoemd voor de voortijdige sterfte in deze groep patiënten. GHD komt vaak voor in combinatie met andere hypofysaire hormoondeficiënties waardoor bovenstaande kenmerken soms werden toegeschreven aan over- dan wel ondersuppletie van een van de andere deficiënties.

Echter, vanaf 1989 hebben steeds meer studies bij volwassenen gunstige effecten van GH-behandeling op bovenstaande factoren laten zien, ook bij geïsoleerde GHD. Meerdere studies van Nederlandse origine hebben bijgedragen aan de kennis over GHD en de korte- en langetermijneffecten van GH-behandeling. Recombinant humaan GH is geleidelijk aan het therapeutisch arsenaal van de internist-endocrinoloog toegevoegd. In Nederland is in 1997 ernstige GHD bij volwassenen



*Figuur 2. Kaplan-meiercurve voor cardiovasculaire sterfte in patiënten met hypopituitarisme (gesubstitueerd, behalve voor GHD) en in een controlegroep van eenzelfde samenstelling. Bron: Rosèn, 1990.*

erkend als indicatie voor behandeling met GH. Omdat deze behandeling kostbaar was, had het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport twee voorwaarden gesteld waaraan voldaan moest worden voordat een patiënt via de zorgverzekeraar aanspraak kon maken op vergoeding. Ten eerste moest controle plaatsvinden van de indicatie tot behandeling met GH, namelijk aangetoonde ernstige GHD volgens de internationale consensus. Daarnaast moest men meewerken aan de opname van follow-upgegevens in een landelijke database. Hier- toe werd (in overleg met de Nederlandsche Internisten



*Figuur 3. Kaplan-meiercurve die de overleving weergeeft van de behandelgroep (volledige GH-behandeling), primaire controlegroep (GHD zonder GH-behandeling) en de secundaire controlegroep (tijdelijke GH-behandeling) van patiënten geregistreerd in de LRG Volwassenen. Bron: Van Bunderen, et al, 2011.*

Vereeniging en de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie) de LRG Volwassenen opgericht ten einde inzicht te krijgen in de kosten, langetermijneffecten en veiligheid van de therapie. Vanuit het VU medisch centrum in Amsterdam werd de indicatie beoordeeld door een onafhankelijke raad van endocrinologen en werd de zorgvuldige verzameling van follow-upgegevens ge-

coördineerd. Vanaf 2009 is de registratie van nieuwe volwassen patiënten en follow-upgegevens helaas gestaakt door het terugtrekken van de zorgverzekeraars en daarmee stopte de financiering. Beide Nederlandse databases dragen op internationaal gebied aanzienlijk bij aan de kennis over langetermijneffecten en veiligheid van GH-behandeling.

Wereldwijd worden inmiddels meer dan 100 duizend volwassenen met GH behandeld, echter, men vraagt zich af of deze behandeling veilig is, onder andere gezien de relatie van een verhoogde GH-concentratie, zoals in acromegalie, met bepaalde maligniteiten en een recente publicatie vanuit Frankrijk over een mogelijk verhoogd risico op overlijden in kinderen na GH-therapie in vergelijking met de algehele populatie. Een vergelijkbare studie vanuit andere landen, waaronder Nederland, konden deze resultaten niet reproduceren. Deze bevindingen kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar volwassen patiënten aangezien kinderen vaak hogere doseringen krijgen. Data uit de LRG Volwassenen leerde ons dat er een gunstig effect van GH-behandeling op de overleving lijkt te bestaan. Op dit moment wordt GH-behandeling

bij kinderen en volwassenen gezien als een veilige behandeling en is het middel inmiddels goedgekeurd voor de behandeling van meerdere aandoeningen naast GHD, zoals het syndroom van Turner, chronisch nierfalen, *small for gestational age* en het syndroom van Prader-Willi. Gunstige effecten van GH-behandeling op verschillende symptomen op de korte termijn zijn ruimschoots aangetoond, of dit ook op de lange termijn geldt, moet nog verder worden onderzocht. Een grote beperking van de meeste langetermijnobservatiestudies is dat er bijna geen controlegroep is van vergelijkbare patiënten met GHD zonder GH-behandeling. Aangezien een grote, langdurige, prospectief gerandomiseerde studie helaas niet haalbaar lijkt, blijven observationele studies onmisbaar.

## 05

## Schildklierhormoon – een gekleurde terugblik

Aan het einde van de 19e eeuw werd door verschillende onderzoekers een verband gelegd tussen het klinische beeld van myxoedeem en de schildkier. Zo toonden studies van Mackenzie (London) en Fox (Plymouth) aan dat de symptomen en klachten van myxoedeem (hypothyreoïdie) verdwenen door hun patiënten oraal schapenschildklier-preparaten toe te dienen. De effecten van deze behandeling waren initieel nogal heftig (tachycardie, hevig transpireren enzovoort), waaruit deze onderzoekers concludeerden dat het waarschijnlijk zou volstaan om de dosis te beperken tot één of een halve schildklier per dag!

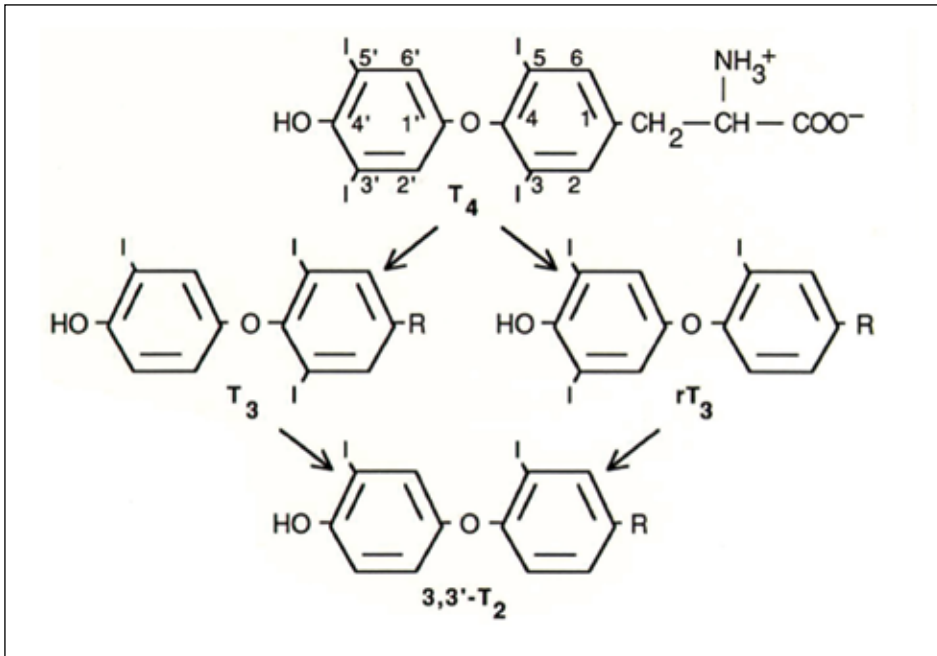
Hoewel de relatie tussen krop (struma), cretinisme en jodiumdeficiëntie al langer bekend was, werd door Baumann (Freiburg) in 1896 vastgesteld dat de schildklier grote hoeveelheden jodium bevat in de vorm van een verbinding die hij 'thyrojodin' noemde. Op eerste kerstdag van het jaar 1914 lukte het Kendall (Rochester) om de verbinding die hij 'thyroxine' noemde te kristalliseren. Kendall veronderstelde ten onrechte dat thyroxine een gejodeerd indool derivaat was. Het onderzoek naar de structuur van thyroxine werd voortgezet door Harington (Edinburgh), die thyroxine in 1926 correct identificeerde als 3,3',5,5'-tetrajodothyronine, afgekort als T4 (figuur 1). Kendall heeft niet alleen een cruciale

bijdrage geleverd aan de karakterisering van thyroxine, hij heeft ook de structuur opgehelderd van verschillend steroïden, waarvoor hij in 1950 de Nobelprijs ontving.

Al gauw bleek dat patiënten met hypothyreoïdie adequaat konden worden behandeld door orale substitutietherapie met synthetisch T4, hoewel tot in de jaren zeventig van de vorige eeuw dit voornamelijk werd gedaan door toediening van schildklierpoeder, dat onder andere door de Nederlandse firma Organon als thyronon op de markt werd gebracht.

Door Gross en Pitt-Rivers (Londen) en Roche en Michel (Parijs) werd omstreeks 1950 onderzoek gedaan naar het voorkomen van andere gejodeerde stoffen naast T4 in het bloed, de schildklier en andere weefsels. Vrijwel gelijktijdig identificeerden zij daarbij in 1951 3,3',5-trijodothyronine, afgekort als T3 (figuur 1), dat een hogere biologische activiteit bleek te hebben dan T4. Het werk van Roche en Michel is veel minder geciteerd dan Gross en Pitt-Rivers omdat zij hun bevindingen vooral in minder toegankelijke Franse tijdschriften hebben gepubliceerd.

De mogelijke productie van T3 in het lichaam door de-jodering van T4 is intensief onderzocht, maar pas na

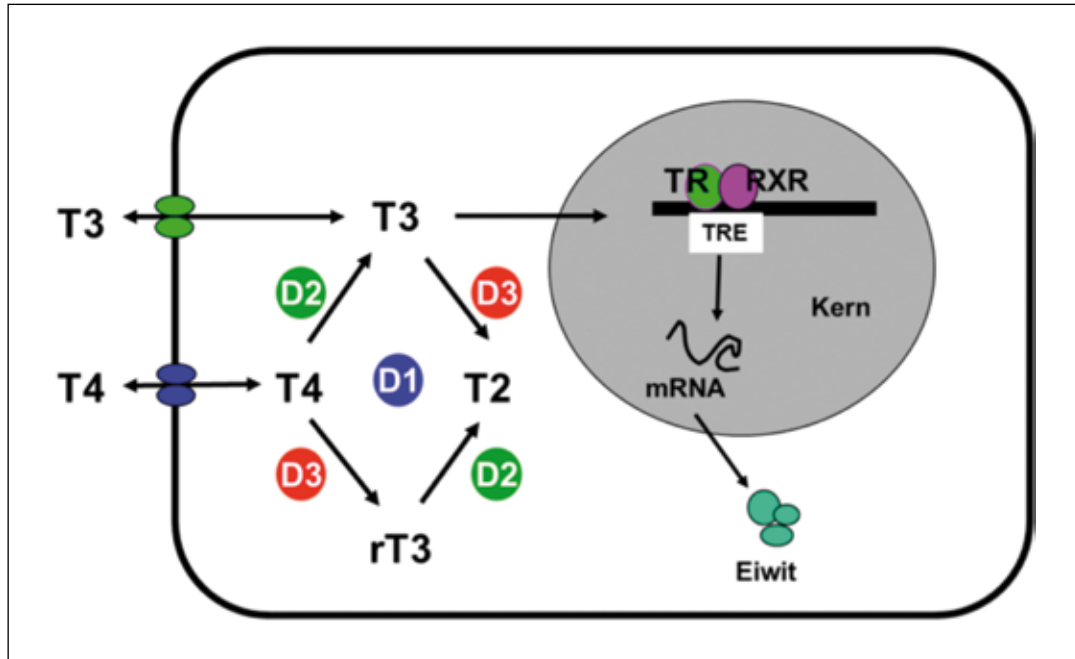


Figuur 1. Omzetting van T<sub>4</sub> via buitenring-dejodering in biologisch actief T<sub>3</sub> en via binnenring-dejodering in inactief rT<sub>3</sub>. T<sub>3</sub> wordt geïnactiveerd door binnenring-dejodering naar 3,3'-T<sub>2</sub>, een metaboliet die ook wordt gevormd door buitenring-dejodering van rT<sub>3</sub>.

de ontwikkeling van specifieke radio-immunoassays (RIAs) voor T<sub>3</sub> is het definitieve bewijs hiervoor geleverd. Door de groep van Braverman, Ingbar en Sterling (Boston) is voor het eerst vastgesteld dat aanzienlijke T<sub>3</sub>-concentraties aanwezig zijn in serum van hypothyretische patiënten die worden behandeld met synthetisch T<sub>4</sub>. Hieruit kan worden afgeleid dat het meeste circulerende T<sub>3</sub> wordt geproduceerd via omzetting van T<sub>4</sub> in perifere weefsels. Sindsdien is duidelijk geworden dat de biologische activiteit van schildklierhormoon op het niveau van de doelwitorganen wordt gereguleerd via zogenaamde buitenringdejodering van T<sub>4</sub> naar het

tisch T<sub>4</sub>. Hieruit kan worden afgeleid dat het meeste circulerende T<sub>3</sub> wordt geproduceerd via omzetting van T<sub>4</sub> in perifere weefsels. Sindsdien is duidelijk geworden dat de biologische activiteit van schildklierhormoon op het niveau van de doelwitorganen wordt gereguleerd via zogenaamde buitenringdejodering van T<sub>4</sub> naar het





*Figuur 2. Schematische voorstelling van de lokale regulatie van de biologische activiteit van schildklierhormoon in doelwitcellen die wordt bepaald door de intracellulaire T<sub>3</sub> concentratie en de expressie van T<sub>3</sub> receptoren in de celkern. De intracellulaire T<sub>3</sub> concentratie is afhankelijk van de serum concentratie van T<sub>3</sub> en zijn voorloper T<sub>4</sub>, de activiteit van transporters waarmee T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> door de cel worden opgenomen en/of afgegeven, en van de activiteit van deiodases die schildklierhormoon activeren (T<sub>4</sub>→T<sub>3</sub>) of inactiveren (T<sub>4</sub>→rT<sub>3</sub>; T<sub>3</sub>→T<sub>2</sub>).*

actieve T<sub>3</sub> of via binnenringdejodering van T<sub>4</sub> naar het inactieve reverse T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>).

Sinds de ontdekking van T<sub>3</sub> is veel onderzoek gedaan naar de mogelijke enzymatische productie ervan uit T<sub>4</sub> in weefselpreparaten. Dit heeft tot veel verwarrende resultaten geleid, vooral door toepassing van moeizame chromatografische technieken en van reactiecondities die leiden tot artificiële niet-enzymatische afbraak van T<sub>4</sub>. Deze situatie verbeterde aanzienlijk toen onder

andere in ons laboratorium de omzetting van T<sub>4</sub> in de rattenlever kon worden gemeten met een specifieke T<sub>3</sub>-RIA. Verder onderzoek in verschillende laboratoria heeft aangetoond dat het betreffende deiodase (D1) niet alleen aanwezig is in de lever maar ook in de nier, terwijl de omzetting van T<sub>4</sub> in T<sub>3</sub> in bijvoorbeeld de hersenen wordt gekatalyseerd door een ander deiodase (D2). Een derde deiodase (D3) is verantwoordelijk voor de inactivering van T<sub>4</sub> naar rT<sub>3</sub> en van T<sub>3</sub> naar 3,3'-T<sub>2</sub> (figuur 1). Deze enzymen zijn op moleculair

niveau gekarakteriseerd als homologe seleniumbevattende eiwitten, waarbij vooral Berry en Larsen (Boston) baanbrekend werk hebben verricht.

Niet alleen de jodases maar ook plasmamembraantransporters spelen een belangrijke rol in de regulatie van de intracellulaire schildklierhormoonconcentraties in doelwitorganen. Bewijzen hiervoor werden vooral verkregen in de laboratoria van Hennemann (Rotterdam) en Robbins (Bethesda). Tien jaar geleden hebben we een belangrijke transporter voor schildklierhormoon ontdekt, MCT8 genaamd. Het pathofysiologische belang van MCT8 wordt ondersteund door de ontdekking door ons en Refetoff et al. (Chicago) dat mutaties in MCT8 leiden tot een zeer ernstige psychomotorische retardatie en abnormaal lage serum-T4- en hoge -T3-concentraties.

De meeste acties van schildklierhormoon komen tot stand door binding van T3 aan receptoren die zich in de celkern bevinden. In 1986 werden door de groepen van Vennström (Heidelberg) en Evans (San Diego) de T3-receptoren TR $\alpha$  en TR $\beta$  op moleculair niveau gekarakteriseerd. Mutaties in TR $\beta$  leiden tot het klassieke beeld van schildklierhormoonresistentie, waarbij vooral

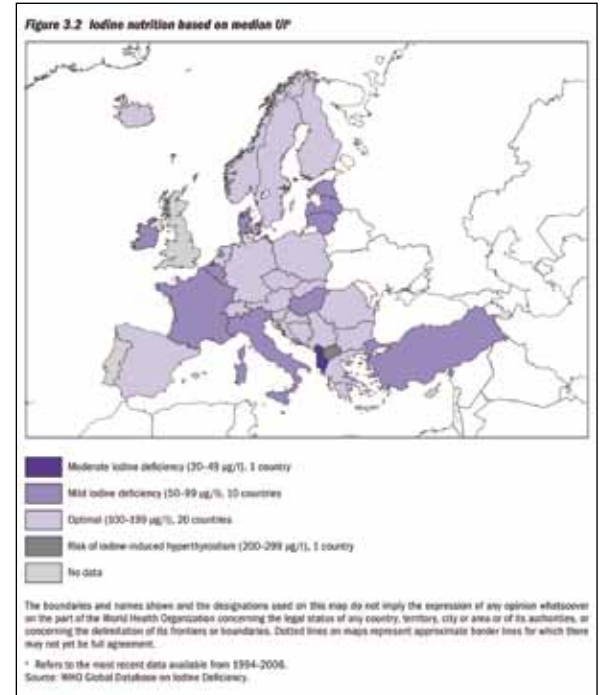
de negatieve terugkoppeling van schildklierhormoon is gestoord, resulterend in hoge serum-TSH-, -T4- en -T3-concentraties, meestal zonder ernstige symptomen. Met name Refetoff heeft pionierend klinisch en moleculair onderzoek gedaan bij deze patiënten. Hoewel TR $\alpha$ 1 evenals TR $\beta$ 1 al in 1986 is gekarakteriseerd, heeft het tot 2012 geduurd voordat patiënten met mutaties in TR $\alpha$  zijn geïdentificeerd door Chatterjee et al. (Cambridge) en onze groep. De meest opvallende bevindingen bij deze patiënten zijn een ernstig vertraagde botontwikkeling, mild gestoorde motorische en mentale ontwikkeling en constipatie, in combinatie met lage serum-T4- en hoge -T3-concentraties.

Concluderend: sinds de ontdekking van T3 in 1951 is het steeds duidelijker geworden dat de biologische activiteit van schildklierhormoon lokaal wordt gereguleerd in de doelwitorganen. Hierbij spelen de jodases en transporters een cruciale rol (figuur 2). Verschillende vormen van schildklierhormoonresistentie worden veroorzaakt door mutaties in de T3-receptoren TR $\alpha$  en TR $\beta$  en de schildklierhormoontransporter MCT8. De mogelijke klinische consequenties van mutaties in de de jodases is onderwerp van onderzoek in verschillende laboratoria.

# Jodiumdeficiëntie en jodiumprofylaxe

Voor de aanmaak van schildklierhormoon, thyroxine (T<sub>4</sub>), zijn vier jodiumatomen nodig. Bij normale productie is dat bij volwassenen circa 150 microgram jodide per dag; voor een zwangere vrouw, die ook de foetus moet voorzien is dat ongeveer 200 tot 250 microgram. In grote delen van de wereld wordt deze hoeveelheid niet uit voedsel en drinkwater gehaald en is extra toevoeging noodzakelijk; maar vaak is dit onvoldoende en bestaan jodiumtekorten onder de bevolking. Daarnaast is bekend dat steeds meer stoffen in de voeding de jodideopname negatief beïnvloeden, zoals cassave, flavonoiden en nitraten. Wat zijn de gevolgen? Het lichaam reageert met aanpassingen: 1. De schildklier gaat harder werken om meer jodide uit het bloed te vangen. De schildklier gaat groeien en er ontstaat een krop; 2. De productie van het prohormoon T<sub>4</sub> vermindert en die van het biologisch actieve T<sub>3</sub> neemt toe (is één jodiumatoom minder). De organen die vooral van T<sub>4</sub> afhankelijk zijn krijgen te weinig T<sub>4</sub>; 3. Wanneer het jodiumtekort langer duurt en/of ernstiger is, wordt T<sub>4</sub> – dat door de lever in de gal wordt uitgescheiden – meer teruggere-sorbeerd door de darm en teruggevoerd naar het bloed.

Wat betekent dit voor de foetale ontwikkeling? Aanpassing 1 heeft weinig invloed gedurende de eerste maanden; pas na de vijfde maand omdat de foetale schildklier dan gaat werken. Die krijgt dan nauwelijks jodide. Aanpassing 2 is slecht voor de foetus: de pla-



centa transporteert nauwelijks T<sub>3</sub> en, bij de lage maternale bloedwaarde van T<sub>4</sub>, gaat te weinig T<sub>4</sub> naar de foetus. Deze ernstige vorm van jodiumdeficiëntie is al voor de conceptie aanwezig. Dit cellulair hormoon-tekort is desastreus voor de foetale ontwikkeling, met name voor de hersenen. In deze situatie komt vaak een spontane abortus voor. Een deel van de kinderen die wel wordt geboren is cretins. De hersenontwikkeling is zeer ernstig verstoord en onherstelbaar beschadigd.

Kinderen met een minder ernstige jodiumdeficiëntie vertonen een niet-normale hersenontwikkeling. Een gevolg is dat in gebieden met ernstige jodiumdeficiëntie en cretinisme bij de gehele bevolking een verlaagd IQ gemeten wordt. Er zijn regio's bekend waar de gehele frequentiecurve naar links is verschoven en de mediaan niet 100 is, maar 10 tot 15 punten lager.

Schattingen van de WHO (2003) geven aan dat ongeveer 35% van de wereldbevolking lijdt aan jodiumdeficiëntie en ongeveer 1,8 miljoen mensen met cretinisme voorkomen en 190 miljoen mensen met krop. Hiervan is 40% vrouw in de reproductieve leeftijd. Daar kunnen dus kinderen met mentale retardatie uit geboren worden. De schatting van UNICEF is dat dit ongeveer 82.000 kinderen per dag zijn. Vooral in landen in Afrika, Azië, maar ook in Europa, vooral in de oostelijke landen. Voor Nederland is de situatie volgens de WHO optimaal dankzij de gekozen vorm van jodiumprofylaxe.

In 1990 hebben ruim 100 regeringsleiders hun handtekening gezet onder een intentieverklaring dat het probleem jodiumdeficiëntie in 2000 de wereld uit zou zijn. Het is nu 2013 en er is helaas veel te weinig gebeurd. Gelukkig zijn er uitzonderingen: Indonesië, China en de meeste landen van Zuid-Amerika.

Voor jodiumprofylaxe wordt het volgende gebruikt: gejodeerde olie oraal of jodering van het consumptiezout. De eerste methode wordt gebruikt om grote bevolkingsgroepen via campagnes een grote dosis jodide ineens toe te dienen; de tweede om de bevolking met een lagere dosis gedurende een lange termijn van voldoende jodide te voorzien. In Nederland was de belangrijkste

Table 2.2 *Proportion of population, and number of individuals with insufficient iodine intake in school-age children (6–12 years), and in the general population (all age groups) by WHO region, 2003*

WHO region <sup>a</sup>	Insufficient iodine intake (UI <100 µg/l)			
	School-age children		General population	
	Proportion (%)	Total number (millions) <sup>b</sup>	Proportion (%)	Total number (millions) <sup>b</sup>
Africa	42.3	49.5	42.6	260.3
Americas	10.1	10.0	9.8	75.1
South-East Asia	39.9	95.6	39.8	624.0
Europe	59.9	42.2	56.9	435.5
Eastern Mediterranean	55.4	40.2	54.1	228.5
Western Pacific	26.2	48.0	24.0	365.3
Total	36.5	265.4	35.2	1988.7

<sup>a</sup> 192 WHO Member States.

<sup>b</sup> Based on population estimates in the year 2002 (35).

Source: WHO (34).

WHO regions <sup>a</sup>	Population <sup>†</sup> with urinary iodine <100 µg/L	
	General population	School-age children
Africa	260 325 000 (42.6%)	49 465 000 (42.3%)
Americas	75 081 000 (9.8%)	9 965 000 (10.1%)
Eastern Mediterranean	228 451 000 (54.1%)	40 224 000 (55.4%)
Europe	435 452 000 (56.9%)	42 215 000 (59.9%)
Southeast Asia	624 013 000 (39.8%)	95 628 000 (39.9%)
Western Pacific	365 332 000 (24.0%)	47 056 000 (25.7%)
Total	1 988 654 000 (35.2%)	284 543 000 (36.4%)

<sup>a</sup> 192 WHO Member States. <sup>†</sup>Based on population estimates for 2002 (United Nations, Population Division, World Population Prospects: the 2002 revision).

jodiumbron Jobrozo, het zout met een hoger jodidegehalte dan het Jojo dat in de supermarkt kan worden gekocht, dat door bakkers werd gebruikt. Door het beleid van de Europese Unie komen steeds meer soorten zout op de markt die geen of nauwelijks jodide bevatten. Voor de voedingsmiddelenindustrie is sinds enige jaren gejodeerd zout beschikbaar, maar dat wordt nog nauwelijks gebruikt, in tegenstelling tot Duitsland, waar het een succes is. Het Jobrozo is door dit zout (met een lager jodidegehalte) vervangen. Deze veranderingen rechtvaardigen het vermoeden dat de kwaliteit van de jodiumprofylaxe in Nederland wel eens kan verslechteren. Het is dus nodig om waakzaam te blijven en regelmatig het effect van de jodiumprofylaxe te controleren.

## 07

# Ziekte van Graves

In 1803 beschreef Parry (Bath, Engeland) de ziektegeschiedenis van Elisabeth S., een 21-jarige vrouw die de macht over haar rolstoel verloor, een heuvel afvloog en daarmee de schrik van haar leven kreeg. Twee weken later ontwikkelde zij een zwelling in de hals, hartkloppingen, zenuwachtigheid en schrikogen. De



Caleb Parry



Robert Graves



Karl Adolph von Basedow

combinatie struma, tachycardie en exophthalmos wordt de trias van Merseburg (Duitsland) genoemd, naar de woonplaats van Von Basedow die in 1840 soortgelijke patiënten rapporteerde. Ook Fajani (Ascoli, Italië 1802) en Graves (Dublin, Ierland 1835) publiceerden vergelijkbare gevallen, waarschijnlijk allemaal onafhankelijk van elkaar. Vooruitgang in de wetenschap ontstaat vaak

op meerdere plaatsen tegelijk! De ziekte stond vroeger bekend als de ziekte van Von Basedow, maar met de teloorgang van de Duitse suprematie in de geneeskunde na de Tweede Wereldoorlog wordt nu algemeen de benaming ziekte van Graves gebruikt. Opvallend is dat de eerste beschrijvingen vooral vrouwen betreffen en als uitlokkend moment stress vermelden. Waarom de ziekte vooral bij vrouwen voorkomt is nog niet goed opgehelderd. Stress lijkt inderdaad een risicofactor te zijn. Een saillant voorbeeld is de Amerikaanse president George Bush sr. die boezemfibrilleren als gevolg van Graves' hyperthyreoïdie ontwikkelde kort na de Golfoorlog in 1991. De diagnose kon aanvankelijk alleen klinisch worden gesteld. Als hulpmiddel werd in de eerste helft van de 20e eeuw de bepaling van het basaal metabolisme en serumcholesterol vaak toegepast. Vanaf omstreeks 1930 werd geprobeerd de serumconcentratie van schildklierhormoon te meten via bepaling van PBI (*protein-bound iodine*) en later BUE (*butanol-extractable iodine*). Meer gevoelige en meer precieze metingen kwamen pas vanaf 1970 beschikbaar met radio-immunoassays van T4, T3 en TSH. De beste diagnostische accuratesse heeft de bepaling van TSH-receptorantistoffen, in toenemende mate commercieel verkrijgbaar vanaf 1980.

Hiermee komen we op de oorzaak van de ziekte van Graves. In 1956 ontdekten Adams en Purves (Nieuw

Zeeland) dat serum van gravespatiënten, ingespoten bij ratten, opname van radioactiviteit in de schildklier stimuleerde die langer aanhield dan na TSH: vandaar de naam *Long-Acting Thyroid-Stimulator* (LATS). Later bleek LATS te berusten op schildklierstimulerende antistoffen gericht tegen de TSH-receptor (TSHR) waardoor hyperthyreoïdie ontstaat. Hiermee werden eerdere uiteenlopende hypothesen over de pathogenese ontkracht. In de laatste decennia van de 20e eeuw wordt Graves' hyperthyreoïdie algemeen beschouwd als een multifactoriële auto-immuunaandoening waarbij TSHR-antistoffen ontstaan door een samenspel van genetische factoren (waaronder polymorfisme in de TSHR) en omgevingsfactoren zoals stress en roken.

De TSH-receptor werd gekloneerd in 1989 door Vassart (Brussel). Activatie van de TSHR blijkt te leiden tot signaaltransductiepaden via Gs/cAMP en/of Gq11/PI3. Er bleken verschillende klassen van TSHR-antistoffen te bestaan (stimulerend, blokkerend of neutraal van aard), waarvan nog niet duidelijk is in hoeverre deze betrokken zijn bij het ontstaan van Graves' oftalmopathie en lokaal myxoedeem. Dit werd wel waarschijnlijk geacht na identificatie van de TSHR op orbitale en pretibiale fibroblasten.

Thyreoidectomie is lang de enig mogelijke behandeling van Graves' hyperthyreoïdie geweest. De hoge operatiesterfte daalde pas aan het eind van de 19e eeuw naar 0,18% in de fameuze kliniek van Kocher (Bern), die later de Nobelprijs kreeg voor zijn schildklierstudies. Kocher beschreef in 1910 het ziektebeeld van



Graves' hyperthyreoïdie, onbehandeld



Euthyreoïdie na thyreoïdectomie

'Jod-Basedow' als gevolg van excessieve hoeveelheden jodium. Plummer (Rochester) zag in 1923 operatiere-sultaten verbeteren na preoperatieve voorbereiding met jodium. Radioactief jodium werd voor het eerst toege-past door Hertz (Boston) in 1942, en Astwood (Boston) introduceerde behandeling met thyreostatica in 1943. In Amerika gaat de voorkeur uit naar  $^{131}\text{I}$ , in Europa naar thyreostatica. Graves' oftalmopathie kon vroeger ook alleen chirurgisch behandeld worden (orbitadecom-pressie door Dollinger in 1911). In 1955 bleken cor-ticosteroiden effectief voor de oogziekte. Vanaf 2000 komt er voor het eerst in de geschiedenis uitzicht op een meer oorzakelijke behandeling van de ziekte van Graves: TSHR-antagonisten met een laag molecuulge-wicht of TSHR-blokkerende monoklonale antistoffen zijn in staat het effect van TSHR-stimulerende antistoffen op de TSHR te blokkeren.

## Thyreoïditis



Byzantijnse madonna met kind.

In 1904 schreef De Quervain in het tijdschrift *Mitteilungen aus der Grenzgebiete der Medizin und der Chirurgie* over een specifieke ontsteking van de schildklier, niet te verwarren – want toen veel voorkomend – met de *thyroiditis tuberculosa* en de luetische thyreoïditis. Hij beschikte over een groot aantal preparaten – series van 1500 tot 2000 schildklieroperaties waren in die tijd niet ongevoelbaar – en hij was nog wat onduidelijk over het behandelingsadvies. Hij moest de boodschap 32 jaar later in hetzelfde tijdschrift herhalen voordat zijn naam blijvend aan deze aandoening verbonden werd. Hij sprak van subacute thyreoïditis, ja waarom eigenlijk? Misschien omdat het vaak wel even kan duren voordat de klachten over zijn en de schildklierfunctie zich – meestal spontaan – hersteld heeft? Zijn aandoening komt overigens maar vrij zelden voor en wordt meestal toegeschreven aan een virale infectie.

De Quervain maakte een duidelijk onderscheid met lymfadenoïde thyreoïditis. Dat is de – chronische – thyreoïditis waarmee wij vooral in de praktijk te maken hebben als meest voorkomende oorzaak van hypothyreoïdie. De geschiedenis daarvan begint met Hashimoto. Deze hoefde in 1912 maar eenmaal vier patiënten met struma met een diffuus lymfocytair ontstekingsinfiltraat en fibrose te beschrijven om zijn naam voor meer dan een eeuw aan een van de meest voorkomende chronische aandoeningen verbonden te zien. Het duurde

tot 1956 voordat Roitt, Doniach, Campbell en Vaughan Hudson in het serum van patiënten met een hashimotostruma autoantistoffen aantoonde. Deze waren gericht tegen schildklier, met name tegen thyreoglobuline. Deze *preliminary communication* in *The Lancet* besloeg nauwelijks een pagina. Rose en Witebsky waren in die tijd ook met schildklierautoantistoffen bezig, maar dan bij proefdieren en zij publiceerden voor een beperkter publiek, in *The Journal of Immunology*. In de jaren daarna werd in het cytoplasma van schildklierfollikelcellen een ander autoantigeen gevonden, het enzym peroxidase, TPO. Antistoffen hiertegen bleken een nog belangrijker rol te spelen. TPO-antilichamen worden bij vrijwel alle personen met auto-immuun thyreoïditis en hypothyreoïdie gevonden. En ook: bij heel veel personen, en vooral bij vrouwen, kunnen deze antistoffen worden aangetoond en zij zijn een risicofactor voor het ontwikkelen van een aandoening van de schildklier in de toekomst.

In 1948 beschreef Robertson in het Verenigd Koninkrijk een syndroom van hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie of allebei bij een serie vrouwen na de bevalling: de postpartum thyreoïditis is geboren. Aan dit syndroom is niet een enkele naam verbonden: in 1977 volgden Ginsberg en Walfish in Canada en Amino in Japan met uitgebreidere beschrijvingen van grotere aantallen patiënten. Onovertroffen beschreef Truman Capote het klinische beeld (*In Cold Blood*, 1965): 'But with Nancy and then

**THE LANCET**  
Preliminary Communication

AUTO-ANTIBODIES IN HASHIMOTO'S  
DISEASE (LYMPHADENOID GOITRE)

PRECIPITIN REACTIONS OF SERA WITH THYROID EXTRACTS\*

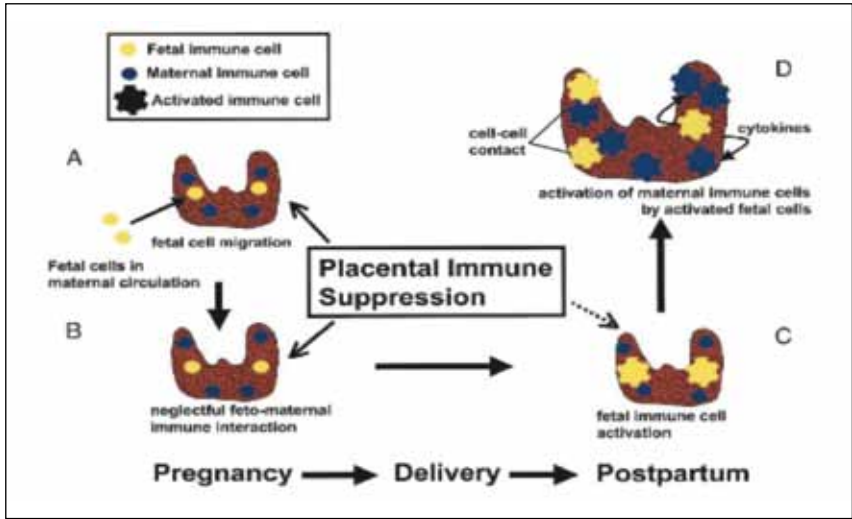
Serum	No. of cases	Precipitation
<i>Hashimoto's</i> :		
Untreated .. .. .	2	++ ++
Thyroxine-treated .. .. .	4	++ ++ + +
4 months postoperative .. .. .	1	+ -
Small goitre, treated .. .. .	2	- -
Normal .. .. .	2	- -
Myxoedema .. .. .	2	- -
Thyrototoxicosis .. .. .	5	All neg.
Non-toxic nodular goitre .. .. .	6	All neg.
Multiple myeloma .. .. .	1	-

*Auto-antibodies in Hashimoto's disease, Lancet 1956.*

with Kenyon, the pattern of postnatal depression (of Mrs. Clutter) repeated itself, and following the birth of her son, the mood of misery that descended never altogether lifted; it lingered like a cloud that might rain or might not'. Ja, en dan volgt er een enorme stroom van publicaties die maakt dat dit een van de meest beschreven en onderzochte auto-immuunaandoeningen is. De prevalentie is hoog, 5-7%, de associatie met TPO-antistoffen is heel sterk, de kans op recidief en schildklierziekte later is hoog.

Goed, TPO-antistoffen zijn geassocieerd met het optreden van postpartum thyreoïditis, maar is er ook een causaal verband? Nee, niet met TPO. Net zoals bij andere orgaanspecifieke auto-immuunaandoeningen is er sprake van 'multifactoriële etiologie'. Dat moge zo zijn, er is een fascinerende theorie die torenhoog boven al die multipale factoren uitsteekt: het fenomeen van het foetale microchimerisme, het verschijnen van foetale cellen in de maternale circulatie tijdens de zwangerschap. Foetale cellen worden met name ook teruggevonden in de huid en de schildklier van de moeder. In

deze weefsels kunnen zij ontsteking veroorzaken, een interactie aangaan met antigenen en zo aanleiding geven tot een graft- versus hostreactie en het begin van auto-immuunziekte. Vooral postpartum, wanneer de immunotolerantie tijdens de zwangerschap verdwijnt. Maar daarnaast wordt, als verklaring waarom met name vrouwen bezocht worden door thyreoïditis, ook een rol geclaimd voor het X-chromosoom. Een van beide X-chromosomen staat op non-actief, meestal gelijk verdeeld over het X-chromosoom afkomstig van vader of moeder. En nu blijkt dat bij vrouwen met auto-immuun thyreoïditis de verdeling van activatie over de beide X-chromosomen ongelijk is. En dat zou kunnen leiden tot ongelijke presentatie van 'zelfantigeen' in verschillende weefsels en kan op die manier weer leiden tot falende opbouw van immunotolerantie.



*Hypothese van foetaal microchimerisem in post-partum thyreoïditis.*



## Struma

Struma is ouder dan de weg naar Rome. Volgens Merke, die in 1971 een prachtig boek schreef over de geschiedenis en iconografie van endemisch struma en cretinisme, is de basis voor het bestaan van struma waarschijnlijk al gelegd in de ijstijd. Vanaf de vroege middeleeuwen zijn er beschrijvingen en afbeeldingen te vinden, zoals die van Leonardo da Vinci.

De meeste endemische kropgebieden waren/zijn te vinden in bergachtige gebieden en in gebieden ver van de zee. Deze gebieden komen voor in alle werelddelen en corresponderen goeddeels met verijsde zones uit de ijstijd, zeker in Europa. Ook Nederland bleef niet

In Burgoenden  
im een ende  
Den berghe van mon jouwe gehende  
Sin liede utermaten vele  
Met enen croppe onder die kele  
Also groot alst ene camwerde ware.

Jacob van Maerlant:  
(± 1230-1300) "De naturen bloeme" (± 1275).  
Koninklijke Bibliotheek, 's-Gravenhage.

(camwerde = kameelbult = camel's hump).

Figuur 1. Tekst uit: 'Der naturen bloeme' van Jacob van Maerlant, ± 1275 (Koninklijke Bibliotheek, 's Gravenhage).



Figuur 2. Afbeelding uit: 'Der naturen bloeme' van Jacob van Maerlant, ± 1275 (Koninklijke Bibliotheek, 's Gravenhage).

gespaard voor het bestaan van endemisch struma, veroorzaakt door jodiumgebrek, wat opmerkelijk is in een land zo dicht aan zee. Al in de 13e eeuw werd melding gemaakt van struma (krop) in de encyclopedie van Jacob van Maerlant *Der naturen bloeme* (figuur 1 en 2). In Europa waren het vooral Zwitserland en Oostenrijk waar veel struma voorkwam en daar zijn prachtige plaatjes van (figuur 3). In die landen was het hebben van struma zo gewoon dat diegenen zonder een beetje meewarig werden aangekeken (figuur 4). De frequentie van voorkomen was zo hoog dat ook poppenkastpop-

pen met struma werden gemaakt (figuur 5). Ook uit Zuid-Amerika zijn zeer oude afbeeldingen beschikbaar, zoals die op een kruik uit het museum in Quito, Ecuador, die stamt uit de Panzaleocultuur, ongeveer 500 jaar vóór Christus (figuur 6). Zelfs in karikaturen werd met struma de spot gedreven, zoals ooit op de voorpagina van *Medisch Contact* werd getoond (figuur 7).



