

Hormonen? Hoofdzaken!

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Nauta & Haagen, Oss
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 10 90 5629 456 3
ISBN 13 978 90 5629 456 4
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j^o het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Hormonen? Hoofdzaken!

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Endocrinologie, in het bijzonder Neuro-endocrinologie,
aan de Universiteit van Amsterdam
op woensdag 20 september 2006

door

Eric Fliers

 VOSSIUSPERS UVA

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mevrouw de Decaan,
Leden van de Raad van Bestuur van het AMC,
Hoogleraren van de Universiteit van Amsterdam en van de zusterfaculteiten,
Zeer geachte collegae en toehoorders,
Lieve vrienden en familie,*

Een paar jaar geleden kwam ik op de parkeerplaats van het AMC een bekende neurowetenschapper tegen. Inmiddels was hij met emeritaat. Hij vroeg me wat ik na mijn promotie was gaan doen, en ik vertelde me gespecialiseerd te hebben in de klinische endocrinologie. Hij keek me wat ongemakkelijk aan en het werd even stil. Toen vroeg hij met iets van ongeloof: bestaat dat vak dan nog? Deze vraag overviel me totaal. Ik realiseerde me opeens dat de stormachtige ontwikkelingen in dit vakgebied te veel mensen ontgaan. Kennelijk dragen endocrinologen hun vak onvoldoende uit. Ik maak vandaag dan ook dankbaar gebruik van de gelegenheid om mijn benoeming tot hoogleraar te aanvaarden met het uitspreken van deze rede en hoop u hiermee deelgenoot te maken van een aantal ontwikkelingen binnen de endocrinologie. Ik zal de nadruk leggen op de neuro-endocrinologie omdat de belangrijkste ontwikkelingen in het vakgebied zich naar mijn smaak afspelen op het snijvlak van hormonen en hersenen. Daarom is de titel van mijn rede ‘Hormonen? Hoofdzaken!’

Eerst wil ik proberen te verduidelijken wat neuro-endocrinologie is. Daarna wil ik voorbeelden geven van recent onderzoek over de wederzijdse beïnvloeding van hormonen en hersenen om u te laten zien dat het vak niet alleen bestaat, maar springlevend is. Vervolgens wil ik een paar onderwerpen bespreken uit mijn eigen onderzoeksgebied over de wisselwerking tussen hormonen en hypothalamus. Daarbij zal ik steeds de klinische relevantie aangeven. Tot slot wil ik iets zeggen over de herkenbaarheid van het vakgebied.

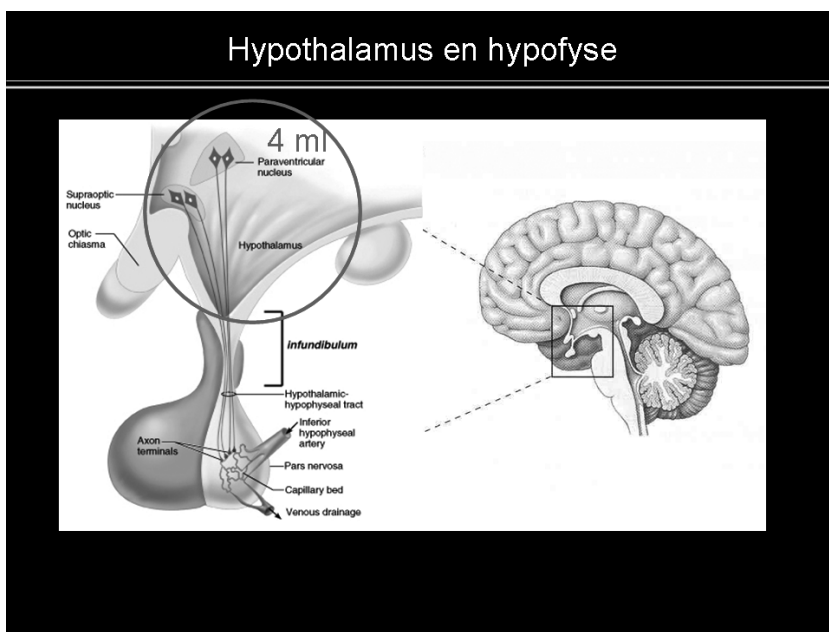
In de eerste plaats: wat is neuro-endocrinologie?