*Figuur 3. Het vrouwtje van Martigny (cretin met reuzenkrop), aquarel Alméraz 1820 (in bezit van Merke).*



*Figuur 4. Boeren uit Oostenrijk, meewarig kijkend naar een persoon zonder struma.*

Na de ontdekking van jodium in het begin van de 19e eeuw en de invoering van jodiumprofylaxe ongeveer in 1920 (een voorstel daartoe stamt overigens al uit 1849) is er veel verbeterd. Toch waren er wereldwijd in 1970 nog 20 miljoen mensen met struma. Ook in Nederland werden bij een aanzienlijk aantal schoolkinderen, met name in Oost-Nederland, nog struma gevonden tijdens een onderzoek begin jaren tachtig onder leiding van Querido en Van der Heide.

Hoewel jodiumgebrek wereldwijd de belangrijkste oorzaak is van struma, is het zeker niet de enige. In



*Figuur 5. Poppenkastpoppen van het poppentheater in Wallis (19e eeuw, bron onbekend).*

sommige landen, waaronder Columbia (bacteriën in drinkwater) en Zaïre (thiocynaat in cassave), zijn strumagene stoffen gevonden die het bestaan van endemisch struma in die gebieden goed konden verklaren. Deze stoffen bleken meestal de bouw van schildklierhormonen negatief te beïnvloeden. Voorts lijkt het waarschijnlijk, maar niet volledig bewezen, dat partiële congenitale enzymdefecten struma kunnen veroorzaken. Het opsporen van dergelijke defecten heeft veel geleerd over de fabricage van schildklierhormonen en de groep van Querido in Leiden heeft daaraan belangrijke bijdragen geleverd.

Plummer was een Amerikaanse internist die zijn naam heeft gegeven aan het autonoom, veelal hyperthyreo-

tisch, struma met gedeelten van de schildklier, die zich aan de normale regulatie onttrekken. Eerder al had Marine gepostuleerd dat er herhaald episoden zijn van hyperplasie geïnduceerd door jodiumgebrek gevolgd door involutie en atrofie, resulterend in een schildklier vol met gebieden van hyperplasie, involutie, degeneratieve en reparatieve kenmerken; kortweg: een klassiek multinodulair struma.

Later is veel onderzoek verricht door Miller, die in de jaren zeventig aantoonde dat functionele autonomie veelvuldig voorkwam en een voorbode kon zijn van een



*Figuur 6. Kruik met struma uit de Panzaleocultuur, 500 jaar vóór Christus (Museo Arquelológico y Galarías de arte del Banco Central del Ecuador, Quito).*



*Figuur 7. Cartoon, gebruikt als voorpagina van Medisch Contact.*

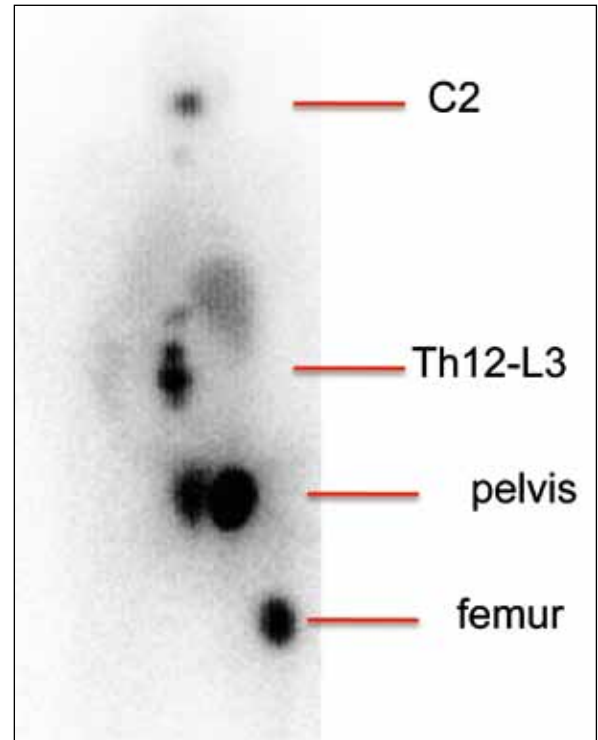
toxisch struma (wat uiteraard ook autonoom is). Studer deed veel onderzoek naar autonoom struma en liet zien dat niet-autonoom struma kon overgaan in autonoom struma. Zowel Miller als Studer toonde met elegante autoradiografische studies aan dat de autonomie zich niet beperkt tot de noduli, maar ook daarbuiten verspreid in de schildklier voorkomt. Onze eigen studies, onder leiding van Querido, hebben laten zien dat de autonome niet-toxische fase inderdaad kan overgaan in een toxisch nodulair struma. Sinds de komst van de gevoelige TSH-bepaling wordt er weinig meer over autonomie gesproken en wordt een hyperthyreotisch struma eerder als zodanig herkend. De frequentie van voorkomen mag belangrijk zijn afgenomen, het (multinodulair) struma is zeker niet zeldzaam.

## 10

# Radioactief jodium en de schildklier

In de evolutie wordt het verschijnen van schildklierhormoon als een mijlpaal gezien: schildklierhormoon maakt het organismen mogelijk om warmte te genereren en onafhankelijk van koude te overleven. Daarnaast speelt schildklierhormoon een grote rol bij de evolutie van het zenuwstelsel en daarmee de ontwikkeling van intelligentie. Voordat schildklierhormoon gemaakt kon worden, moesten organismen een methode ontwikkelen om het schaarse jodium (eigenlijk jodide), dat essentieel is voor de aanmaak van schildklierhormoon, uit de omgeving in de schildklier te concentreren. De oplossing was een molecuul dat actief jodide van de capillairen naar de schildklierepitheelcel transporteert. Dit molecuul, de natriumjodide symporter (NIS), werd in 1996 geïdentificeerd.

De aanwezigheid van NIS in de schildklier vormt de basis voor vele medische toepassingen. Radioactief jodide ( $^{131}\text{I}$ ) is een gamma- en bètastraler en wordt toegepast in de diagnostiek en therapie van schildklierziekten. De in de schildklier geaccumuleerde activiteit  $^{131}\text{I}$  kan zichtbaar gemaakt worden met een detector gekoppeld aan een beeldscherm (scintigrafie). Als diagnosticum wordt het toegepast om de oorzaak van hyperthyreoïdie te onderzoeken (bij de ziekte van Graves is er diffuus verhoogde opname van  $^{131}\text{I}$ , bij een toxisch adenoom is de verhoogde opname gelokaliseerd). Bij congenitale hypothyreoïdie kan  $^{131}\text{I}$  gebruikt worden om een stoor-



*Scintigram gemaakt na therapie met een hoge activiteit  $^{131}\text{I}$  bij een patiënt met metastasen van schildkliercarcinoom (deze zijn zichtbaar als donkere gebieden).*

nis in de opname van jodide aan te tonen.  $^{131}\text{I}$  wordt ook toegepast voor de behandeling van hyperthyreoïdie. Saul Hertz gebruikte in 1941 voor het eerst  $^{131}\text{I}$  voor de behandeling van hyperthyreoïdie. Vandaag de dag is dit nog steeds een belangrijke behandeling van hyperthyreoïdie.

Ook bij de behandeling van schildkliercarcinoom neemt  $^{131}\text{I}$  een belangrijke plaats in. Samuel Seidlin diende in 1943 voor het eerst  $^{131}\text{I}$  toe aan een patiënt met schildkliercarcinoom in het Montefiore Hospital in New York City. Aanvankelijk werd  $^{131}\text{I}$  bij patiënten met schildkliercarcinoom steeds meer als routinematige behandeling toegepast na operatie. De effectiviteit ten aanzien van (ziektevrije) overleving is echter alleen vastgesteld bij patiënten die niet-curatief geopereerd zijn. Dit heeft er toe geleid dat de routinematige toepassing van  $^{131}\text{I}$  bij patiënten met laag risico op persisterende ziekte ter discussie staat.

De ontdekking dat de expressie van NIS afhankelijk is van thyrotropine (TSH) heeft ertoe geleid dat bij de behandeling van schildklierkankerpatiënten met  $^{131}\text{I}$  een hoge TSH-plasmaconcentratie wordt nagestreefd. Dit werd vroeger gedaan door de behandeling met levothyroxine te onderbreken. Nu kan hetzelfde effect bereikt worden door de toediening van recombinant humaan TSH.

Ook bij patiënten met uitzaaiingen van schildkliercarcinoom neemt  $^{131}\text{I}$  een belangrijke plaats in. Het is zelfs

de enige curatieve behandeling. Vreemd genoeg is het effect van  $^{131}\text{I}$  bij deze patiënten nooit in een gerandomiseerd onderzoek onderzocht, zodat het werkelijke effect van  $^{131}\text{I}$  ten aanzien van (ziektevrije) overleving nooit is gekwantificeerd.

Bij een aanzienlijk percentage schildklierkankerpatiënten vermindert of verdwijnt de expressie van NIS. Behandeling met  $^{131}\text{I}$  is dan niet meer mogelijk en de prognose van deze patiënten is slechter dan die van patiënten bij wie NIS tot expressie komt.

Er zijn vele pogingen ondernomen om de expressie van NIS bij schildklierkankerpatiënten te stimuleren. Dat is recent op indrukwekkende wijze gelukt door de behandeling met een geneesmiddel dat de activatie van bepaalde signaalmoleculen in de schildklierkankercel remt.

NIS draagt paradoxaal genoeg ook bij aan het ontstaan van schildklierkanker na blootstelling aan grote hoeveelheden radioactiviteit. Het is bekend dat na het ongeval in de reactor van Chernobyl een sterke toename van schildklierkanker optrad, doordat radioactieve stoffen, via NIS, in de schildklier geaccumuleerd werden.

# Congenitale hypothyreoïdie en de hielprik

Schildklierhormoon is onmisbaar voor de pre- en post-natale hersengroei en -ontwikkeling. Een tekort aan schildklierhormoon tijdens de zwangerschap en/of de eerste drie levensjaren kan mentale en motorische retardatie veroorzaken.

Congenitale hypothyreoïdie (CH) is een aangeboren aandoening, waarbij de productie van schildklierhormoon tekortschiet vanaf de prenatale periode tot aan het moment dat adequate thyroxinesubstitutie wordt gestart na de geboorte. CH wordt meestal veroorzaakt door een stoornis op het niveau van de schildklier (thyroïd, CH-T). Bij centrale CH (CH-C) is de schildklier normaal, maar ligt de oorzaak op het niveau van de hypofyse of hypothalamus. CH kan sterk in ernst wisselen. Bij sommige milde vormen van CH-T is de schildklier ectopisch aangelegd. Deze patiënten kunnen soms aanvankelijk nog vrijwel normale thyroxine(T4)-waarden hebben. Tot de ernstige vormen behoren patiënten bij wie de schildklier in het geheel niet is aangelegd. Vóór de geboorte vindt nog enige passage van T4 plaats van de moeder naar de foetus via de placenta, maar na de geboorte zijn kinderen afhankelijk van de toediening van thyroxine.

Bij de geboorte zijn er vaak geen symptomen van CH, of zijn deze weinig specifiek (langdurige icterus, obstipatie,

slecht drinken), waardoor vroegtijdige opsporing wordt belemmerd. Om die reden zijn vanaf 1974 wereldwijd neonatale screeningsprogramma's geïmplementeerd om CH snel na de geboorte vast te stellen. Het doel van de screening is om hersenbeschadiging te voorkomen door de periode met een verlaagd T4 te verkorten.

In Nederland worden alle pasgeborenen vanaf 1981 met behulp van een hielprik gescreend op CH. De kinderartsen G.A. de Jonge (1924) en G. Derksen-Lubsen (1951) en chemicus W. Schopman (1923) speelden een



*Meisje met CH, gediagnostiseerd in de neonatale periode en behandeld in de eerste 4 levensmaanden. De behandeling werd niet voortgezet tot de leeftijd van 14 jaar. Het 14-jarige meisje voor (a) en enkele maanden (b) na behandeling.*

belangrijke rol bij de opzet van deze screening. Naast CH wordt tegenwoordig op 17 andere aandoeningen gescreend. De hielprik vindt zo spoedig mogelijk vanaf 96 uur na de geboorte plaats.

Omdat de bepaling van vrij T4 in hielprikbloed (nog) moeilijk is, wordt het totaal circulerend T4 bepaald. Aangezien het merendeel hiervan is gebonden aan thyroxinebindend globuline (TBG), wordt bij pasgeborenen met een TBG-deficiëntie, een frequent voorkomende onschuldige aandoening, een laag circulerend totaal T4 gemeten. Dit impliceert dat indien baby's worden verwezen op basis van een lage totale T4-waarde in de screening, dit meestal een TBG-deficiëntie betreft. Dit zou leiden tot veel fout-positieve uitslagen. Vooral om die reden hebben veel landen ervoor gekozen om niet op totaal T4 maar op TSH (thyroïdstimulerend hormoon) te screenen. Hiermee kan echter alleen CH-T worden opgespoord.

In Nederland is gekozen voor een gecombineerde totaal-T4/TSH-screening, in navolging van enkele Amerikaanse en Canadese screeningsprogramma's. Voordeel van een T4/TSH-screening is dat hiermee naast CH-T ook CH-C kan worden opgespoord. Kinderen met CH-C hebben in 78% van de gevallen naast een TSH-deficiëntie ook een uitval van andere hypofysehormonen. Dit kan aanleiding geven tot ernstige neonatale ziektebeelden, die tot ernstige cerebrale beschadiging en de dood kunnen leiden. Vroegtijdig opsporen van de

CH-C en daardoor van andere hypofysaire uitval kan de kans hierop sterk verminderen. Door toevoeging van de TBG-bepaling sinds 1995 worden kinderen met een TBG-deficiëntie eruit gefilterd en is de kans op fout-positieve uitslagen aanzienlijk verminderd. Dit heeft ook geleid tot een vroegere behandeling van CH-kinderen.

Op dit moment wordt 99,7% van de kinderen in Nederland gescreend op CH. De prevalentie van CH-T is circa 1:2500 en van CH-C 1:21.000. Voor het begin van de CH-screening werd de prevalentie geschat op 1:6250, wat betekent dat toen meer dan de helft van de CH-kinderen niet tijdig werd opgespoord en behandeld. Nu start 80% van de kinderen binnen 15 dagen na de geboorte met behandeling met thyroxine. Deze behandeling leidt tot een verbetering van de IQ-score ten opzichte van onbehandelde kinderen. Toch functioneren behandelde patiënten, ook op volwassen leeftijd, vaak motorisch slechter in vergelijking met de normpopulatie. Dit komt waarschijnlijk door een tekort aan T4 vóór de geboorte.

Al met al kan worden gesteld dat invoering van de CH-screening een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan de gezondheidszorg.

Screening heeft in de afgelopen dertig jaar meer dan een verdubbeling aan kinderen met congenitale hypothyreoïdie opgeleverd en een verbetering in mentale ontwikkeling van deze kinderen.



## 12

## 'Organisatie' van de schildklier



Schildklierziekten komen veel voor. De incidentie van hypothyreoïdie in de huisartsenpraktijk is 1,2 per 1000 per jaar, terwijl die van hyperthyreoïdie 0,5 per 1000 per jaar is. Bij deze incidentiecijfers zijn zelfs de subklinische hypo- en hyperthyreoïdie nog niet meegenomen. Een schildkliernodus komt nog vaker voor: 3 tot 8% van de volwassenen heeft een al dan niet palpabele schildkliernodus die meestal goedaardig is. Schildklier-carcinoom heeft een incidentie van 1 op de 100.000 mannen en 3 op de 100.000 vrouwen per jaar. Al met al wordt het aantal patiënten met een schildklierprobleem in Nederland geschat op een klein miljoen.

Het is dan ook niet verwonderlijk dat naast medici ook de patiënten zich meer en meer organiseren op het gebied van schildklierziekten. Er zijn dan ook verschillende 'organisaties' in en buiten Nederland die zich met de schildklier bezig houden.

De Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE) is in Nederland de oudste. Zij vierde onlangs haar 65-jarig bestaan en met meer dan 500 leden vertegenwoordigt zij klinici en onderzoekers die betrokken zijn bij endocriene aandoeningen. Vanuit de NVE wordt binnen de opleiding tot internist-endocrinoloog de scholing in de diagnostiek en behandeling van schildklierziekten gewaarborgd en gestimuleerd. Ook zorgt zij voor een goede vertegenwoordiging bij nationale en internationale ontwikkelingen op schildkliergebied,

zoals bij het vaststellen van richtlijnen. De Nederlandse Schildklierclub, een ogenschijnlijk meer informele groep enthousiaste onderzoekers en klinici, bestaat bijna twintig jaar en is opgericht als voortzetting van de NWO deelwerkgemeenschap 'Schildklieronderzoek'. Deze 'club' organiseert naast het jaarlijkse wetenschappelijke congres in het Trippenhuis aan de Kloveniersburgwal in Amsterdam – waarvoor naast nationale sprekers ook altijd grote internationale schildklieronderzoekers worden uitgenodigd – ook meer informele, nationale researchbesprekingen. Deze activiteiten hebben zeker bijgedragen aan de onderlinge betrokkenheid van schildklieronderzoekers binnen en buiten Nederland en hebben een rol gespeeld in het feit dat schildklieronderzoek in Nederland internationaal op een hoog niveau staat. Voor een betere internationale herkenbaarheid is nu recent gekozen voor een mindere informele naam: Stichting Schildklieronderzoek Nederland (SSN) of de Dutch Thyroid Research Foundation, waarbij de focus op research duidelijk verwoord is.

Schildklieronderzoekers en klinici die zijn betrokken bij de behandeling van schildklierziekten zijn internationaal georganiseerd binnen de European Thyroid Association (ETA) en de American Thyroid Association (ATA). Het feit dat verschillende Nederlandse schildklieronderzoekers belangrijke functies hebben bekleed en ook nu bekleeden in deze internationale verenigingen, illustreert eveneens de actieve rol van Nederland hierin. In 2013

werd voor de vierde keer in het bijna 50-jarig bestaan van de ETA het Europese Schildkliercongres in Nederland gehouden.

Patiëntenverenigingen voor de verschillende schildklier-aandoeningen zijn al actief sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw. In 2011 hebben vier organisaties 'De Nederlandse Vereniging van Graves Patiënten', 'Hypo maar niet Happy', 'Schildklierstichting Nederland' en 'Stichting Schild' gezamenlijk de koepelorganisatie SON opgericht: 'stichting Schildklier Organisaties Nederland'. Hiermee kan de zorg en het welzijn van de schildklierpatiënt beter worden ondersteund en gestroomlijnd en neemt de herkenbaarheid van de schildklierproblematiek enorm toe. De laatste jaren is eveneens de actieve rol van de patiënt in het diagnostische en therapeutische traject belangrijker geworden. Patiënten hebben bijvoorbeeld een directe inbreng in richtlijnontwikkeling en beoordelen de adviezen en aanbevelingen vanuit het perspectief van de patiënt. Een belangrijk project dat recent is afgerond is *Goud in handen* waarin acht kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief worden besproken en vastgelegd. Aangezien voor de endocriene ziekten de evidenced-based geneeskunde slechts gedeeltelijk aanwezig is, is het belangrijk de impact van aanbevelingen te beschouwen vanuit de invalshoek van de patiënt. Immers, de middelen die beschikbaar zijn om aan te tonen dat de voorgestelde behandelstrate-



gie de meest effectieve is, zijn maar beperkt. Patiënten kunnen aangeven waar zich knelpunten in geleverde behandeling en zorg bevinden, zowel wat betreft de kwaliteit van de behandeling als het effect en de belasting van de behandeling zelf. Juist in de interactie tussen patiënt, behandelaar en onderzoeker ontstaat het beste vertrekpunt voor verbetering van de zorg en ontstaan nieuwe ideeën voor onderzoek. Organisatie en communicatie liggen in elkaars verlengde. De nieuwe communicatiemiddelen maken dat er snel en transparant informatie kan worden uitgewisseld, maar een even onmisbare manier van communiceren blijft de directe uitwisseling en het persoonlijke contact. Een goede organisatie functioneert alleen met goede communicatie.

## 13

# De ontdekking van insuline: moderne endocrinologie in statu nascendi



Frederick Grant Banting.



John James Rickard  
Mcleod.

Op 18 februari 1869 verdedigde de Duitse medisch student Paul Langerhans in Berlijn zijn proefschrift getiteld *Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse*. Hij beschreef daarin cellen die tussen de acini in de alvelesklier van konijnen lagen. Van de acini was bekend dat ze verteringssappen produceerden. Langerhans speculeerde in het geheel niet over de functie van de nieuwe cellen, die in *Häuflein* gerangschikt waren. Hij was zeer bescheiden. Hij schreef: 'Ich muss leider meine Erklärungen mit der Mitteilung eröffnen, dass ich ..... höchstens wenige vereinzelte Beobachtungen beizubringen vermag'. Het werk werd verricht in het laboratorium van Rudolph Virchow, met wie Langerhans een hechte vriendschap opbouwde. In 1893 beschreef de Franse histoloog Edouard Laguesse identieke cellen in de pancreas, die hij *islots de Langerhans* noemde. Drie jaar eerder hadden Joseph Freiherr von Mehring en Oscar Minkowski in Straatsburg als eerste een verband gelegd tussen de pancreas en diabetes mellitus. Zij verwijderden de pancreas van honden in toto. De dieren ontwikkelden onmiddellijk hyperglykemie en glucosurie, en overleden twee tot drie weken later in ketoacidotisch coma. Al in 1894 speculeerde Sir Edward Albert Sharpey-Schäfer, een Engelse fysioloog, *on morphologic grounds* dat de eilandjes van Langerhans de bron waren van de interne secretie waarmee de pancreas de bloed-

glucoseconcentratie reguleerde. Overigens is de term 'endocrien' voor de secretieproducten van ductloze klieren ook van Sharpey-Schäfer. In 1900 beschreef Eugene Lindsay Opie, een patholoog aan Johns Hopkins University, hyaliene degeneratie van de eilandjes van Langerhans in gevallen van diabetes mellitus. De Russische fysioloog Leonid Vassili Ssobolew liet in 1901 zien dat ligatie van de ductus pancreaticus in konijnen, katten en honden de acini te gronde richt, terwijl de eilandjes nog enkele weken gespaard blijven. De dieren bleven in die periode euglykemisch. In 1909 suggereerde de Belgische arts Jean de Meyer de naam insuline (insula, eiland) voor de nog steeds hypothetische interne secretie door de eilandjes, die verantwoordelijk werd geacht voor de controle van de bloedglucose.

Frederick Grant Banting was een boerenzoon uit Ontario, Canada, die in het Hospital for Sick Children in Toronto als chirurg werd opgeleid. Omdat zijn net geopende praktijk niet liep, besloot hij als docent aan de Universiteit te gaan werken. Op 30 oktober 1920 bereidde hij een voordracht over de pancreas voor. Hij werd volledig gegrepen door een artikel in het nieuwste nummer van *Surgery, Gynecology and Obstetrics* van de hand van Moses Barron, van de Universiteit van Minnesota: *The Relation of the Islets of Langerhans to*



*Leonard Thompson, de eerste patiënt ter wereld die met insuline werd behandeld, vóór en een jaar na start van zijn behandeling.*



*Diabetes, with Special Reference to Cases of Pancreatic Lithiasis.* Barron beschreef postmortem observaties van casus van obstruerende stenen in de ductus pancreaticus, waarbij de acini volledig waren verdwenen, maar de eilandjes relatief intact leken. De patiënten hadden geen diabetes. Hij refereerde daarbij aan de opvallend vergelijkbare rapportage van Ssobolew uit 1901. Banting had slechts zeer oppervlakkige kennis van diabetes, maar wist van eerdere experimenten met pancreasextract ter behandeling van die ziekte. Hij dacht dat die waren mislukt omdat de verteringssappen uit de acini de interne secretie uit de eilandjes had afgebroken voordat het extract werd ingespoten. In de nacht van 30 oktober 1920 noteerde hij om 02:00 uur in zijn logboek: 'Diabetes. Ligate pancreatic ducts of dog. Keep dog alive till acini degenerate leaving Islets. Try to isolate the internal secretion of these to relieve glycosuria.' Hij bracht zijn idee bij John James Rickard Mcleod,

hoofd van de afdeling Fysiologie van de Universiteit van Toronto en toonaangevend op het gebied van koolhydraatstofwisseling. Mcleod zag er aanvankelijk niets in, maar stemde na aandringen toe dat Banting wat experimenten deed. Hij kreeg hulp van Charles Herbert Best, die student-assistent in het laboratorium was. Het werk begon op 17 mei 1921. Een half jaar later kon de succesvolle behandeling van diabetische honden worden gerapporteerd in *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine (The internal Secretion of the Pancreas)*. Begin december 1921 werd James Bertram Collip, een Amerikaanse biochemicus die toevallig een *sabbatical leave* doorbracht in Toronto, gevraagd het purificatieproces te verbeteren voor toediening aan mensen. Op 11 januari 1922 werd Leonard Thompson, een 14-jarige jongen, behandeld met een (nog door Best geproduceerd) 'murky, light brown liquid containing much sediment, which dissolved to a considerable extent on being warmed'. De 24 uren-uitscheiding van glucose daalde slechts van 91,5 naar 84 gram. Op 23 januari volgde een tweede, nu wel succesvolle injectie met een preparaat van Collip. Op 3 mei 1922 presenteerde Mcleod op de jaarvergadering van de American Association of Physicians in Washington DC een serie succesvol behandelde patiënten. Hij kreeg een staande ovatie. Binnen een jaar na aanvang van de experimenten kon de ontdekking en succesvolle toepassing van insuline worden gerapporteerd. Het eerste hormoon dat therapeutisch werd toegepast. De eerste 'endocriene' ziekte die succesvol werd behandeld. De klinische endocrinologie was geboren.



*Charles Herbert Best.*



*James Bertram Collip.*

## 14

# Diabetische voetzorg in Nederland



*Karel Bakker met podotherapeut John Dooren in Heemstede.*

Het is opvallend dat, ondanks de al veel langer bestaande kennis in ons land over de neuropathie bij lepra, de aandacht voor de diabetische voetzorg pas vanaf de jaren tachtig van de vorige eeuw in Nederland van de grond kwam. Hoe kwam dit en hoe verliep de toenemende zorg voor preventie en behandeling van de diabetisch voet in de laatste dertig jaar? Enerzijds doordat tot ver in de vorige eeuw laesies aan de voet bij mensen met diabetes gediagnosticeerd werden als bijvoorbeeld 'infectie' of 'gangraen' en anderzijds omdat veel verschillende specialisten zich met zo'n voet bemoeiden. Het was pas begin 1980 dat de verschillende afwijkingen onder één noemer werden gebracht: de 'diabetische voet'.

Gebeurtenissen die de bewustwording van het probleem en tevens de meest gevreesde complicatie versnelden, waren onder meer de officiële erkenning van de podotherapie als paramedisch beroep in 1982 met in de opleiding toenemende aandacht voor de specifieke voetproblemen bij mensen met diabetes, zoals het belang van neuropathie en de voet met risico. En de vervaardiging in Heemstede van de patiënteneducatiefilm *Op goede voet* in 1984, die in vele ziekenhuizen en daarbuiten getoond zou worden. Naar aanleiding van deze film werd in 1987 door podotherapeut John Dooren de eerste Nederlandse, multidisciplinaire diabetische voetenpolikliniek in het Diaconessenhuis in Heemstede opgericht, die ruime aandacht trok. Niet alleen vanwege



*Organisatiecomité van het eerste ISDF 1991 in Noorwijkerhout met de Nederlanders van links naar rechts:  
Boven: Arie Nieuwenhijzen Kruseman. Onder: 2de van links Karel Bakker, 3de van links Jan Rauwerda en uiterst rechts Bob Michels.*

de significante daling van het aantal amputaties, maar vooral ook vanwege de kostenbesparing als gevolg van de verplaatsing van klinische naar poliklinische zorg, wat een aanzienlijke verkorting van de ligduur betekende.

In 1985 vond onder leiding van Bob Michels de eerste CBO-consensusbijeenkomst Richtlijn Diabetische voet plaats en op 26 februari 1986 (op de dag van de elfstedentocht), in Enschede, de eerste dr. G.J. van Hoytema-cursus met hetzelfde onderwerp.

In 1986 publiceerde Michael Edmonds van het Kings College Hospital in Londen zijn baanbrekende studie dat een *multidisciplinaire diabetische voet kliniek* daadwerkelijk tot een reductie van het aantal onderbeenamputaties van maar liefst 85% kon leiden. Het was ook de tijd

dat een aantal gerenommeerde specialisten uit het veld, waaronder Jan Rauwerda, en met hulp van de industrie rondtrok om in de avonduren in tal van ziekenhuizen in het land betere preventie en zorg voor de diabetische voet onder de aandacht te brengen.

In 1991 werd het eerste International Symposium on the Diabetic Foot (ISDF) in Noordwijkerhout gehouden, dat meteen het grootste in de wereld was met deelnemers uit meer dan 40 landen. Vanwege het succes wordt dit nog steeds iedere vier jaar herhaald en is dit succesvolle congres het meest toonaangevende in de wereld. Bij het laatste symposium in 2011 waren er 1000 deelnemers uit meer dan 80 landen. De belangrijke rol van Nederlanders in de organisatie mag hier niet onvermeld blijven.

Een ander initiatief waarbij Nederland nauw betrokken was en is, is de ontwikkeling van wereldwijde IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot) -consensusrichtlijnen over *prevention and management of the diabetic foot*, die in 1999 in Noordwijkerhout voor het eerst ten doop werd gehouden. Met vertalingen in 26 talen, de distributie van meer dan 100.000 exemplaren en de hieraan gekoppelde implementatieprocessen, leidt het geen twijfel dat dit proces een enorme impact had op betere voetverzorging in de wereld. Deze richtlijnen worden iedere vier jaar 'geupdated' en sinds 2007 gebaseerd op evidence uit de literatuur. De namen van William van Houtum en Nicolaas Schaper mogen hier niet onvermeld blijven. Op grond van onder meer het succes van deze richtlijnen werd de IWGDF door de International Diabetes Federation (IDF) in 2000 uitgenodigd om een *IDF Consultative Section* te worden met Karel Bakker als global chair, waardoor de activiteiten nog meer

wereldwijd verspreid konden worden. Wim Wientjens heeft als IDF's vicepresident hier steeds een belangrijke ondersteunende rol in gespeeld.

Baanbrekend was het initiatief vanuit Maastricht om in 2002 een Eurodiale Consortium op te richten met deelname van veertien topvoetcentra uit tien Europese landen. Deze groep heeft meer dan een dozijn belangrijke wetenschappelijke publicaties in het laatste decennium doen verschijnen, publicaties die op bijna ieder voetcongres in de wereld worden aangehaald.

Berekend kan worden dat er in Nederland in 2012 minimaal 22.500 patiënten (3% van de diabetespopulatie) met een voetulcus (zweer) waren en dat bij ongeveer 15% van deze patiënten een amputatie van (een deel van) het been werd verricht. Wereldwijd vindt er iedere twintig seconden een amputatie plaats als gevolg van diabetes. In Nederland zijn de directe kosten van de behandeling van een voetulcus hoog; deze bedroegen in Nederland in 2005 ongeveer 16.000 euro. De totale kosten van een amputatie, inclusief revalidatie, over de eerste drie jaar bedragen het viervoudige.

In Nederland nam het aantal amputaties in de periode 1991-2000 af met 34%, maar gebrek aan aandacht, kennis en vaardigheden bij zowel patiënt als zorgverlener leiden nog steeds tot onvoldoende preventie en zorg. Meer recente gegevens over het aantal amputaties in Nederland na 2005 zijn helaas niet beschikbaar door veranderingen in landelijke rapportagesystemen, maar vanaf 2014 zullen deze gegevens (hopelijk) met de invoering van het huidige DOT-systeem weer beschikbaar komen.



*Terracotta beeldje, 1200 BC, Pergamon, Berlijn.*



*Eerste diabetische voet-cursus in Nederland, 1986.*

## 15

# Intensieve insulinetherapie

De eerste insulinepen (figuur 1) werd gemaakt en verkocht door de Zweedse firma Helinos (Getinge Skärhamn) van 1954 tot en met 1986.



*Figuur 1. De eerste insulinepen (zogenaamde pijnloze insulinespuit).*

Deze pen heeft in Nederland nooit veel furore gemaakt. De mensen met diabetes werden tot de komst van de Novopen 1 in 1985 (figuur 2) behandeld met plastic insulinespuitjes, in tegenstelling tot de beginjaren van de insuline in 1922, waarbij men toen gebruikmaakte van glazen spuitpen die uitgekookt dienden te worden (figuur 3).



*Figuur 2. De novopen 1.*

Voor de Novopen 1 diende betaald te worden en deze kon gevuld worden met een 150 IE-vulling Actrapid. Later bleek dat ook te kunnen met de eerste humane



*Figuur 3. Verschillende glazen spuitpen en hun metalen naalden.*

insuline, Humuline Regular, ook al was dit tegen het advies van de firma Novo. Weer later kon de pen ook gevuld worden met patronen die Insulatard en Mixtard 30/70 bevatten.

In 1986 werd door de firma Nordisk de Insuject en Insuject X op de markt gebracht, die gevuld konden worden met Velosulin en Initard, en in plaats van de 2 E-stappen van de Novopen 1, in stappen ingesteld konden worden van respectievelijk 2 en 1 E. Deze pennen werden gratis aan de mensen met diabetes verschaft en dit maakte dat in Nederland vanaf dat moment alle insulinepennen die daarna op de markt werden gebracht gratis verstrekt moesten worden. Dit in tegenstelling tot in vele andere landen, waar voor de pennen betaald diende te worden. Vermoedelijk door deze actie van de

toenmalige firma Nordisk, was er in Nederland vrij snel een hoge pendichtheid. Deze pennen en de daarop volgende generaties van alle insulinefirma's hebben een enorme verandering teweeggebracht in de behandeling van mensen met diabetes. Dankzij patronen die gevuld waren met insuline hoefden de mensen zelf geen spuitjes meer te vullen. In 1989 kwam Novo als eerste met wegwerppennen die al voorgevuld waren met insuline, de zogenaamde Novolet (figuur 4).

Met de resultaten van de DCCT en de hoge pendichtheid in Nederland werd het langzaam maar zeker standaard dat mensen met diabetes mellitus type 1 behandeld werden met een schema bestaand uit driemaal daags kortwerkende insuline en eenmaal daags langwerkende insuline. Dit schema, ook wel bekend onder de naam Flexibele Insuline Therapie, of MDI of basaal bolus-schema, maakte het mogelijk dat men aan de hand van hun gemeten glucosewaarden en de aanwezige omstandigheden de insulinedosering kon aanpassen.

In de loop van de jaren zijn de pennen steeds meer geperfectioneerd en van meerdere opties voorzien, met bijvoorbeeld een geheugen van de laatste dosering, pennen met hogere maximale doseringen en pennen met zelfs een 0,5 E per 'klik'. Het begrip klik komt van de Novopen 1, die namelijk per klik 2 E insuline afgaf. Later werd er een draaiknop op de pen aangebracht waarmee men van tevoren de hoeveelheid insuline kon instellen die men wilde gebruiken en waarmee men tegelijkertijd de insuline kon toedienen. Ook waren er pennen met een display waarop zichtbaar werd welke hoeveelheid men had ingesteld. Een overzicht van alle pennen en de daarbij behorende firma's staat in de tabel, waarbij



*Figuur 4. De Novolet, de eerste voorgevulde insulinepen.*

opgemerkt moet worden dat die zeker niet compleet is, daar er wereldwijd meerdere firma's actief waren met het vervaardigen van insulinepennen. De meeste pennen werden gemaakt door de firma die ook de insuline maakte, waardoor de pen dus bepaalde welke insuline er gebruikt diende te worden. Er was maar een beperkt aantal firma's dat pennen maakten waar insuline van verschillend firma's in kon.

<b>Fabrikant</b>	<b>Vulbare pen</b>	<b>Pen met vulling</b>
Novo Nordisk	Novopen 1 Novopen 2 Novopen 3 Novopen 4 Novopen 5 Novopen Echo Novopen junior	Novolet Flexpen
Nordisk	Insuject Insuject X	
Sanofi Aventis	Optipen 1 Optipen Pro 1 Optipen Pro 2 Opticlik Clikstar	Optiset Solostar
Eli Lilly	BD pen Humapen Ergo Humapen Luxura Humapen Memoire	Kwikpen
Owen Mumford	Autopen classic Autopen 24	



## De insulinepompthherapie (CSII)

*The Quest for Normoglycemia* was de titel van een historische review van Robert Tattersall dat handelt over de zeventig jaar strijd die diabetologen en hun patiënten hebben moeten voeren om hun bloedglucosewaarden zo dicht mogelijk en veilig in het normale gebied te krijgen. Overigens werd dit al nagestreefd in 1923 na de introductie van insuline. Deze stelling werd ook nog eens herhaald in de voor ons allen belangrijke DCCT-studie in 1993, waarin de onderzoekers lieten zien dat een goede diabetesregulatie op de langere termijn gepaard gaat met een vermindering van het aantal complicaties. Hoewel er in de loop van de jaren daarna meerdere ontwikkelingen zijn geweest op het gebied van de intensieve insulinetherapie, is er nog steeds een grote groep mensen met diabetes mellitus die niet goed is gereguleerd. Een van de belangrijke ontwikkelingen die het mogelijk maakt om de diabetesregulatie te verbeteren is CSII-therapie.

Het idee om continu insulinetoediening te geven aan mensen met diabetes ontstond al in 1960. Dr. Arnold Kadish uit Los Angeles ontwikkelde een apparaat (figuur 1) dat deze vorm van insulinetherapie mogelijk zou maken. Gezien de grootte van het apparaat en de onhandelbaarheid ervan is het duidelijk dat dit geen grote navolging kreeg. Echter, in 1970 ontstond een verdere evolutie van het idee dat insulinetherapie op een fysiologische manier verschaft diende te worden,



*Figuur 1. Apparaat voor insulinetoediening.*

namelijk met een basale insuline-infusie en een maaltijdgerelateerde toediening. In verschillende delen van de wereld werd in eerste instantie gestart met intraveneuze toediening, maar ook dit bleek niet voor grote groepen mensen geschikt te zijn.

De eerste pomp die draagbaar was werd eind jaren zeventig ontwikkeld, de *big blue brick* genaamd (figuur 2). Een gebrek aan nauwkeurigheid van het apparaat zorgde eerder voor een probleem met dan de bereikbaarheid van een optimale diabetesregulatie. Het duurde tot eind 1980 en begin 1990 voordat de pompen



*Figuur 2. The big blue brick versus een pomp van Medtronic.*

kleiner, handzamer en gebruikersvriendelijker werden. Bij de pompen van toen had men soms een schroevendraaier nodig om de basisstand aan te passen. De eerste insulinepompen waren nog steeds erg groot en weinig handzaam (met een gewicht tot 400 gram en een maat van 18,3 x 7,3 x 6,4 cm). Daarbij waren deze pompen nauwelijks programmeerbaar en technisch zeer instabiel, wat dan ook de reden was voor menige ont-

regeling, zoals hypo's en ketoacidotische ontregelingen. Met een dergelijke pomp heeft overigens de pionier voor Nederland op het gebied van CSII-therapie, Evert van Ballegooie, het onderzoek verricht in de jaren tachtig en daarmee toch fraaie resultaten geboekt (figuur 3).