De neuro-endocrinologie is de discipline die de wisselwerking bestudeert tussen hersenen en hormonen in gezondheid en ziekte. Wat hersenen zijn weet iedereen, maar wat hormonen zijn is minder goed bekend. Hormonen zijn stoffen die worden geproduceerd door klieren met inwendige secretie. Ze worden afgescheiden in de bloedbaan en beïnvloeden de werking van andere organen op afstand. Dit concept van hormonen als chemische boodschappers werd ruim honderd jaar geleden geïntroduceerd door Starling (Starling, 1905). Nadat adrenaline in 1901 als het eerste hormoon was ontdekt, volgden geleidelijk aan vele andere. Zo werd insuline voor het eerst in 1921 geïsoleerd. Schildklierhormoon, bijnierschorsormoon en groeihormoon volgden tussen 1930 en 1945. In Amsterdam werd in deze periode voor het eerst testosteron geïsoleerd door Laqueur, hoogleraar aan deze Universiteit, die ook als eerste de structuur ervan ophelderde (vgl. De Knecht-van Eekelen, 1993). Laqueur was een basale onderzoeker, maar de verwevenheid van laboratoriumonderzoek en kliniek die de endocrinologie altijd heeft gekenmerkt, vinden we bij hem al terug: hij was werkzaam geweest in de kliniek van de vermaarde Amsterdamse internist Snapper. De klinische relevantie van de ontdekking van hormonen was heel groot, want het werd nu voor het eerst mogelijk om patiënten met een tekort aan een bepaald hormoon te behandelen door een organextract of een kleine hoeveelheid zuivere stof toe te dienen. Zo veranderde diabetes mellitus type 1 van een dodelijke aandoening in een chronische ziekte, en hetzelfde geldt voor een aantal andere ziekten. Hormonen bleken dus inderdaad hoofdzaken te zijn. Het was in deze periode nog wel heel moeilijk om na te gaan hoeveel hormoon moest worden toegediend, maar in de jaren zeventig van de vorige eeuw werd dit probleem plotseling veel kleiner door de ontdekking van de radioimmunoassay. Met deze techniek kon de concentratie van hormonen in de bloedbaan voor het eerst heel precies worden bepaald. Hierdoor konden referentiewaarden voor hormoonconcentraties in de bloedbaan bij gezonde mensen worden vastgesteld, en aan de hand hiervan kon de dosis van hormoonpreparaten in individuele patiënten veel beter worden bepaald. Ook in deze periode heeft onze medische faculteit in Amsterdam zijn steentje bijgedragen: Jan Touber, hoogleraar endocrinologie aan deze faculteit en grondlegger van onze huidige afdeling Endocrinologie en Metabolisme, was als een van de eersten in de wereld in staat om

HORMONEN? HOOFDZAKEN!

groeihormoon en insuline met behulp van radioimmunoassay te meten (Touber en Maingay, 1963).

Behalve de radioimmunoassay werd in de jaren zeventig ook nog een andere grote ontdekking gedaan op het gebied van de endocrinologie. Het was al bekend dat hormonen uit de hypofyse de hormoonafgifte uit endocriene klieren reguleren, maar nu bleek dat de hypofyse op zijn beurt gereguleerd wordt door zogenaamde 'releasing factors' en 'inhibiting factors' vanuit de hypothalamus.



Figuur 1

Rechts is de positie in de hersenen zichtbaar waar de hypothalamus zich bevindt. Links is de hypothalamus meer in detail zichtbaar. Het volume van de hypothalamus is slechts 4 ml. De hypofyse is onderaan zichtbaar.

Door de ontdekking van de *releasing factors* kwam vast te staan dat niet de hypofyse, maar de hypothalamus beslist hoeveel hormoon een bepaalde klier afgeeft en uiteindelijk bepalend is voor de concentratie van een groot aantal hormonen in de bloedbaan. De stimulerende en remmende factoren uit de hypothalamus behoren

ERIC FLIERS

tot de neuropeptiden, een soort mini-eiwitten. Het belang ervan werd onderstreept door de toekenning van de Nobelprijs voor de Geneeskunde aan Guillemin en Schally in 1977 voor hun ontdekking van het TRH, de *releasing factor* die de schildklierhormoonconcentratie reguleert. De prijs werd in dat jaar gedeeld met Rosalyn Yalow. Zij had een sleutelrol gespeeld in de ontwikkeling van de eerdergenoemde radioimmunoassay (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/).

Deze korte opsomming van de grote successen in het vakgebied in de twintigste eeuw geven u, net als de collega die ik in mijn openingszin citeerde, mogelijk de indruk dat de endocrinologie klaar is, met andere woorden: dat de grote ontdekkingen zijn gedaan en de behandeling van patiënten met endocriene ziekten volmaakt is. Hier klopt echter niets van. Dit wil ik graag duidelijk maken in het volgende gedeelte van mijn voordracht.

De wederzijdse beïnvloeding van hormonen en hersenen met betrekking tot stofwisseling

Eten doen we iedere dag, en het menu varieert van dag tot dag. Onze behoefte aan calorieën varieert ook van dag tot dag afhankelijk van bijvoorbeeld lichamelijke activiteit. Toch slagen we er in om gemiddeld onze calorische inname aan te passen aan de energiebehoefte, zodat onze vetmassa relatief constant blijft. Dit is echter niet bij iedereen zo. In 2003 werd een aantal mensen onderzocht met een mutatie in het gen dat codeert voor de melanocortine receptor, of MC4R. Deze receptor komt tot expressie in de hypothalamus en is nodig voor een goede werking van het neuropeptide alpha-MSH. Bij een testmaaltijd bleken deze mensen gecorrigeerd voor lichaamsgewicht meer dan driemaal zoveel kilocalorieën te eten als controlepersonen. Omdat de ruststofwisseling tussen de twee groepen niet verschilde, is het niet verbazend dat het lichaamsgewicht in de groep met de MC4R mutatie extreem hoog was (Farooqi et al., 2003). Een normale functie van de hypothalamus is dus nodig om eetgedrag aan te passen aan caloriebehoefte, maar hoe werkt dit? Kennelijk weten de hersenen hoeveel vetweefsel zich in het lichaam bevindt. Er moet dus een signaal vanuit vetweefsel naar de hersenen gaan om deze informatie over te brengen.

HORMONEN? HOOFDZAKEN!

De vooraanstaande endocrinoloog Reichlin had al 25 jaar geleden de vaste overtuiging dat vetweefsel een hormoon produceert dat informatie over de grootte van de vetmassa aan de hypothalamus doorgeeft en daardoor eetlust reguleert. Hoe meer vet, hoe meer hormoon en hoe minder eetlust. Het bestaan van een dergelijke regelkring zou kunnen verklaren waarom we in staat zijn om het lichaamsgewicht constant te houden. Hij had, anticiperend op deze ontdekking, al een naam voor dit hormoon bedacht: 'satietin', naar *satietas*, het Latijnse woord voor verzadiging, en zocht er gedurende drie jaar intensief naar. Dat wil zeggen, zijn medewerkers kregen opdracht om bij vetschortoperaties in het ziekenhuis in Boston waar hij werkte vetweefsel in te vriezen om te proberen vanuit dit weefsel satietine te isoleren. In die tijd konden nieuwe hormonen alleen geïsoleerd worden door extractie vanuit weefsels, en voor dit proces was veel weefsel, veel tijd en veel geld nodig. Een beurs voor dit project durfde hij echter niet aan te vragen uit angst dat zijn idee door anderen zou worden overgenomen. Het begrip 'vertrouwelikheden' had ook toen al weinig betekenis, aldus Reichlin in een brief die hij me schreef over deze geschiedenis. De medewerkers die aan dit project werkten, geloofden zelf niet in het concept en noemden het beoogde hormoon spottend niet 'satietin' maar 'upchuckin' een verbastering van het Amerikaanse woord voor overgeven. Omdat de verzamelde hoeveelheden vetweefsel onvoldoende waren, stapte men over op vetweefsel van kippen dat in de Verenigde Staten ingevroren en wel voor een prikke te koop is in kingsize 40-ponds dozen. Een van de uit dit kippevet geïsoleerde hormonen bleek bij ratten inderdaad eetlust remmend te werken. Omdat vele duizenden kilogrammen vetweefsel en vele mensjaren nodig zouden zijn geweest om alle benodigde experimenten te doen, werd het project uiteindelijk stilgelegd, zeer tegen de eigenlijke wens en overtuiging van Reichlin in.

Nadat ook vele anderen waren gestrand in deze zoektocht was het in 1994 uiteindelijk een ander lab dat het gezochte hormoon isoleerde (Zhang et al., 1994). De moleculaire biologie was inmiddels zover dat het ook zonder grote hoeveelheden vetweefsel mogelijk was om het gezochte hormoon te identificeren in een muis met erfelijke vetzucht. Omdat een mutatie in het gen dat codeert voor dit hormoon blijkt leidt tot extreem overgewicht, geheel in overeenstemming met de verwachting, werd besloten om het hormoon 'leptine' te noemen, naar *leptos*, het Griekse woord voor dun. De receptor voor leptine bleek inderdaad tot

ERIC FLIERS

expressie te komen in de hypothalamus. Bij normale muizen en ratten werd in enorm snel tempo meer bekend over de rol van leptine in de hypothalamus.

Denkend vanuit evolutionair perspectief is het natuurlijk merkwaardig om aan te nemen dat er een speciaal hormoon zou zijn om te beschermen tegen overgewicht. Immers, de calorische overvloed die onze huidige samenleving kenmerkt, bestaat pas enkele tientallen jaren, terwijl zoogdieren al miljoenen jaren op de aardbol rondlopen, meestal in omstandigheden van voedselschaarste. De belangrijkste functie van leptine bleek dan ook te zijn om het lichaam aan te passen aan vasten en voedselschaarste. Dit werkt als volgt: na voedselinname worden leptine en insuline aan de bloedbaan afgegeven. Leptine en insuline binden aan hun receptor in de hypothalamus, en dit leidt tot een alpha-MSH signaal via de reeds genoemde melanocortine receptor; hierdoor neemt de eetlust af. Dit gebeurt kenmerkend sterk onvoldoende bij mensen met een MC4R mutatie. Naarmate de inname van voedsel langer geleden is en het lichaam geleidelijk overgaat naar de gevaste toestand dalen de leptine- en insulineconcentraties in de bloedbaan. Dit wordt waargenomen in de hypothalamus via de leptine- en insulinerceptoren, hetgeen leidt tot drie aanpassingen aan vasten. In de eerste plaats ontstaat honger door het hypothalamische NPY signaal. In de tweede plaats veranderen de eerdergenoemde *releasing* en *inhibiting factors*. Het resultaat hiervan is dat de hypothalamus het lichaam als het ware op de spaarknop zet via een daling van onder andere schildklierhormoonconcentraties. Tot slot worden de stofwisseling en de warmteproductie aan de omstandigheden aangepast via het autonome zenuwstelsel. De daling van het hormoon leptine is dus in staat om tijdens voedselschaarste de metabole schakelaar in de hypothalamus om te zetten op de vastenstand. Dit is een extreem belangrijk mechanisme dat voorkomt dat we energie uitgeven die we eigenlijk niet hebben. Niet alleen bij zoogdieren komt het hormoon leptine voor: dit jaar bleek dat het ook voorkomt bij de Afrikaanse klauwpad. Bij de volwassen pad remt het de eetlust, net als bij mensen, maar tijdens de ontwikkeling van de pad doet leptine iets heel anders: het induceert de vorming van de achterpoten. Het gevolg hiervan is dat de metamorfose plaatsvindt op een moment dat er veel voedsel beschikbaar is (Crespi en Denver, 2006). Ook bij de pad is leptine dus essentieel voor een adequate aanpassing van het lichaam aan de beschikbaarheid van voedsel. Het feit dat het hormoon en de functie ervan zo consequent bewaard zijn gebleven in de evolutie wijst op het belang ervan. Sinds 1994 zijn er dan ook

HORMONEN? HOOFDZAKEN!

ruim 11.000 wetenschappelijke artikelen over leptine gepubliceerd. Het blijkt een hoofdzaak te zijn.