Andere pompen, zoals de Hoechst Infusor, hadden een docking station nodig om de standen aan te passen. Pas met de komst van nieuwe technologie werden de pompen kleiner en beter programmeerbaar (figuur 4 en 5). Tegenwoordig zijn de pompen veel kleiner, multiprogrammeerbaar, gebruikmakend van betere batterijen en in sommige gevallen zelfs van voorgevulde cartridges,



*Figuur 3. De ontwikkeling van de Medtronic-insulinepomp.*



*Figuur 4. Hoechst Infusor.*

wat vroeger nog niet denkbaar en mogelijk was. Voe-  
gen wij er dan nog aan toe dat de naaldsystemen ook  
vele malen beter zijn, dan kan men zich voorstellen dat  
CSII ook in Nederland de laatste jaren een grote vlucht  
genomen heeft. Dit alles is niet alleen te danken aan de  
komst van betere pompen, maar ook – en zeker niet op  
de laatste plaats – door de komst van de diabetesver-  
pleegkundigen en de (h)erkenning van het belang van  
een goede en zorgvuldige educatie aan de patiënt.

De laatste jaren zijn er allerlei gadgets op de pomp  
gekomen, zoals de verschillende boluswizards, de bo-  
luscalculator en de komst van de glucosesensor, waar-  
van de waarden op het display van de pomp afgelezen  
kunnen worden. Hiermee is het ook mogelijk geworden  
om de pomp automatisch bij een bepaalde waarde te



*Figuur 5. Voorbeeld van de huidige Roche-pomp en de  
Medtronic-pomp met sensor.*

laten stoppen. In hoeverre al deze nieuwe gadgets uit-  
eindelijk bijdragen aan een verbetering van de regulatie  
is nog steeds de vraag, omdat de wetenschappelijke  
onderbouwing van al deze mogelijkheden uitermate  
summier is. Ook de betrouwbaarheid van de sensor laat  
nog wel te wensen over, zodat de artificiële pancreas  
nog zeker een aantal jaren op zich zal laten wachten.  
Nieuw is de *disposable patch*-pomp, een insulinepomp  
die zonder een katheter gebruikt kan worden en een  
naaldsysteem kent waarbij de pomp direct op die plaats  
geplaatst kan worden. De vraag is welke plaats deze  
pomp in het arsenaal van de insulinepompen gaat in-  
nemen; zeker is dat deze nieuwe technologie een grote  
vlucht zal gaan nemen, waarbij er in de loop van de  
jaren ook nieuwe spelers in het veld zullen verschijnen.

De eerste publicaties over CSII dateren uit 1978 van Harry Keen en John Pickup en uit 1979 van William Tamborlane en Philip Felig. Deze studies lieten zien dat wanneer men CSII en zelfcontrole samen toepaste in een zogenaamd programma van intensieve insulinetherapie, het mogelijk was om nagenoeg normale bloedglucosewaarden te bereiken.

CSII werd ruim gebruikt gedurende het DCCT-onderzoek. Bijna 59% heeft tijdens de studie wel op enig moment gebruikgemaakt van CSII-therapie en ongeveer 34% maakte er op een langetermijnbasis gebruik van. In dit onderzoek hadden de mensen met CSII-therapie gemiddeld een 0,2-0,4% lagere HbA<sub>1c</sub>-waarde dan de groep die behandeld werd met intensieve therapie. Deze daling van het HbA<sub>1c</sub> ging overigens gepaard met een lichte toename in het aantal hypo's, voornamelijk toe te schrijven aan het aantal hypo's bij bepaalde individuen en niet zozeer aan het aantal individuen dat een hypo doormaakte. Dit zou te maken kunnen hebben met het minder goed interpreteren van bepaalde situaties, ofwel hypoglykemie *unawareness*. In ieder geval was de frequentie van hypoglykemische coma's 18 episoden per 100 patiëntjaren, anders gezegd: 1 episode per 5,6 patiëntjaren van follow-up. Het aantal kathetergerelateerde problemen bedroeg in dit onderzoek 12 episoden per 100 patiënten jaren, ofwel 1 episode per 8,3 patiëntjaren. Gedurende de presentatie van de DCCT-studie stelden de onderzoekers dat mensen met CSII een grotere flexi-

biliteit in hun leven kenden en dat men in staat was om vooral de nachtelijke regulatie van hun diabetes veel beter te managen.

Er zijn in de loop van de tijd de nodige meta-analyses gepubliceerd, waarbij vooral Pickup de laatste jaren bijna jaarlijks een nieuwe heeft gepubliceerd. De oudste en meest aangehaalde was die van 2002. Echter, nadien zijn er meerdere meta-analyses verschenen waarbij duidelijk is geworden dat het gunstige resultaat enerzijds gemiddeld 0,3% verlaging van het HbA<sub>1c</sub> bedraagt en anderzijds ook zeer sterk bepaald wordt door de mate van regulatie aan het begin van de therapie. Door de komst van de insulineanalogen is er wel een duidelijke verbetering opgetreden, die zich met name uit in een vermindering van het aantal hypo's en een marginale verbetering van het HbA<sub>1c</sub>. De vraag is overigens of de insulinepomptherapie nog steeds superieur is boven de MDI met kortwerkende en langwerkende insulineanalogen, omdat goed opgezette studies die dit vergelijken niet zijn gedaan. Alle huidige studies gaan vooral over de sensorgestuurde insulinepomp versus de niet-sensorgestuurde insulinepomp.

De komende jaren zal duidelijk moeten worden wat de voordelen zullen zijn en vooral wat de sensor ons gaat bieden, inclusief de mogelijkheid van de kunstmatige alveesklier.

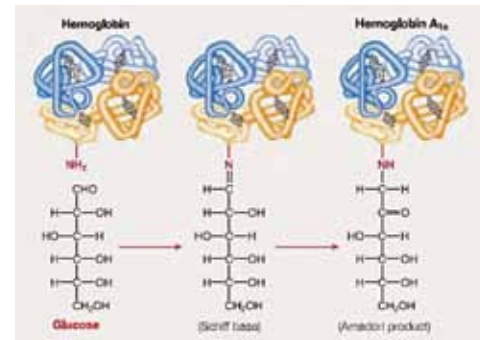
## 17

# Geglyceerd Hb (ofwel HbA1c)

De bepaling van HbA1c is niet meer weg te denken uit de zorg voor patiënten met diabetes mellitus (DM). Het is de belangrijkste indicator voor de langetermijnglucoseregulatie van de patiënt en die weet op zijn beurt vaak zijn eigen HbA1c-waarde uit zijn hoofd. Strikte glucoseregulatie op basis van streefwaarden voor HbA1c vermindert het ontstaan van complicaties.

Een van de eerste beschrijvingen van HbA1c dateert uit 1958. Chromatografische scheiding van hemoglobine over carboxymethylcellulose leverde verschillende varianten op die genummerd werden op basis van clustering en volgorde. De chemische structuur van deze Hb-variant is in 1968 beschreven. Dit bleek een eenduidig gekoppelde glucose aan de N-terminale aminogroep van de bètaketen van hemoglobine te zijn (zie figuur 1). In 1969 werd vervolgens de relatie met DM aangetoond en in 1976 werd een belangrijk onderzoek gepubliceerd waarin de relatie tussen de mate van glucoseregulatie en de HbA1c-waarde werd aangetoond. In de jaren daarna werd duidelijk dat de HbA1c-waarde een goede afspiegeling was van de gemiddelde plasmaglucosewaarde in de twee maanden daarvoor.

Het is al lang bekend dat de langetermijncomplicaties van DM (netvliesafwijkingen, nierfunctiestoornissen, diabetische neuropathie, diabetische ulcera) gerelateerd zijn aan de mate van glucoseregulatie. Vanaf het



*Figuur 1. Weergave van de non-enzymatische glycering van hemoglobine.*

moment dat de relatie tussen HbA1c en glucoseregulatie bekend werd, is onderzoek gedaan naar de waarde van HbA1c in de voorspelling van die complicaties. Het duurde echter nog tot 1983 voordat een grote prospectieve, gerandomiseerde studie werd gestart naar het effect van strikte glucosecontrole op geleide van HbA1c op het ontstaan van diabetische complicaties in type-1-DM (DCCT-trial). De eerste grote rapportage hiervan verscheen in 1993 (zie figuur 2). Dit artikel geldt nog steeds als een landmarkartikel in de behandeling van type-1-DM. Een vergelijkbare studie voor type-2-DM (UKPDS) is gepubliceerd in 1998.

Uit beide trials en de follow-up van de geïncludeerde patiënten is zeer veel bekend geworden over de rol van HbA1c in het monitoren van DM. HbA1c wordt nu als educatief middel voor de begeleiding van DM-patiënten

gebruikt. Ook is duidelijk geworden dat er behoefte is aan een standaardisatie van deze bepaling.

Om de verschillen tussen de meetmethoden te minimaliseren zijn in vorige decennia diverse nationale en regionale standaardisaties opgezet. De bekendste is de DCCT-standaardisatie, opgezet door het National Glycohemoglobin Standardisation Program (NGSP). Hiermee kunnen HbA1c-resultaten in de individuele patiëntenzorg direct worden gerelateerd aan de klinische uitkomsten van de DCCT-studie. In de jaren negentig en het afgelopen decennium is hiermee volledige standaardisatie van de HbA1c-uitslagen in de Verenigde Staten en ook daarbuiten gerealiseerd. Ook in Nederland was deze standaardisatie doorgevoerd.

Omdat de in de DCCT-studie gebruikte methode analytisch niet voldeed als referentiemethode, is door de IFCC (Internation Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) gezocht naar een definitieve referentiemethode. Deze is gevonden in een massaspectrometrische kwantificering van het N-terminaal geglyceerde peptide na proteolytische splitsing van de

bètaglobineketen. Er bestaat een nauwe correlatie tussen beide standaardisaties, die is weergegeven in de zogenaamde *master-equation*. Omdat de resultaten van deze zeer specifieke methode duidelijk lager zijn dan de NGSP-gestandaardiseerde methoden heeft men besloten een geheel andere eenheid van rapportage voor IFCC-gestandaardiseerde methoden in te voeren (mmol geglyceerd Hb/mol totaal Hb).

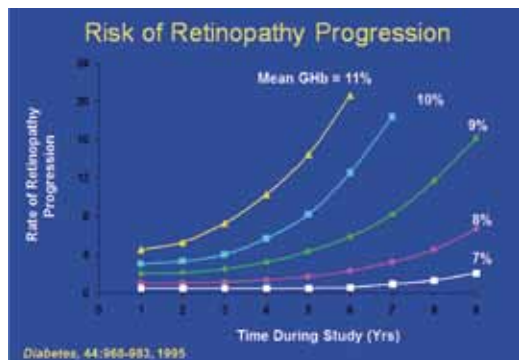
$$\text{HbA1c (NGSP, \%)} = 0,0915 \times \text{HbA1c (IFCC, mmol/mol Hb)} + 0,215$$

Dit maakt wereldwijde vergelijkbaarheid van HbA1c-uitslagen mogelijk. In Nederland is deze IFCC-standaardisatie doorgevoerd in 2010.

Recentelijk is door de WHO een beslissgrens van 48 mmol/mol Hb (6,5%) in het stellen van de diagnose DM vastgesteld. Daarmee heeft het een vergelijkbare diagnostische waarde als de nuchtere glucose en de glucose na belasting in een OGTT. Het gebruik van HbA1c voor het stellen van de diagnose DM heeft een aantal voordelen boven glucose:

- HbA1c is een betere maat voor het risico op langetermijncomplicaties;
- significant lagere biologische variatie (binnen individu) en preanalytische variatie dan glucose;
- geen noodzaak voor nuchtere afname of vaste tijd na glucosebelasting;
- wordt al gebruikt voor het vaststellen van het beleid en voor aanpassingen in de therapie.

Het is nog niet bekend wanneer deze aanbeveling wordt overgenomen in de NHG-standaard.



Figuur 2. Relatie tussen risico op retinopathie en HbA1c in de DCCT-studie (GHb = HbA1c).

## 18

## Eilandjes van Langerhans

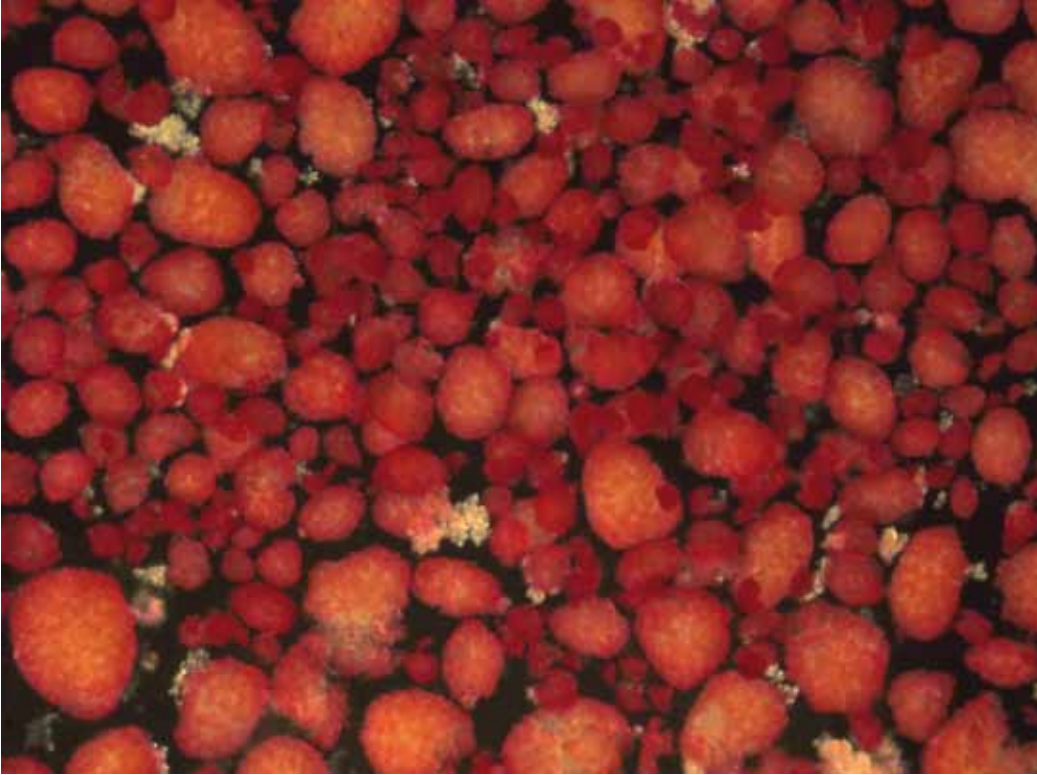


*Werken in de GMP-faciliteit van het LUMC waar celproducten voor patiënten worden gemaakt.*

De zomer van 1921 was een doorbraak in de behandeling van diabetes mellitus: de ontdekking van insuline transformeerde diabetes mellitus van een dodelijke ziekte naar een ziekte die symptomatisch was te behandelen. Genezing was het niet. Insulinetherapie kan diabetesgerelateerde complicaties niet voorkomen en heeft een grote impact op de kwaliteit van leven. Toediening van insuline via injecties of een subcutane pomp kan niet de ingenieuze koppeling tussen de glucosesensor en insulinesecretiefunctie in bètacellen uit de eilandjes van Langerhans nabootsen. Daarom is transplantatie van insulineproducerende cellen de enige mogelijkheid om diabetes te genezen zonder een verhoogd risico op hypoglykemie. Pancreastransplantatie is dan een logische optie. De eerste (xeno)transplantatie vond reeds in 1892 plaats, enkele jaren nadat Mering en Minkowski vaststelden dat het verwijderen van de pancreas leidt tot diabetes. Maar het transplanteren van stukjes schapenpancreas kon het leven van de zeer zieke ontvangers niet redden. De ontwikkeling van immunosuppressiva om afstoting te remmen, zorgde voor de opkomst van de transplantatiegeneeskunde. Dus ook van de pancreastransplantatie. In 1966 werd de eerste pancreastransplantatie in Minnesota (Verenigde Staten) uitgevoerd. In 1984 volgde Leiden met de eerste pancreastransplantatie in Nederland. Het is een ingrijpende operatie waarbij de pancreas bij voorkeur op de rechter bekkenvaten wordt aangesloten en waarbij

drainage van de pancreassappen via de darm of blaas moet plaatsvinden. De complicaties zijn met name gerelateerd aan het exocriene gedeelte van de alvleesklier, waarbij vaatproblematiek (bloedingen en stolling) en abcesvorming regelmatig worden gezien.

Aangezien voor de behandeling van diabetes alleen de endocriene component van belang is en de exocriene component met name chirurgisch-technische en klinische problemen oplevert, begon de zoektocht naar alternatieve transplantatiemethoden. Paul Lacy van Washington University stond in de jaren zestig aan de basis van een nieuwe techniek om door middel van collagenase eilandjes uit de pancreas van ratten te zuiveren. Het was een kwestie van tijd voordat ook eilandjes uit een menselijke pancreas konden worden gezuiverd. In 1989 vond de eerste succesvolle allogene eilandjestransplantatie plaats. Een groot vraagteken was de beste locatie voor de eilandjes. Na veel preklinisch onderzoek bleek dat het portale systeem van de lever de beste resultaten voortbracht; eilandjes geadopteerd door de lever. Aanvankelijk waren de resultaten zeer mager. In 2000 kwam hier een kentering in door de publicatie van de groep van James Shapiro uit Edmonton in *The New England Journal of Medicine*. Deze groep liet zien dat zeven patiënten een jaar na de eilandjestransplantatie nog insulineonafhankelijk waren. De publicatie zou verder het leven doorgaan als het 'Edmonton protocol'. Na



*Geïsoleerde humane eilandjes van Langerhans gekleurd met dithizone.*

het opzetten van een klinisch eilandjesisolatiecentrum vond in Leiden de eerste allogene eilandjestransplantatie in 2007 plaats. Wat betreft de uitkomsten van eilandjestransplantatie bleek dat insulineafhankelijkheid vaak slechts een tijdelijk fenomeen van enkele jaren is. De eilandjes gaan langzaam in functie achteruit. De gunstige klinische effecten op hypoglykemieproblematiek en instabiele glucoseregulatie blijven echter veel langer bestaan. Derhalve zijn dit de belangrijkste indicaties voor het huidige eilandjestransplantatieprogramma. Langzaam verbeteren de resultaten van eilandjestransplantatie door verbeterde isolatietechnieken met eiland-

jies van hogere kwaliteit, betere immunosuppressieve regimes en ondersteunende behandelingen. Maar pancreas- en eilandjestransplantaties zullen altijd door het gebrek aan orgaandonoren een behandeling voor een kleine groep patiënten blijven. De toekomst ligt in het genereren van insulineproducerende cellen uit alternatieve celbronnen (voorloper/stamcellen) en het ontwikkelen van technieken om eilandjes af te scherm van het immuunsysteem zodat systemisch toegediende immunosuppressiva niet meer nodig zijn. Dan kan pas echt de grote groep van patiënten met diabetes mellitus geholpen worden.



## 19

## Diabetes mellitus type 2: een chirurgisch te genezen ziekte?

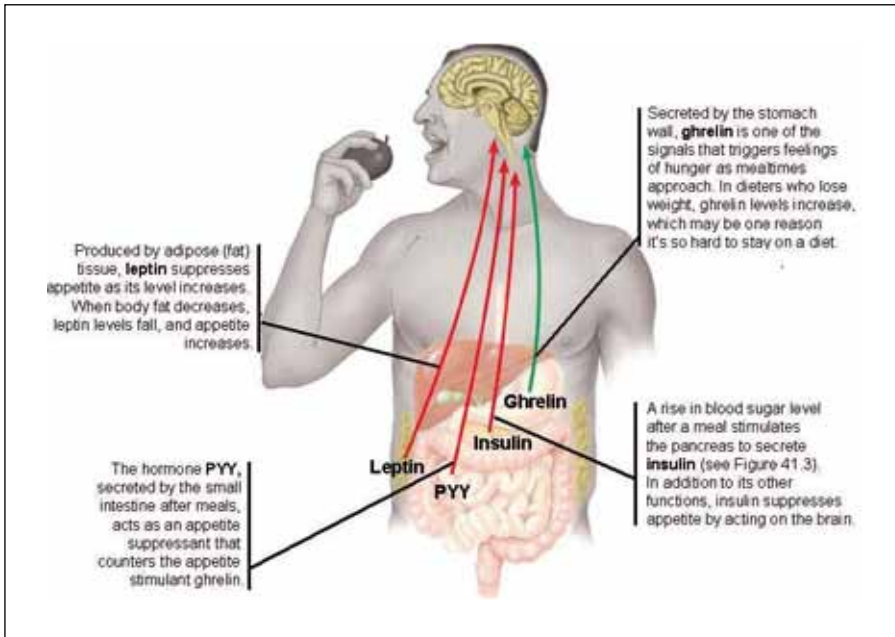
De wereldwijde epidemie van type-2-diabetes (T2DM) tart alle voorspellingen. Geschat wordt dat er in 2030 wereldwijd 550 miljoen mensen met T2DM zullen zijn. Dit zullen niet alleen ouderen zijn – vroeger werd deze ziekte immers ook ouderdomssuiker genoemd – maar door het toenemende overgewicht bij kinderen komt deze ziekte bij hen nu ook voor. Preventie is hier het toverwoord en vijf grote cohortstudies hebben laten zien dat intensieve leefstijlveranderingen met of zonder medicatie de overgang van een gestoorde glucosetolerantie naar T2DM met 40-50% kan terugdringen. Bij aanwezige T2DM is intensieve medicamenteuze therapie aangewezen. Grote studies zoals de ACCORD, ADVANCE, VA-DT met drie of meer antidiabetica en leefstijladviezen laten helaas niet de verwachte verbeteringen in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zien.

Hoewel Pories et al. al in 1995 meldden dat zij met hun maagbypass een 62%-overgewichtsverlies en een 84%-genezing van diabetes zagen, werd de metabole chirurgie pas een optie na de komst van de stapler, verbeterde anesthesie en vooral de laparoscopie. Metabole chirurgie omvat de maagbypass (RYGB), de biliopancreatiese diversie (BPD) met of zonder duodenale switch (BPD-DS) en misschien ook de maagsleeve (GS).

Eigenlijk is niet goed bekend waarom de normoglykemie al binnen enkele dagen na de operatie en lang vóór het optreden van enig gewichtsverlies gezien wordt en veel patiënten zonder medicatie ontslagen kunnen worden. Centraal in de verklaring staan het uit de circulatie halen van duodenum en proximaal jejunum, het afleveren van nutriënten distaal in de darm, het uitschakelen van de plaats van ghrelineproductie en een verhoogde enterohepatische kringloop van galzuren en mogelijke veranderde darmmicrobiota.

Aanvankelijk werd het antidiabetische effect enkel toegeschreven aan het gewichtsverlies, maar de snelle normalisatie van bloedglucosewaarden deed ook een effect van acute *starvation* vermoeden, iets waar chirurgen niet zo in geloofden, maar dat vanuit de behandeling van diabetes met zeer laagcalorische diëten wel bekend is. Hoewel malabsorptie alleen bij de BPD(-DS) en niet zozeer bij de RYGB wordt gezien schreef men een klein deel van het effect toe aan de malabsorptie van glucose met daardoor minder stress op de glucosehomeostase en aan de malabsorptie van vet met daardoor minder circulerende vrije vetzuren.

Verklaringen voor de resultaten op de korte en lange termijn moeten worden gezocht in de veranderde ana-



tomie en belangrijke gastro-intestinale hormonen.

In de maagfundus wordt ghreline gevormd, het enige bekende orexigene hormoon dat tot hoge waarden stijgt voor de maaltijd en zo de maaltijd initieert, waarna het weer snel daalt. Ghreline onderdrukt de insulinesecretie, stimuleert insulineantagonerende hormonen en gaat de werking van insuline tegen. Cummings et al. toonden aan dat door resectie van de fundus na een maagbypass de ghrelinesecretie laag blijft en het circadianritme verliest. Dit geldt ook voor de BPD-DS en de GS.

Wat betreft de dunne darm zijn er twee theorieën die elkaar niet uitsluiten en mogelijk zelfs aanvullen. In dit

kader is belangrijk dat de passage van nutriënten de secretie van incretine door de L-cellen van het ileum zoals 'glucagon-like' peptide-1 (GLP-1), *glucose-dependent insulinotropic peptide* (*gastric inhibitory peptide*, GIP) en *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) bewerkstelligt. Ook vanuit het duodenum wordt langs neuronale weg deze secretie gestimuleerd. Incretine verhoogt de insulineafgifte en verlaagt de glucagonafgifte op glucoseafhankelijke wijze.

– *De foregut-hypothese*

Hierbij is het bypassen van duodenum en proximaal jejunum cruciaal voor de verbetering van de glucosetolerantie zoals aangetoond door Rubino in niet-

obese T2DM-ratten. Rubino et al. veronderstelden dat bij normale passage van nutriënten door het proximale dunne darmdeel behalve incretine ook anti-incretinefactoren ter voorkoming van hypoglykemie worden afgescheiden en dat een disbalans tussen beide resulteert in insulineresistentie en T2DM. Deze anti-incretinefactor is tot nu toe niet bekend, al lijkt een verband te bestaan met GIP, een door de kappacellen van het duodenum en jejunum afgescheiden hormoon na contact met vet en glucose.

– *De hindgut-hypothese*

Door het bypassen van de proximale darm en het pas later in contact komen met de verteringssappen komen onverteerde nutriënten in contact met de L-cellen van het ileum en colon die GLP-1, peptide YY (PYY), enteroglucagon en oxyntomoduline secretieren. GLP-1 en PYY verhogen de verzadiging, verminderen de eetlust, vertragen de maagontlediging, maar resulteren ook in een snel en sterk verbeterd glucosemetabolisme.

Galzuren zijn betrokken bij de absorptie van vetten uit de voeding, zijn een ligand voor de *farnesoied* X-receptor en moduleren zo de galzuursynthese, het vetmetabolisme en de triglyceridensynthese in de lever. Ze verhogen het 24 uursenergieverbruik en voorkómen

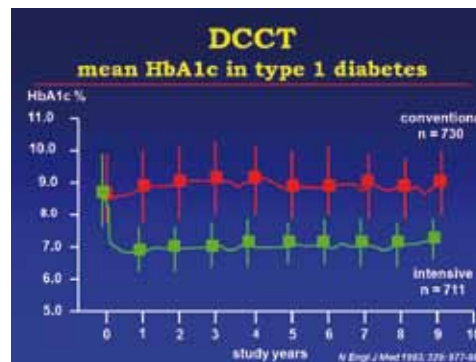
insulineresistentie en hyperglykemie via de *G-coupled* receptor TGR-5. Na een RYGB en ileuminterpositie zijn serumgalzuurspiegels 2-2,5 maal hoger door vroege en efficiënte absorptie en snellere en kortere enterohepatische kringloop.

Het voordeel van een operatie is een glykemische controle zonder de noodzaak van therapietrouw van de patiënt met dieet, beweging en medicatie, en gezien de medicatiekosten misschien ook nog kosteneffectief. Het debat gaat nu over de vraag of T2DM een operatief te genezen ziekte is en zo ja, wanneer patiënten idealiter geopereerd moeten worden. Immers, de beste resultaten worden geboekt bij niet te lang bestaande diabetes, met nog enige reserve van de bètacellen, en bij niet te hoge preoperatieve glucose- en HbA1c-waarden. Remissiepercentages van 50-88% worden gerapporteerd bij de RYGB bij een BMI < 35 kg/m<sup>2</sup>. Opponenten wijzen erop dat studies die aanvankelijk een complete remissie van T2DM van 64 tot 89% rapporteerden in de eropvolgende periode van 2-5 jaar een terugkeer lieten zien in 7 tot 43%. Dit bewijst volgens hen dat de bariatrische chirurgie weliswaar de achteruitgang van de bètacellen vertraagt maar niet voorkomt. Vooralsnog is niet duidelijk hoe geschikte patiënten moeten worden gekozen en wat de juiste timing is.

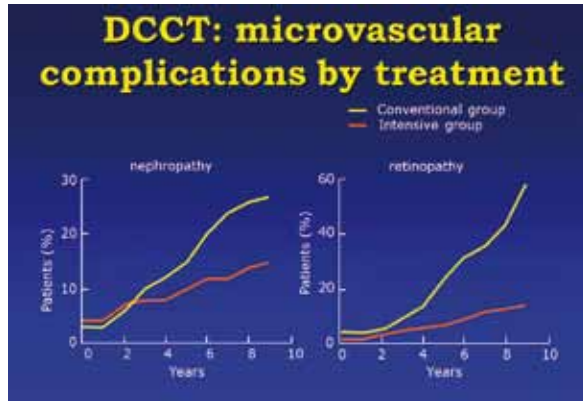
# Landmarkstudies in de endocrinologie: II - Diabetes mellitus type 1

Met de ontdekking en toepassing van insuline in 1922 door Banting en Best trad een dramatische verbetering op in de prognose van patiënten met type-1-diabetes. Voor de komst van insuline overleden de meeste mensen met type-1-diabetes binnen twee jaar aan katabolie en ketoacidose. Echter, ondanks de beschikbaarheid van insuline was de gemiddelde levensverwachting slechts ruim vijftig jaar en hoorde blindheid, nierinsufficiëntie en amputaties bij het lot van de diabeet. In de jaren tachtig van de vorige eeuw lieten studies, zoals de Wisconsin retinopathy study, zien dat de kans op microvasculaire complicaties toenam naarmate de glykemische instelling slechter was. Het bepalen van het geglycosyleerde hemoglobine (HbA1c) maakte het mogelijk om de diabetesregulatie beter te kwantificeren. Dankzij de mogelijkheid van zelfcontrole konden patiënten met diabetes een scherpere glykemische regulatie bereiken. Of een dergelijke betere regulatie de kans op, danwel de progressie van complicaties zou verminderen werd pas duidelijk in 1993 met de publicatie van de resultaten van de DCCT: de Diabetes Control and Complications trial. In 29 centra in Amerika werden in totaal 1441 patiënten gerekruteerd. Deze waren tussen de 13 en 39 jaar oud, hadden een diabetesduur van 1 tot 5 jaar en waren verdeeld in een primaire (726) en een secundaire preventiegroep (background retinopathie, 715). Patiën-

ten lootten voor conventionele of intensieve behandeling. De conventionele behandeling bestond uit 1 tot 2 insulineinjecties per dag, waarbij de dosis insuline werd bepaald op geleide van glucose in porties urine, later eventueel ook in het bloed via zelfcontrole. Streefwaarden werden niet aangegeven. Intensieve behandeling betekende 3 of meer injecties of een insulinepomp en minimaal 4 dagelijkse bloedglucosemetingen waarbij streefwaarden werden genoemd. De intensieve groep bezocht maandelijks hun diabetescentrum en had tussendoor frequent telefonisch contact. Drie jaar na de start van de studie vroeg men zich serieus af of men niet zou moeten stoppen. In de intensief behandelde groep werd een drievoudige toename van ernstige



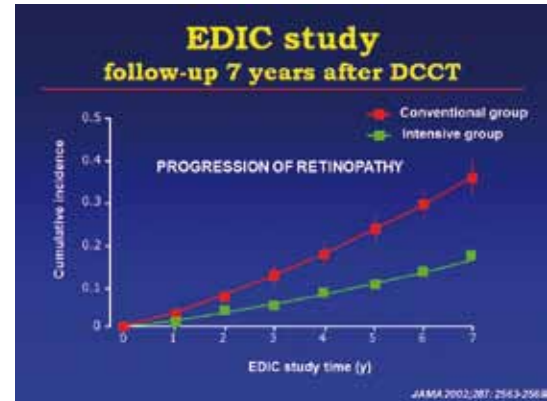
Figuur 1. Verschil in HbA1c gedurende de DCCT tussen intensieve en conventionele diabetesbehandeling, NEJM 1993.



Figuur 2. Verschil in prevalentie van microvasculaire complicaties gedurende de DCCT tussen de intensief en conventioneel behandelde groep, NEJM 1993.

hypoglykemie gezien ten opzichte van de conventionele groep met 54 versus 17 gebeurtenissen per 100 patiëntjaren en ook driemaal vaker hypoglykemisch coma (33 versus 12 per 100 patiëntjaren). Door nieuw te rekruteren patiënten die in het jaar voorafgaand aan de studie een ernstige hypoglykemie hadden doorgemaakt uit te sluiten, hoopte men deze hoge aantallen verder te voorkomen. Aan het eind van de studie bleek het verschil in ernstige hypoglykemie toch nog steeds een factor 3 te zijn, maar vonden de onderzoekers dat de positieve resultaten van de studie opwogen tegen de bijwerking van scherpe diabetesregulatie.

Na gemiddeld 6,5 jaar behandeling werden de studieresultaten in 1993 in *The New England Journal of Medicine* gepubliceerd. Het gemiddelde verschil van 2% in HbA1c gedurende de studie (7 versus 9%) betaalde zich uit in een significante reductie (50-70%) van incidentie en van progressie van alle microvasculaire complicaties (retino-, nefro- en neuropathie), zowel in de primaire



Figuur 3. EDIC: toename in progressie van retinopathie in de conventioneel behandelde groep t.o.v. de intensief behandelde groep in de follow-up van de DCCT, JAMA 2002.

als secundaire preventiegroep. Nadat de studie was gestopt volgde een follow-up van de patiënten in de Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication study, het zogenoemde EDIC-cohort. Het gemiddelde HbA1c van de intensieve en de conventionele groep kwam binnen 1 jaar dicht bij elkaar en bleef gedurende 8 jaar hetzelfde, namelijk 8%. Ondanks het ontbreken van verschil in glykemische regulatie in de EDIC-periode bleek de intensief behandelde groep 8 jaar na het einde van de DCCT nog steeds minder progressie van microvasculaire complicaties te hebben. Ook zag men 17 jaar na start van de DCCT in de EDIC een verschil in incidentie van macrovasculaire complicaties ontstaan ten gunste van de destijds intensief behandelde groep. Dit noemt men *glucose-memory of -legacy*.

De DCCT en EDIC hebben een einde gemaakt aan de discussie tussen 'gelovigen en niet-gelovigen': scherpe regulatie van diabetes bij de aanvang van de ziekte leidt tot minder complicaties in de vele jaren die daarop volgen.

# Landmarkstudies in de endocrinologie: III - Diabetes Mellitus type 2

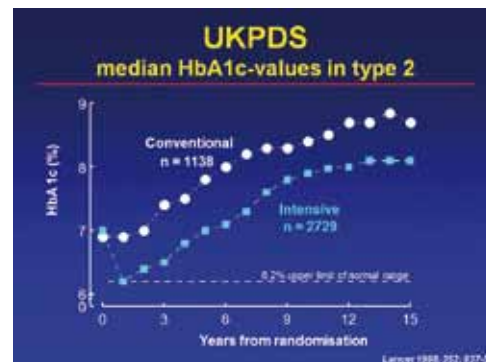
Het eerste grote patiëntgebonden onderzoek op het gebied van glucoseregulatie in diabetes mellitus type 2 was de University Group Diabetes Program (UGDP)-studie. In 1961 werd de eerste patiënt geïncludeerd. 823 patiënten met nieuw ontdekte diabetes type 2 kregen na randomisatie de volgende vijf behandelarmen toegewezen: placebo, tolbutamide, fenformine, een vaste dosis insuline en een variabele dosis insuline. De laatste werd aangepast op geleide van een kleine orale glucosetolerantietest (OGTT) die regelmatig werd herhaald. De eindpunten van de studie waren vasculaire gebeurtenissen en sterfte. In 1969 werd de studie voor de tolbutamidearm voortijdig gestopt in verband met een significante oversterfte in deze behandelarm. Fenformine werd eveneens voortijdig gestopt. Insulinetherapie bleek ook na twaalf jaar follow-up geen afname in mortaliteit of vasculaire complicaties te geven. De onderzoekers van de UGDP-studie concludeerden dat behandeling van diabetes mellitus type 2 met medicatie geen verbetering gaf ten opzichte van alleen dieetbehandeling in het voorkomen van vasculaire complicaties en sterfte. De studie heeft veel discussie losgemaakt in de jaren na de publicatie van de resultaten. Er was veel terechte kritiek op de interpretatie van de bevindingen en met name op de resultaten van de interventies. Behandeling met tolbutamide en insuline leidde namelijk

niet tot betere glykemie. De dosis werd namelijk aangepast op vooral de nuchtere glucosewaarde. Omdat er nog geen HbA1c-bepaling beschikbaar was, kon niet worden bepaald of er werkelijk verschillen in de glykemische regulatie waren bereikt. Om een eind te maken aan de discussie besloten Engelse onderzoekers onder leiding van prof. Robert Turner van de Oxford University, in 1976 een nieuwe studie op de zetten: de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

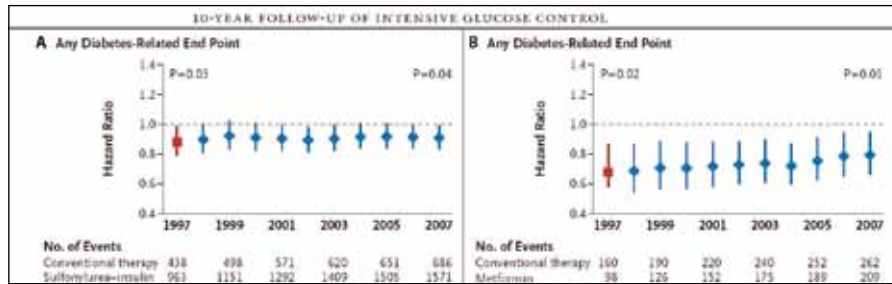
5102 nieuw gediagnosticeerde patiënten met diabetes type 2 werden na een dieetadvies gerandomiseerd tussen reguliere behandeling (geen medicatie tenzij hyperglykemische klachten of een nuchtere glucose van boven



Robert Turner,  
Oxford UK.



Figuur 1. Verschil in HbA1c tussen conventioneel en intensief behandelde groep gedurende de UKPDS, Lancet 1998.



*Figuur 2. Glucose-legacy-effect: blijvend effect van goede metabole controle in de eerste jaren van diabetes 2 op diabetes-gerelateerde eindpunten na 10 jaar follow-up, NEJM 2008.*

de 15 mmol/l) of intensieve behandeling, strevend naar een nuchtere glucose < 6 mmol/l. De interventiemedicatie was of insuline (ultralent, eventueel kortwerkend) of een SU-preparaat (chloorpropamide of glibenclamide) of bij een BMI > 27 metformine. Streefwaarden waren nuchtere glucose, maar ook het HbA1c werd bepaald. Aangezien men toen nog niet goed wist dat diabetes mellitus type 2 een progressief verlies van bètacelfunctie kent, leidde de opzet van de studie aanvankelijk wel tot het halen van het doel in de intensief behandelde groep, maar zag men binnen één jaar dat de nuchtere glucosewaarde en het HbA1c progressief opliepen. In de loop van de studie werd dan ook besloten om bij oplopende glykemie de monotherapie uit te breiden naar combinaties van SU en metformine in een aanzienlijk deel van de patiënten. Ondanks dit steeg het HbA1c in de loop van de tijd, echter gelukkig ook in de reguliere groep, zodat gedurende tien jaar een verschil van 0,9% HbA1c gehandhaafd bleef. Twintig jaar na de start in 1977 kon de studie worden afgesloten en in 1998 werden de resultaten gepubliceerd. Dit kleine verschil in HbA1c gaf een significante afname van 25% van microvasculaire complicaties (retinopathie 21%, microalbuminurie 33%)

en een net niet significante afname van incidentie van myocardinfarct (16%,  $p = 0,052$ ). De 342 met metformine behandelde patiënten hadden wel een significant lagere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Dit resultaat vormt nog steeds de belangrijkste basis voor metformine als eerste keuze bij diabetes mellitus type 2. Ook de UKPDS kent een follow-upstudie van tien jaar waarin ruim 3200 patiënten zonder interventie werden gevolgd. Binnen één jaar na het einde van de UKPDS werd het gemiddelde HbA1c in beide oorspronkelijke groepen gelijk en dit bleef zo in de tien jaar observatie. Het verschil in risico van microvasculaire complicaties bleef ook na tien jaar nog bestaan. Daarnaast werd de incidentie van macrovasculaire complicaties zowel in de insuline-/SU-groep als in de metforminegroep significant minder ten opzichte van de destijds regulier behandelde patiënten. Dit fenomeen wordt wel het *glucose-legacy-effect* genoemd.