Klinisch belang

Het verhaal over leptine is dus een aantal jaren geleden begonnen met een overtuiging vanuit een neuro-endocrien concept, en het is fantastisch om te zien dat nu al een klein aantal patiënten met extreem overgewicht op basis van een mutatie in het leptine gen behandeld wordt met recombinant humaan leptine. Het resultaat van deze causale endocriene therapie is verbluffend. In Cambridge worden dagelijks vijf kinderen met leptine behandeld (O’Rahilly et al., 2003). Een van deze kinderen woog op 3-jarige leeftijd 42 kilo (!) maar is dankzij de toediening van leptine in twee jaar 10 kilo afgevallen. De calorische inname tijdens een testmaaltijd is bij dit kind gedaald met 84% – een prachtig voorbeeld van succesvol translationeel onderzoek. We hebben het dan wel over extreem zeldzame ziektebeelden, in het vakgebied wel eens aangeduid met de term ‘postzegels’. Toch is het belang van deze ontdekking heel groot, en niet alleen voor de vijf genoemde kinderen. In het kielzog van leptine zijn de afgelopen jaren namelijk vele nieuwe hormonen in vetweefsel geïdentificeerd, zoals adiponectine en resistine, die ook effecten op de hypothalamus hebben. Er worden dus nog steeds nieuwe hormonen ontdekt. Daarnaast blijken andere organen, zoals de maag, tot voor kort onbekende hormonen te produceren die eveneens eetlustregulatie en stofwisseling beïnvloeden via de hypothalamus. In de hypothalamus komen genen tot expressie waarvan mutaties leiden tot ernstig overgewicht door een grove verstoring van de eetlustregulatie, en samen blijken deze mutaties nu al ruim 5% van alle gevallen van extreem overgewicht te verklaren; daarmee wordt direct duidelijk hoe groot de relevantie van dit onderzoeksveld is. In klinisch epidemiologisch onderzoek waarin kleine variaties, of polymorfismen, in deze genen worden betrokken, zal moeten blijken of ze ook betrokken zijn bij mildere vormen van overgewicht. Overgewicht neemt toe, ook in Nederland. In een eerder dit jaar verschenen TNO rapport (Van den Hurk et al., 2006) wordt een toenemende prevalentie van overgewicht gesignaleerd bij Nederlandse kinderen: van de 10-jarige jongens heeft 15% overgewicht en van de 10-jarige meisjes 17%. Hieruit blijkt dat overgewicht sterk is toegenomen sinds de laatste Landelijke Groeistudie in 1997. Drie weken

ERIC FLIERS

geleden werden twee grote studies gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine* waarin sterfte werd onderzocht gedurende meer dan tien jaar in twee grote cohorten van in totaal 1,5 miljoen volwassenen. De sterfte bleek geleidelijk toe nemen met een toenemende body mass index vanaf het normale gebied. 'Now we're getting personal', zegt een 57-jarige klinisch epidemioloog in een begeleidend redactioneel commentaar (Byers, 2006). Hij verklaart zelf een body mass index van 27,3 te hebben. Minder doughnuts, meer lopen en misschien alleen nog met de trap in plaats van de lift is zijn devies. Toch blijkt telkens hoe moeilijk het is om overgewicht met lifestyle-maatregelen tegen te gaan. De geschetste ontwikkelingen geven hoop dat het in de nabije toekomst mogelijk zal zijn om ook langs farmacologische weg overgewicht te kunnen bestrijden. Als voorbeeld van nieuwe farmaca die via de genoemde hypothalamische systemen eetlust remmen, noem ik de cannaboid receptor antagonisten, waarvan de eerste in juni van dit jaar is geregistreerd in Nederland (Pagotto en Pasquali, 2006).

De hypothalamus reguleert metabolisme in lever en vetweefsel via een neurale route

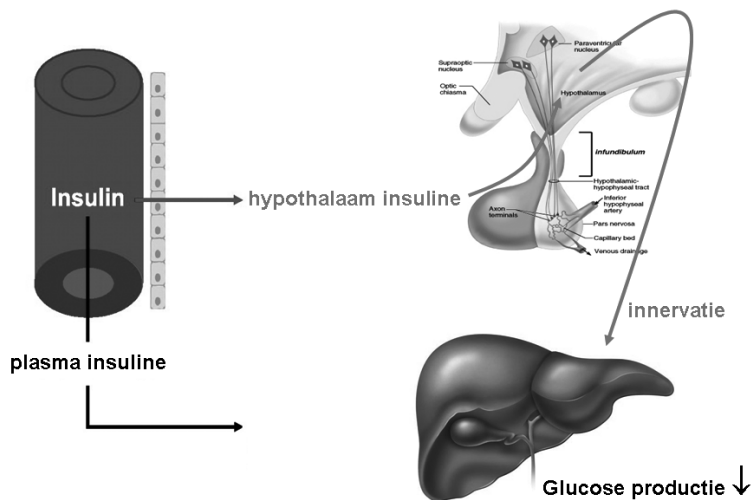
Na iets gezegd te hebben over recent ontdekte hormonen die de hypothalamus informeren over de voedingstoestand van het lichaam wil ik nu graag twee voorbeelden geven van de manier waarop de hypothalamus vervolgens de stofwisseling in organen reguleert.

Het eerste voorbeeld betreft de lever. Na een maaltijd zorgt insuline ervoor dat glucose wordt opgenomen in spier- en vetcellen. Bovendien verlaagt het de glucoseproductie van de lever. Al vele decennia is dit directe effect van insuline op de levercel bekend, maar door recent neuro-endocrien onderzoek is hier een hele nieuwe dimensie aan toegevoegd. Insuline geeft namelijk ook een krachtige onderdrukking van de glucoseproductie door de lever als het in de hypothalamus zelf wordt toegediend, en dit effect is onafhankelijk van de insulineconcentraties in de circulatie. Het zijn heel grote effecten, en ze worden gemedieerd door de insulinerceptor in de hersenen zelf. Deze communicatie tussen hersenen en lever blijkt plaats te vinden via sympatische en parasympatische zenuwverbindingen die vanuit de hypothalamus de lever via de hersenstam bereiken. Als de parasympatische verbinding met de lever wordt verbroken, treedt het genoemde effect niet op.

HORMONEN? HOOFDZAKEN!

Bovendien werkt insuline dan ook niet meer goed via de bloedbaan: de glucoseproductie daalt dan nog maar half zo goed als in een intacte lever. Dit fenomeen heet 'insulineresistentie' (Prodi en Obici, 2006), een van de kenmerken van diabetes mellitus type 2.

Insuline: twee routes



Figuur 2

Linksboven is insuline in een bloedvat zichtbaar. Onderaan bereikt insuline via de bloedbaan de lever om daar de glucoseproductie te verlagen. De tweede, nieuwe route is aangegeven met de bovenste pijl. Insuline bereikt ook de hypothalamus en verlaagt vervolgens via het autonome zenuwstelsel de glucoseproductie door de lever.

Wat leert dit ons? Dat insuline een hoofdzaak is voor de regulatie van de glucosetofwisseling was al lang bekend, maar dat het ook via het hoofd werkt, is een nieuw inzicht. Het autonome zenuwstelsel blijkt een van de determinanten van insulinegevoeligheid van de lever te zijn. Als deze waarnemingen in het proefdier ook opgaan voor mensen is dit een heel belangrijk gegeven voor internisten. Een centrale rol voor de hersenen in de koolhydraatstofwisseling werd overigens al in

ERIC FLIERS

1849 gepostuleerd door de grote Franse fysioloog Claude Bernard. Hij merkte op dat een kleine laesie in de hersenstam bij het konijn leidt tot glucose-uitscheiding in de urine, en dit is een van de kenmerken van diabetes mellitus. Deze ingreep werd dan ook de 'piqûre diabetique' genoemd (Feldberg et al., 1985). Het grote belang van de hersenen voor de regulatie van de koolhydraatstofwisseling, ergens in de vorige eeuw op de achtergrond geraakt, is als het ware opnieuw ontdekt. De sleutel tot extreem overgewicht en diabetes mellitus type 2 ligt in de hypothalamus. Er is dus werk aan de winkel!