Dankzij de UKPDS en de follow-upstudie is onomstotelijk aangetoond dat scherpe glucoseregulatie bij aanvang van diabetes mellitus type 2 een gunstig effect heeft op het optreden van complicaties tot twintig jaar na start van de behandeling.

# Organisaties op het gebied van diabeteszorg en diabetesonderzoek in Nederland: DVN/NVDO/NDF/DFN

Als we terugkijken naar organisaties die zijn ontstaan op het gebied van diabeteszorg en diabetesonderzoek, kan een aantal personen niet onvermeld blijven: dr. Frits Gerritzen, prof. dr. Janke Terpstra, Wim Wientjens en dr. Evert van Ballegooie.

Uit het promotieonderwerp: De kritische waarde voor vet bij de dieetbehandeling volgens Petró van Frits Gerritzen blijkt reeds zijn belangstelling voor de behandeling van diabetes mellitus. De eerste stelling: 'Het is noodzakelijk om diabetes mellituslijders zo veel mogelijk begrip omtrent hun ziekte en de toegepaste behandeling bij te brengen' zou later een belangrijk uitgangspunt worden bij zijn werk. Na eerst als huisarts te hebben gewerkt ging hij van 1948 tot 1949 naar Toronto om onderzoek te doen bij prof. dr. C.H. Best, de medeontdekker van insuline. Terug uit Canada was hij nog een jaar werkzaam in het Academisch Ziekenhuis in Leiden, voornamelijk als hoofd van de door hem opgerichte Diabetes Polikliniek, alvorens hij zich als internist in Den Haag vestigde. In 1945 behoorde hij tot de oprichters van de Nederlandse Vereniging tot behartiging van de belangen van Suikerzieken (NVS), nu Diabetes Vereniging Nederland (DVN) genaamd. Hij voelde zich sterk



*Dr. F. Gerritzen.*



*Embleem van de NVS.*

betrokken bij de maatschappelijke problemen van de mens met diabetes mellitus. Als medisch adviseur van de NVS zette hij zich in voor de maatschappelijke acceptatie van diabetes mellitus. Zaken als keuring, rijbewijs, levensverzekeringspremie en de plaats van de mens met diabetes mellitus in het arbeidsproces hadden zijn diepgaande aandacht. Onder zijn leiding werden zomerkampen voor kinderen met diabetes mellitus georganiseerd, voor het eerst in 1951. In die tijd ook ontketende hij

*Nel Geelhoed  
Harry Roos*



veel discussie met zijn opvatting dat een causaal verband tussen insulinedeficiëntie en de late complicaties van diabetes mellitus niet was bewezen en dat evenmin vaststond dat een scherpe instelling van de diabetes mellitus deze complicaties kon voorkomen. Deze overtuiging werd door hem ook vertaald in praktische adviezen voor de behandeling. Het uitreiken van een medaille aan mensen met diabetes mellitus die 25 jaar zonder complicaties zijn gebleven, zoals in de Joslin Clinic in Boston wordt gedaan, was hem een doorn in het oog. Wereldwijd gezien was de DVN een van de grootste organisaties op het gebied van diabetes mellitus. Daardoor speelde Nederland een belangrijke rol bij de oprichting van de Internationale Diabetes Federatie in 1949. Onder de leiding van Frits Gerritzen werd in 1952 in Leiden het eerste congres van de International Diabetes Federation gehouden. Ook daarna heeft Nederland steeds een vertegenwoordiger in de IDF gehad, waarvan Wim Wientjens de belangrijkste is geweest.

In 1985 werd de Stichting Dr. F. Gerritzen-prijs opgericht, welke ten doel heeft 'erkenning te verlenen aan nationale, wetenschappelijke activiteiten op het gebied van diabetes mellitus' aan een in Nederland werkzame, afgestudeerde jonge academicus. Nog jaarlijks wordt deze prijs uitgereikt op de najaarsvergadering van de Nederlandse Vereniging Voor Diabetes Onderzoek (NVDO).

In 1974 werd door een aantal actieve coryfeeën op het gebied van diabeteszorg en diabetesonderzoek

de Nederlandse Vereniging voor Diabetesonderzoek (NVDO) opgericht. Het eerste bestuur bestond uit dr. P. Bouman, voorzitter, prof. dr. J. Terpstra als secretaris, prof. dr. W. Reitsma, dr. F. Gerritzen en prof. dr. A. van 't Laar als overige leden. De vereniging heeft als



*Reunië van de oprichters van de NVDO tijdens het 35-jarige bestaan van de vereniging.*

doel het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek op het terrein van diabetes mellitus en het bevorderen van de toepassing van de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek in de klinische praktijk.

Prof. dr. Janke Terpstra werd de eerste hoogleraar in de diabetologie in Nederland en richtte een specifieke diabetespolikliniek op. Zij was een echte pionier en schreef toen al viermaal daags insuline voor, waar door toenmalige collega's vreemd tegenaan gekeken werd. Het kan verkeren! Ook erkende zij het grote nut van de hulp van de diabetesverpleegkundige bij de educatie en begeleiding van mensen met diabetes. Zij stimuleerde specialisatie van verpleegkundigen op het gebied van diabetes en het is niet verwonderlijk dat Marianne van de Wetering, haar eerste diabetesverpleegkundige, de oprichtster werd van de Eerste Associatie van Diabetes Verpleegkundigen.

Sinds 2009 wordt tijdens de najaarsvergadering van de NVDO de prof. dr. J. Terpstra Young Investigator Award uitgereikt. De hoofddoelstelling van deze prijs is het stimuleren van jonge onderzoekers die fundamenteel en/of klinisch wetenschappelijk onderzoek verrichten op het gebied van diabetes mellitus. Het onderzoek moet zijn opgezet en uitgevoerd in een Nederlands instituut.

Onder de 'paraplu' van de NVDO is er een club voor jonge onderzoekers actief die eenmaal per jaar bijeenkomt onder de vlag van de ADDDG, de Anglo-Danish-

Dutch Diabetes Group. Het is bedoeld als een platform waar jonge onderzoekers elkaar kunnen ontmoeten en hun onderzoek kunnen presenteren.

Omdat er in Nederland te weinig geld was voor wetenschappelijk onderzoek op het gebied van diabetes, begon de DVN in 1978 met het collecteren hiervoor. Hiertoe werd een speciale stichting in het leven geroepen, het Diabetes Fonds Nederland, met als doel het verschaffen van het noodzakelijke geld voor meer en beter onderzoek op het gebied van diabetes. Op dit moment wordt ongeveer 80% van het diabetesonderzoek in Nederland door het fonds gesubsidieerd.

Als logo voor de Stichting Diabetes Fonds Nederland werd de kolibrie gekozen, een vogel die dagelijks drie-maal zijn lichaamsgewicht aan nectar gebruikt en door zijn lichaamsbeweging in balans kan blijven met zijn voeding, als een symbool van hoop voor mensen met diabetes op oplossingen voor hun ziekte en de complicaties ervan. Enkele jaren later werd de kolibrie aan de IDF cadeau gedaan en sindsdien gebruikt ook deze organisatie de kolibrie als logo. De besteding van de inkomsten uit de collecte en giften wordt beoordeeld door een Wetenschappelijke Advies Raad.

Reeds in de oprichtingsvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Diabetesonderzoek werd besloten een bestuurlijke samenwerking aan te gaan met de DVN door het oprichten van een Nederlandse Diabetes Federatie. Lange tijd bestond er nogal wat wantrouwen bij de DVN-achterban om hiermee akkoord te gaan. Het heeft dan



*Dr. E. van Ballegooie, eerste winnaar van de Dr. F. Gerritzen-prijs.*



*Embleem Dr. F. Gerritzen-prijs.*

ook bijna twintig jaar (!) geduurd voordat de Federatie werkelijkheid werd. Het is te danken aan de grote inzet van Wim Wientjens, destijds voorzitter van de DVN, Evert van Ballegooie namens de NVDO/NIV en Marianne van de Wetering en Bep Bakker namens de EADE (Vereni-

ging van diabetesverpleegkundigen, nu EADV geheten) dat deze unieke combinatie toch tot stand kwam in juni 1995. Sindsdien is de NDF de belangrijkste gesprekspartner van de overheid betreffende diabetes. Overige leden van de NDF werden het Diabetes Fonds Nederland, de Diabetes Huisartsen Adviesgroep (DiHAG), de Diabetes & Nutrition Organisation, onderdeel van de Nederlandse Vereniging voor Diëtetiek, de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en het KNMP.

Sinds haar oprichting in 1995 heeft de Federatie talloze initiatieven ontplooid. Een van de voornaamste producten is de NDF Zorgstandaard als leidraad voor de inhoud en organisatie van de diabeteszorg in Nederland. De NDF beweegt zich op de drie beleidsgebieden preventie, zorg en kennis, met aandacht voor de onderlinge samenhang. Het Nationaal Actieprogramma Diabetes (NAD, 2009 -2013) is een samenhangende bundeling van alle acties en initiatieven die gedurende een periode van vier jaar in Nederland ondernomen zijn om de kwaliteit van preventie en zorg voor mensen met diabetes te verbeteren. Het actieprogramma is ontwikkeld en wordt uitgevoerd in opdracht van de overheid.

## Van suikerzuster naar EADV diabetesverpleegkundige

De jaren tachtig van de vorige eeuw kenden technologische ontwikkelingen die een grote omwenteling betekenden voor de diabetesbehandeling. Een grote doorbraak was de uitvinding van de bloedglucosestrip (1979). Met een ogenschijnlijk simpel stukje plastic kon, door de vergelijking van een testveldje met een kleurenschaal, binnen drie minuten een bloedglucose bepaald worden. Tot die tijd werd het glucosegehalte bepaald in urine en/of bloed op dure laboratoriumapparaten via ingewikkelde methoden. Snel erna volgde ook de lancering van de eerste bloedglucosemeters die zelfstandig door mensen met diabetes bediend konden worden.

De eerste synthetische, humane insuline werd in 1982 op de markt gebracht. De volgende grote doorbraak was de introductie van de eerste insulinepen in 1985. De toediening van insuline werd gemakkelijker, nauwkeuriger en efficiënter.

De komst van de bloedglucosemeter en de insulinepen maakte het voor mensen met diabetes mogelijk om aan zelfmanagement te gaan doen. Van een vast dieet en afwegen, afgestemd op de door de behandelende arts voorgeschreven hoeveelheid insuline, naar een behandeling die afgestemd kon worden op hun leven. Goede educatie was een randvoorwaarde om zelfmanagement



*Marianne van de Wetering.*

mogelijk te maken. Hierdoor ontwikkelde de diabetes-instructiezuster zich tot diabetesverpleegkundige, en nam het aantal diabetesverpleegkundigen sterk toe doordat zij een centrale rol gingen spelen binnen de diabeteszorg.

Op 26 februari 1986 werd de EADE (European Association of Diabetes Educators) opgericht door Marianne van de Wetering. Zij werkte in Leiden als diabetesverpleegkundige en was lid van de American Association of Diabetes Educators (AADE). Na overleg met vrienden, collega's, artsen en industrie besloot zij in Europa een vergelijkbare vereniging op te richten.

De samenwerking van diabetesverpleegkundigen met specialisten en huisartsen binnen de diabeteszorg was



*Urine teststrips.*



*Glossy t.g.v. het 25-jarig bestaan EADV in 2011.*

erg vooruitstrevend voor die tijd. De eerste multidisciplinaire diabetesteam ontstonden en kregen betekenis. De oprichting van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) in 1995, mede door de EADE, was uniek voor Nederland. Eén overkoepelende organisatie waarin mensen met diabetes, artsen en verpleegkundigen zich verenigden en een brede en multidisciplinaire visie op diabeteszorg ontwikkelden.

Door de groei van het aantal mensen met diabetes en een verdere professionalisering was de positie van de diabetesverpleegkundige niet meer weg te denken uit de Nederlandse diabeteszorg. De EADE werd in 1998 de Eerste Associatie van Diabetes Verpleegkundigen (EADV). Het eerste Beroepsdeelprofiel EADV-diabetesverpleegkundige werd ontwikkeld (2001) en diende als basis voor het EADV Titelregistratiesysteem (2003). Registratie werd beschouwd als de basisgarantie voor de deskundigheid en de kwaliteit van de ingeschreven diabetesverpleegkundige. Het gaf het exclusieve recht zich gedurende vijf jaar EADV-diabetesverpleegkundige te noemen, waarna herregistratie noodzakelijk was. Het vak van diabetesverpleegkundige bleef zich ontwikkelen. De zorg en aandacht voor de psychologische effecten van diabetes kregen steeds meer aandacht. Daarnaast bleven diabeteseducatie en affiniteit met technologische ontwikkelingen belangrijk. Nieuwe mogelijkheden voor monitoring en behandeling van diabetes werden geïntroduceerd, zoals andere en betere soorten insuline, een continue glucosesensor en een steeds kleiner wordende insulinepomp.

De eerste twee door de EADV ontwikkelde monodisciplinaire en evidence-based richtlijnen gingen dan ook over de technologische ontwikkelingen die aan de basis staan van het vak diabetesverpleegkundige. Dit waren een richtlijn over de uitvoering van de zelfcontrole (2004) en een richtlijn over het toedienen van insuline met een insulinepen (2008). Op initiatief van de EADV werd in 2012 onder leiding van een EADV-diabetesverpleegkundige, Jolanda Hensbergen, de eerste multidisciplinaire richtlijn over zelfcontrole van bloedglucosewaarden gepubliceerd.

Anno 2013 staan in het gedigitaliseerde EADV-kwaliteitsregister bijna 700 EADV-diabetesverpleegkundigen ingeschreven. Het Beroepsdeelprofiel EADV-diabetesverpleegkundige is herzien op basis van het CanMEDS-model (2011). De verwachting is dat in 2013 diabetesverpleegkundigen de eerste verpleegkundigen in Nederland zullen zijn die zich kunnen inschrijven in het BIG-register met een zelfstandige voorschrijfbevoegdheid voor bloedglucoseregulerende medicatie. In 2013 promoveerde ook de eerste diabetesverpleegkundige, Hanneke Hortensius, in de Medische Wetenschappen. Het mag geen toeval zijn dat de titel van haar proefschrift 'Self-monitoring of blood glucose in insulin-treated patients with diabetes' is.

De snelheid van ontwikkelingen zal niet afnemen. Het vak van diabetesverpleegkundige zal zich blijven ontwikkelen en de EADV zal hierbij een faciliterende en stimulerende rol blijven innemen.

# Ziekte van Addison: de lange weg naar een levensreddende therapie

De bijniere werden in 1563 voor het eerst beschreven door Bartholomeus Eustachius. Hij noemde ze *glandulae renis incumbentes*, klieren die rusten op de nieren. Hij waagde zich echter niet aan een uitspraak over hun betekenis. Omdat anderhalve eeuw later nog weinig vooruitgang geboekt was bij het onderzoek naar de functie van de bijniere, schreef de Académie des Sciences in Bordeaux in 1716 een prijsvraag uit onder de titel *Quel est l'usage des glandes surrénales?*. Er werden vele inzendingen ontvangen. Desalniettemin moest de secretaris van de Académie in 1718 mededelen dat geen enkele inzending van voldoende niveau was om de prijs te winnen.

Pas met de observaties van Thomas Addison kwam er, na drie eeuwen van weinig productieve speculaties over de functie van de bijniere, een doorbraak. In 1855 publiceerde Thomas Addison, verbonden aan het Guy's Hospital in Londen, zijn beroemde, fraai geïllustreerde monografie *On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules*. Hierin beschreef hij 'the general languor and debility, remarkable feebleness of the heart's action, irritability of the stomach, and a peculiar change of color of the skin', die hij observeerde bij in totaal elf patiënten met aantasting van de bijniere, in de meeste gevallen door tuberculose,



Figuur 2. Thomas Addison (1793-1860).

een ziektebeeld dat sindsdien de ziekte van Addison genoemd wordt.

De observaties van Addison brachten Brown-Séquard in 1856 ertoe om bij proefdieren de bijniere weg te nemen. Hij ontdekte dat deze bijnierloze dieren sterk in conditie verbeterden wanneer ze behandeld werden met alcoholische extracten van de bijniere. Deze extracten bevatten waarschijnlijk slechts weinig bijnierschorsteroiden, maar wel aanzienlijke hoeveelheden van het bijniermerghormoon adrenaline. Dit laatste hormoon werd begin 20e eeuw geïsoleerd door Takamine en Aldrich. Hiermee was adrenaline het eerste hormoon dat geïsoleerd werd. In die tijd was de heersende op-



Figuur 1. Eerste afbeelding van de bijniere (Bartholomeus Eustachius, 1563).

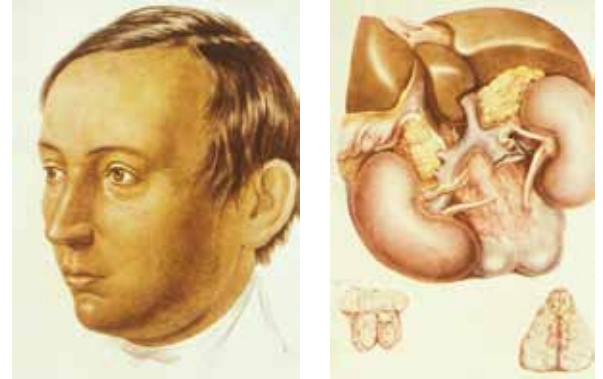
Ad Hermus  
Lisanne Smans  
Pierre Zelissen

vatting dat adrenaline het onmisbare bijnierhormoon was en dat gebrek hieraan verantwoordelijk was voor de door Addison beschreven ziekte.

Een belangrijke stap was intussen in 1896 gezet door de befaamde clinicus Sir William Osler. Hij trachtte patiënten met de ziekte van Addison te behandelen met extracten van verse varkensbijnieren. Deze extracten brachten soms tijdelijk verbetering. Per keer konden echter slechts kleine hoeveelheden zonder gevaar toegediend worden, waarschijnlijk omdat ook deze extracten behalve bijnierschorshormonen aanzienlijke hoeveelheden adrenaline bevatten. Enige tijd later toonde Biedl het belang van de bijnierschors definitief aan door zijn bevinding dat zoogdieren konden leven met slechts een achtste of minder van hun bijnieren, mits het resterende deel bestond uit schorsweefsel.

Uitzicht op een blijvende verbetering voor patiënten met de ziekte van Addison kwam pas in 1929 toen Swingle en Pfiffner in staat bleken om bijnierextracten te maken die minder adrenaline en meer bijnierschorssteroiden bevatten. Deze extracten konden katten waarvan de bijnieren verwijderd waren in leven houden. In 1930 behandelden Rowntree en Greene voor het eerst met succes een patiënt met de ziekte van Addison met dit extract. Deze extracten hadden echter veel bijwerkingen en de kosten om ze te maken waren hoog.

Eind jaren dertig van de vorige eeuw werd in korte tijd een groot aantal steroiden geïsoleerd uit bijnierextracten, zoals cortison (Kendall) en desoxycorticosteronacetaat (Steiger en Reichstein). De effectiviteit van desoxycor-



*Figuur 3. Door Thomas Addison beschreven patiënt met aantasting van de bijnieren door tuberculose. De afbeelding links toont de typische bruine pigmentatie van de huid en de afbeelding rechts de tuberculeus veranderde bijnieren bij obductie.*

ticosteronacetaat bij bijnierloze honden brachten Thorn en medewerkers ertoe de mogelijkheid van behandeling met dit preparaat bij patiënten met de ziekte van Addison te onderzoeken, hetgeen tot een duidelijke verbetering van de behandeling leidde. Later bleken ook cortison en hydrocortison in staat de algehele conditie van patiënten met de ziekte van Addison sterk te verbeteren.

In 1953 werd aldosteron gekristalliseerd door Simpson en Tait in Engeland en door Reichstein en Wettstein in Zwitserland. Een jaar later werd 9- $\alpha$ -fluorohydrocortison geïntroduceerd door Fried en Sabo. Vanaf dat moment werden de meeste patiënten met de ziekte van Addison behandeld met een combinatie van glucocorticoïden en mineralocorticoïden. Terecht ontvingen Kendall en Reichstein, samen met Hench, in 1950 de Nobelprijs voor hun werk met betrekking tot bijnierschorshormonen. Een tot dan toe dodelijke ziekte kon nu met succes worden behandeld

# De ziekte van Cushing

De ziekte van Cushing en het syndroom van Cushing worden vaak door elkaar gebruikt voor hetzelfde ziektebeeld. De ziekte van Cushing is de meest voorkomende oorzaak van het syndroom van Cushing, een ernstig ziektebeeld dat gekenmerkt wordt door langdurige verhoogde blootstelling aan het stresshormoon cortisol, ongeacht de oorzaak. De naam voor deze ziektebeelden is ontleend aan Harvey Williams Cushing (1869-1939), een Amerikaanse neurochirurg die alomt berecht wordt als de belangrijkste neurochirurg van de 20e eeuw. In 1912 publiceerde Cushing over een endocrien syndroom bij een jonge vrouw, gekenmerkt door vetzucht, striae, hoge bloeddruk, menstruatiestoornissen en emotionele labiliteit door een functiestoornis van de hypofyse, dat hij het polyglandulair syndroom noemde. Dit ziektebeeld is sindsdien bekend als de ziekte van Cushing. Later, in 1932 publiceerde hij deze bevindingen als *The Basophil Adenomas of the Pituitary Body and Their Clinical Manifestations (pituitary basophilism)*. Voor zijn wetenschappelijke bijdragen in de chirurgie won Cushing in 1930 de Lister-medaille. In datzelfde jaar mocht hij de *Lister Memorial*-lezing geven aan het Royal College of Surgeons of England. Deze lezing werd gepubliceerd in *The Lancet*.

Nu weten we dat het een zeer zeldzaam ziektebeeld betreft dat wordt veroorzaakt door een hypofyseadenoom dat te veel ACTH produceert, met als gevolg overproductie van het stresshormoon cortisol door de bijnie-



*Harvey Williams Cushing (1869-1939).*

ren. Hetzelfde ziektebeeld kan echter ook veroorzaakt worden door toediening van cortisolachtige medicijnen, zoals prednison en dexamethason, wat vaak voorkomt door het frequent voorschrijven van deze medicamenten voor veel voorkomende ziektebeelden als COPD, reuma en inflammatoire darmziekten.

Het natuurlijke beloop van de ziekte is zeer ongunstig: uit een eerste publicatie over het ziektebeloop van ruim 200 ziektegevallen in de periode 1930-1950 bleek dat meer dan 50% van de patiënten was overleden binnen vijf jaar na diagnose.

De eerste behandelingen bestonden uit bestraling van de hypofyse, operatieve verwijdering van de bijnie(en)





*23-jarige vrouw, Minni G., eerste beschrijving van het syndroom van Cushing. Boven: met typisch vollemaansgezichts. Onder: met ernstige vetstapeling in de buik.*

(tumor) en behandeling van het hypogonadisme met methyltestosteron.

In Leiden werd in 1947 door Querido de eenzijdige operatieve verwijdering van de bijnier gevolgd door bestraling van de hypofyse geïntroduceerd. De ratio voor deze combinatiebehandeling was om zowel het hypercorticisme te corrigeren door het uitschakelen van het hypofyseadenoom, als om bijnierinsufficiëntie (Addisonscrisis) en het syndroom van Nelson te voorkomen, de belangrijkste complicaties van dubbelzijdige bijnierverwijdering. Deze behandeling bleek achteraf erg effectief met langetermijnremissiepercentages voor microadenomen die niet onderdeden (64%) voor die van de huidige transsfenoïdale chirurgie (= operatief verwijderen van het adenoorm via de neus door de wiggenbeensholte). De eerste transsfenoïdale operatie waarbij gebruikgemaakt werd van de microscoop, werd in Nederland door de neurochirurg H. van Dulken in 1978 in Leiden uitgevoerd. Ook nu is dit nog steeds de behandeling van keuze; als deze niet succesvol is kan radiotherapie worden toegepast. Sinds kort is voor sommige patiënten ook een behandeling met medicijnen mogelijk. Ondanks het feit dat het steeds vaker mogelijk is met deze behandelingen te genezen van het ade-

noom (en dus van de cortisolovermaat (de zogenoemde remissie), blijven patiënten vaak lichamelijke en psychische klachten houden, ook als remissie al jaren bereikt is. Dit blijkt in vele gevallen gepaard te gaan met een verminderde levensverwachting en blijvende beperkingen in kwaliteit van leven. De laatste jaren is hierdoor bewustwording gerezen voor het feit dat langdurige remissie niet hetzelfde is als genezing. Kenmerkend voor de observaties gedaan bij de ziekte van Cushing zijn de (blijvende) beperkingen in de stressbestendigheid (gedragsstoornissen, cognitieve beperkingen en metabole afwijkingen die lijken op het veel voorkomende metabool syndroom).

De ziekte van Cushing staat dus model voor de effecten van een verstoorde stressrespons en kan dus in het onderzoek als een model dienen om de invloed van (chronische) stress in het dagelijks leven op het gedrag en de ontwikkeling van aspecten van het metabool syndroom (overgewicht, hoge bloeddruk en suikerziekte) te onderzoeken. Een beter begrip van de impact van de ziekte van Cushing voor de individuele patiënt zou hierdoor tevens kunnen leiden tot een grotere bewustwording van de mogelijke gevolgen van dagelijkse stress op ons aller functioneren.

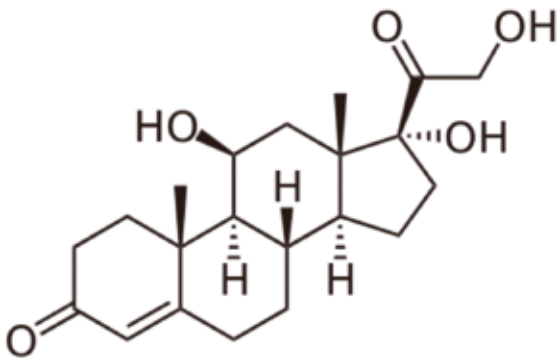
# Bijnierschorshormonen

Bijnierschorshormonen zijn onmisbaar voor het leven. Zij spelen een belangrijke rol bij de ontwikkeling, stofwisseling en immunologische afweer. De productie van bijnierschorshormonen wordt gereguleerd door het hypofysehormoon ACTH. Bijnierschorshormonen oefenen een belangrijk deel van hun functies uit via de specifieke glucocorticoïdreceptor die zich bevindt in de kern van alle cellen in ons lichaam. Behalve voor de vervanging van de productie van hormonen als de bijnier niet goed functioneert, worden glucocorticoïden gebruikt als onderdrukkers van de ontstekingsreacties in het lichaam.

Vanaf het einde van de jaren twintig van de vorige eeuw werd veelvuldig onderzoek gedaan naar de functie van de bijnier. Extracten van bijnierweefsel waren in staat

om de symptomen van bijnierinsufficiëntie te verminderen, zowel bij honden bij wie de bijnieren operatief waren verwijderd, als bij patiënten met de zogenaamde ziekte van Addison. In 1935 werd cortison als een van de eerste bijnierschorshormonen geïsoleerd door de chemicus Edward Kendall en zijn medewerkers, verbonden aan de Mayo Foundation. In die jaren werd door diverse groepen onderzoekers getracht inzicht te krijgen in de verschillende vormen van bijnierschorshormonen en hun effecten te bestuderen. Verschillende varianten werden geïsoleerd, maar ondanks geringe verschillen in hun chemische structuur, bleken hun effecten toch soms aanzienlijk te verschillen. Aan de synthese van een van de eerste varianten, compound A, werd in diverse laboratoria meer dan drie jaar gewerkt. Uiteindelijk slaagde de groep van Reichstein, een Zwitserse chemicus, er als eerste in om dit bijnierschorshormoon te maken, maar niet in voldoende hoeveelheden. Toen uiteindelijk voldoende van dit middel beschikbaar was, volgde de eerste teleurstelling. Compound A was niet werkzaam bij mensen met de ziekte van Addison. Vervolgens werd de aandacht verlegd naar een andere variant, compound E, later cortison genoemd.

Al in 1941 was bij Kendall en zijn collega Hench, een reumatoloog, het idee geboren om cortison voor te schrijven aan patiënten met reumatoïde artritis. Dit was meer gebaseerd op een vaag vermoeden dat dit



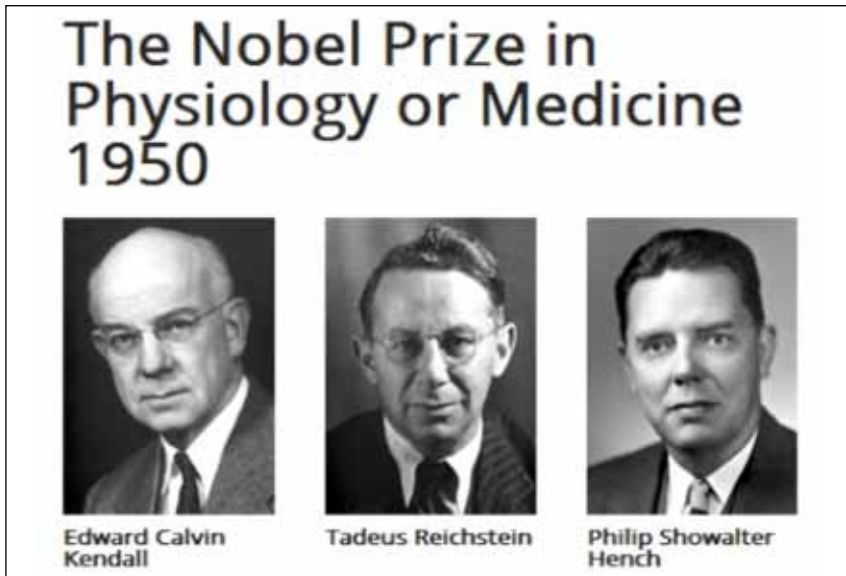
*Cortisol/hydrocortison.*

middel een gunstig effect zou kunnen hebben, dan op gezond klinisch redeneren. Het zou echter nog zeven jaar duren voordat door de firma Merck&Co voldoende van dit middel kon produceren om de eerste klinische studies te starten. In september 1948 werd de eerste patiënt met dagelijkse injecties van 100 milligram cortison behandeld. Binnen 3 dagen ontstond een dramatische klinische verbetering. Deze en vele andere hierop volgende patiënten, toonden een vergelijkbaar klinisch beloop: eerst een afname van de pijn en stijfheid van de gewrichten, vervolgens een afname van objectieve verschijnselen als koorts en zwelling, en vervolgens een verbetering van algemeen welbevinden, eetlust, en algeheel functioneren.

In 1950 ontvingen Kendall, Reichstein en Hench de Nobelprijs voor Fysiologie en Geneeskunde voor hun ontdekking van de structuur en biologische effecten van

bijnierschors hormonen. In die tijd werd cortison nog gemaakt vanuit de grondstof desoxycholzuur, afkomstig uit de gal van runderen en schapen. Voorspeld werd dat het gebruik van cortison een grote vlucht zou nemen vanwege de gunstige effecten bij reuma, astma, hooikoorts, maar ook auto-immuunziekten als lupus erythematoses. In de daarop volgende jaren werden andere productiewijzen ontwikkeld, waardoor het steeds gemakkelijker en ook goedkoper werd om cortison te fabriceren. Vervolgens werden allerlei varianten van cortison ontwikkeld, enerzijds om een langere werking te bereiken en daardoor de toediening en dosering te vergemakkelijken, anderzijds om de toepassingen breder te maken en dientengevolge de wijze van toedienen (via inhalatie bij bijvoorbeeld astma, in crèmes bij bepaalde huidaandoeningen).

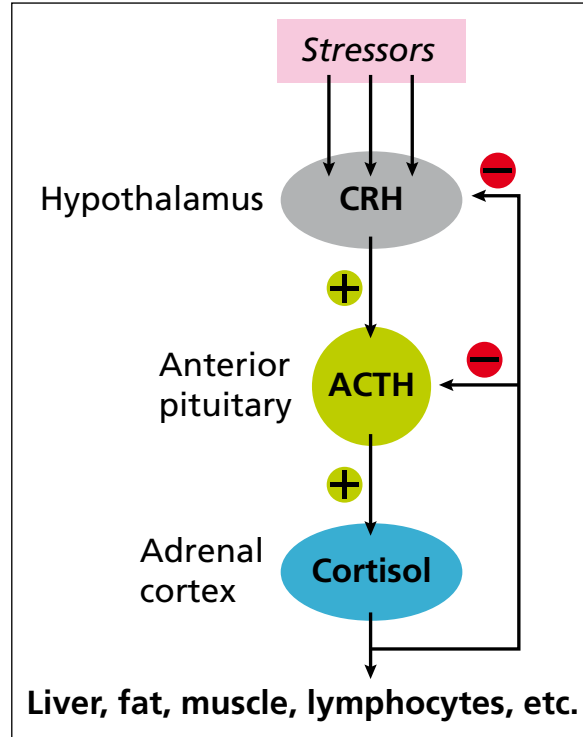
Vanaf het midden van de jaren vijftig werd in verschillende instituten onderzoek gedaan naar de regulatie van hormonen als cortison. Goede chemische detectie van hormonen was van het grootste belang om dit onderzoek verder te helpen. Het is aan het doorzettingsvermogen van Solomon Berson en Rosalyn Yalow te danken dat het onderzoek naar hormonen aanzienlijk werd vergemakkelijkt door de uitvinding van de radio-immunoassay. Grappig is wel dat een van de eerste publicaties, waarin zij de aanwezigheid van insulinebindende antistoffen aantoonde in het bloed van diabetespatiënten die met insuline werden behandeld, door twee toonaangevende tijdschriften werd geweigerd voor publicatie. Toch zetten zij door. De binding van radioactief gelabeld insuline aan insulineantilichamen werd de basis voor het prototype van de radio-immuno-



assays, en met deze techniek konden vele hormonen worden gemeten, ook hormonen die in slechts zeer geringe hoeveelheden in het bloed voorkomen.

Men kan zich vandaag de dag moeilijk een voorstelling maken hoe moeizaam het onderzoek naar de functie van de hypofyse en de regulatie van lichaamsfuncties door hypothalamus- en hypofysehormonen was. Van slachtdieren werden letterlijk miljoenen stuks hersenen en hypofyzen verzameld om uiteindelijk voldoende materiaal te hebben om de nodige experimenten te kunnen uitvoeren. TRH, TSH-releasing hormone, was de eerste hypothalamusfactor die kon worden geïsoleerd. Uit ruim 300.000 hypothalami van schapen werd in het laboratorium van Roger Guillemin 1 milligram TRH geïsoleerd. Andrew Schally presteerde hetzelfde in zijn laboratorium in hypothalami van varkens. Al vroeg in zijn carrière onderzocht hij in vitro de effecten van extracten van hypothalamusweefsel op de afgifte van ACTH door de hypofyse, en de resultaten hiervan zijn beschreven in zijn uit 1957 daterende proefschrift, getiteld *In vitro studies on the control of the release of ACTH*. Naast CRH werden ook TRH en alle andere hypothalamische hormonen op deze wijze ontdekt, waarna relatief eenvoudig de chemische structuur kon worden nagegaan, en het betreffende hormoon op synthetische wijze kon worden gefabriceerd. De verbazing was groot dat een hormoon als TRH uit maar drie aminozuren bestond.

Cortison bleek zeker niet het panacee voor alle kwalen. Al in de jaren vijftig namen de onderzoekers waar dat de dosering van cortison, die nodig was om reumatoïde artritis te behandelen, hoger was dan voor de substitu-



*Regulatie van de bijnierschorsfunctie.*

tie van patiënten met onvoldoende werking van de bijnierschors, de ziekte van Addison. Op de korte termijn ging dit gepaard met bijwerkingen als onrust en snelle geïrriteerdheid, maar ook vasthouden van vocht, toename van beharing en boller worden van het gezicht. Vanwege deze bijwerkingen werd naarstig gezocht naar de laagste, nog effectieve doseringen. In de latere jaren heeft het gebruik van bijnienschors hormonen weliswaar een grote vlucht genomen, maar hebben we ook kennis gemaakt met andere bijwerkingen van deze middelen: hoge bloeddruk, botontkalking, maagzweren, en ook insulineresistentie en diabetes mellitus.

## Syndroom van Conn: terug van nooit weggeweest



*Figuur 1. Jerome Conn (1907-1994) in zijn laboratorium aan de universiteit van Michigan.*

Tijdens de Tweede Wereldoorlog verrichtte een Amerikaanse internist-endocrinoloog, prof. Jerome Conn (figuur 1) in Michigan onderzoek naar de vraag hoe Amerikaanse militairen zich lichamelijk aanpassen aan extreme hitte. Hij poneerde op grond van experimenten dat de concentraties van natrium en chloor in zweet parallel liepen met de zoutretinerende activiteit van bijnierschorssteroiden. In 1952 werd hij een handje geholpen toen Simpson en Tait in staat waren om aldosteron in bijniervenebloed te isoleren (figuur 2). Hij nam waar dat de aldosteronexcretie in de urine bij patiënten met oedeem – zoals het nefrotisch syndroom, hartfalen en levercirrose – verhoogd was. Hij concludeerde dat dit verhoogde aldosteron niet de oorzaak, maar het gevolg was van de onderliggende aandoening en Conn classificeerde dit als ‘secundair hyperaldosteronisme.’

Zijn ontdekking in diezelfde tijd van een aldosteronproducerend bijnierschorsadenoom (figuur 2) als oorzaak van hypertensie vloeide direct voort uit een minutieuze observatie van een 34-jarige patiënte met sinds jaren bestaande hypertensie, spierkrampen en spierzwakte, polyuria en nycturie. Het belangrijkste aanknopingspunt om dit uit te zoeken was een hypokaliëmische metabole alkalose. Mede op grond van een normale uitscheiding van 17-hydroxysteroiden en 17-ketosteroiden in de

urine concludeerde hij dat er sprake moest zijn van een ander steroid met mineralocorticoïde activiteit, zoals aldosteron. Na verwijdering van een bijnieradenoom verdwenen de klachten en normaliseerden bloeddruk en kalium. Tijdens een vergadering van de Central Society for Clinical Research in 1954 bracht Conn verslag uit van dit nieuwe, klinische syndroom dat hij in eerste instantie de naam *primary aldosteronism* gaf, maar dat later iedereen in zijn opleiding leerde kennen als het Conn’s adenoom of ook wel het syndroom van Conn: primair hyperaldosteronisme veroorzaakt door een aldosteronproducerend bijnierschorsadenoom.

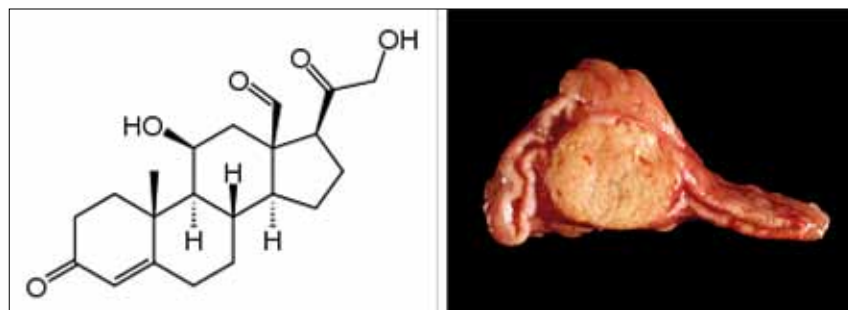
Deze casus bleek de aanloop naar verder onderzoek van de pathofysiologie van primair hyperaldosteronisme en van een verdere ontrafeling van de fysiologie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Het inzicht dat de verschillende vormen van hyperaldosteronisme van elkaar onderscheiden kunnen worden op basis van de meting van renine en aldosteron is ook te danken aan het werk van Conn. Het duurde echter nog tot 1971 voordat hij en zijn medewerkers in staat waren om een betrouwbare en gevoelige immunoassay voor de meting van renineactiviteit bij de mens te ontwikkelen. Hierna waren zij ook in staat om de belangrijke effecten van allerlei fysiologische factoren, zoals lichaamshouding en zoutinname, op aldosteron en renine in kaart te brengen.