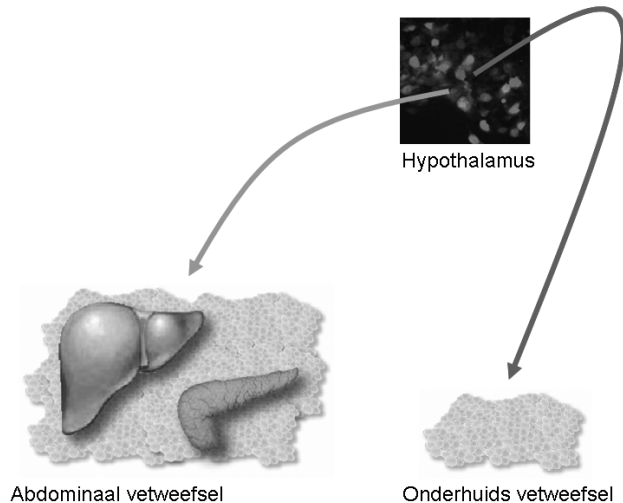
Het laatste voorbeeld dat ik u wil geven van zenuwverbindingen tussen hypothalamus en perifere weefsels gaat over vetweefsel. Vetweefsel bestaat voornamelijk uit vetcellen, of adipocyten, die in staat zijn om grote hoeveelheden triglyceriden op te slaan. Vetweefsel werd dan ook tot een paar jaar geleden vooral gezien als een orgaan dat op efficiënte wijze brandstof opslaat. In tijden van voedsel-schaarste wordt deze voorraad geleidelijk aangesproken. Uit het voorgaande bleek al dat deze visie op vetweefsel niet meer houdbaar is, want vetweefsel is in staat om vele verschillende hormonen die de hersenen beïnvloeden, zoals leptine, aan de bloedbaan af te geven. In die zin voldoet vetweefsel aan de definitie van een endocrien orgaan. Gaat het omgekeerde ook op, met andere woorden: kunnen de hersenen de functie van vetweefsel op afstand beïnvloeden? Uit dierexperimenteel werk was bekend dat sympatische zenuwtakjes vetweefsel innervieren en ook dat elektrische stimulatie van deze sympatische input leidt tot vetafbraak. Neuronanatomisch onderzoek liet vervolgens zien dat deze sympatische innervatie van vetweefsel zijn oorsprong heeft in de hypothalamus. Dit was voor ons een paar jaar geleden het startsignaal om een geheel nieuwe regelkring te gaan onderzoeken. Het idee dat ons hierbij voor ogen stond, was dat vetweefsel via hormonen de hypothalamus informeert over de metabole toestand van het lichaam en dat de hypothalamus op zijn beurt via zenuwverbindingen de stofwisseling in het vetweefsel aanpast aan de metabole toestand. De experimenten die Felix Kreier de afgelopen jaren heeft gedaan in een samenwerkingsverband tussen onze afdeling Endocrinologie, het Herseninstituut en het LUMC hebben laten zien dat dit inderdaad het geval is. Er bleken niet alleen sympatische maar ook parasympatische verbindingen tussen hypothalamus en vetweefsel te bestaan. De functionele betekenis van deze verbindingen bleek uit vervolgstudies waaruit duidelijk werd dat de gevoeligheid van vetweefsel voor insuline met tientallen procenten afneemt na het uitschakelen van de parasympatische verbindingen. Ook veranderde de expressie van het

HORMONEN? HOOFDZAKEN!

leptine-gen in vetweefsel hierdoor. De conclusie moet dus zijn dat de hersenen via het autonome zenuwstelsel insulinegevoeligheid en hormoonafgifte vanuit vetweefsel reguleren.

Kreier deed ook nog een ander opmerkelijke bevinding: in de hypothalamus bleken aparte groepen neuronen te communiceren met het buikvet en het onderhuidse vetweefsel (Kreier et al., 2002).

Verbindingen tussen hypothalamus en vetweefsel



Figuur 3

Op dit vereenvoudigde schema hebben twee verschillende sets van cellen in hetzelfde hypothalamische kerngebied verbindingen met ofwel onderhuids vetweefsel ofwel vetweefsel in de buik.

Dit geeft nu een geheel nieuwe kijk op het fenomeen van vetverdeling. De bekende appelvorm van mannen en peervorm van vrouwen is meer dan een kwestie van esthetiek, want de appelvorm is duidelijk geassocieerd met het risico op hart- en vaatziekten en de peervorm veel minder. Veel verschillende hormonen, zoals oestrogeen en cortisol, hebben een duidelijk effect op de vetverdeling, maar de manier waarop deze hormonen dat doen, is grotendeel onbegrepen. Wij hebben de

ERIC FLIERS

volgende hypothese geformuleerd: de hersenen sturen de verhouding tussen subcutaan en abdominaal vetweefsel. Dit zou een verklaring kunnen geven voor tot op heden onbegrepen syndromen waarin de vetverdeling verandert, meestal ten gunste van buikvet. Te denken valt aan het syndroom van Cushing, maar ook aan het tot nu toe onbegrepen fenomeen van de veranderde vetverdeling bij AIDS lipdystrofie (Fliers et al., 2003). Dit is een belangrijke bijwerking van de moderne medicamenteuze behandeling van een HIV-infectie, die gepaard gaat met een afname van onderhuids vetweefsel en vaak met een toename van buikvet. Professor Reiss zal hier straks in zijn oratie dieper op ingaan. Als de – mede door hem geformuleerde – hypothese juist blijkt te zijn, moet de oorzaak van dit syndroom niet gezocht worden in het vetweefsel zelf maar in het centrale zenuwstelsel. In het verlengde hiervan is het heel goed denkbaar dat een ongunstige vetverdeling in de toekomst langs farmacologische weg beïnvloed zou kunnen worden om het cardiovasculaire risico te verlagen. Ik zie ernaar uit om deze spannende hypothese in de komende jaren verder te gaan onderzoeken. Misschien zal blijken dat vetverdeling een letterlijke hoofdzaak is.

Endocriene substitutiebehandeling

In de inleiding van mijn voordracht zei ik al dat endocriene behandeling niet volmaakt is. Je zou dit misschien wel verwachten omdat vele hormonen beschikbaar zijn in zuivere vorm en hormoonconcentraties in het bloed nauwkeurig gemeten kunnen worden. Toch zijn er een aantal factoren die maken dat er ruimte is voor verbetering van endocriene substitutiebehandeling. Weliswaar zijn de referentiewaarden van hormoonconcentraties in de bloedbaan bekend dankzij moderne bepalingmethoden, maar deze waarden bestrijken vaak een flink gebied. Dat de concentratie bij een patiënt na behandeling binnen dit gebied valt wil nog niet zeggen dat dit ook de concentratie is die bestond voordat de ziekte zich aandeede. De referentiewaarde is dus niet hetzelfde als de streefwaarde bij een individuele patiënt. Een tweede probleem bij hormoon-substitutiebehandelingen is het feit dat bij de dosering vaak wordt afgegaan op hormoonconcentraties in de bloedbaan, maar dat deze concentraties geen directe informatie geven over de biologische beschikbaarheid van het hormoon in de organen. Een derde probleem is dat de meeste hormonen in korte pulsen worden afgegeven aan de bloedbaan. Zo wordt

HORMONEN? HOOFDZAKEN!

groeihormoon voornamelijk tijdens de slaap afgegeven in een aantal pulsen en is dit afgiftep patroon deels nodig voor het biologische effect van groeihormoon. De behandeling van patiënten met groeihormoon-deficiëntie gebeurt echter via een eenmaal daagse injectie, waarbij het groeihormoon niet pulstiel maar juist geleidelijk wordt afgegeven aan de bloedbaan. Dergelijke tekortkomingen, door Romijn ‘intrinsieke onvolkomenheden van endocriene substitutie therapie’ genoemd (Romijn et al., 2003), dragen waarschijnlijk bij aan de door relatief veel patiënten genoemde subtiele klachten op het gebied van energie, van mentale functies zoals concentratievermogen en – meer in het algemeen – kwaliteit van leven.

Deze subtiele klachten hebben mogelijk te maken met de beschikbaarheid van hormonen in het centrale zenuwstelsel. Hoe gek het ook klinkt, dit is een recent idee. Tot vijftien jaar geleden was in een aantal tekstboeken op het gebied van de endocrinologie bijvoorbeeld nog te lezen dat de hersenen in het volwassen organisme geen doelwitorgaan zijn van schildklierhormoon, wat vreemd is, vooral wanneer je denkt aan de symptomen van patiënten met een teveel of een tekort aan schildklierhormoon. Een teveel aan schildklierhormoon of hyperthyreoïdie leidt vaak tot opgejaagdheid, mentale onrust en warmte-intolerantie. Een tekort aan schildklierhormoon daarentegen gaat juist gepaard met traagheid, koude-intolerantie en vaak somberheid of futloosheid. Waar anders dan in de hersenen zouden deze symptomen kunnen ontstaan of beleefd worden? De laatste jaren is dan ook uit allerlei onderzoeken, ook vanuit onze eigen groep, bewezen dat schildklierhormoon in de hersenen zelf werkt, ook in het volwassen organisme. Het effect van een hormoonbehandeling op de hersenen laat zich niet eenvoudig in maat en getal uitdrukken, maar een nieuw instrument om op dit gebied mogelijk vorderingen te maken, is functionele *imaging*. Met beeldvormende technieken kan tegenwoordig een afbeelding van een patiënt gemaakt worden waarin niet de structuur, maar de metabole toestand van een orgaan wordt weergegeven. Recent is met dergelijk onderzoek gebleken dat hypothyreoïdie bij volwassen personen wel degelijk leidt tot een veranderde regionale doorbloeding en glucosestofwisseling in de hersenen. Vrijwel zeker is het mogelijk om deze benadering in de toekomst te gebruiken om meer te weten te komen over de relatie tussen hormonen en hersenfunctie enerzijds, en klachten anderzijds. Ik denk dat dit relevant is voor alle hormoontherapieën die nu gangbaar zijn. Het uiteindelijke doel: optimaliseren van de endocriene behandeling. De komst van een PET-scanfaciliteit binnen de

ERIC FLIERS

afdeling Nucleaire Geneeskunde van het AMC geeft in dit opzicht hoop dat we op relatief korte termijn verder kunnen komen op dit gebied.

De herkenbaarheid van het vakgebied in bredere zin

Zoals gezegd worden grensverleggende en klinisch relevante ontwikkelingen in de endocrinologie niet altijd door iedereen opgemerkt. Wel duiken in de media regelmatig berichten op over groei-bevorderende hormoonbehandelingen van koeien en varkens, over misbruik van hormonen door topsporters, en over gevaren van de anticonceptiepil. Het is niet mijn bedoeling om deze berichten tegen te spreken, integendeel! Maar ik heb wel het gevoel dat het nodig is om betrouwbare informatie over een groter scala van endocriene onderwerpen beschikbaar te maken, niet alleen voor patiënten met endocriene ziekten maar voor het publiek in het algemeen. Hierin moet naar mijn smaak de beroepsgroep zelf het voortouw nemen. Kijken we naar de situatie in de Verenigde Staten dan zien we dat daar sinds 1997 een uitstekende organisatie bestaat in de vorm van de Hormone Foundation. De missie van deze stichting is om de gemeenschap te dienen door het bevorderen van preventie, behandeling en genezing van endocriene ziekten via kostenloze voorlichting (<http://www.hormone.org/about.cfm>). De stichting opereert onder auspiciën van de Amerikaanse beroepsvereniging van Endocrinologen, de Endocrine Society, die toeziet op de kwaliteit van de geboden informatie. Iedereen kan bij de Hormone Foundation een adequaat en betrouwbaar antwoord vinden op vragen met betrekking tot endocriene onderwerpen. Hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan informatie over specifieke ziekten zoals diabetes mellitus, over de relatie tussen voeding en osteoporose, over nadelen van de anticonceptiepil, enzovoort. Naar mijn smaak is er in Nederland een gebrek aan gemakkelijk toegankelijke informatie over deze onderwerpen en ik denk dan ook dat een dergelijke hormoonstichting in Nederland in een behoefte zou kunnen voorzien. De bestaande en uitstekend functionerende belangenverenigingen en patiëntenverenigingen in Nederland zouden hiervan kunnen profiteren, bijvoorbeeld via links vanuit de website van zo'n hormoonstichting naar meer specifieke en in detail deskundige verenigingen en stichtingen. Er zou een kwaliteitskeurmerk moeten zijn van de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie, om hiermee aan te geven dat de informatie betrouwbaar is en niet ingegeven door valse motieven. Het verheugt