Op zoek naar meer patiënten met dit syndroom bleek dat veel hypertensiepatiënten allerm minst een diepe hypokaliëmie hadden zoals dat bij zijn eerste patiënte het geval was. Conn suggereerde dat een aantal patiënten mogelijk eerst een *normokalemic primary aldosteronism phase* doormaakte alvorens het volledige syndroom te ontwikkelen. Pas in de jaren negentig van de vorige eeuw, toen primair hyperaldosteronisme opnieuw in de belangstelling kwam door onderzoek van de Australiër Gordon, werd bevestigd dat hypokaliëmie geen *conditio sine qua non* was voor de diagnose. Inmiddels weten we dat slechts een minderheid (30-40%) van de patiënten met primair hyperaldosteronisme een hypokaliëmie heeft. Toch werd decennia lang gedacht dat het ontbreken van een hypokaliëmie deze aandoening uitsloot. Mede daardoor werd Conn's schatting, dat ongeveer 10-20% van de hypertensiepopulatie een onderliggend primair hyperaldosteronisme zou hebben als oorzaak van de verhoogde bloeddruk, genegeerd. In een van de meest bekende leerboeken in de interne geneeskunde was in 1991 nog te lezen: *primary aldosteronism accounts for less than 1% of all patients with hypertension*. Heden ten dage wordt geschat dat bij 5-10% van de patiënten met hypertensie primair hyperaldosteronisme de onderliggende oorzaak is, met tweemaal zo vaak een dubbelzijdige hyperplasie dan een eenzijdig adenoom.

De grote verdienste van Conn gaat verder dan zijn ontdekking van het primair hyperaldosteronisme. Zo heeft hij voor het eerst 17-alfa-hydroxylasedeficiëntie beschreven als oorzaak van pseudohyperaldosteronisme. Hierbij bestaat er weliswaar een klinisch beeld van mineralocorticoidhypertensie, maar het aldosteron

is onderdrukt in plaats van verhoogd zoals bij primair hyperaldosteronisme. Daarnaast heeft hij een bijdrage geleverd aan het onderzoek naar dropmisbruik als oorzaak van hypertensie. Nadat de Nederlander Revers eind jaren veertig voor het eerst beschreven had dat gebruik van drop tot hypertensie kon leiden, beschreef Conn een 58-jarige man met excessief dropgebruik (geen jonge vrouw zoals we in Nederland vaak zien) en met verschijnselen die sterk deden denken aan zijn eerste patiënte met primair hyperaldosteronisme. In plaats van een verhoogd aldosteron had deze patiënt een zeer laag aldosteron. Pas vele jaren later werd door andere onderzoekers het onderliggend mechanisme van remming van 11-beta-hydroxysteroiddehydrogenase type II (nodig voor omzetting van cortisol in cortison) door glycyrrhetezuur (actief bestanddeel van drop) opgehelderd.

Het werk van Conn en medewerkers is een klassiek voorbeeld van een zeer belangrijke ontdekking in de geneeskunde die begon met nauwkeurige observaties bij één patiënt. Het onderstreept het cruciale belang, ook vandaag de dag, van zorgvuldig onderzoek van patiënten bij wie we niet direct begrijpen wat de oorzaak is van bijzondere klachten of verschijnselen.

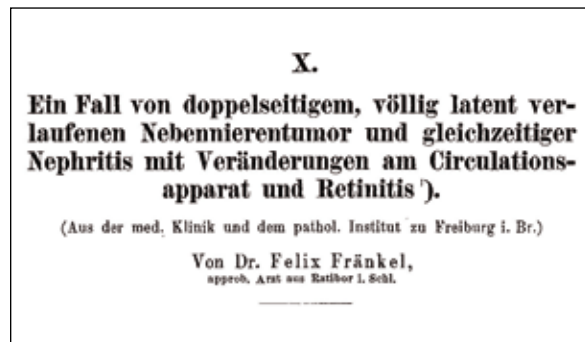


Figuur 2. Links de structuurformule van aldosteron; rechts een typisch bijnierschorsadenoom.

# Feochromocytoom: een kameleon onder het gras

Het is ruim 125 jaar geleden dat de Duitse arts dr. Felix Fränkel voor het eerst een feochromocytoom beschreef bij een 18-jarige vrouw bij wie postmortaal een dubbelzijdige bijnier tumor werd vastgesteld (figuur 1). De naam 'feochromocytoom' bestond op dat moment nog niet. Patiënte had al een jaar de inmiddels klassieke klachten van aanvalsgewijze hoofdpijn, zweten en hartkloppingen. De bloeddruk kon toen nog niet gemeten worden waardoor een relatie met hypertensie in die tijd nog niet kon worden vastgesteld. De pathologisch-anatomische diagnose werd destijds beschreven als een angiosarcoom, wat niet vreemd is aangezien een feochromocytoom een bloedvatrijke tumor is. In 2007 slaagde de Freiburgse internist prof. Hartmut Neumann erin om na fraai speurwerk aan de hand van uitgebreid genetisch familieonderzoek vast te stellen dat er bij deze eerste patiënte sprake moet zijn geweest van een MEN-2-syndroom.

De term feochromocytoom kwam pas na 1912 in zwang door een publicatie van Ludwig Pick. Deze term was vooral gebaseerd op onderzoek van Paul Manasse (1896), waarin hij beschreef hoe bijniermerg- en bijnier tumorweefsel donkerbruin (*dusky*) verkleurden na expositie aan chroomzout. Het was Alfred Kohn die in 1903 voor het eerst de term 'chromaffine' cel



*Figuur 1. Het artikel van dr. Felix Fränkel met de eerste patiënte met een feochromocytoom.*

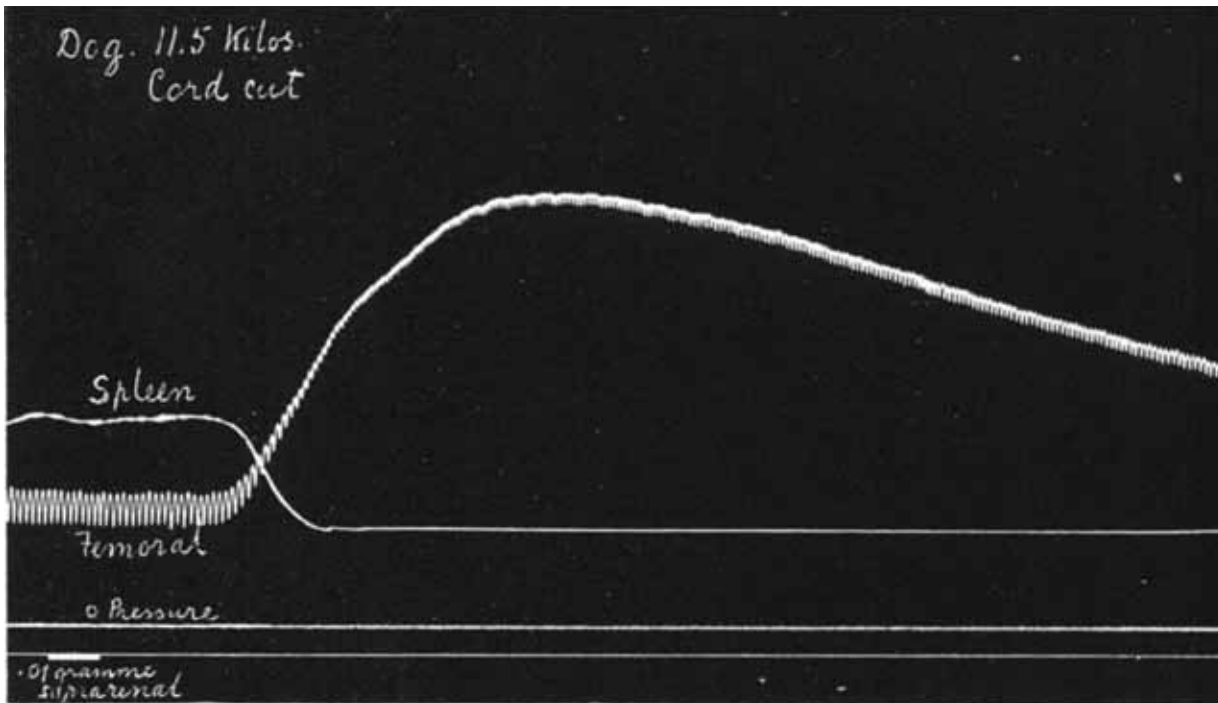
voorstelde. Om de pathofysiologie van het feochromocytoom te kunnen begrijpen, kan ook de cruciale inbreng van enkele andere onderzoekers niet onvermeld blijven. Met name de experimenten van de arts George Oliver en fysioloog Edwin Albert Schäfer in 1895 bleken een doorbraak, toen zij voor het eerst in vivo lieten zien dat injectie van bijnierextract in een hond een uitgesproken bloeddrukstijging veroorzaakte (figuur 2). Een pikante bijzonderheid is dat Oliver op dit idee werd gebracht, nadat hij thuis bij een experiment om de dikte van de arteria radialis te meten, een bij de plaatselijke slager verkregen bijnierextract aan zijn zoon had toegediend. Hij dacht een samentrekking van de arteria radialis te hebben waargenomen en wendde

zich vervolgens tot Schäfer met wie hij de experimenten bij de hond verrichtte. Deze waarnemingen werden gesteund door gelijksoortige en gelijktijdige observaties van de Poolse onderzoekers Napoleon Cybulski en Ladislaus Szymonowicz in Krakau.

Al in 1901 bleken Thomas Aldrich en John Abel enerzijds en Jokichi Takamine anderzijds (figuur 3), onafhankelijk van elkaar, in staat de werkzame stof te identificeren en

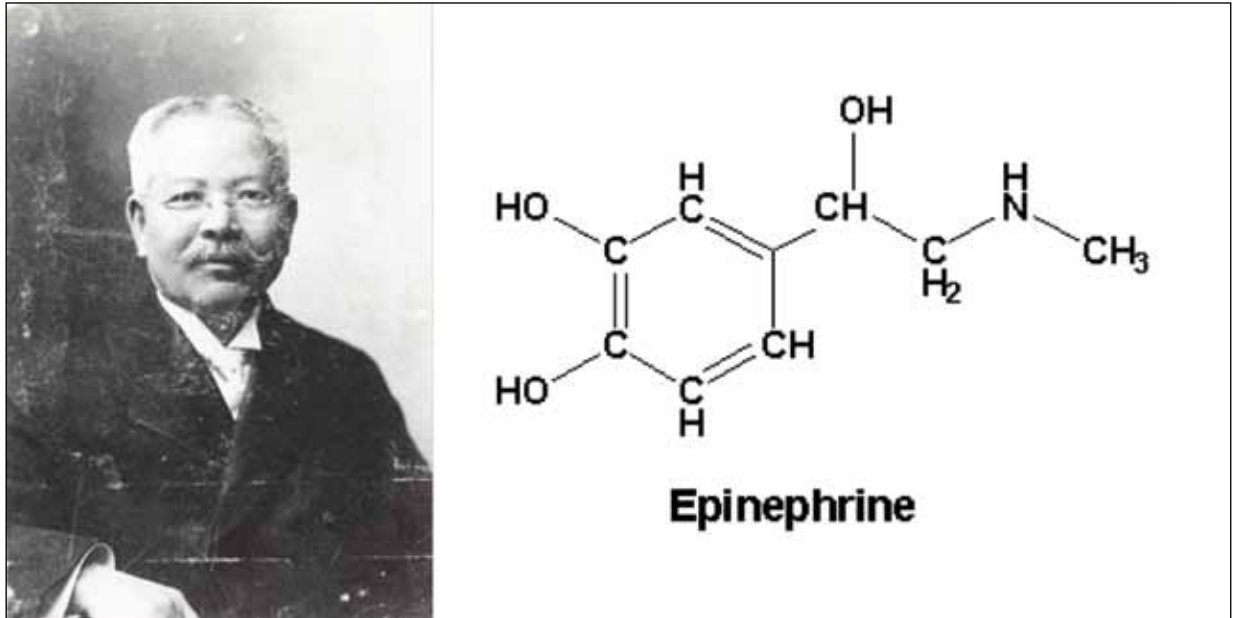
isoleren die ze respectievelijk epinefrine en adrenaline noemden. Dit verklaart waarom voor hetzelfde hormoon in Europa nog steeds de naam adrenaline gebruikt wordt en in de Verenigde Staten de naam epinefrine.

Ook buiten de bijnier beschreven de Franse artsen Alezais en Peyron in 1908 voor het eerst een chromaffine celtumor in extra-adrenale ganglia. Hiermee was



Figuur 2. Het experiment van dr. Oliver and Dr. Schäfer (1895): weergave van de sterke bloeddrukstijging na injectie van bijniextract in de hond.





Figuur 3. Dr. Jokichi Takamine en de structuurformule van het door hem geïdentificeerde en geïsoleerde adrenaline (epinefrine).

de term 'paraganglioom' geboren. Het duurde echter nog tot 1922 voordat de Franse arts Labbé als eerste een volledige en expliciete beschrijving gaf van het ziektebeeld en de onderliggende pathofysiologie. Hij stelde bij een patiënte (28 jaar) van hem een ernstige paroxismale hypertensie vast en bij obductie beschreef hij de tumor als een paraganglioom, hoewel deze waarschijnlijk toch uitging van de bijnier. Met deze publicatie werd de basis gelegd voor het concept van een hypertensieveroorzakende bijniermergtumor; in hetzelfde jaar beschreef Aubertin in het tijdschrift van de Hospi-

tal Medical Society dat *the patient described by doctors Labbé, Tinel and Doumer might be considered as the first case of a new syndrome of paroxysmal hypertension of adrenal origin*. In 1936 isoleerde Kelly als eerste adrenaline en in 1949 isoleerde Stolz noradrenaline uit feochromocytoomweefsel.

Het duurde nog enkele jaren voordat in Zwitserland dr. Roux (1926) en in de Verenigde Staten dr. Mayo (1927) voor het eerst een bijniermergtumor verwijderden. Het was echter dr. Pincoffs die in 1927 als eerste,

voorafgaand aan succesvolle chirurgie, de diagnose feochromocytoom daadwerkelijk stelde. De preoperatieve diagnostiek was in die tijd allerm minst eenvoudig door het ontbreken van betrouwbare, biochemische bepalingmethoden. Er werd vooral vertrouwd op het uitlokken van een hypertensieve aanval door middel van injectie van farmaca. In 1945 beschreven Roth en Kvale de eerste test met een histamine-injectie en nadien werden andere stimulatie- (glucagon, tyramine) en suppressietesten (clonidine) ontwikkeld.

Pas vanaf 1950 werd het mogelijk de uitscheiding te meten van catecholamines en metabolieten zoals VMA (vanillylmandelzuur), eerst in urine en vanaf 1970 ook in plasma. De namen van Armstrong, McMillan, Engel, en Engelman zijn hiermee zeer nauw verbonden. Vele jaren verstreken voordat in 1979 de CT-scan geschikt bleek om een feochromocytoom preoperatief nauwkeurig te lokaliseren.

Inmiddels is er wellicht geen arts in Nederland te vinden die nog nooit van een feochromocytoom gehoord heeft, maar slechts weinigen hebben daadwerkelijk een patiënt met een feochromocytoom gezien. De prevalentie van deze tumor (0,2-0,6% bij hypertensiepatiënten) is omgekeerd evenredig aan de ernst van het ziektebeeld: de mogelijk dramatische en soms catastrofale presentatie van deze tumor spreekt tot de verbeelding en geen enkele arts wil de diagnose missen. De grote

verscheidenheid aan klinische verschijnselen waarmee een feochromocytoom zich kan presenteren heeft geleid tot een niet ophoudende reeks van *case reports* en om de grote variabiliteit aan klinische presentatie weer te geven zijn er in de literatuur meerdere connotaties met deze aandoening verbonden: *cameleon*, *great mimic*, *great disguise*, en 'ziekte met vele gezichten'. Het catastrofale karakter wordt verbeeld met termen als *volcano* en *time bomb*.

Tegenwoordig is de morbiditeit en mortaliteit van een feochromocytoom dat adequaat behandeld wordt, zeer laag. Helaas wordt de diagnose ook nu nog vaak te laat gesteld of volledig gemist. Het zijn echter niet tekortschietende biochemische bepalingmethoden of beeldvormend onderzoek die hier debet aan zijn, maar het niet tijdig onderkennen van een kameleon onder het gras: de mogelijkheid van een feochromocytoom. Een nauwkeurige anamnese blijft ook heden ten dage de hoeksteen voor tijdige herkenning, diagnose en behandeling.

## Het polycysteusovariumsyndroom (PCOS)



*Irving Stein.*



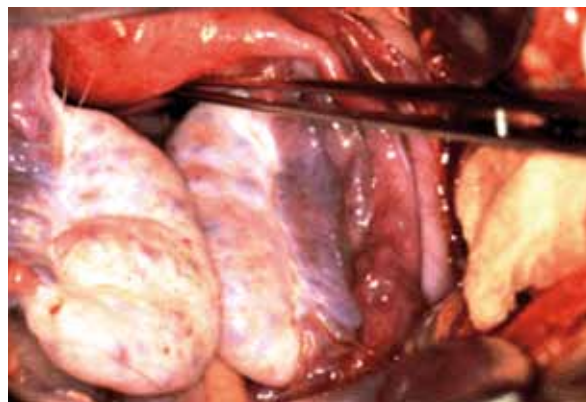
*Michael Leventhal.*

In 1935 beschreven Irving F. Stein sr. en Michael L. Leventhal, beiden gynaecoloog in het Michael Reese Hospital in Chicago, een klinisch beeld dat gekenmerkt werd door obesitas, het uitblijven van een eisprong (anovulatie) en overbeharing (hirsutisme). Daarnaast werden bij deze vrouwen ook sterk vergrote eierstokken (ovaria) gevonden met een typisch aspect gekenmerkt door vele kleine cysten. Zij noemden dit ziektebeeld daarom de polycysteuse ovariumziekte hetgeen later stein-leventhalsyndroom werd genoemd. In de tweede helft van de vorige eeuw groeide het besef dat mogelijk meerdere ziektebeelden dit beeld konden veroorzaken, vandaar dat de naam werd veranderd in polycysteusovariumsyndroom, kortweg PCOS.

Het syndroom wordt gekenmerkt door anovulatie en is daarom de meest voorkomende oorzaak van onvruchtbaarheid bij vrouwen. Daarnaast worden bij de meeste vrouwen ook verhoogde waarden van mannelijke geslachtshormonen (androgenen) in het bloed gevonden. Soms zijn deze aanleiding voor ontsierende overbeharing, maar vaak gaan zij niet met klachten gepaard. Ten slotte worden vaak de vergrote polycysteuse ovaria gevonden. Omdat veel vrouwen met PCOS ook overgewicht of obesitas hebben gaat het syndroom gepaard met insulineresistentie, wat op den

duur vaak aanleiding geeft tot diabetes mellitus type 2. Daarnaast hebben deze vrouwen ook vaker ongunstige bloedcholesterolwaarden. Deze laatste twee fenomenen geven aanleiding tot een verhoogd risico op het krijgen van hart- en vaatziekten.

De diagnose wordt tegenwoordig gesteld conform de zogenaamde Rotterdam consensus. De karakteristieke symptomen zijn: 1. anovulatie (menstruele cyclusinterval >35 dagen (oligomenorroe) of afwezige menstruaties (amenorroe), 2. hyperandrogenisme (verhoogde androgenen in het bloed en/of hirsutisme) en 3. polycysteuse ovaria. Men moet minstens twee van de drie karakteristieken hebben om van PCOS te kunnen spreken.

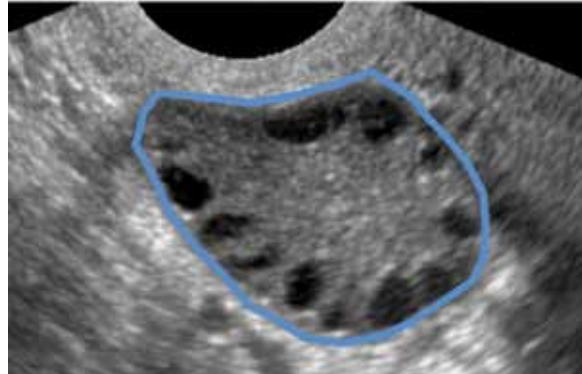


*Polycysteus ovarium.*

De klachten ontstaan meestal aan het begin van of net voor de puberteit. Soms is er sprake van vroege puberteit met een vervroegd optreden van schaam- en okselbehaarung. Bij het begin van de puberteit zal de menstruele cyclus bij de meeste gezonde pubers vaak onregelmatig zijn, wat de diagnose kan bemoeilijken. Meestal gaat het syndroom bij adolescenten gepaard met onregelmatige of zelfs afwezige menstruaties. Daarnaast is er sprake van hyperandrogenisme, wat zich uit in verhoogde concentraties van androgenen in het bloed of als hirsutisme en acne. Bij echoscopisch onderzoek worden in het overgrote deel van de vrouwen polycysteuse ovaria gezien. Echter, deze laatste bevinding wordt ook vaak gezien bij gezonde adolescenten die geen van de andere stigmata bezitten. Recent werden echter ook bij deze zogenaamde gezonde vrouwen hogere androgenen in het serum gevonden; mogelijk dat het hier toch om een soort voorstadium van PCOS gaat.

PCOS lijkt grotendeels genetisch bepaald te zijn. Het komt familiair voor en wordt vaker gezien bij eenige tweelingen. Zussen van PCOS-patiënten hebben ongeveer 25% kans om ook PCOS te hebben en 25% kans om slechts één van de typische karakteristieken te hebben, terwijl de helft van de zussen geen verschijnselen lijkt te hebben.

Met het stijgen van de leeftijd van vrouwen neemt ook vaak het gewicht toe en daarmee samenhangend de ernst van insulineresistentie. Net als bij gezonde vrouwen neemt het hyperandrogenisme af met het stijgen der jaren. Tijdens de reproductieve jaren gaat het syndroom gepaard met onvruchtbaarheid. Met het stijgen der jaren wordt ook bij vrouwen met PCOS de menstruele cyclus korter en kan deze in het geval van een oligomenorroe



*Echoscopisch beeld van polycysteus ovarium.*

zelfs volledig regelmatig worden. Hierdoor kan het zowel op jonge als ook op oudere leeftijd moeilijk zijn om PCOS vast te stellen. Na de menopauze, waarbij de cyclus en het polycysteuse ovarium beeld volledig verdwijnen, is het zelfs onmogelijk om de diagnose te stellen.

De eerste behandeling van PCOS is leefstijlverandering met als doel blijvend gewichtsverlies te bewerkstelligen om zodoende de insulineresistentie te verminderen. Bij vrouwen die niet zwanger willen worden kan hyperandrogenisme met de anticonceptiepil behandeld worden. Bij het behalen van een blijvende gewichtsvermindering kan de ovulatie geïnduceerd worden met anti-oestrogenen of met hormooninjecties. Soms kan door het elektrisch vernietigen van het ovarium (elektrocoagulatie) de ovulatie tijdelijk weer op gang komen. Hoe de langetermijnconsequenties van PCOS behandeld moeten worden is onduidelijk. Het lijkt voornamelijk belangrijk PCOS-vrouwen te blijven volgen. Bij vrouwen die insulineresistent zijn kan metformine geprobeerd worden. Of bij vrouwen met ongunstige cholesterolspiegels statines zinvol zijn, zal moeten blijken uit toekomstig onderzoek.

# Voortplanting en groei

## Klinefelter, Turner, Reinier de Graaf, Greulich en Pyle

De voortplanting is eeuwenlang met mysteries omgeven gebleven, men had immers geen idee hoe het pasgeboren kind in de vrouw terecht was gekomen. Aristoteles postuleerde dat de oorsprong van het nieuwe leven was gelegen in het mannelijke zaad, de vrouw fungeerde slechts als vruchtbare voedingsbodem. Het ovisme daarentegen ging ervan uit dat de bron van het nieuwe leven reeds in de vrouw aanwezig was en dat de man slechts een activerende of vitaliserende factor vormde om het proces in gang te zetten. Echter, de ovisten waren niet overtuigend in staat geweest het menselijk 'ovum' aan te tonen, reden waarom deze opvatting aanvankelijk weinig aanhang genoot.

Het was de Delftse wetenschapper Reinier de Graaf die zijn onderzoek richtte op de ovaria. In zijn boek *Nieuwe verhandeling over de functie van de vrouwelijke voortplantingsorganen*, verschenen in 1672, beschrijft hij nauwkeurig de later naar hem vernoemde follikels ('blaaskens') die kunnen overgaan in gelige 'bollekens'; het corpus luteum. Hoewel hij de eicel niet daadwerkelijk kon zien, ondersteunen zijn bevindingen het concept dat het ovarium de bron is van de eicellen.

Zijn stad- en tijdgenoot Antonie van Leeuwenhoek, befaamd om zijn waarnemingen met de microscoop, kwam niet veel later tot een geheel andere conclusie



*Figuur 1. Tekening van een eierstok en eileider uit een boek van Reinier de Graaf.*

toen hij in 1677 de spermatozoa beschreef. Hij was ervan overtuigd dat hij twee ietwat verschillende soorten 'dierkens' in het zaad kon onderscheiden, waaruit hij besloot 'dat het eene soort Mannekens en de andere soort Wyfkens waren'.

In de 150 jaar daarna hebben beide visies steeds naast elkaar bestaan, totdat in 1876 Oscar Hertwig en Herman Fol onafhankelijk van elkaar beschreven dat fusie van de spermacel met de eicel noodzakelijk is voor de vorming van een embryo. Min of meer parallel hieraan verliep de gedachtevorming over de overerfbaarheid van eigenschappen en het concept dat deze erfelijke eigenschappen een biologische basis hadden. Hoewel Gregor Mendel zijn theorieën over erfelijkheid al in 1865 had ontvouwd, werden zijn ideeën aanvankelijk niet op waarde geschat. Pas in het begin van de 20e eeuw werden de ideeën van Mendel herontdekt door Walter Sutton en Theodor Boveri en werden de chromosomen genoemd als dragers van de erfelijke eigenschappen. Dat een gebrek of overmaat aan chromosomen tot een herkenbaar ziektebeeld kon leiden was toen echter nog onbekend.

Hoewel de klassieke kenmerken van het syndroom van Turner al eerder werden beschreven, was het Henry Turner die in 1938 een serie publiceerde van zeven vrouwen met amenorroe, geringe lichaamslengte, een opvallende nek en vertraagde botrijping. Als oorzaak postuleerde hij een stoornis in de hypofysevoorkwab. Het was Fuller Albright die in 1942 aantoonde dat het syndroom van Turner primair een ovariële stoornis was. In datzelfde jaar begeleidde hij Harry Klinefelter, die te gast was bij het Massachusetts General Hospital in Boston. Klinefelter zag een jongeman met gynaecomas-

tie en kleine testikels. Albright had geen idee wat de man mankeerde en gaf Klinefelter opdracht het verder te onderzoeken. Dat leidde tot de beschrijving in 1942 van negen mannen met 'een syndroom gekarakteriseerd door gynaecomastie, aspermatogenese zonder a-Leydigisme en een verhoogde excretie van follikelstimulerend hormoon', dat later zijn naam is gaan dragen. Pas in 1959 werd aangetoond dat de syndromen van Klinefelter en Turner berustten op een afwijkend aantal chromosomen.

In de eerste helft van de 20e eeuw was er een groeiende belangstelling voor het vastleggen van de normale groei en ontwikkeling van kinderen. Het besef ontstond dat hierdoor ziekten en gebrekkige voeding in een vroeg stadium konden worden opgespoord en behandeld. James Tanner was een Engelse kinderarts die nauwkeurig de groei van kinderen en de seksuele ontwikkeling van adolescenten beschreef en normeerde.

Het was T. Wingate Todd die als eerste op grote schaal röntgenonderzoek gebruikte om de skeletontwikkeling van kinderen vast te leggen. Zijn eerste *Atlas of Skeletal Maturation of the Hand* kwam uit in 1937. Op basis hiervan brachten William Walter Greulich en Sarah Idell Pyle in 1950 hun beroemd geworden atlas uit waarin tot in detail de verschillende fasen van de skeletontwikkeling zijn omschreven.



*Figuur 2. James Mourilyan Tanner; naamgever van de naar hem vernoemde stadia van lichamelijke ontwikkeling van kinderen.*

## Sertoli en Leydig

In de oudheid was reeds bekend dat castratie leidde tot een afname van de mannelijke geslachtskenmerken. Het concept endocrinologie was nog onbekend en men ging ervan uit dat de invloed van de testes via zenuwen werd overgebracht naar het centrale zenuwstelsel. Het was Arnold Adolph Berthold die in 1849 aantoonde dat transplantatie van een testikel de gevolgen van castratie teniet kon doen. Hij suggereerde dat door de transplantatie de signaaloverdracht via zenuwen verbroken moest zijn en dat er blijkbaar informatieoverdracht plaatsvond via de bloedstroom. Hoewel deze studie nu wordt gezien als de basis van de endocrinologie, werd er destijds weinig aandacht aan besteed.

Het onderzoek van de 19e eeuw kenmerkte zich onder andere door een verdere verfijning van de microscopische technieken en, in het verlengde daarvan, de ontwikkeling van de celtheorie door Theodor Schwann en Matthias Schleiden. Zij postuleerden dat cellen de kernstructuren zijn waaruit planten en dieren zijn opgebouwd. Het is dan ook niet vreemd dat de Duitser Franz Leydig en de Italiaan Enrico Sertoli zich toedegen op microscopie. Hoewel de microscopen steeds beter werden, ontbrak het aan goede fixatietechnieken en kleuringsmethoden. Het is dan ook bijna onvoorstelbaar hoeveel details zij zichtbaar wisten te maken.



*Figuur 1. Franz Leydig.*

Ondanks dat Leydig in 1850 de naar hem vernoemde testiculaire cellen nauwkeurig beschreef, bleef de functie ervan nog decennia onduidelijk. Aanvankelijk ging men ervan uit dat het ging om steun- of bindweefselcellen. De meest gangbare theorie was dat de leydigcellen materiaal opnamen uit de circulatie om daarmee de spermatogenese te ondersteunen. Echter, in 1865 beschreef Sertoli een cel die qua ligging en structuur hiervoor veel beter toegerust leek. In zijn beschrijvingen legde Sertoli vooral de nadruk op de vele uitlopers van de cellen, hoewel hij ook de term *cellule madri* of moedercellen heeft gebruikt. De nauwe anatomische verbinding met de zich ontwikkelende zaadcellen sug-



*Figuur 2. Enrico Sertoli.*

gereerde een rol bij de spermatogenese, maar het duurde nog zeker een eeuw voordat dit experimenteel kon worden aangetoond.

In 1889 beschreef de Fransman Brown-Sequard zijn beruchte experimenten waarin hij zich injecteerde met de testikelextracten van honden en cavia's. Ofschoon hij lyrisch opgaf over de verjongende effecten hiervan, werden de resultaten door de wetenschappelijke wereld niet al te serieus genomen.

Het was Reinke die in 1896 als eerste suggereerde dat de leydigcellen een onbekende stof produceerden die iets te maken had met spermatogenese en geslachtsdrift. Pol Bouin en Paul Ancel publiceerden rond 1900 een aantal zeer uitgebreide histologische beschouwingen van normale en pathologische dierlijke testes, waarmee ze deze hypothese experimenteel probeerden te onderbouwen. In 1931 isoleerde Adolf Butenandt 15 milligram androsteron uit 25.000 liter urine en toonde hiermee aan dat het mannelijk geslachtshormoon een steroidale structuur had. Niet lang daarna isoleerde Ernst Laqueur testosteron uit stierentestikels. Desondanks duurde het nog 30 jaar voordat onomstotelijk werd aangetoond dat de leydigcellen verantwoordelijk waren voor de testosteronproductie. In 1958 toonde Lee Wattenberg met immunohistochemische technieken in de leydigcellen de aanwezigheid aan van  $3\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase, een enzym dat onmisbaar is voor steroidsynthese. In 1965 toonden Christensen en Mason aan dat radioactief gelabeld progesteron door geïsoleerde leydigcellen kon worden omgezet in testosteron.

Zowel Leydig als Sertoli stierf kinderloos.

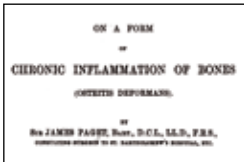


## 32

# Ziekte van Paget



Sir James Paget.



De ziekte van Paget, osteïtis deformans, werd in 1877 voor het eerst beschreven door Sir James Paget (1814-1889), naar wie ook andere ziektebeelden genoemd zijn. Hij beschreef onder meer een oudere man met aantasting van de schedel en verkromming en verdikking van het onderbeen ten gevolge van de ziekte. Sir James Paget was een groot onderzoeker en begenadigd spreker.

De ziekte van Paget is een focale botziekte, waarbij het botweefsel snel wordt afgebroken en wordt vervangen door nieuw bot. Het proces verloopt zo snel dat het nieuwe botweefsel vaak niet lamellair is gestructureerd, maar bestaat uit weefbeen (vezelbeen, *woven bone*), waarbij de collageenvezels onregelmatig door elkaar heenlopen. Het botweefsel is dicht van structuur (sclerotisch), maar door de onregelmatige structuur is het vaak niet sterk zodat toch botbreuken kunnen ontstaan. De botafbrekende cellen, de osteoclasten, zijn afwijkend, zeer groot en bevatten zeer veel kernen. Door de snelle vervanging van oud, nog regelmatig bot door nieuw, slecht gestructureerd bot kunnen vervormingen en verkrommingen van de pijpbeenderen ontstaan en kunnen wervels inzakken. De bloedcirculatie naar de aangedane botten is verhoogd waardoor deze warm aanvoelen. De ziekte van Paget kan gepaard gaan met pijn in de aangedane botten. Ten gevolge van de vervorming kan er vervroegd artrose ontstaan. Ook doofheid komt veel voor.



Eerste publicatie uit 1877. Bij de patiënt is er aantasting van schedel en linkeronderbeen.

De ziekte van Paget komt voor bij circa 2 tot 5% van de bevolking ouder dan 50 jaar. Omdat de ziekte asymptomatisch kan verlopen, kan het werkelijke aantal patiënten die dan een subklinische vorm hebben groter zijn.

De ziekte van Paget komt in bepaalde gebieden meer voor dan elders, wat wijst op omgevingsfactoren. De waarneming van virusachtige partikels in osteoclasten van patiënten met de ziekte van Paget heeft geleid tot hypothesen over virussen als oorzaak van de ziekte. Het was al vroeg bekend dat de ziekte van Paget vaker voorkwam in bepaalde families. De overerving is autosomaal dominant met wisselende penetrantie. De laatste tien jaar zijn verschillende genen ontdekt die geassocieerd zijn met de ziekte van Paget. Deze hangen deels samen met botafbraak door osteoclasten. Archeologisch onderzoek van skeletten zou erop kunnen wijzen dat de ziekte van Paget in Noordwest-Europa is ontstaan omdat daar, en met name in Engeland, de ziekte is aangetroffen vanaf de Romeinse tijd.

De diagnose kan worden vermoed bij een patiënt met lokale botpijn, zeker wanneer de huid boven het bot warmer is dan elders. Ook atypische fracturen of misvormingen in het bot kunnen wijzen op de ziekte. De ziekte van Paget kan worden herkend op röntgenfoto's. Ook skeletscintigrafie geeft een karakteristiek beeld waarmee ook verschillende lokalisaties van de ziekte kunnen worden opgespoord. In het bloed is vooral een



*Sclerosering van het bekken ten gevolge van de ziekte van Paget.*

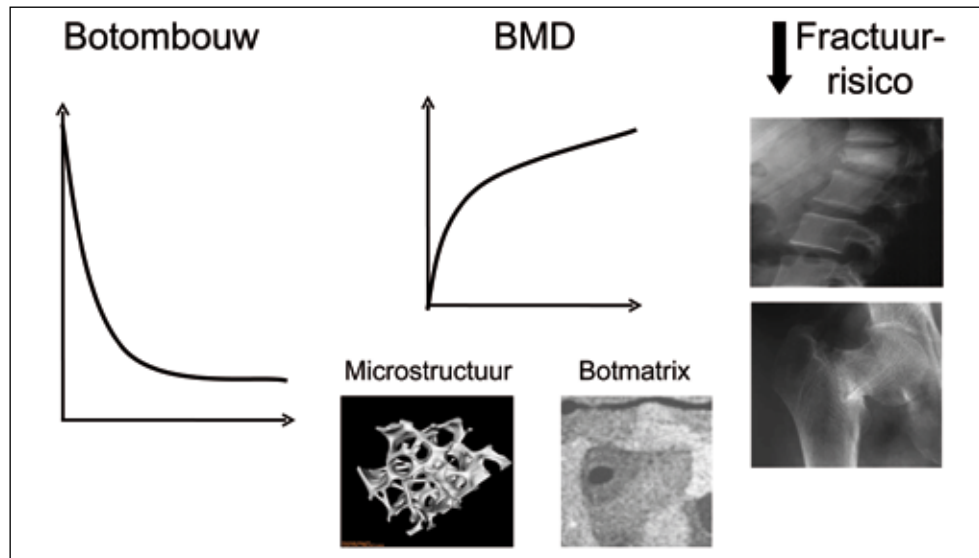
hoge concentratie van alkalische fosfatase kenmerkend. De ziekte van Paget wordt in het algemeen behandeld met een bisfosfonaat. De remmende effecten van pyrofosfaat en de bisfosfonaten op de oplossing van hydroxyapatiet en botafbraak in weefselkweek werden in 1969 ontdekt door Herbert Fleisch en Graham Russell. Uit onderzoek in onder meer Leiden bleek dat de aminobisfosfonaten het mevalonaatmetabolisme in de botafbrekende cellen, de osteoclasten, remmen. Hierdoor wordt de botafbraak en secundair de botvorming geremd. De nieuwere bisfosfonaten, zoals zoletroninezuur, zijn erg effectief en leiden na eenmalige toediening tot langdurige remissie van de ziekte van Paget. Asymptomatische ziekte van Paget hoeft alleen te worden behandeld wanneer er complicaties dreigen te ontstaan, zoals bijvoorbeeld in wervels of schedel.

33

# Bisfosfonatenontwikkeling als behandeling van osteoporose

Osteoporose is een frequent voorkomende skeletaandoening die wordt gekenmerkt door een lage botmassa en een verslechtering van de microarchitectuur van het botweefsel, met als gevolg een verhoogde botfragiliteit en risico op fracturen. Onafhankelijk van etiologie, ligt een verstoring van de balans tussen botafbraak door osteoclasten en botaanmaak door osteoblasten

(afbraak > aanmaak) ten grondslag aan de pathogenese van osteoporose, met als gevolg botverlies en botdestructie. Bisfosfonaten, die selectief aan het bot binden en de botafbraak remmen, zijn de eerstelijnsbehandeling van osteoporose vanwege hun significante effect op de incidentie van osteoporotische fracturen (figuur 1).



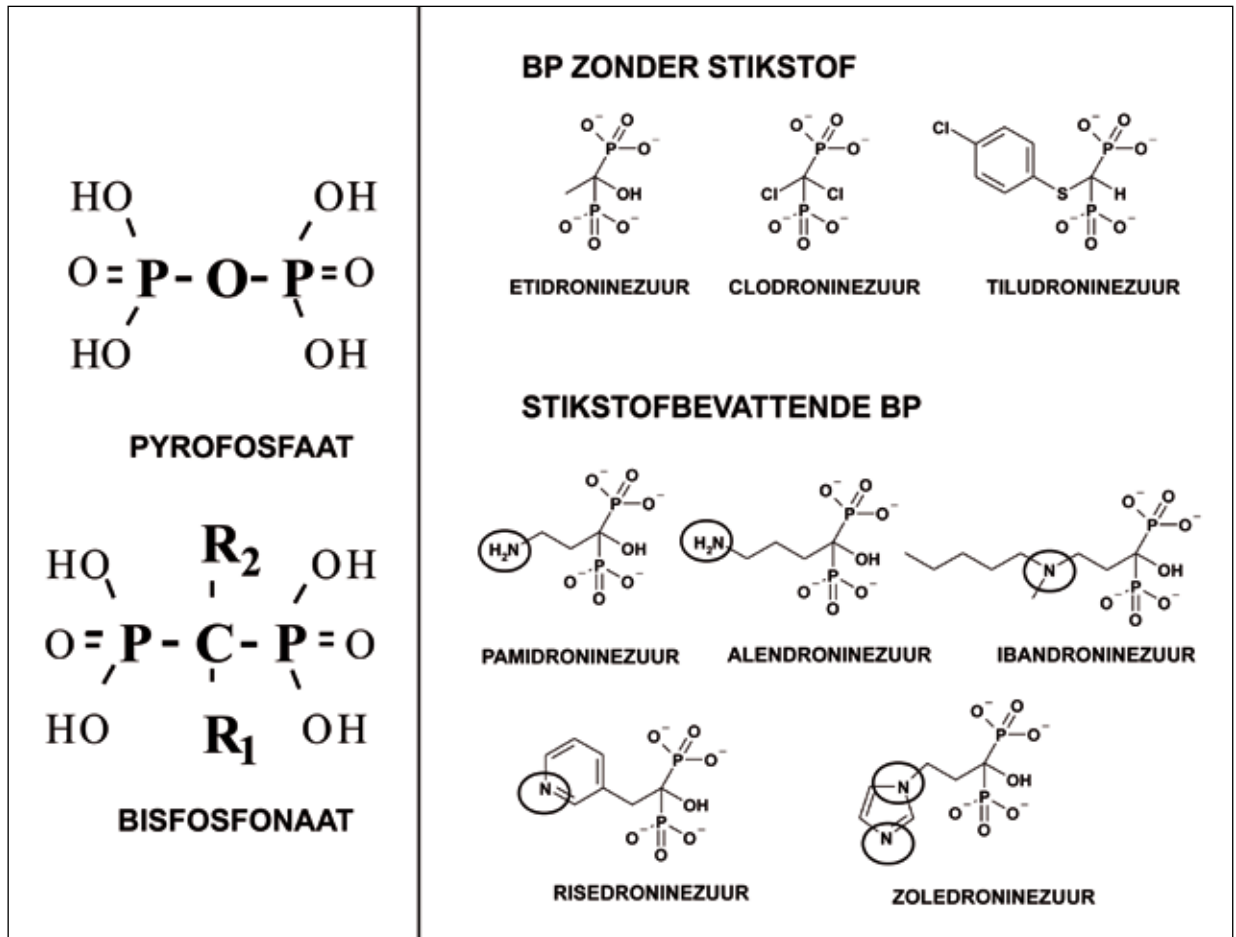
*Figuur 1. Werkingsmechanisme van bisfosfonaten bij patiënten met osteoporose. Bisfosfonaten remmen botafbraak en botombouw, verhogen botmineraaldichtheid (BMD), handhaven of verbeteren de microarchitectuur van bot, verbeteren de mineralisatie van botmatrix en verminderen corticale porose en door een combinatie van deze acties verminderen zij het risico op osteoporotische fracturen. (Aangepast van Papapoulos S, Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis; in: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Rosen CJ ed, American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC 2008; pp 237-241.)*



*Figuur 2. Sleutelfiguren bij de ontdekking en ontwikkeling van bisfosfonaten.*

In de jaren zestig van de vorige eeuw ontdekten Herbert Fleisch (figuur 2) en zijn medewerkers in Zwitserland dat pyrofosfaat een natuurlijke kristallisatiemiddel was. Deze stof was, in tegenstelling tot in het laboratorium, niet actief bij dieren aangezien het snel in het lichaam werd afgebroken. Op zoek naar een analoog van pyrofosfaat, met vergelijkbare werking en die niet afgebroken kon worden door enzymen, werkte de groep van Fleisch met David Francis, een chemicus van Procter & Gamble die dergelijke stoffen onderzocht als additief voor tandpasta voor de preventie van tandsteen, om een eventuele nieuwe behandeling te ontwikkelen voor condities die gepaard gaan met pathologische calcificatie, zoals atherosclerose en nierstenen. Deze stoffen waren de bisfosfonaten (toen difosfonaten genoemd).

Bisfosfonaten bevatten een P-C-P-verbinding in plaats van P-O-P van pyrofosfaat dat resistent is voor enzymatische processen (figuur 3). Bisfosfonaten werden in de 19e eeuw gesynthetiseerd door Duitse chemici en vervolgens werden zij gebruikt in de gas-, olie-, en wasmiddelenindustrieën bij de bereiding van zepen, cosmetica en waterverzachters ter preventie van de vorming van calciumzouten. Bij verder onderzoek bleek dat bisfosfonaten de botafbraak konden remmen en dat remming van de mineralisatie in feite een bijwerking was. Het eerste bisfosfonaat dat aan mensen werd gegeven was etidroninezuur. Dit bleek effectief te zijn bij patiënten met de ziekte van Paget die gekenmerkt wordt door verhoogde botafbraak. Verder onderzoek toonde aan dat de doseringen van etidroninezuur die nodig waren voor een effectieve vermindering van de



Figuur 3. Structuren van pyrofosfaat en bisfosfonaat en van geregistreerde bisfosfonaten.

BP = bisfosfonaat

(Aangepast van Papapoulos S, Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis; in: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Rosen CJ ed, American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC 2008; pp 237-241.)

activiteit van de ziekte, de normale mineralisatie van bot kon remmen met osteomalacie tot gevolg.

De Leidse hoogleraar Olav Bijvoet (figuur 2) heeft in de jaren zeventig een aantal bisfosfonaten genomen van de Duitse wasmiddelenfabrikant Henkel en deze in vitro en

in vivo getest. Hij ontdekte dat een ander bisfosfonaat, pamidroninezuur of APD, op veel effectievere wijze en zonder ongunstige effecten op botmineralisatie, botafbraak kon remmen. Zeker van belang was de bevinding dat de grotere potentie van pamidroninezuur te danken was aan het stikstofatoom dat in het molecuul aanwezig was. Deze bevinding leidde tot de synthese van nieuwe, krachtige analogen en vrijwel alle potente bisfosfonaten zijn afgeleiden van pamidroninezuur. Gezamenlijk vormen zij de groep van stikstofbevattende bisfosfonaten (N-BP, figuur 3).

Het moleculaire werkingsmechanisme van N-BP op botafbraak werd uiteindelijk in 1999 door Ermond van Beek en medewerkers ontdekt en bevatte de selectieve remming van de activiteit van het enzym farnesyl-pyrosfaatsynthase van de mevaloninezuursignaalroute in osteoclasten op het botoppervlak die leidde tot inhibitie van de productie van metabolieten die essentieel zijn voor de actie en overleving van deze cellen.

In de jaren zeventig toonde dieronderzoek in Leiden ook aan dat pamidroninezuur een mogelijke behandeling

voor osteoporose was. Klinisch pilotonderzoek bevestigde deze resultaten maar het eerste systematische onderzoek bij patiënten met osteoporose was uitgevoerd door Merck & Co met alendroninezuur. Dit N-BP werd oorspronkelijk ontdekt door een klein Italiaans bedrijf (Gentili Spa) en werd ontwikkeld bij Merck door Gideon Rodan (figuur 2) en zijn medewerkers. De resultaten van dit onderzoek werden in 1996 gepubliceerd door Dennis Black en medewerkers en leidden wereldwijd tot de registratie van dit bisfosfonaat voor de behandeling van osteoporose. Vervolgens werden drie andere, meer potente N-BP, ook geregistreerd voor deze indicatie (ibandroninezuur, risedroninezuur, zoledroninezuur). Dankzij hun specifieke farmacologische eigenschappen kunnen N-BP wekelijks, maandelijks, driemaandelijks en zelfs jaarlijks aan patiënten met osteoporose gegeven worden.

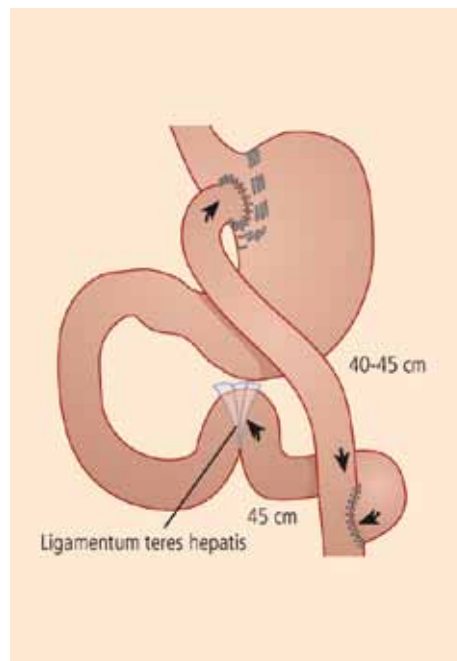
Door middel van een bij toeval ontdekt molecuul gebruikt in de zeepindustrie, kregen wij met vallen en opstaan krachtige middelen voor de behandeling van patiënten met osteoporose en andere botaandoeningen.

## 34

## Morbide obesitas en bariatrische chirurgie

Twee grote epidemieën komen op ons af: de epidemie van obesitas en van type-2-diabetes mellitus (T2DM). Beide zijn chronische, ongeneeslijke metabole ziekten, waarbij obesitas gekenmerkt wordt door overmatige opslag van lichaamsvet op ongunstige plaatsen – visceeraal, intrahepatisch en intramusculair – en T2DM door hyperglykemie, hyperinsulinemie en insulineresistentie. Beide ziekten gaan vaak samen: diabetes zijn in 80% van de gevallen te dik, obesen zijn vaak insulineresistent. Obesitas en T2DM zijn elkaars oorzaak en gevolg. Ze zijn met een scala van ziekten geassocieerd, de kwaliteit van leven is verminderd en de levensverwachting aanzienlijk verkort.

De behandeling is levenslang en loopt bij beide gelijk op. Eerst is er de gecombineerde leefstijlinterventie: het verminderen van de energie-inname, het verhogen van de lichamelijke activiteit en vermindering van een zittende levensstijl, en gedragsverandering. De volgende stap is medicatie. Bij obesitas is alleen orlistat, een lipaseremmer, met een 3-5 kg groter gewichtsverlies dan placebo, voorhanden. Strikte glucosecontrole bij diabetes met medicatie is niet gunstig voor het gewicht. Zo verhogen insuline, sulfonylureumderivaten, meglitinen en thiazolidinedionen het gewicht, zijn alfacglucosidaseremmers, metformine en gliptine gewichtsneutraal en geven GLP-1-agonisten gewichtsverlies. Ten slotte



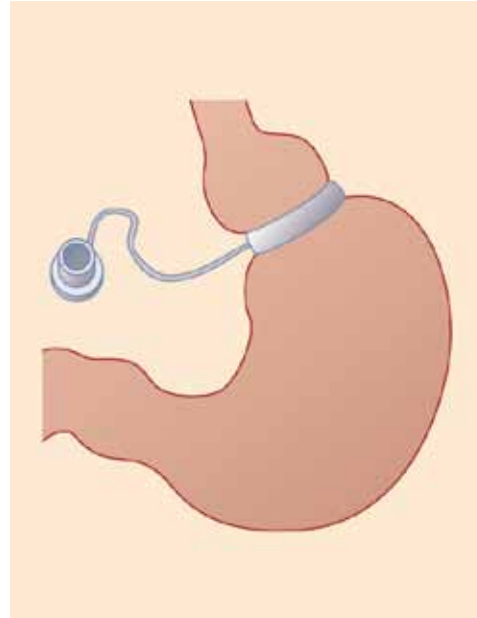
*Figuur 1. Roux-en-Y-maagbypass: een verticale pouch van 10-30 ml afgestapeld van de rest van de maag. De 40-45 cm distaal van Treitz doorgehaalde jejunumlis wordt gebruikt voor de gastro-enterostomie, terwijl de biliopancreatische lis van 30-70 cm (150-250 cm bij de long-limbvariant) onder de gastrojejunostomie via een entero-entorostomie wordt ingehecht.*

kan bij personen met een BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (morbide obesitas) of BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> met ernstige comorbiditeit, zoals T2DM, bariatrische chirurgie worden overwogen. Bariatrie komt uit het Grieks waar *bari/baros* gewicht

of druk betekent en *iatrikos* de kunst van het genezen. Overigens betekent *bari* in het oud Hebreeuws obees en in het nieuw Hebreeuws gezond!

Een van de eerste uitgevoerde operaties was de jejunale ileale bypass door Kremen in 1954 en werd verbeterd door Payne en De Wind in 1969. Door de vele complicaties van nierstenen, artritis en leverfalen, vooral door bacteriële overgroei in de lange, blindgesloten dunne darm, werd de operatietechniek verlaten in 1978. Het imposante gewichtsverlies van de jejunale ileale bypass bleek grotendeels te kunnen worden geëvenaard door de maagbypass (*Roux-en-Y gastric bypass*, RYGB) beschreven door Mason en Ito in 1967 (figuur 1). Daarna, door de komst van de stapler, legde men zich toe op allerlei maagverkleiningen, zoals de horizontale gastroplastiek (Gomez 1976, Pace-Carey 1979). Deze techniek werd vanwege het loslaten van nietjes en de verwijding van de maag boven de nietjesnaad verlaten. De verticale gastroplastiek, versterkt met een matje of ring (Mason 1982, *vertical banded gastroplasty*, VGB) heeft het tot in de jaren 90 uitgehouden. Het compleet insnoeren van de maag door Wilkinson in 1976 (*gastric wrapping*) werd in 1977 door Kuzmak omgezet in een niet-verstelbare maagband, gevolgd door een verstelbare in 1985 en een laparoscopische verstelbare maagband (*laparoscopic adjustable gastric banding*, LAGB) in 1993 (figuur 2).

Toch bleef men zoeken naar veiligere malabsorptieve operaties en in 1979 ontwikkelde Scopinaro de biliopancreatische diversie (BPD): een combinatie

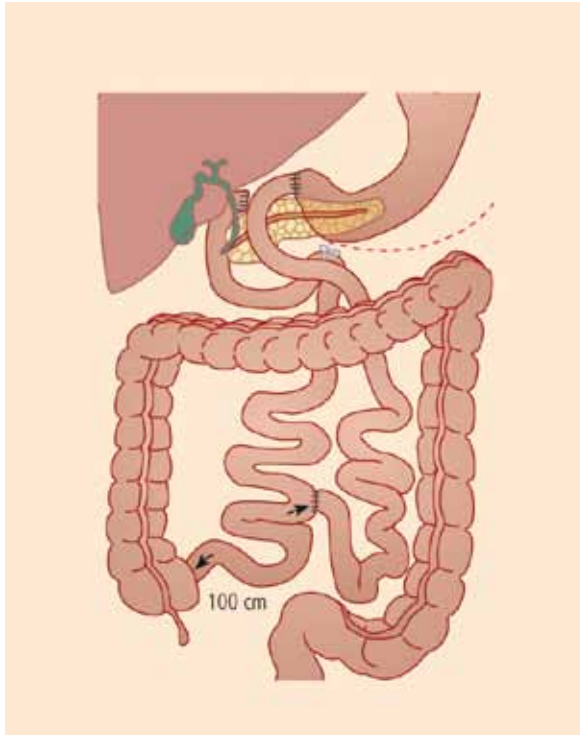


*Figuur 2. Laparoscopische vertelbare maagband: een siliconenband hoog in de maag onder de oesofagocardiaovergang, met een pouch van 15 ml, verbonden met een subcutane poort die door aanprikken de band kan bijvullen of leeg laten lopen.*

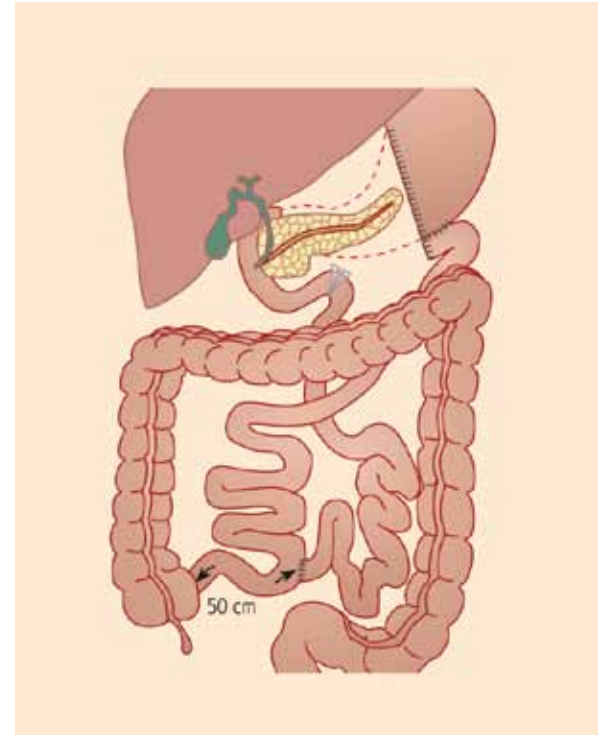
van maagresectie, duodenojejunale ileale bypass en gastro-ileostomie (figuur 3). Bij een variant hierop, de duodenale switch (BPD-DS) ontwikkeld door Hess en gepopulariseerd door Marceau in 1992, vervangt een *gastric sleeve* de maagresectie (figuur 4). De *gastric sleeve* wordt ook als zelfstandige operatie uitgevoerd.

Door het uitvinden van de stapler, de verbeterde anesthesietechnieken en de laparoscopie heeft de chirurgie een hoge vlucht genomen. De resultaten zijn wat betreft gewichtsverlies en genezing of verbetering van





*Figuur 3. Biliopancreatische diversie: maagresectie tot een volume van 300 ml, de distale ileumlis van 200 cm wordt omhooggehaald naar de maag en vormt daar de gastro-ileostomie, de biliopancreatische lis wordt op 50 cm van de ileocaecale klep side-to-side ingehecht.*



*Figuur 4. BPD met duodenale switch: sleeve-gastrectomie met een maagvolume van 175 ml en het intact blijven van antrum en pylorus en het doorhalen van het duodenum daarachter. Het distale 250 cm ileum wordt via een duodeno-ileostomie verbonden met het duodenum, de biliopancreatische lis wordt distaal op 100 cm van de ileocaecale klep ingehecht.*

de comorbiditeit indrukwekkend (tabel 1). De Swedisch Obesity Subject (SOS)-studie, de enige prospectieve, langdurige studie die in 4047 patiënten de gebruikelijke medische behandeling met de chirurgische behandeling (VBG, LAGB en RYGB) over tien jaar vergeleek, toont een mortaliteitsreductie van 26% aan. Opzienbarend gezien de dubbele epidemie, zijn de bevindingen die al

in 1995 door Pories et al. gerapporteerd werden. In hun artikel *Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus* claimden zij een 62%-overgewichtsverlies en een 84%-genezing van diabetes, waarbij normoglykemie al binnen enkele dagen na de operatie en lang voor enig gewichtsverlies optrad. Het groeiende inzicht in het

Tabel 1. Volledige genezing van de comorbiditeit bij de diverse operaties uit Buchwalds meta-analyse waarbij 136 studies met 22.094 patiënten werden geanalyseerd.

	<b>LAGB</b>	<b>VGB</b>	<b>RYGB</b>	<b>BPD/DS</b>
Overgewichtsverlies %	47,5%	47,5%	61,6%	70,1%
Operatieve mortaliteit %	0,1%	0,1%	0,5%	1,1%
Genezing van comorbiditeit				
T2DM %	47,9%	71,6%	83,7%	98,9%
Hypertensie %	43,2%	69,0%	67,5%	83,4%
Hyperlipidemie %	58,9%	73,6%	96,9%	99,1%
Slaapapneu %	95,0%	78,2%	80,4%	91,9%

*LAGB = laparoscopic adjustbale gastric banding*

*VGB = vertical banded gastroplasty*

*RYGB = Roux-en-Y gastric bypass*

*BPD/DS = biliopancreatische diversie/duodenale switch*

effect van de bariatrische chirurgie heeft geleid tot een indeling naar niet-metabole en metabole chirurgie. Bij de niet-metabole chirurgie vermindert de comorbiditeit van obesitas en T2DM door gewichtsverlies. Hieronder valt de maagband. Bij de metabole chirurgie hebben vele enterohormonale veranderingen, zoals 'glucagon-lijke' peptide-1, peptide YY en ghreline en het bypassen van het duodenum, grote repercussies op T2DM. Hieronder vallen de RYGB, de BPD en BPD-DS.

Gezien deze bevindingen is er een hevig debat gaande. Bariatrische chirurgie kan obesitas niet genezen en alleen de helft van het overgewicht verminderen met een aanzienlijke reductie van de met obesitas geassocieerde comorbiditeit. Metabole bariatrische chirurgie lijkt T2DM

te kunnen genezen, maar daar is nog debat over. Als dat zo is, is het de vraag of patiënten niet eerder ofwel bij een lagere BMI (de diabetesfederatie heeft in haar beslisboom bariatrische chirurgie bij een BMI van 30-35 kg/m<sup>2</sup> met T2DM opgenomen) al geopereerd moeten worden. Een indicatiestrategie, risicoanalyse en kosten-batenanalyse zijn dan wel een eerste vereiste.

## 35

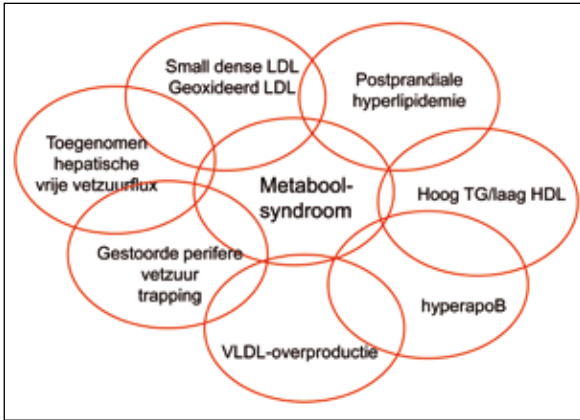
# Metabool syndroom

De allereerste beschrijving van het metabool syndroom in relatie tot leefstijl, dislipidemie en cardiovasculair risico is die van Nicolaes Tulp, bekend geworden van de *Anatomische Les* van Rembrandt (figuur 1). Deze Amsterdamse geneesheer beschreef in rijm een casus van een patiënt met obesitas en hypertriglyceridemie, die als gevolg van inname van te veel verzadigd vet uiteindelijk bezweek aan een beroerte.

Het metabool syndroom heeft zich de laatste decennia ontwikkeld tot een wereldwijde epidemie. De klassieke condities gerelateerd aan het metabool syndroom zijn insulineresistentie, hart- en vaatziekten en type-2-diabetes mellitus. Afwijkingen die leiden tot het metabool syndroom zijn vooral centrale obesitas en stoornissen van vetzuur- en triglyceridenmetabolisme (figuur 1). Centraal hierbij staat een gegeneraliseerde inflamma-



Figuur 1. *Anatomische les door Nicolaes Tulp van Rembrandt.*



*Figuur 2. Dyslipidemie en metabool syndroom.*

tie die sterk afhangt van de productie van cytokinen in vetweefsel (adipokinen), uiteindelijk resulterend in vaatschade.

Door een toename van de prevalentie van obesitas, neemt de frequentie van het metabool syndroom snel toe. In de Verenigde Staten voldoet één van de vier mensen aan de definitie van het metabool syndroom. Maar ook in Europa neemt het obesitasprobleem toe waardoor het metabool syndroom ook steeds vaker wordt gezien. Het metabool syndroom wordt ook steeds vaker gezien in de kinderleeftijd als gevolg van toenevende obesitas bij de jeugd.

Hoewel er steeds meer aandacht bestaat voor de prevalentie van het metabool syndroom, wordt de diag-

nose slechts zelden gesteld (figuur 3). Dit heeft twee oorzaken. In de eerste plaats wordt door sommige experts aan de waarde van het stellen van de diagnose getwijfeld. Een van de argumenten hiervoor is dat de afzonderlijke risicofactoren die het metabool syndroom omvatten, samen het risico op complicaties van het beeld volledig verklaren. Deze experts stellen daarom voor om de afzonderlijke risicofactoren te bepalen en behandelen zonder dat daar een aparte entiteit, in dit geval het metabool syndroom, voor wordt gecreëerd. De INTERHEART-studie, die een beperkte set van risicofactoren heeft geïdentificeerd waarmee het cardiovasculaire risico vrij nauwkeurig kan worden bepaald, steunt deze visie.

Een andere oorzaak voor de beperkte registratie van het metabool syndroom in de klinische praktijk is het feit dat hier geen aparte codering voor bestaat waardoor er geen vergoeding aan kan worden gekoppeld.

Wat betreft de definitie van het metabool syndroom lijkt er ook een groot scala aan beschrijvingen te bestaan. Sommigen gebruiken de term 'insulineresistentiesyndroom' of 'dismetabool syndroom' (tabel 1, pag. 71).

Een van de eerste officiële, wetenschappelijke beschrijvingen betreffende het insulineresistentiesyndroom was het artikel van Vague. In het verleden werden ook de benamingen syndroom van Reaven of *deadly quartet* gebruikt om aan te geven dat het hier gaat om een

stoornis in lipiden- en glucosestofwisseling, bloeddruk en centrale obesitas.

Meerdere organisaties, zoals de Wereldgezondheidsorganisatie, de American Heart Association, de International Diabetes Federation en de Collaborative Group of European Experts, hebben een eigen definitie gepu-

bliceerd (tabel 2). Deze verschillende versies kennen slechts kleine variaties op hetzelfde thema en hoewel elke definitie leidt tot een andere prevalentie, lijken de verschillen klinisch niet erg relevant. De Europese en Amerikaanse Diabetes Associaties hebben een document gepubliceerd waarin beide organisaties een gezamenlijke visie proberen uit te dragen.



*Figuur 3. Elf blinde monniken onderzoeken een olifant maar komen niet tot overeenstemming over de diagnose, illustratie van Hokusai Katsushika (1760-1849).*

## Synonyms of the Metabolic syndrome

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Android obesity</li> <li>• Athero-thrombogenic syndrome</li> <li>• <b>Beers-belly syndrome</b></li> <li>• Cardiovascular metabolic syndrome</li> <li>• Chronic cardiovascular risk factor clustering syndrome</li> <li>• <b>Deadly quartet</b></li> <li>• Dysmetabolic syndrome</li> <li>• Dysmetabolic syndrome X</li> <li>• GHO (Glucose intolerance, Hypertension, Obesity syndrome)</li> <li>• <b>Insulin resistance syndrome</b></li> <li>• Insulin resistance-dyslipidemia syndrome</li> <li>• Metabolic cardiovascular syndrome</li> <li>• <b>Metabolic syndrome</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolic syndrome X</li> <li>• Metabolic trisynrome</li> <li>• MetSyn</li> <li>• Multiple metabolic syndrome</li> <li>• <b>New world syndrome</b></li> <li>• Plurimetabolic syndrome</li> <li>• <b>Reaven's syndrome</b></li> <li>• Syndrome of affluence</li> <li>• <b>Syndrom X</b></li> <li>• Syndrome X plus</li> </ul> <p style="text-align: right; font-size: small;">Ford. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 2004;33:333-5 (adapted)</p>
---	---

Tabel 1. Synoniemen van het metabool syndroom.

Andere auteurs pleitten voor het gebruik van de term metabool syndroom in de klinische praktijk om op die manier een groep patiënten te identificeren die een hogere kans hebben op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten en type-2-diabetes mellitus.

Geen enkele onderzoeksgroep in Nederland die zich bezighoudt met insulinegevoeligheid, diabetes en cardiovasculaire ziekten heeft het metabool syndroom onaangeroerd gelaten. De laatste decennia zijn op dit gebied talloze publicaties verschenen van Nederlandse onderzoeksgroepen. De aandacht van Nederlandse onderzoekers is

uitgegaan naar epidemiologische, endocriene, metabole en klinische aspecten van het metabool syndroom. De herkenning dat het vetweefsel pro-inflammatoire producten uitscheidt die tevens metabole consequenties hebben, heeft geleid tot een toegenomen belangstelling voor het vetweefsel als centrale component bij dit beeld. Zeer recent onderzoek richt zich op nieuwe aspecten die geassocieerd worden met het metabool syndroom, zoals een verstoorde longfunctie en astma.

Risicofactor	
Centrale obesitas (middelomtrek)	M > 102 cm V > 88 cm
Triglyceriden (nuchter)	>1.7 mM
HDL-C (nuchter)	M < 1.04 mM V < 1.30 mM
Bloeddruk	>= 130/ >= 85 mm Hg
Glucose (nuchter)	Plasma >= 6.1 mM Capillair >= 5.6 mM

Tabel 2. Klinische diagnose van metabool syndroom volgens criteria van de NCEP-richtlijn van de American Heart Association. Metabool syndroom wordt vastgesteld als 3 of meer afwijkingen aanwezig zijn. Referentie: Grundy et al. JACC 2004;44:720-32.

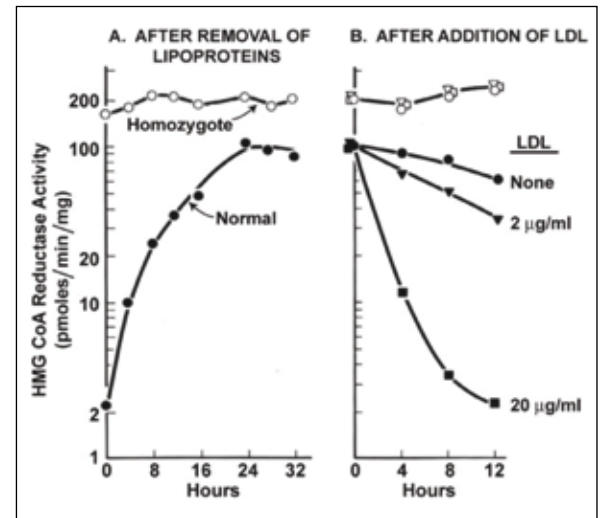
36

# De cholesterolhypothese

Hart- en vaatziekten en kanker strijden al jaren om de positie van doodsoorzaak nummer 1 in Nederland. Hoewel kanker de eerste plaats inmiddels heeft overgenomen, is de competitie nog niet beslecht omdat het risico op cardiovasculaire aandoeningen beduidend is verhoogd bij overlevenden van kanker. Hoog cholesterol is thans een algemeen geaccepteerde risicofactor. Het heeft echter lang geduurd voordat de 'cholesterolhypothese' werd aangenomen. In 1984 toonde grootschalig gerandomiseerd onderzoek voor het eerst aan dat verlaging van lagedichtheidlipoproteïne (LDL)-cholesterol door middel van colestyramine het risico op coronaire hartziekten reduceert. De hierop volgende studies met de iets later ter beschikking gekomen statines, waarin telkens gunstige effecten van cholesterolverlaging op het optreden van coronaire hartziekten werden gevonden, heeft de cholesterolseptici langzamerhand verstomd. De ontwikkelingen gaan nog steeds in hoog tempo verder.

In 1972 begonnen Joseph Goldstein en Michael Brown met hun baanbrekende onderzoek naar het genetische mechanisme dat verantwoordelijk is voor autosomaal dominante familiale hypercholesterolemie (FH), waarvoor zij in 1985 de Nobelprijs hebben ontvangen. Uit hun eerste experimenten bleek dat 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA-reductase), een essentieel enzym voor de cholesterol synthese, in normale

fibroblasten werd gestimuleerd door het verwijderen van LDL uit het incubatiemedium en werd onderdrukt door toevoeging van LDL. Deze regulatie ontbrak volledig in de fibroblasten van een homozygote FH-patiënt (figuur 1). Vervolgens stelden zij vast dat de HMG-CoA-reductaseactiviteit in de fibroblasten van de FH-patiënt wel normaal werd onderdrukt, indien cholesterol – opgelost in ethanol – aan de fibroblasten werd toegevoegd. Hiermee werd in essentie uitgesloten dat een defect in HMG-CoA-reductase verantwoordelijk was voor de abnormale intracellulaire regulatie van de cho-



Figuur 1. Regulatie van HMG-CoA-reductaseactiviteit in humane fibroblasten als reactie op het onttrekken (A) en toevoegen (B) van LDL. De fibroblasten van de patiënt met homozygote FH tonen geen HMG-CoA-reductaserespons (ontleend aan Goldstein et al, 2009).

lesterol synthese bij FH. Het bewijs voor het bestaan van de LDL-receptor werd formeel geleverd, toen zij aantoonde dat 125I-LDL niet bindt aan homozygote FH-fibroblasten, en dat het proces van LDL-internalisatie, gevolgd door intracellulaire degradatie, gestoord was in FH. Het humane LDL-receptorgen werd gekloneerd in 1984. In dezelfde periode vond Bilheimer samen met Brown en Goldstein dat de HMG-CoA-reductaseremmer, mevinoïne, een derivaat van compactine, de verwijdering van LDL uit het bloed stimuleert. Hiermee was de basis gelegd voor de ontwikkeling en klinische toepassing van HMG-CoA-reductaseremmers, ofwel statines.

Thans zijn meer dan 1000 pathogenetische LDL-receptormutaties bekend. Nederland speelt een vooraanstaande rol in FH-onderzoek. Frans Hals schilderde naar alle waarschijnlijkheid als eerste peesxanthomen, die pathognomonisch zijn voor FH (figuur 2). De V408M LDL-receptormutatie werd vanuit West-Friesland geïntroduceerd in Zuid-Afrika, waar FH een hoge prevalentie heeft. In ons land zijn met genetisch onderzoek tot dusverre meer dan 4900 indexpersonen met heterozygote FH geïdentificeerd en 51 patiënten met homozygote FH. 15.000 FH-personen zijn opgespoord met cascade-onderzoek.

Inmiddels weten we dat de oorzaak van autosomaal dominante FH niet beperkt blijft tot LDL-receptormutaties. Het eiwit, *proprotein convertase subtilisin kexin type 9* (PCSK9), zorgt voor intracellulaire afbraak van de LDL-receptor, zodat de LDL-receptor minder tot expressie komt op het celmembraan. Mutaties in het *PCSK9*-gen, die leiden tot een toegenomen functie van dit eiwit, veroorzaken een FH-fenotype. Daarentegen gaan vari-



Figuur 2. Portret van een oudere dame. Frans Hals, 1633 (Andrew W. Mellon Collection 1937.1.67).

aties in het *PCSK9*-gen, waardoor PCSK9 minder actief wordt, samen met een lager cholesterol. Mensen met deze *PCSK9*-genvariantie zijn beschermd tegen harten vaatziekten, wat verder het bewijs vormt voor de cholesterolhypothese. Bijzonder genoeg bevorderen statines de expressie van PCSK9 via een intracellulair regelmechanisme, waardoor hun werking wordt belemmerd. De combinatie van statines met PCSK9-remmers lijkt daarom zeer aantrekkelijk. Zelden is de vertaling naar klinische toepassing – binnen tien jaar op grote schaal uitgerold fase-3-onderzoek met monoklonale antistoffen die PCSK9 remmen – zo snel gegaan. Beïnvloeding van de LDL-receptor staat in deze ontwikkelingen nog steeds centraal, zoals ook blijkt uit de mogelijkheid om met thyreomimetica de LDL-afbraak specifiek in de lever te stimuleren. Ontrefeling van complexe regelmechanismen blijft fascineren.



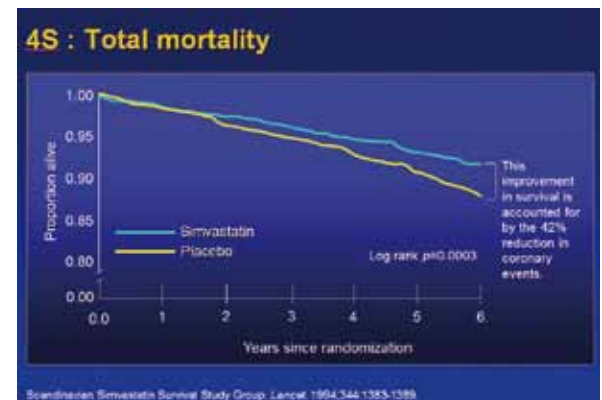
# Landmarkstudies in de endocrinologie: I - vetstofwisseling

De endocrinologie staat zeker niet bekend om haar grote, gerandomiseerde studies met zogenaamde harde eindpunten. Toch zijn er wel enkele zogenaamde landmarkstudies, met name op het gebied van de vetstofwisseling en diabetes mellitus type 1 en 2.

Al in 1856 postuleerde de Duitse patholoog Rudolf Virchow dat cholesteroldepositie in de vaatwand van arteriën een belangrijke rol speelde in het ontstaan van atherosclerose. In 1913 toonde Nicolai Anitskow aan dat het voeden van konijnen met cholesterol leidt tot accumulatie van cholesterol in de vaatwand. Duff en McMillian formuleerden deze zogeheten lipid hypothesis in hun review in *The American Journal of Medicine* in 1951. De regulatie van het cholesterolmetabolisme, werd in de jaren zeventig van de vorige eeuw ontrafeld door Joseph Goldstein in samenwerking met Michael Brown. Deze onderzoekers aan de Universiteit van Texas ontdekten de relatie tussen de LDL-receptor en het sleutelenzym in de de novo cholesterol synthese het 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reductase en toonden aan dat mensen met genetische defecten van de LDL-receptor een verhoogd serumcholesterol hadden en premature atherosclerose kregen. Beide onderzoekers kregen voor hun werk in 1985 de Nobelprijs voor de Geneeskunde. Toch werd er tot het eind van de jaren

tachtig door sommige wetenschappers getwijfeld aan de lipid hypothesis. Een placebogecontroleerde studie met een cholesterolverlager zou eerst nodig zijn om iedereen te overtuigen.

In 1971 ontdekte de Japanse biochemicus Akiro Endo dat de schimmel *Penicillium Citrum* een remmer van het enzym HMG-CoA-reductase maakte en noemde deze mevastatin. Mevastatin bleek te veel bijwerkingen te hebben, maar al gauw werden modificaties aangebracht in het molecuul en ontstonden statines zoals simvastatine, pravastatine, fluvastatine, lovastatine, later atorvastatine en ten slotte rosuvastatine.

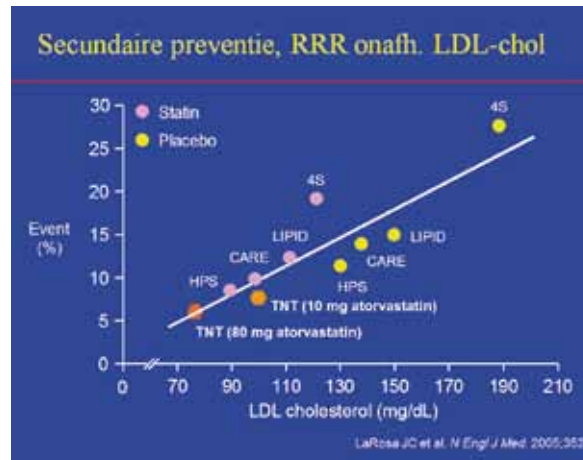


Figuur 1. Resultaten van de 4S: verschil in mortaliteit tussen simvastatine en placebo-gebruikers, Lancet 1994.

De eerste grote 'harde eindpunt'-studie waarin een statine werd vergeleken met placebo was de 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study. Deze secundaire preventiestudie werd in 1994 in The Lancet gepubliceerd. 4444 patiënten met bewezen coronair lijden en een cholesterol tussen 5,5 en 8 mmol/l kregen of simvastatine 20-40 mg per dag of een placebo in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie. Na een gemiddelde follow-up van 5,4 jaar was het verschil in mortaliteit 8 versus 12% (RRR 30%) en in nieuwe coronaire events 19 versus 28% (RRR 34%) ten gunste van de simvastatinegebruikers. Alle verschillen in eindpunten bleken sterk significant. Het verschil in mortaliteit was volledig toe te schrijven aan cardiovasculaire oorzaken en er bleek geen oversterfte aan andere oorzaken zoals kanker te zijn.

De 4S werd in 1995 gevolgd door de WOSCOPY, de West Of Scotland COronary Primary prevention trial, een placebogecontroleerde studie met pravastatine 40 mg per dag in een populatie zonder bewezen coronair lijden, maar met een verhoogd risicoprofiel. Ook in deze studie werd aangetoond dat behandeling met een statine leidt tot afname van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, waarbij het aantal mensen dat behandeld moet worden om een cardiovasculair event te voorkomen duidelijk groter is in deze primaire preventiesetting dan bij secundaire preventie.

Na deze twee landmarkstudies volgden de studies elkaar snel op. CARE, LIPID, AFCAPS/TexCAPS, HPS, TNT,



Figuur 2. Relatie tussen hoogte van LDL-cholesterol en cardiovasculaire gebeurtenissen in statine en in placebogebruikers, in meerdere studies: geen ondergrens, NEJM 2005.

CARDS enzovoort. Al deze studies toonden aan dat statinegebruik het risico op cardiovasculaire complicaties en mortaliteit verlaagt met een relatieve risicoreductie van ongeveer 30%. Het effect van statines is onafhankelijk van leeftijd, geslacht, ander risicofactoren zoals roken, hypertensie en diabetes en de uitgangswaarde van het cholesterol. De absolute reductie en de numbers needed to treat zijn afhankelijk van het uitgangrisico waarbij de gunstigste resultaten behaald worden in secundaire preventie en bij mensen met type-2-diabetes.

Dankzij deze landmarkstudies nemen de statines tegenwoordig een niet meer weg te denken plaats in bij de behandeling van mensen met bewezen atherosclerotische complicaties en bij de preventie van mensen met een hoog risico op deze complicaties.

## Somatostatine, analogen, de OctreoScan en de peptidereceptor-radiotherapie

Het tetradecapeptide somatostatine (SS-14) werd in 1973 door Paul Brazeau uit de groep van Roger Guilemin, een van de latere winnaars van de Nobelprijs voor de Fysiologie of Geneeskunde (1977), ontdekt. Dit polypeptide heeft een remmende invloed op diverse (neuro-endocriene) secretieprocessen, zoals de hypofysaire en pancreatische secretie, of secretoire processen in het maag-darmstelsel. Ook speelt het somatostatine een rol als neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel. De effecten van het somatostatine worden gemedieerd door 5 hogeaffiniteit receptor subtypen,  $sst_1$ ,  $sst_2$ ,  $sst_3$ ,  $sst_4$  en  $sst_5$ .

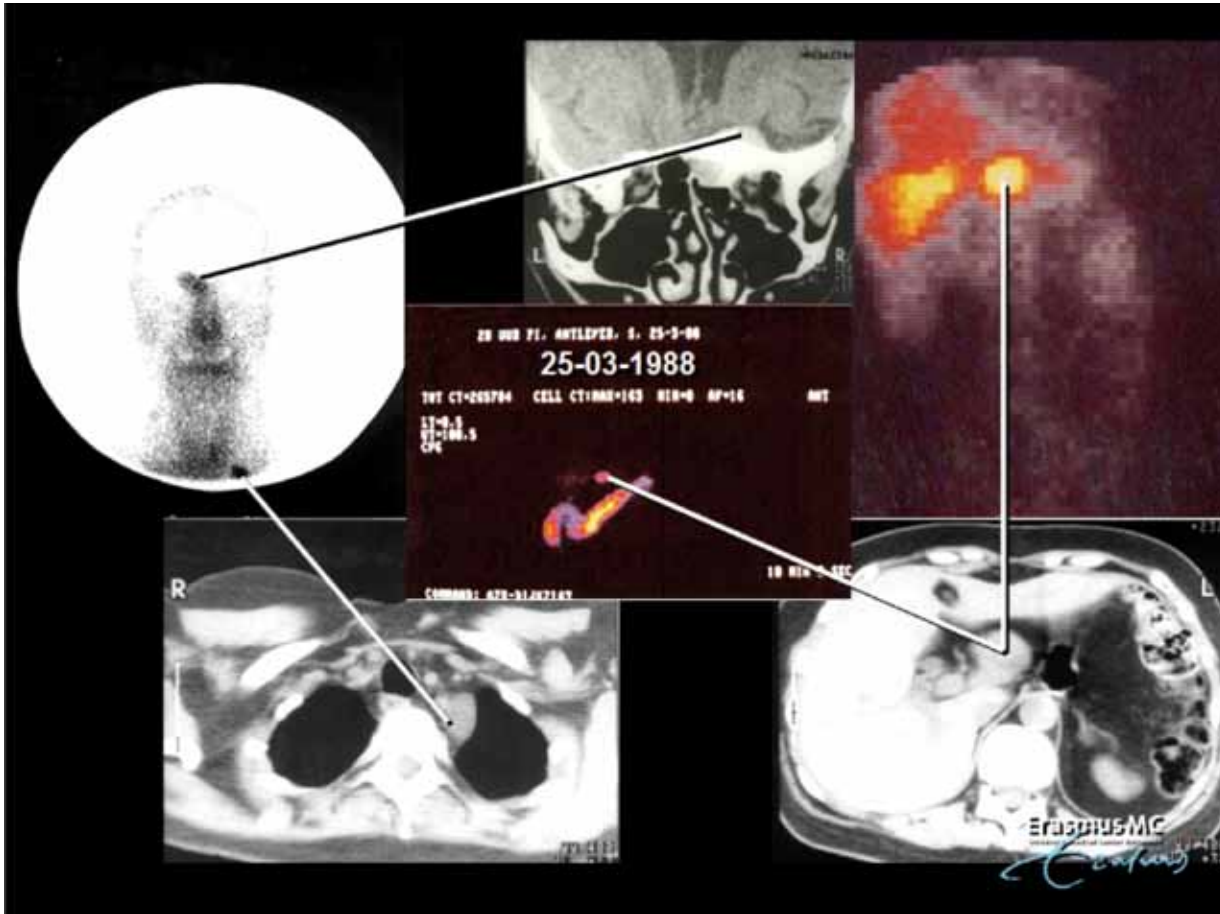
De Zwitserse patholoog Jean-Claude Reubi was in de jaren negentig van de vorige eeuw nog werkzaam voor het Zwitserse farmaceutische bedrijf Sandoz (later fuseerde Sandoz met CIBA Geigy tot Novartis). Hij toonde door middel van autoradiografie met  $^{125}I$ -gelabelde somatostatineanalogen aan dat er op bepaalde – voornamelijk neuro-endocriene – tumoren somatostatine receptoren tot expressie gebracht werden. Inmiddels was het eerste langwerkende, synthetische octapeptide-analoog van somatostatine, SMS 201-995, later Sandostatine® gedoopt, in 1979 ontwikkeld door Wilfried Bauer bij Sandoz in Zwitserland. Vanaf 1988 konden patiënten

met dit subcutaan toedienbare medicament behandeld worden. De onderzoeksgroep van Jean Claude Reubi werkte in die tijd intensief samen met de onderzoeksgroep van de Rotterdamse hoogleraar Steven Lamberts. In overleg met – en onder leiding van – Erik Krenning, hoofd van de afdeling nucleaire geneeskunde van het toenmalige Dijkzigt ziekenhuis, werd door Willem Bakker en Wout Breeman in samenwerking met Theo Visser en Roel Docter het  $^{123}I$ -gelabelde tyr-3-octreotide gesynthetiseerd voor in-vivobeeldvorming van somatostatine-receptorpositieve processen bij patiënten.

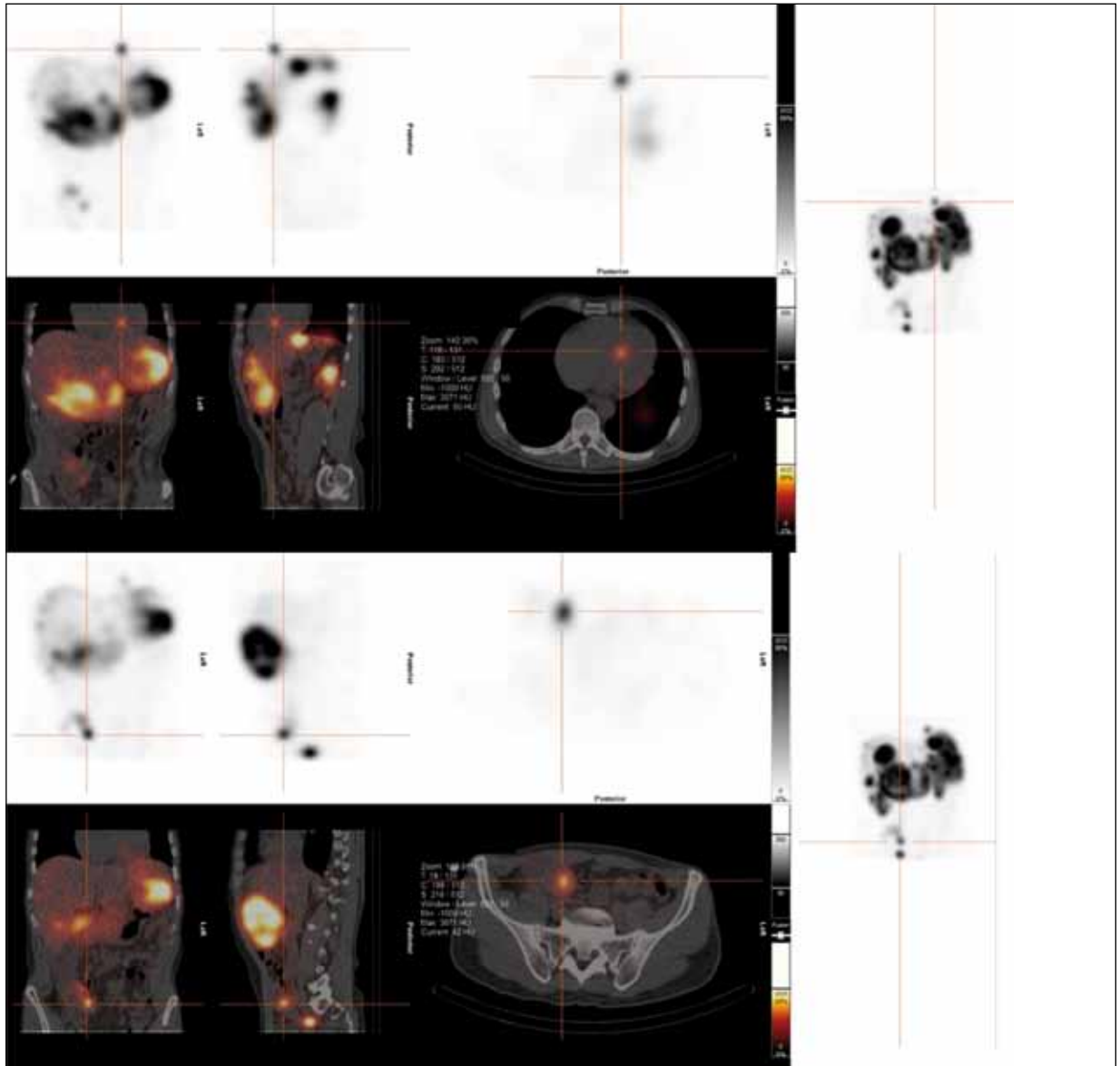
Op 25 maart 1988 werd in het Dijkzigt ziekenhuis de eerste scan met behulp van  $^{125}I$ -tyr-3-octreotide gemaakt bij een vrouw met het multipele endocriene neoplasie type-1 (MEN-I) -syndroom. De scan toonde niet alleen een (overigens bekende) neuro-endocriene pancreastumor en lymfekliermetastasen (onder andere de virchowklier) aan, maar onverwacht ook enkele meningeomen in de schedel. De eerste resultaten werden in februari 1989 in *The Lancet* gepubliceerd en dit werd eind 1990 gevolgd door een uitgebreidere publicatie in *The New England Journal of Medicine*.

De kennis over de interactie tussen somatostatine en de verschillende somatostatinerceptorsubtypen nam toe en inmiddels bleek dat de commercieel verkrijgbare octapeptideanalogen voornamelijk affiniteit hadden voor de receptorsubtypen  $ss_{2(a)}$ ,  $ss_3$  en  $ss_5$ . Een nieuw somatostatineanaloog, waarbij  $^{111}\text{In}$  door

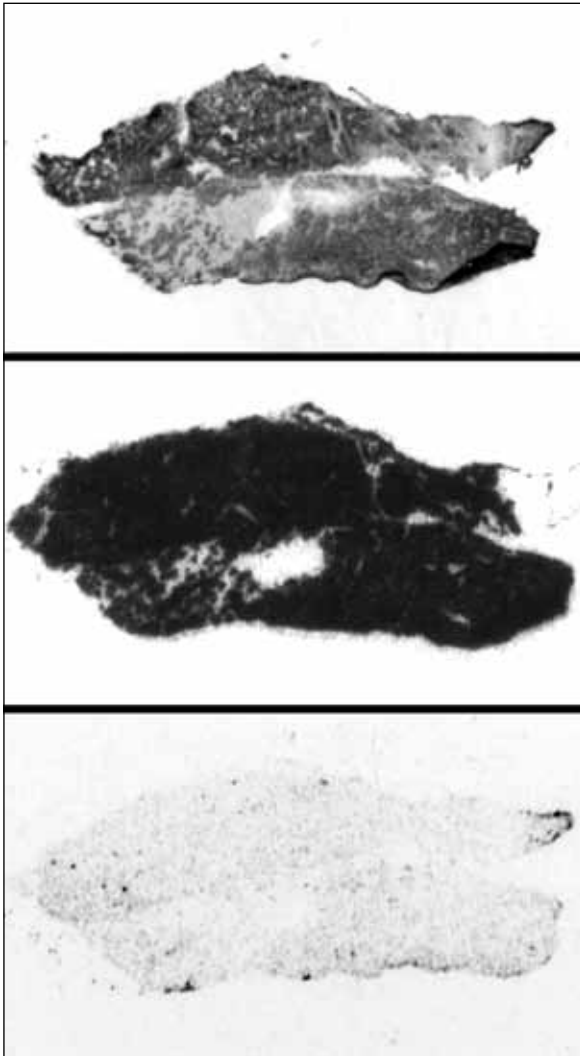
middel van een chelator (DTPA) werd gekoppeld aan het octreotide werd ontwikkeld en uiteindelijk werd dit radiologische geneesmiddel  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide in 1991 voor het eerst toegepast in het Dijkzigt Ziekenhuis in Rotterdam. Vanaf 1994 werd dit product – OctreoScan® genaamd – commercieel geproduceerd door de firma



*De eerste scan met  $^{125}\text{I}$ -tyr<sub>3</sub>-octreotide bij een patiënte met een MEN-1-syndroom. De scan toont een tuberculum sellae meningeoom aan, een supraclaviculaire lymfeklier links volgens Virchow en een pathologische laesie in het abdomen (neuro-endocriene tumorgastrinoom).*



*SPECT-CT met <sup>111</sup>In-pentetreotide (OctreoScan bij een patiënt met een gemetastaseerde neuro-endocriene tumor (carcinoïd) uitgaande van het terminale ileum en het carcinoidsyndroom. De afbeeldingen tonen: de primaire tumor in de rechteronderbuik, uitgebreide levermetastasering en een metastase in het interventriculaire septum in het hart (bovenste panel).*



*Neuro-endocriene tumorpreparaat.*

*Boven: histologie.*

*Midden: autoradiografie met  $^{125}\text{I}$ -tyr<sub>3</sub>-octreotide. Deze is sterk positief.*

*Onder: autoradiografie met  $^{125}\text{I}$ -tyr<sub>3</sub>-octreotide na voorbehandeling met octreotide. Er heeft zogenaamde verdringing plaatsgevonden wat past bij een specifieke binding van het radiofarmacon (in het middenpanel).*

Mallinckrodt. Ook de nucleair geneeskundige beeldvorming door middel van OctreoScan® werd geprotocolleerd en zogenaamde SPECT-beeldvorming werd obligaat. Meer recent werden het  $^{68}\text{Ga}$  Gallium-DOTATOC en  $^{68}\text{Ga}$  Gallium-DOTATATE ontwikkeld als PET-tracer voor somatostatinerectorscintigrafie. Naast enkele praktische voordelen kent de PET-techniek ook een betere resolutie en het ligt in de lijn der verwachtingen dat deze PET-techniek de OctreoScan® SPECT vrijwel volledig zal gaan vervangen.

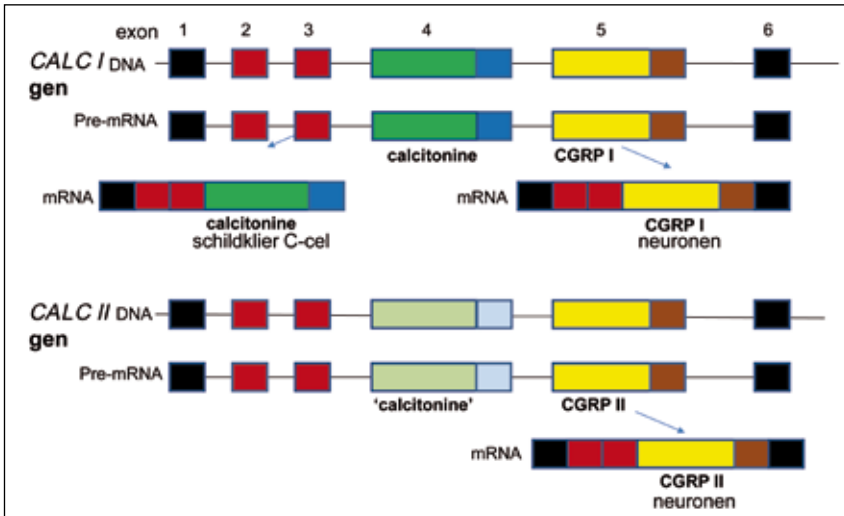
Al in het begin van de ontwikkelingen van de peptidereceptorimaging waren er ideeën om een peptidereceptor adiotherapie (PRRT) te ontwikkelen als antitumortherapie. In eerste aanzet (1992) werd hiervoor ook het  $^{111}\text{In}$ -pentetretotide, wat alleen augerelektronen uitzendt, gebruikt, maar later ging men over op  $^{90}\text{Yt}$ - en  $^{177}\text{Lu}$ -gelabelde somatostatineanalogen. Het eerste case report over peptidereceptorradiotherapie was in september 1994. Peptidereceptorradiotherapie was in ontwikkeling en ook andere hormoonreceptoren behoorden tot potentiële doelen. Een goed voorbeeld is de therapie van prostaatacarcinoom met radioactieve bombesineanalogen. Ook de ontwikkeling van andere somatostatineanalogen met een ander receptoraffiniteitprofiel opent de weg voor de ontwikkeling van andere vormen van somatostatinerectorscintigrafie.

39

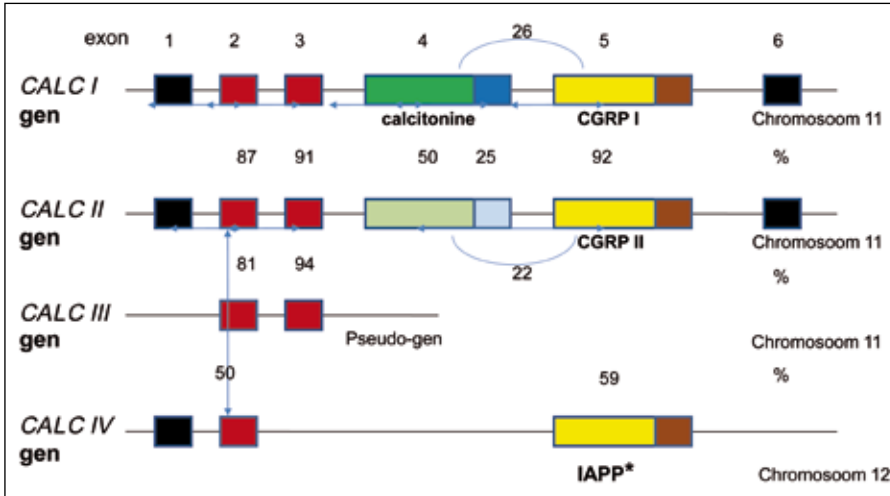
# Multipele endocriene neoplasie-syndromen

In 1903 beschreef Erdheim een patiënt met acromegalie door een adenoom in de hypofyse in combinatie met drie vergrote bijschildklieren. Underdahl rapporteerde in 1953 over 8 patiënten met een syndroom waarbij zowel de hypofyse, als de bijschildklieren en pancreas-eilandjes adenomen bevatten. Wermer vond in 1954 dat dit syndroom volgens een dominant patroon in de familie wordt overgedragen.

In 1957 werd in het Academisch Ziekenhuis in Utrecht een familie met erfelijke feochromocytomen geïdentificeerd. In 1959 beschreef Hazard voor het eerst een solide of medullair schildkliercarcinoom (MTC). Later werd gevonden dat deze tumor gecombineerd met feochromocytoom kan voorkomen. Het syndroom zoals dat in Utrecht was gevonden, is in 1961 door Sipple beschreven en omvatte naast feochromocytoom ook MTC en bijschildklieradenomen. Een tweede syndroom is in 1966 door Williams beschreven en betrof de combinatie van slijmvliesneuromen, feochromocytoom en MTC. Steiner introduceerde in 1968 de term 'multipele endocriene neoplasie' (MEN) om de combinaties van endocriene tumoren te onderscheiden: het wernersyndroom wordt nu MEN 1 en het sipplesyndroom wordt MEN 2 genoemd. In 1974 stelde Sizemore vast dat het MEN 2-syndroom uit twee typen bestaat: de combinatie van MTC, feochromocytoom en bijschildklieradenomen wordt MEN 2A genoemd. De combinatie van MTC met feochromocytoom zonder adenomen van de bijschildklieren, maar met neuromen van de slijmvliesen en met mesodermale afwijkingen, zoals een marfanoïde habitus en een megacolon kreeg de naam MEN 2B of MEN 3. Na de identificatie van de klinische beelden van MEN 1 en MEN 2 en van de familiale aanleg hiervoor werd in Nederland familieonderzoek mogelijk en dit blijkt zeer



*Figuur 1. Weefsel-specifieke, alternatieve splicing van pre-mRNA. Van het CALC I-gen is calcitonine in de schildklier C-cellen en CGRP I in neuronen afgeleid. Van het CALC II-gen is alleen CGRP II in neuronen afgeleid. CALC = calcitonin complex. CGRP = calcitonin gene-related peptide*



Figuur 2. Nucleotiden sequentie-homologie tussen de CALC-genen. Exon 1 en 6 zijn niet-eiwitcoderend. Waarschijnlijk is het CALC I-gen het oudste. Gedurende de evolutie: duplicatie van CALC I → CALC II; translocatie naar chromosoom 12 → het IAPP-gen. Cosecretie met insuline; IAPP aggregatie is oorzaak van diabetes mellitus type 2? \*IAPP = islet amyloid polypeptide/amyline

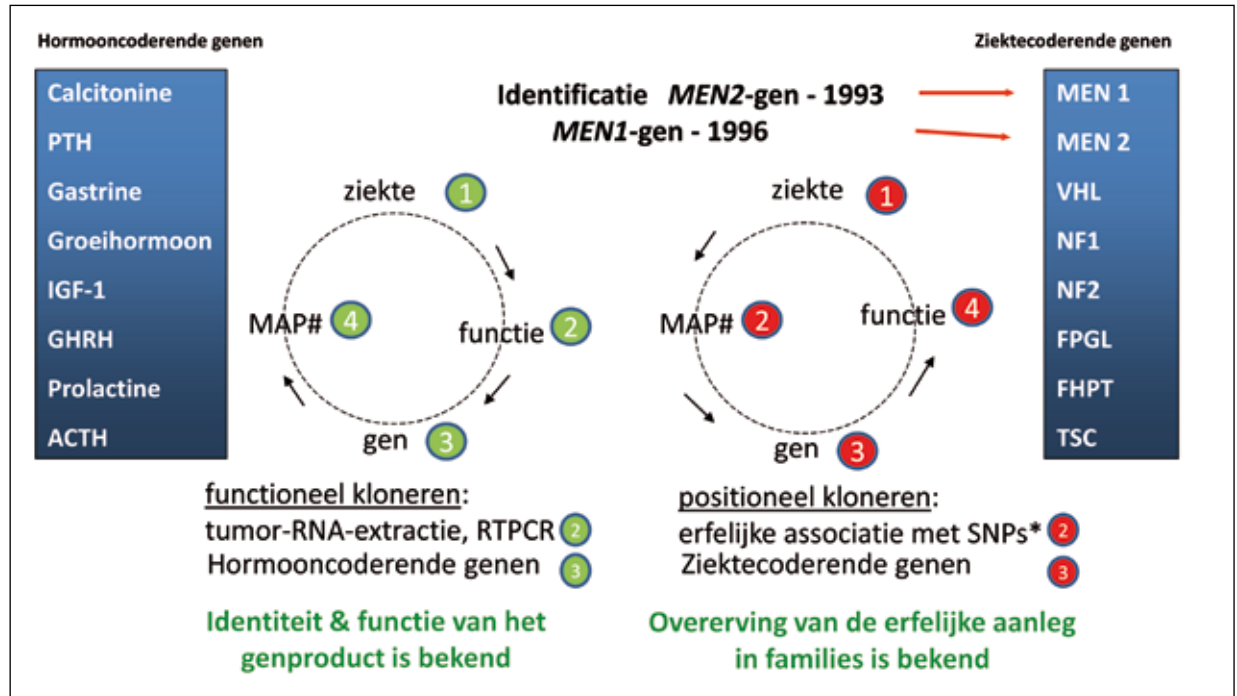
effectief ten aanzien van levensverwachting en kwaliteit van leven. Samenwerking tussen klinici en fundamentele afdelingen verschaft inzicht in oorzaken en gevolgen en kansen voor betere behandeling.

Copp extraheerde in 1962 een eiwit uit ultimobranchiale lichaampjes van vissen en identificeerde de functie van dit eiwit. Het verlaagt de calciumconcentratie in het bloed en hij noemde dit eiwit daarom calcitonine. Later werd vastgesteld dat MTC calcitonine maakt en dat dit eiwit als tumormerkstof kan worden gebruikt. Het calcitonine-gen van de rat is in 1980 gekloneerd. Bij de mens bleken er tevens twee andere calcitoninegenen en een pseudogen aanwezig te zijn, welke door genduplicatie en translocatie zijn ontstaan (zie figuur 1

en 2). Het aan IAPP-gerelateerde onderzoek betekent een doorbraak naar het inzicht over de oorsprong van diabetes mellitus type 2. In Utrecht zijn deze vier humane CALC-genen geïsoleerd en gekarakteriseerd door een onderzoeksgroep geleid door prof. dr. H.S. Jansz, Fysiologische Chemie en prof. dr. C.J.M. Lips, Interne Geneeskunde en Endocrinologie. De expressie van deze genen, met name in endocriene tumoren, kon hiermee worden onderzocht. De aanleg voor de ziektebeelden MEN 1 en MEN 2 kon echter niet met deze 'functionele' kloneringstechniek worden vastgesteld. Gelukkig is in 1974 familieonderzoek op gang gekomen.

Dankzij de families met MEN-syndromen kon er genetisch koppelingsonderzoek worden verricht. Identificatie





Figuur 3. Vergelijking tussen de opeenvolgende stappen bij functioneel & positioneel kloneren. Identificatie van genen verantwoordelijk voor o.a.: MEN 1: Menin suppressorgen op chromosoom 11q13 MEN 2: RET proto-oncogen op chromosoom 10q11.2

\* SNPs = single nucleotide polymorphisms.  
 # MAP = chromosomale localisatie van gen

van de genen die verantwoordelijk zijn voor de aandoeningen, bleek mogelijk. Door associatief onderzoek werd duidelijk dat de erfelijke aanleg voor MEN 1 en MEN 2 op respectievelijk chromosoom 11q13 en 10q11 ligt (figuur 3). In 1993 wordt met 'positioneel' kloneren voor MEN 2 het receptortyrosinekinase-coderende RET-gen als een dominant proto-oncogen herkend. Het gen werd mede door bovengenoemde onderzoeksgroep het gen voor MEN 1 als een recessief tumorsuppressorgen geïdentificeerd. Het klinische beeld van zowel een MEN 1- als MEN 2-genmutatie blijkt autosomaal domi-

nant erfelijk te zijn. Bij MEN 1 komt het verlies van het homologe, normale allel dus vaak in de tumoren voor. Bij MEN 2 is er geen additionele mutatie van het homologe allel nodig om tot tumorvorming te komen. Door de identificatie van de genen voor MEN 1 en MEN 2 zijn later de functies van de betreffende genproducten, respectievelijk 'menine' als coactivator of corepressor van RNA-transcriptie en RET als receptor-tyrosinekinase, vastgesteld. Het was toen mogelijk het mechanisme van tumorvorming nader te onderzoeken. Bij MEN 2 blijkt er een sterke genotype-fenotypecorre-

latie te bestaan, terwijl bij MEN 1 deze correlatie veel minder duidelijk is. Er zijn overeenkomsten tussen MEN 1 en MEN 2 in de moleculaire, intra-cellulaire processen die tot tumorvorming leiden. Additionele mutaties in andere genen kunnen, via *multi-step*-carcinogenese, progressie van tumorgroei veroorzaken. Zo is in 2008 in diersystemen aangetoond dat een geïnactiveerd *CDKN1B*-gen de ontwikkeling van MTC bevordert. Inmiddels is er in 2010 bij de mens een 'mengvorm' van MEN 1 en MEN 2 ontdekt. Deze wordt MEN 4 genoemd en wordt veroorzaakt door inactiverende kiembaanmutaties in het *CDKN1B*-gen op chromosoom 12 p13. De inventarisatie van de verschillende stappen van MEN tumorigenese brengt doelgerichte (*target-directed*) therapie dichterbij.

De sociaal-maatschappelijke kwetsbaarheid van MEN-families kan worden verminderd door stamboomonderzoek, DNA-analyse en periodieke, klinische screening en begeleiding gebaseerd op algemeen erkende zorgstandaarden. Door de reeds 40-jarige samenwerking tussen verschillende specialismen, zoals interne geneeskunde, heelkunde, pathologie, klinische chemie, radiologie, nucleaire geneeskunde en psychologie met moleculaire biologie en genetica, is de kwaliteit van zorg voor deze patiënten en hun families sterk toegenomen. De huidige endocrinoloog moet meer oncologisch, moleculair-biologisch en genetisch zijn georiënteerd. De medische consequenties voor de zorg zijn periodiek klinisch onderzoek met presymptomatische diagnose en vroegtijdige behandeling. Uniforme richtlijnen in iedere MEN-zorgstandaard zullen de levensverwachting en de kwaliteit van leven van de betreffende patiënten verder verbeteren.

Indeling van de multipele endocriene neoplasie syndromen		
type en functie		Chromosoom lokalisatie
Type 1	menine-gen inactivatie	11q13
	Primaire hyperparathyreoidie (> 90 %)	
	Hypofyse tumoren (10-20 %)	
	Darm & pancreaseilandjes tumoren (60-70%)	
Type 2A	RET-proto-oncogen activatie	10q11
	Medullair schildkliercarcinoom (> 90%)	
	Foehromocytoom (40-50%)	
	Bijschildklier hyperplasie (10-20%)	
Type 2B (of 3)	RET-proto-oncogen activatie	10q11
	Medullair schildkliercarcinoom (100%)	
	Foehromocytoom (40-50%)	
	Uiterlijke kenmerken (marfanoid) (75%)	
Type 4	p27 (CDKN1B) inactivatie	12p13
	Bijschildklier tumoren	
	Hypofyse tumoren	
	Pancreaseilandjes tumoren	
	Bronchus carcinoid	

De laatste jaren is de vooruitgang van de endocrinologie in belangrijke mate bepaald door intensieve samenwerking met de moleculaire biologie en genetica. Dit heeft een doorbraak in de geneeskunde betekend. Het unieke van de complexe, erfelijke, endocriene tumorsyndromen is dat vrij recent door DNA-onderzoek de verantwoordelijke genen met mutaties zijn aangetoond. Hierdoor is doelgerichte diagnostiek en behandeling mogelijk geworden. De levensverwachting en kwaliteit van leven zijn hierdoor aanmerkelijk toegenomen, terwijl door preventie en doelgerichte therapie de kosten beperkt zullen blijven.

## De endocrinologie van het zitten



*Le Penseur van Rodin: een voorbeeld van metabool ongunstige activiteit.*

Al in de klassieke oudheid schreven artsen lichamelijke activiteit voor als remedie tegen ziekten. Zoals Hippocrates stelde: 'Obese mensen moeten zwaar werk verrichten, eenmaal daags eten, geen bad nemen en zoveel mogelijk naakt lopen'. Waarschijnlijk door de groei in medicamenteuze interventies werd het accent op leefstijladviezen minder groot, maar door de toename in mensen met overgewicht en diabetes mellitus is lichamelijke inspanning weer een hot topic geworden. Een eenvoudige search in PubMed met de zoektermen *randomised clinical trial* (RCT) en *physical activity* leverde voor 1990 174 publicaties per jaar op, in 2000 waren dit er 349 en in 2010 waren dit er 1457. Met lichamelijke activiteit wordt in dit kader meestal matig zware tot zware lichamelijke fysieke inspanning bedoeld en er zijn maar weinig medische interventies met zo veel pleiotrope effecten. Het verlaagt het risico op hart- en vaatziekten, diabetes, hypertensie, coloncarcinoom, mammacarcinoom en depressie. In vrijwel alle nationale en internationale richtlijnen wordt daarom voor volwassenen 150 minuten per week matig zware lichamelijke (aerobe) activiteit geadviseerd. Parallel aan de toename van het aantal te zware en inactieve mensen werd het straatbeeld de afgelopen decennia dan ook verrijkt met schaars geklede individuen die zich in de randen van de dag profuus zwetend voortbewogen. Daarnaast zijn intra-cellulaire paden die verantwoordelijk zijn voor het effect van lichamelijke inspanning ontrafeld en worden nu



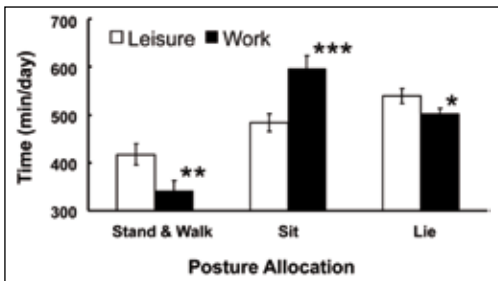
*Parallel aan de toename van de buikomvang nam in onze maatschappij de dikte van het TV scherm af.*

farmacologische interventies ontwikkeld (*the Exercise Pill*) die het effect hiervan zouden moeten nabootsen.

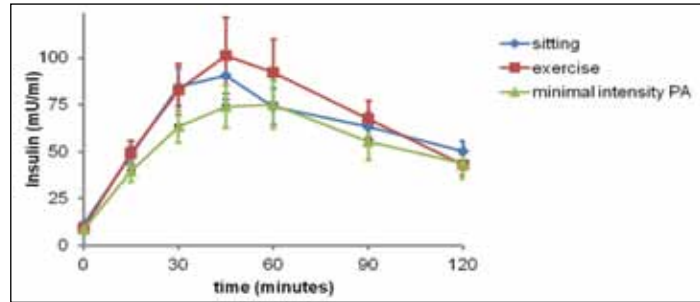
Helaas voldoet slechts een deel van alle Nederlanders aan de norm van 150 minuten per week matig zware lichamelijke inspanning en is het onduidelijk hoe de overige 9930 minuten van de week moeten worden doorgebracht. Zo leidt bij jonge volwassenen dagelijks sporten tot de gewenste toename van het totale energieverbruik, maar bij oudere proefpersonen nam het overige energieverbruik gedurende de dag af, zodat sporten geen enkel effect had. Levine introduceerde daarom in 1999 het concept *non-exercise activity thermogenesis* (NEAT). In een aantal studies liet hij zien dat NEAT een belangrijke determinant was van het dagelijkse energieverbruik en dat verschillen in NEAT tussen mensen onderling het ontstaan van overgewicht (mede) kon verklaren. Levine suggereerde dat meer matig zware lichamelijke activitei-

ten de verkeerde oplossing was: in onze maatschappij zijn we niet minder gaan sporten maar meer gaan zitten. Al in 1953 rapporteerde Morris dat conducteurs van de Londense dubbeldekkers, die de hele dag door op de bus de trap op en af liepen, 50% minder kans hadden op hartziekten dan hun collegae chauffeurs. De afgelopen decennia zijn meerdere epidemiologische studies verricht die suggereerden dat zitgedrag, zoals televisie kijken, geassocieerd is met metabole risicofactoren, verhoogde kans op diabetes, en mogelijk hart- en vaatziekten. Aanvankelijk werden deze studies uitgevoerd met vragenlijsten, maar dagelijkse activiteitenpatronen kunnen nu met accelerometers betrouwbaarder gemeten worden. In de recent gestarte Maastricht Studie wordt bijvoorbeeld bij 10.000 mensen met een triaxiale accelerometer, bevestigd op het bovenbeen, 24 uur, 7 dagen in de week, het zit- en beweeggedrag vervolgd.

De epidemiologische studies konden niet de vraag beantwoorden of de negatieve effecten van zitten onafhankelijk zijn van het energieverbruik. In een recente interventiestudie vonden wij dat bij sedentaire individuen minder zitten, onafhankelijk van het energieverbruik, leidde tot verbeteringen in insulinegevoeligheid



*De tijd gedurende de week doorgebracht zittend of staand/lopend. Werken is zitten anno 2009 (McCrady SK, Levine JA. Obesity. 2009;17:2103-5).*



*Na 4 dagen zitten, sporten of slenteren is bij gezonde proefpersonen de insuline gevoeligheid tijdens een OGTT vooral verbeterd na een extra paar uur slenteren (minimal intensity PA) (Duvivier et al PlosOne 2013).*

en lipidenhomeostase (afname non-HDL-cholesterol en triglyceriden). Een interessante bevinding was dat reductie van zittijd (door meer staan en slenteren) een groter positief metabool effect had dan matig zware lichamelijke inspanning (450 watt fietsen op een home-trainer). Deze gegevens suggereren dat de huidige adviezen te veel het accent leggen op activiteiten zoals sporten; het advies zou niet moeten zijn: 'ga meer sporten', maar: 'ga minder zitten'. Haalbaarheid is hierbij een extra argument. Veel mensen met type-2-diabetes hebben bewegingsbeperkingen; in een beweegprogramma waarbij patiënten stevig moesten wandelen was na één jaar 65% van alle deelnemers uitgevallen. De tijd die de moderne mens gedurende de dag en avond zittend achter een beeldscherm doorbrengt, is de afgelopen twintig jaar revolutionair gestegen en nieuwe strategieën zullen daarom moeten worden ontwikkeld om hem of haar uit de stoel te krijgen. Recente studies suggereren dat korte onderbrekingen van het zitten met een paar minuten staan/lopen al gunstige metabole effecten kunnen hebben; het thema voor de komende jaren zal dan moeten zijn: 'Diabetes: all rise please'.

# Endocriene dwarsverbanden: de Endocrine Society, de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie en de European Society of Endocrinology



*Figuur 1. De eerste voorzitter van de NVE: Prof. dr. Ernst Laqueur (1880-1947).*

Aan het begin van de 20e eeuw ontstond internationaal een snel toenemende interesse in de endocriene klieren. Kort na de ontdekking van adrenaline in 1901 introduceerde Starling het concept van het hormoon als chemische boodschapper, en hierna volgden de doorbraken elkaar snel op. In de Verenigde Staten werd in 1916 door een klein groepje medici tijdens een bijeenkomst van de American Medical Association (AMA) besloten tot de oprichting van een organisatie die de verdere wetenschappelijke ontwikkelingen in dit nieuwe vakgebied zou stimuleren en tegelijkertijd misbruik van hormonen zou helpen voorkomen. Zo werd op 4 juni 1917 The Association for the Study of Internal Secretions opgericht, in 1952 omgedoopt tot The Endocrine Society. Een van de kernactiviteiten van de Endocrine Society was het organiseren van jaarlijkse bijeenkomsten, de zogenaamde Annual Meetings. De eerste vond al meteen in 1916 plaats, en met uitzondering van de jaren 1943 en 1945, toen de meeting werd geblokkeerd door de Amerikaanse overheid vanwege de Tweede Wereldoorlog, is dit tot op heden de belangrijkste jaarlijkse endocriene bijeenkomst. Ook op het gebied van wetenschappelijke

publicaties speelde de Endocrine Society een voortrekkersrol. Het eerste vaktijdschrift van de Endocrine Society was *Endocrinology* (vanaf januari 1917), tot op de dag van vandaag het blad met de hoogste impact op het gebied van de basale endocrinologie. Vanaf 1914 verscheen *The Journal of Clinical Endocrinology* (vanaf 1952 *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*), nu nog steeds het belangrijkste tijdschrift op het gebied van klinische endocrinologie.

Ook in Nederland werd het belang van een professionele endocriene vereniging ingezien: op 10 mei 1947 werd de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE) opgericht als zevende afdeling van het Genootschap ter Bevordering van Natuur-, Genees- en Heelkunde. De eerste bijeenkomst vond plaats in het Pharmacotherapeutisch Laboratorium aan de Polderweg in Amsterdam. De vergadering werd voorgezeten door prof. dr. Ernst Laqueur (figuur 1), hoogleraar Farmacologie aan de Universiteit van Amsterdam (destijds Gemeente Universiteit). Laqueur was de grondlegger van het endocrinologisch onderzoek in Nederland en was een

wereldberoemd onderzoeker op het gebied van de geslachtshormonen. Dr. K.G. David uit zijn laboratorium isoleerde in 1935 als eerste testosteron en helderde ook de structuur van testosteron op. Laqueur was een basale onderzoeker, maar de verwevenheid van laboratoriumonderzoek en kliniek die de endocrinologie kenmerkt is bij hem al te vinden: hij was werkzaam geweest in de kliniek van de vermaarde Amsterdamse internist prof. dr. I. Snapper. Heel bijzonder was de vruchtbare samenwerking die Laqueur aanging vanuit de academie met het Nederlandse farmaceutische bedrijf Organon in Oss. Hier was prof. dr. Marius Tausk zijn wetenschappelijke counterpart. Tausk, buitengewoon hoogleraar Theoretische endocrinologie aan de Universiteit van Utrecht, heeft veel invloed gehad op de Nederlandse endocrinologie. Hij zette het blad *Het Hormoon* op en publiceerde niet alleen veel artikelen, maar ook een aantal gezaghebbende boeken. De NVE heeft vanaf de oprichting een leidende rol gespeeld in de ontwikkeling van de Nederlandse endocrinologie. Nog steeds voelen klinici (internisten, kinderartsen, gynaecologen), basale onderzoekers (neurowetenschappers, biologen) en klinisch chemici werkzaam op endocrien gebied zich thuis bij de NVE. Op 14 december 2012 werd het 65-jarig jubileum van de NVE gevierd in het Trippenhuis, zetel van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen in Amsterdam, met een internationaal symposium. Tevens werd een jubileumuitgave verzorgd waarin interviews werden opgenomen met alle nog in leven zijnde voormalige voorzitters van de vereniging (prof. dr. A.J.W. Scheurink, 2009-2011; prof. dr. A.J. van der Lelij, 2005-2008; prof. dr. J.A. Romijn, 2001-2004;



*Figuur 2. NVE-voorzitter Eric Fliers reikt tijdens het symposium ter gelegenheid van het 65-jarig bestaan van de NVE de eerste exemplaren van het jubileumboekje *Vele stappen voorwaarts* uit aan eregasten Annabet Tausk (links) en Madeleine Laqueur (rechts) op 14 december 2012.*

prof. dr. E.R. de Kloet, 1994-2000; prof. dr. W.M. Wiersinga, 1988-1993; prof. dr. J.H.H. Tijssen, 1982-1987; en prof. dr. D.F. Swaab, 1980-1981). De eerste twee exemplaren werden tijdens het symposium door de huidige NVE-voorzitter aangeboden aan mevr. Annabet Tausk, dochter van Marius Tausk, en aan mevr. Madeleine Laqueur, kleindochter van de oprichter van de NVE (figuur 2).

Inmiddels bestaat in Europees verband een bloeiende European Society of Endocrinology (ESE), 15 jaar geleden voortgekomen uit de European Federation of Endocrine Societies (EFES). De NVE maakt volop deel uit van de Europese endocriene gemeenschap en mag zich verheugen in een rooskleurige toekomst.

## 42

# Noordwijkerhout Endocrinologiecursus

Er is denk ik geen enkele endocrinoloog in Nederland te vinden die niet eens in zijn of haar carrière aanwezig is geweest op de Noordwijkerhout Endocrinologiecursus. In 1974 werd de allereerste nascholingscursus endocrinologie in het Leeuwenhorst congrescentrum in Noordwijkerhout georganiseerd door de Faculteit Geneeskunde van de Erasmus Universiteit. In die tijd was de organisatie in handen van dr. B.A. Cook en dr. R.J.M. Croughs.

Het programma werd in de beginjaren als volgt aangekondigd: '[...] De cursus is gewijd aan steroïd-producerende endocriene organen. Uitgaande van de klinische probleemstelling zal worden nagegaan welke gegevens uit de morfologie, fysiologie en biochemie noodzakelijk zijn voor de klinische analyse van stoornissen in seksdifferentiatie, groei, puberteit, graviditeit en fertiliteit, alsmede van regulatiestoornissen in de functie van het hypofyse-bijniersysteem [...]'. De kosten van de cursus bedroegen toen 375 gulden, inclusief volledig pension. Voor dit bedrag is helaas geen cursus meer te organiseren. Aan het concept van de cursus is echter in 39 jaar niet veel veranderd. Nog steeds wordt vooral via interactieve workshops over allerlei endocriene onderwerpen gestooid. Daarnaast is er veel meer aanbod in onderwerpen naast de oorspronkelijke problemen met de steroïdproducerende endocriene organen. Nog steeds worden echter vernieuwende onderwerpen via minisymposia voor het voetlicht gebracht. Wat wel is



veranderd is de praktische aanpak. De cursus is namelijk een echte cursus van de lage landen geworden, waarbij onze vrienden-endocrinologen uit Vlaanderen een actieve en medebepalende rol zijn gaan spelen.

Wat de cursus zo aansprekend maakt is niet eenvoudig aan te geven. Toch zijn er wel typische endocrinologiecursusmomenten die het vermelden waard zijn. De cabaretvoorstellingen van het cabaret De Placebo's van

Jasper en Isabella Scholten en Pieter Nieuwint op elk lustrum zijn onvergetelijk en hebben de wereld verrijkt met *Het Endocrinologen Lied*. Onvergetelijk is ook de actieve betrokkenheid geweest van mensen als Focko Rommerts, wijlen Rob Weber en Albert Brinkman. Hun actieve inbreng met gadgets, memorabilia en het aanleveren van de jarenlang gebruikte mondriaanachtige lay-out van de cursus en het cursusmateriaal zijn wereldberoemd in Nederland. Elk van hen heeft op onnavolgbare wijze de cursus een eigen signatuur meegegeven. Ook de zeer belangrijke steun van de firma NovoNordisk, met als boegbeeld Niek Sniekers, zijn bepalend geweest in het voortbestaan van de cursus in moeilijke jaren. Na een kort periode het Novotel in Rotterdam als thuisbasis te hebben gehad werd de cursus weer tot aller tevredenheid 'thuisgebracht' naar Noordwijkerhout. De laatste jaren van de cursus zijn zondermeer succesvol te noemen. Het aantal cursisten is gestaag gestegen naar meer dan tweehonderd per jaar en ook jonge en toekomstige endocrinologen weten de cursus steeds beter te vinden. De organisatie is al sinds jaar en dag in handen van het Congresbureau van het Erasmus MC, waarbij de naam van Marie-Louise Bot als baken genoemd moet worden. Ook de door omstandigheden en regelgeving gedwongen beweging richting multisponsoring is een succes gebleken. Zo zijn de sponsors op gepaste afstand tegenwoordig toch nauw betrokken bij de cursus.



Dit jaar zal in november 2013 alweer de 39e cursus worden georganiseerd. De oude cursus klinische endocrinologie is en blijft jong en kan dus nog vele decennia mee. Dat hoort ook zo, en dat blijft dus ook zo. Sommige goede dingen gaan nooit voorbij en dat is maar goed ook.

De Noordwijkerhout Endocrinologiecursus: al 39 jaar dé onbetwiste nascholingscursus endocrinologie van het Nederlands taalgebied.



43

## Laqueur, Tausk en Organon



*Prof. dr. Ernst Laqueur.*



*Prof. dr. Marius Tausk.*

Op 1 juni 1923 werd een unieke overeenkomst getekend tussen Saal van Zwanenberg (1889-1974) van N.V. Zwanenberg's Slachterijen en Fabrieken en Ernst Laqueur (1880-1947), hoogleraar Farmacologie en medicus aan de Universiteit van Amsterdam, met als doel het isoleren van hormonen uit dierlijke organen voor commercieel gebruik. De overeenkomst vormde de basis voor de oprichting van Organon, waar dierlijk insuline al in 1923, binnen een jaar na de ontdekking van insuline door Banting en Best in Toronto, werd geïsoleerd voor gebruik bij patiënten. De overeenkomst verschaftte Laqueur ruime financiële mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek en toegang tot hormonale extracten.

In dezelfde periode waren er meerdere researchgroepen, waaronder die van Laqueur, op zoek naar een hormoon uit het ovarium dat bij gecastreerde, vrouwelijke dieren lichamelijke veranderingen passende bij 'oestrus' induceerde. Oestrus is een conditie waarin een vrouwelijk dier paringsbereid is, wat gepaard gaat met veranderingen in het vaginale slijmvlies. Laqueur ging op zoek naar een wateroplosbaar product, in tegenstelling tot alle andere onderzoekers die zochten naar een vetoplosbaar substraat. Zijn groep slaagde erin om enkele microgrammen te isoleren en om aan te tonen dat minuscule hoeveelheden van deze substantie de gewenste biologische effecten hadden. De ontdekking van een oestrogene hormoon luidde een ontwikkeling in van

belangrijke geneesmiddelen en, last but not least, van orale anticonceptiva. Laqueur noemde zijn extract, dat voornamelijk gewonnen werd uit de ovaria van paarden, menformon. Later werden andere belangrijke bronnen hiervoor ontdekt: placentae en de urine van zwangere paarden.

Laqueur stelde bij Organon in 1926 Marius Tausk voor als zijn opvolger, een 24-jarige Oostenrijkse arts (1902-1990), die meer dan 40 jaar bij Organon bleef werken tot 1967 en ook als buitengewoon hoogleraar Theoretische Endocrinologie in Utrecht werkte. Hij was later de stuwende kracht achter de ontwikkeling van de orale anticonceptiva door Organon.

In 1934 was er een ontmoeting tussen Tausk en dr. Tadeus Reichstein, een briljante chemicus uit Zwitserland, waar zij afspraken een gezamenlijk project te starten op zoek naar de chemische structuur van het hormoon cortin, geëxtraheerd door Organon uit de bijnierschors van koeien. Organon kon Reichstein voorzien van grote hoeveelheden extracten uit bijnierschors en had bovendien een *bio-assay* voor bijnienschorschormoon. Uit deze extracten isoleerde Reichstein uiteindelijk corticosteron in kristallijne vorm in 1936. Hij kreeg hiervoor in 1950 de Nobelprijs.

Het was voor Laqueur een kleine stap in denken om van het ovarium naar de testis over te stappen. Ze gebruikten de *bio-assay* van Berthold, de effecten van testoste-

ron op de kam van gecastreerde hanen, als uitleesmaat voor de extracten uit stierentestes rond 1929. Na de isolering van androsteron (15 milligram uit 25.000 liter mannenuurine) door Butenandt in 1929 (Nobelprijs 1939), lukte het Laqueur met dr. David om 15 milligram aan een kristallijne stof te isoleren uit duizenden kilo's aan stierentestes. In 1935 publiceerden ze als eersten de structuurformule van testosteron.

De vooroorlogse periode was uniek in de Nederlandse endocrinologie omdat de wetenschappers door de financiële en materiële mogelijkheden die Organon bood aan de frontlinie van de wetenschap actief waren. Onder de Duitse bezetting werd Laqueur, samen met de andere Joodse hoogleraren, op 23 november 1940 uit zijn functie ontheven en per 1 maart 1941 ontslagen. Het als 'joodse onderneming' aangemerkte bedrijf Organon kwam onder beheer te staan van de Berlijnse firma Schering AG. Vele Joodse onderzoekers overleefden de oorlog niet. Laqueur overleed onverwacht in 1947. Aan een bijzonder tijdperk in de geschiedenis van de Nederlandse endocrinologie kwam de facto een prematuur einde.



*Cartoon van Jan Hein van Dierendonck.*

## Prof. dr. Andries Querido, pionier op diverse gebieden en inspirator voor velen

Andries Querido (figuur 1) werd geboren op 15 september 1912 in Amsterdam als zoon van een diamantklover uit het Portugees-joodse milieu. Al in zijn studententijd, die begon in 1929 (Universiteit van Amsterdam), viel hij in positieve zin op. Voor onderzoek over de behoefte aan vitamine D in relatie tot de calcium- en fosforsamenstelling van de voeding kreeg hij de gouden medaille van de universiteit. In 1935, twee weken na zijn semi-artsexamen, promoveerde hij op dit onderwerp. In aansluiting hierop heeft hij diverse studiereizen gemaakt, allereerst naar de John Hopkins University in Baltimore en later naar Londen, Cambridge en Parijs. In Parijs werkte hij in het Institut Pasteur op het laboratorium voor microbiële fysiologie onder leiding van prof. André Lwoff. In 1937 deed hij zijn artsexamen om vervolgens in het laboratorium van De Jongh hypofyseonderzoek te doen en in 1939 bij prof. Kuenen in Leiden de internistenopleiding te beginnen. Deze werd onderbroken door de Tweede Wereldoorlog met alle gruwelen van dien. Querido overleefde het verblijf in het concentratiekamp/getto in Theresienstadt om daarna terug te keren naar Leiden. Daar richtte hij de afdeling endocrinologie op in 1948. Hij was ook een van de sprekers tijdens de eerste vergade-



*Figuur 1. A. Querido in karakteristieke pose.*

ring van de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE) op 10 mei 1947.

In Leiden werd Querido in 1948 een half jaar na zijn specialisatie als internist benoemd tot hoogleraar Inwendige Geneeskunde. Kort daarna verbleef hij als *Rockefeller research fellow* nogmaals een jaar in de Verenigde Staten bij J.H. Means in het Massachusetts General Hospital in Boston. In die tijd betrof zijn belangstelling voor de endocrinologie met name de schildklier. Het onderzoek was vooral patiëntgebonden. Deze periode was belangrijk voor zijn klinisch-wetenschappelijke vorming, maar ook kon hij hierna belangrijke bijdragen leveren bij de overgang van de op Duitsland gerichte



*Figuur 2. Een promotie in 1981. Alle commissieleden, behalve de chirurg én een van de paranimfen, waren gepromoveerd bij Querido.*

cultuur van de Nederlands medische faculteiten naar een meer Angelsaksisch georiënteerde organisatie. In die tijd ontstond waarschijnlijk ook zijn latere belangstelling voor de organisatie van de gezondheidszorg en de artsenopleiding. Van groot belang was dat hij de ontwikkeling van deelgebieden binnen de interne geneeskunde stimuleerde, maar wel met de intentie de samenhang binnen de interne geneeskunde te behouden. Een ook nu nog actueel onderwerp. In die tijd verrichtte hij samen met onder andere Chouffoer en Stanbury (Stanford Universty) baanbrekend werk met betrekking tot de fysiologie van schildklierhormoonopbouw en -afbraak. Vaak werd deze fysiologie ontrafeld

aan de hand van patiënten met genetische afwijkingen in een van de stappen van synthese en afbraak van schildklierhormoon. Later (1962) deed hij met anderen, op verzoek van de Nederlandse regering, onderzoek naar endemische krop in Java en Nieuw-Guinea en in 1963 in India. Zo heeft hij ervaring opgedaan in laboratoriumonderzoek en later ook in klinisch en epidemiologisch onderzoek. In 1963 werd hij lid van de Koninklijke Akademie van Wetenschappen.

In 1965 kreeg Querido de gelegenheid in Rotterdam een geheel nieuwe medische faculteit op te richten. Er was al een Stichting Klinisch Hoger Onderwijs die het



Figuur 3. Op expeditie in Doetinchem (uit een lokale krant).

studenten van elders mogelijk maakte in Rotterdam coassistenten te volgen. Hij was geïnteresseerd geraakt in de organisatie van de gezondheidszorg en het onderwijs en maakte zich zorgen over de geboden kwaliteit op de Nederlandse universiteiten. In Rotterdam kreeg hij als oprichter en eerste decaan de kans veel van zijn ideeën ten uitvoer te brengen. Zowel in het curriculum als in de structuur (inclusief gebouwen en hun indeling) is de hand van Querido nog te herkennen. In 1971 was het 'bouwwerk' min of meer voltooid en keerde hij weer terug naar Leiden.

Terug in Leiden werd het schildklieronderzoek weer opgepakt en hiervan hebben vele promovendi, waaronder

de auteur, geprofiteerd. Er waren levendige en productieve bijeenkomsten van de 'schildklierwerkgroep', vaak resulterend in voordrachten in binnen- en buitenland, publicaties en proefschriften (figuur 2). Querido bracht zijn promovendi regelmatig in contact met beroemde, internationale onderzoekers die hij persoonlijk goed kende en dat was uitermate stimulerend. Ook was hij niet te beroerd de schaar en de plakstift te hanteren als in een hoofdstuk of manuscript veranderingen moesten worden aangebracht. De tekstverwerker/computer had duidelijk zijn intrede nog niet gedaan. Kort voor zijn emeritaat in 1983 vond mede onder zijn leiding een onderzoek naar struma bij schoolkinderen plaats in de regio's Leiden en Doetinchem. Er werd ook in die tijd

nog verrassend veel struma gevonden (figuur 3). Na zijn emeritaat heeft Querido belangrijk werk verricht bij het opzetten van het Stimuleringsprogramma gezondheidsonderzoek (SGO). Enige eigenzinnigheid was hem daarbij niet vreemd, maar achteraf heeft hij daarmee veel bereikt. Het patiëntgebonden onderzoek, het probleemgeoriënteerd denken, c.q. de rationele diagnostiek en behandeling waren belangrijk in het doen en denken van Querido. Hij heeft daarmee velen in positieve zin geïnspireerd en beïnvloed. Zijn vele tientallen promovendi (op zeer diverse onderwerpen), waaronder meerdere latere hoogleraren, zullen hem daar ongetwijfeld altijd dankbaar voor gebleven zijn.

Aan erkenning en eerbetoon heeft het Querido nooit ontbroken. Hij ontving eredoctoraten van onder andere het Albert Einstein College of Medicine in New York en van de Erasmus universiteit. Hij was onder meer erelid van de American Thyroid Association en ontvanger van de 'Hijmans van den Bergh'-penning van de Nederlandse Internisten Vereniging in 1975. Hij was ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw en commandeur in de Orde van Oranje-Nassau.



*Figuur 4. Schilderij van Querido in de Leidse kliniek (LUMC).*

# Auteurslijst

- Dr. K. Bakker, Chair IDF Consultative Section Diabetic Foot/International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), Heemstede
- Dr. ir. B.E.P.B. Ballieux, klinisch chemicus, endocrinoloog, Leids Universitair Centrum, Leiden
- Dr. A. Berghout FRCP, Rotterdam
- Drs. C.C. van Bunderen, arts in opleiding tot internist en klinisch onderzoeker, VU medisch centrum, Amsterdam
- Dr. M. Castro Cabezas, internist-endocrinoloog/vasculair geneeskundige, St Franciscus Gasthuis, Rotterdam
- Dr. J. Deinum, internist, vasculair geneeskundige, UMC St Radboud, Nijmegen
- Prof. dr. M.L. Drent, internist-endocrinoloog, VU medisch centrum, Amsterdam
- Dr. R.P.F. Dullaart, internist-endocrinoloog, Universiteit van Groningen en UMCG, Groningen
- Dr. J.W.F. Elte, internist-endocrinoloog, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda
- Prof. dr. E. Fliers, internist-endocrinoloog, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam
- Dr. P.H.L.M. Geelhoed-Duijvestijn, internist-endocrinoloog en opleider, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag
- Drs. L.J.M. de Heide, internist-endocrinoloog, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden
- Prof. dr. D. van der Heide, emeritus hoogleraar fysiologie van mens en dier in Wageningen, Leiderdorp
- Prof. dr. W.W. de Herder, internist-endocrinoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Prof. dr. A.R.M.M. Hermus, internist-endocrinoloog, UMC St Radboud, Nijmegen
- Dr. R.P.L.M. Hoogma, internist-endocrinoloog, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda
- Prof. dr. E.R. de Kloet, emeritus, Akademiefprofessor KNAW, Leids Universitair Centrum, Leiden
- Prof. dr. E.J.P. de Koning, Professor of Diabetology, Leids Universitair Centrum, Leiden en Hubrecht Instituut, Utrecht
- N.M. La Croix, MANP, EADV-verpleegkundige in Zaans Medisch Centrum, Zaandam, en EADV-voorzitter 2008-2013
- Prof. dr. S.W.J. Lamberts, emeritus hoogleraar inwendige geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
- Prof. dr. J.S.E. Laven, gynaecoloog en subspecialist voortplantingsgeneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
- Prof. dr. A.J. van der Lelij, hoofd sector Endocrinologie, Erasmus MC, Rotterdam
- Prof. dr. J.W.M. Lenders FRCP, UMC St Radboud, Nijmegen en Universitätsklinikum Dresden, Duitsland
- Prof. dr. T.P. Links, internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Prof. dr. C.J.M. Lips, internist-endocrinoloog, Den Haag
- Prof. dr. P. Lips, afdeling interne geneeskunde, VU medisch centrum, Amsterdam

- Prof. dr. E.M.H. Mathus-Vliegen, Maag-Darm-Leverarts, hoogleraar klinische voeding, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam
- Dr. W. Oostdijk, kinderarts-endocrinoloog, Willem-Alexander Ziekenhuis, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. dr. S.E. Papapoulos, senior medisch specialist en adviseur, Het Leidse Centrum voor Botkwaliteit, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. dr. A.M. Pereira Arias, internist-endocrinoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. dr. H. Pijl, hoogleraar diabetologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. dr. J.A. Romijn, hoogleraar inwendige geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam
- Dr. W. de Ronde, internist-endocrinoloog, Kennemer Gasthuis, Haarlem
- H. Roos, Business Relations Manager, Sanofi, Gouda
- Prof. dr. N.C. Schaper, internist-endocrinoloog, MUMC+, Maastricht
- Drs. L.C.C.J. Smans, internist-endocrinoloog in opleiding, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Prof. dr. J.W.A. Smit, FRCP, UMC St Radboud, Nijmegen
- Dr. H.J.L.M. Timmers, internist-endocrinoloog, UMC St Radboud, Nijmegen
- Prof. dr. ir. T.J. Visser, afdeling inwendige geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Prof. dr. W.M. Wiersinga, afdeling endocrinologie & metabolisme, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. dr. B.H.R. Wolffenbuttel, internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Dr. P.M.J. Zelissen, internist-endocrinoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht



# Literatuurlijst

## Hoofdstuk 1

- Herder WW de. Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886). *Pituitary* 2009;12:236-44.
- Herder WW de. Nederlandse reuzen. Een medische beschouwing in een historisch perspectief. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004;148:2585-90.
- Herder W de, Périé J, Gnodde A. Gigantism & Acromegaly in the 20th Century. Npn Drukkers B.V., Breda; 2013, ISBN10-9078343001, ISBN13-9789078343004.

## Hoofdstuk 2

- Fink G. *Encyclopedia of Stress*, 2nd ed. Elsevier, 2007.
- Kloet ER de, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Rev Neuroscience* 2005;6:463-75.
- McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and Allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med* 2011;62:5.1-5.15.
- Raisman G. An urge to explain the incomprehensible: Geoffrey Harris and the discovery of the neural control of the pituitary gland. *Ann Rev Neurosci* 1997;20:533-66.
- Sapolsky RM. Waarom krijgen zebra's geen maagzweer? *Het Spectrum*, 1995.

## Hoofdstuk 3

- SWJ Lamberts, AW van der Beld, AJ van der Lelij. The

endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419-424.

- RJ Santen et al. Postmenopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol metab* 2010;95 Supp:S1-S66.
- Bhasin S, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency states. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-2559.

## Hoofdstuk 4

- Appelman-Dijkstra NM, Claessen KMJA, Roelfsema F, Pereira AM, Biermasz NR. Therapy of Endocrine disease: Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2013;169:R1-14.
- Boer H de, Blok GJ, Veen EA van der. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995;16:63-86.
- Rosèn T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8.
- Bunderen CC van, Nieuwpoort IC van, Arwert LI, Heymans MW, Franken AAM, Koppeschaar HPF, et al L. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the dutch national registry of growth hormone treatment in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3151-9.
- Nieuwpoort IC van, Bunderen CC van, Arwert LI, Franken AA, Koppeschaar HP, Lelij AJ van der, et al.

Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in Adults: Patient characteristics and diagnostic test procedures. *Eur J Endocrinol* 2011;164:491-7.

- Clark R. The Somatogenic Hormones and Insulin-Like Growth Factor-1: Stimulators of Lymphopoiesis and Immune Function. *Endocr Rev* 1997;18: 157-179.
- Rosèn T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8.

### Hoofdstuk 5

- Zimmermann MB. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. *J Nutr* 2008;138:2060-3.
- Galton VA. The history of 3,5,3'-triiodothyronine. *Thyroid* 2013;23:9-13.
- Leonard JL, Visser TJ. Biochemistry of deiodination. In: Hennemann G ed. *Thyroid Hormone Metabolism*. Marcel Dekker: New York, 1986;189-229.
- Hennemann G, Docter R, Friesema EC, Jong M de, Krenning EP, Visser TJ. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev* 2001;22:451-76.
- Visser WE, Mullem AA van, Visser TJ, Peeters RP. Different causes of Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone: Diagnosis and Clinical management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013 Jul 8. [Epub ahead of print]

### Hoofdstuk 6

- Stanbury, JB, Hetzel, BS. Endemic goiter and cretinism. Iodine nutrition in health and disease. John Wiley and Sons: New York, Chichester, Brisbane, Toronto; 1980.

- Delange, F, Dunn, JT, Glinoe, D. Iodine deficiency in Europe. A continuing concern. Plenum Press: New York, London;1993.
- Verkaik-Kloosterman, J, Buurma-Rethans, Dekkers, ALM. Inzicht in de jodiuminname van kinderen en volwassenen in Nederland: Resultaten uit de Voedselconsumptiepeiling 2007-2010. RIVM Rapport 350090012. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu: Bilthoven; 2012, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/350090012.html>.

### Hoofdstuk 7

- Hertz S, Roberts A. Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. *J Clin Invest* 1942;21:624.
- Astwood EB. Treatment of hyperthyroidism with thiourea. *JAMA* 1943;122:78-81.
- Adams DD, Purves HD. Abnormal responses to the assay of thyrotrophin. *Proc University of Otago Medical School* 1956;11:34.
- Dollinger J. Die Druckentlastung der Augenhöhle durch Entfernung der äusseren Orbitawand bei hochgradigen Exophthalmus (Morbus Basedowi) und konsekutiver Hauterkrankungen. *Dtsch Med Wschr* 1911; 37:1888-90.

### Hoofdstuk 8

- De Quervain F. Die akute nicht eiterige Thyroiditis und die Beteiligung der Schilddrüse und akute Intoxikationen und Infektionen überhaupt. In: *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und der Chirurgie*. Fischer Verlag, Jena; 1904;2 (suppl):1-165.
- De Quervain F. Die akute nicht eiterige Thyroiditis und die Beteiligung der Schilddrüse und akute Intoxikatio-

nen und Infektionen überhaupt. In: Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und der Chirurgie. Fischer Verlag, Jena; 1936;44:538-90.

- Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Vaughan Hudson R. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* 1956;ii:820-1.
- Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: Recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocrine Reviews* 2001;22:605-30.
- Ando T, Imaizumi M, Graves PN, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;87:3315-20.
- Brix TH, Knudsen GPS, Kristiansen M, Kyvik KO, Orstavik KH, Hegedus L. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: A possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5949-53.

### Hoofdstuk 9

- Merke F. Geschichte und Ikonographie des endemischen Kropfes und Kretinismus. Hans Huber Verlag, Bern; 1971, ISBN 3-456-00247-5.
- Elte JWF. Autonomously functioning euthyroid multinodular goitre. *Academisch Proefschrift, Leiden*; 1981.
- Groot LJ de, Reed Larsen P, Hennemann G. *The thyroid and its diseases*, 6th edition. Churchill Livingstone, New York; 1996, ISBN 0-443-08895-0.

### Hoofdstuk 10

- Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996;379:458-60.
- Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid* 1997;7:163-76.
- Siegel E. The beginnings of radioiodine therapy of metastatic thyroid carcinoma: a memoir of Samuel M. Seidlin, M. D. (1895-1955) and his celebrated patient. *Cancer Biother Radiopharm* 1999;14:71-9.
- Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:457-80.
- Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368:623-32.

### Hoofdstuk 11

- TNO-rapporten aangeboren afwijkingen 1997-2009: <http://www.tno.nl/home.cfm?context=home&content=gsa&search=aangeboren+afwijkingen>
- Verkerk PH, Derksen-Lubsen G, Vulsma T, Loeber JG, Vijlder JJM de, Verbrugge HP. Evaluatie van een decennium neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1993;137:2199-205.
- Werkboek CHT screening (CH). Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde: Utrecht; 2010,

<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Werkboeken/CongenitalehypothyreoidieCH.aspx>.

- Kempers MJE. Congenital hypothyroidism. Proefschrift. Universiteit van Amsterdam, 2006.
- Vulsma T. Etiology and pathogenesis of congenital hypothyroidism. Proefschrift. Universiteit van Amsterdam, 1991.
- Derksen-Lubsen G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. Proefschrift. Erasmus Universiteit; 1981.

### Hoofdstuk 12

- [www.eurothyroid.com](http://www.eurothyroid.com)
- [www.nve.nl](http://www.nve.nl)
- [www.schildklier.nl](http://www.schildklier.nl)

### Hoofdstuk 13

- Olles S. Paul Langerhans. *J Clin Pathology* 2002;55:243.
- Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem* 2002;48:2270-88.
- Bliss M. The discovery of insulin. University of Chicago Press: Chicago; 1982.

### Hoofdstuk 14

- Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, Thomas EM, Cotton LT, Watkins PJ. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *Q J Med* 1986;60:763-71.
- Bakker K, Dooren J. Een gespecialiseerde voetenpolikliniek voor diabetespatiënten vermindert het aantal amputaties en is kostenbesparend. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:565-9.
- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719-24.

vist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719-24.

- Schaper NC. Lessons from Eurodiab. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28 Suppl 1:21-6.
- Bakker K, Schaper NC, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot Editorial Board. The development of global consensus guidelines on the management and prevention of the Diabetic Foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28 Suppl 1:116-8.

### Hoofdstuk 16

- Tattersall R. The quest for normoglycemia: a historical perspective. *Diabetologia* 1994;11:618-35.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-9.
- Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGMM. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia. *Br Med J* 1978;1:204-7.
- Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P. Reduction to normal plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med* 1979;300:573-8.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995;18:361-76.
- Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1

diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;324:1-6.

### Hoofdstuk 17

- Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:417-20.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53 (Erratum in: *Lancet* 1999;354:602).
- Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:78-89.
- WHO-publicatie over gebruik van HbA1c in diagnosestelling van DM, [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2011/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html)

### Hoofdstuk 18

- Robertson RP, *New England Journal of Medicine* 2004.
- Kort H de, et al, *BMJ* 2011.
- Koning EJP de, Oratie Universiteit van Leiden 2012.

### Hoofdstuk 19

- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339-50.
- Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011;54:2506-14.
- Cummings DE, Weigle DS, Scott Frayo R, et al. Pasma Ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-30.
- Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med* 2010;61:393-411.
- Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006;244:741-9.
- Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1671-7.

### Hoofdstuk 20

- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1987;10(1):1-19.
- The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the

development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.

- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290(16):2159-67.

### Hoofdstuk 21

- Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes III. Clinical implications of UGDP results. *JAMA* 1971;218:1400-10.
- Miller M, Knatterud GL, Hawkins BS, et al. UPGD: a study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes IV. *Diabetes* 1976;25:1129-53.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.

### Hoofdstuk 24

- Medvei VC. *The History of Clinical Endocrinology: Comprehensive Account of Endocrinology from earliest times to the present day.* 2 Rev. Ed. The Parthenon Publishing Group Limited: New York; 1993.
- Addison T. *On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules.* Samuel Highly: London; 1855.
- Jeffcoate W. Thomas Addison: one of the three 'Giants' of Guy's Hospital. *Lancet* 2005;365:1989-90.

### Hoofdstuk 25

- Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932;50:137-95.
- Cushing H. Neurohypophysial mechanisms from a clinical standpoint. *Lancet* 1930;216:175-184.
- Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952;13:597-614.
- *The pituitary body and its disorders: clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri.* JB Lippincott Company 1912.

### Hoofdstuk 26

- Kendall EC. The development of cortisone as a therapeutic agent Nobel Lecture, December 11, 1950.
- [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1950/kendall-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1950/kendall-lecture.html)
- Schally AV. Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland with major emphasis on its implications for the control of reproductive processes Nobel Lecture, December 8, 1977. <http://www.nobelprize.org/>

nobel\_prizes/medicine/laureates/1977/schally-lecture.pdf

- Rothschild M, Reichstein T. 20 July 1897-1 August 1996 Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society, Vol. 45 (Nov. 1999), 450-467.

### Hoofdstuk 29

- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
- Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Hum Reprod* 2008;23:462-77.
- Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Hum Reprod* 2012;27:14-24.

### Hoofdstuk 31

- Hess RA, Franca LR. History of the Sertoli cell discovery. In: *Sertoli cell biology*. Skinner MK, Griswold MD, eds. Elsevier Science; 2005.
- Kent Christensen A. A history of Leydig cell research. In: *Contemporary endocrinology: the Leydig cell in health and disease*. Payne AH, Hardy MP, eds. Humana Press Inc.; 2007.

### Hoofdstuk 37

- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scan-

dinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.

- Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97(15):1440-5.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.

### Hoofdstuk 32

- Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Trans Med-Chir Soc* 1877;60:37-63.
- Mays S. Archaeological skeletons support a Northwest European origin for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2010;25:1839-41.
- Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19:733-59.

### Hoofdstuk 34

- Bailey CJ. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. *BMJ* 2011;342:d1996.
- Deitel M, Melissas J. The origin of the word 'bari'. *Obes Surg* 2005;15:1005-8.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Swedish

Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects *New Engl J Med* 2007;357:741-52.

- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339-50.

### Hoofdstuk 35

- Erkelens DW, Bruin TWA de, Castro Cabezas M. Tulp Syndrome. *Lancet* 1993;342:1536-7.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1684-99.
- Vague P, Vague J. Insulin secretion in the clinical stages of diabetes (with glucose tolerance test abnormalities). *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu* 1972;13:55-65.
- Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005;51:931-8.
- Gale EA The myth of the metabolic syndrome (editorial). *Diabetologia* 2005;48:1679-83.
- Castro Cabezas M, Elte JWF. Farewell to the metabolic syndrome? Not too soon. *Atherosclerosis* 2009;204:348-9.
- Huisstede A van, Castro Cabezas M, Birnie E, Geijn GJ van de, Rudolphus A, Mannaerts G, et al. Systemic inflammation and lung function impairment in morbidly obese subjects with the metabolic syndrome. *J Obes* 2013;2013:131349.

### Hoofdstuk 36

- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251:351-64.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:431-8.
- Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL. Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983;80:4124-8.
- Erkelens DW, Sherwood LM. Familial hypercholesterolemia, tendinous xanthomas, and Frans Hals. *JAMA*. 1989;262:2092.
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.

### Hoofdstuk 38

- Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptor subtype expression in human tumors. *Ann Oncol* 2001;12 Suppl 2:S31-6.
- Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Ausema L, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989;1:242-4.
- Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990;323:1246-9.
- Kwekkeboom DJ, Kam BL, Essen M van, Teunissen JJ, Eijck CH van, Valkema R, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroentero-



pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R53-73.

- Reubi JC. Old and new peptide receptor targets in cancer: future directions. *Recent Results Cancer Res* 2013;194:567-76.

### Hoofdstuk 39

- Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med.* 1954;16:363-71.
- Lips CJ, Minder WH, Leo JR, Alleman A, Hackeng WH. Evidence of multicentric origin of the multiple endocrine neoplasia syndrome type 2a (Sipple's syndrome) in a large family in the Netherlands. Diagnostic and therapeutic implications. *Am J Med.* 1978;64:569-78.
- Höppener JW, Steenbergh PH, Moonen PJ, Wagenaar SS, Jansz HS, Lips CJ. Detection of mRNA encoding calcitonin, calcitonin gene related peptide and pro-opiomelanocortin in human tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 1986;47:125-30.
- Höppener JW, Ahrén B, Lips CJ. Mechanisms of disease: islet amyloid and type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*; 2000;343:411-419.
- Dreijerink KM, Höppener JW, Timmers HM, Lips CJ. Mechanisms of disease: multiple endocrine neoplasia type 1-relation to chromatin modifications and transcription regulation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:562-70. Review.
- Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia syndromes associated with mutation of p27. *J Endocrinol Invest.* 2013 Jun 26.

### Hoofdstuk 41

- Knecht-van Eekelen de. Hoofdlijnen van het endocrinologisch onderzoek in Nederland na 1947. Erasmus Publishing, Rotterdam; 1993.
- Tausk M. Organon. The story of an unusual pharmaceutical enterprise. Akzo Pharma BV, Oss; 1984, <https://www.endocrine.org/about-us/society-history>.

### Hoofdstuk 43

- Tausk M. Organon: the story of an unusual pharmaceutical enterprise. Akzo Pharma B.V., Oss; 1984.
- Dierendonck JH van. Hormonen uit slachtafval: Ernst Laqueur, Saal van Zwanenberg. *Medisch Contact* 2008;7:286.

### Hoofdstuk 44

- Andries Querido i.s.m. Jacky Bax en Ruud Overdijk. Andries Querido. De binnenkant van de geneeskunde. Uitgeverij Meulenhoff 1990. ISBN 90 290 9579 2/CIP.
- Knecht-van Eekelen A. De Hoofdlijnen van het endocrinologisch onderzoek in Nederland na 1947. Erasmus Publishing, Rotterdam; 1993.
- Benneker H, Es JC van, Mandema E. In memoriam prof. dr. A. Querido. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145: 651-2.
- Pereira Arias AM. Voordracht ter gelegenheid van het 65-jarig bestaan van de afdeling endocrinologie in Leiden (8-2-2013).



# Colofon

## Redactie:

Jan Willem Elte, Nel Geelhoed, Loek de Heide, Wouter de Herder en Hanno Pijl


Alle rechten voorbehouden aan de uitgever. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand en/of openbaar worden gemaakt, in enige vorm op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld. Hoewel bij het verzamelen en verwerken van de gegevens de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kunnen uitgever en auteurs geen enkele aansprakelijkheid voor fouten en overige onjuistheden aanvaarden. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

De uitgever heeft alles in het werk gesteld voor de afbeeldingen in deze uitgave bij de rechthebbenden toestemming voor publicatie te verkrijgen. Zij die desondanks menen aanspraak te kunnen maken op auteursrechten, kunnen zich melden bij de uitgever.

Dit materiaal wordt door MSD verstrekt bij wijze van dienstverlening aan de medische professie. Informatie in verband met een of meerdere producten is mogelijk niet in lijn met de goedgekeurde productinformatie. Zie de volledige productinformatie ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl) of [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) voor goedgekeurde informatie over de in deze publicatie genoemde producten en voordat u deze voorschrijft.

© 2013 dchg medische communicatie

[www.dchg.nl](http://www.dchg.nl)

 Uitgeverij DCHG (Haarlem) heeft het Trefpunt toestemming gegeven de Canon-serie als pdf op de TMGN-website beschikbaar te stellen. Het copyright blijft in handen van DCHG: zonder toestemming van de uitgever mogen deze TMGN-scans niet elders worden aangeboden.

ISBN/EAN: 978-94-90826-29-1

OSTE-1079426-0008