HORMONEN? HOOFDZAKEN!

me dan ook zeer dat de huidige voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie, professor Van der Lely, heel positief tegenover dit idee blijkt te staan.

Kijkend naar de toekomst dan zie ik internationaal een snelle verdere ontwikkeling van de neuro-endocrinologie. Een aantal nieuwe neuro-endocriene paden in de sturing van koolhydraat- en vetstofwisseling heb ik als voorbeeld genoemd. Het belang van deze nieuwe kennis voor ons inzicht in de pathogenese van overgewicht en prevalentie aandoeningen als metabool syndroom en diabetes mellitus type 2 is groot. In het AMC liggen uitstekende mogelijkheden om in dit onderzoeksveld een grotere rol te gaan spelen. In dit opzicht ben ik blij met de oprichting van het multidisciplinaire Amsterdam Center for Metabolism waarin dergelijk onderzoek een natuurlijke plaats kan vinden.

Dankwoord

Nu ik aan het einde van mijn rede ben gekomen, wil ik graag een aantal personen en instanties in het openbaar bedanken. In de eerste plaats ben ik het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam dankbaar voor mijn benoeming. De Raad van Bestuur van het AMC, in het bijzonder bestuursvoorzitter en decaan professor Louise Gunning, ben ik dankbaar voor het in mij gestelde vertrouwen. Onze faculteit heeft een grote traditie in de Endocrinologie, en ik ben er trots op in die traditie verder te mogen gaan.

Een groot aantal mensen heeft bijgedragen aan mijn medische en wetenschappelijke vorming. Na mijn doctoraalexamen deed ik onderzoek bij Dick Swaab. Beste Dick, jij was het die me lang geleden introduceerde in de wondere wereld van de hypothalamus. Dank voor je inspiratie, je support en vriendschap. Onze duurzame samenwerking is gelukkig bestand gebleken tegen bezuinigingen, verhuizingen, reorganisaties en andere majeure bronnen van onrust. Na mijn promotie wilde ik graag verder in de klinische endocrinologie. Jan Touber, die deze dag helaas niet meer kan meemaken, wees me daarbij de weg. Destijds was het begrip 'deelspecialisme' nog bijna synoniem met 'gedeeltelijk specialisme'. Hooggeleerde Vreeken en Arisz, dank voor uw bereidheid om mij desondanks op te leiden tot internist. Na mijn specialisatie kon ik verder in het splinternieuwe aandachtsgebied Endocri-

ERIC FLIERS

nologie in het AMC met Wilmar Wiersinga als opleider. Wat een voorrecht! Beste Wilmar, ik had me geen betere opleider in de klinische endocrinologie kunnen wensen. Jouw grote kennis van de endocrinologie en vermogen tot systematische analyse zijn me nog steeds tot voorbeeld. Marcel Levi ben ik dankbaar voor zijn pro-actieve rol bij mijn benoeming, maar ook voor de manier waarop hij op dynamische wijze leiding geeft aan onze afdeling Inwendige Geneeskunde. Met Peter Reiss heb ik veel plezier beleefd aan de gezamenlijke voorbereiding van deze feestelijke dag. Beste Peter, ik verheug me zeer op onze verdere samenwerking en ben blij dat we daadwerkelijk begonnen zijn met het uitvoeren van gezamenlijke experimenten over vetverdeling.

Ook een aantal collega's buiten onze kliniek met wie ik samenwerk, wil ik graag op deze plaats bedanken. In de eerste plaats professor Visser van het Erasmus MC. Beste Theo, het is voor mij een groot genoegen om met jou de afgelopen jaren te hebben samengewerkt aan het onderwerp schildklierhormoonmetabolisme en hersenen. Ik hoop dat onze samenwerking de komende jaren even leuk en productief zal zijn als tot nu toe. Ook heb ik de afgelopen jaren heel vruchtbaar samengewerkt met Dries Kalsbeek en Ruud Buijs van het Herseninstituut, in een aantal studies vanuit een klinische vraagstelling over neurale verbindingen tussen de hypothalamus enerzijds, en de schildklier en vetweefsel anderzijds.

Tot slot iets over onze afdeling Endocrinologie en Metabolisme. Een dag als deze nodigt uit om niet alleen naar de toekomst te kijken maar ook naar het verleden. Vorig jaar overleed onze getalenteerde collega Mark Prummel. We missen hem nog dagelijks en zijn ons des te meer bewust van onze onderlinge verbondenheid. Marga Boerrigter en Birgit Ensing vormen met het secretariaat het hart van de afdeling. Op onze functiekamer worden sinds vele jaren endocriene testen heel vakkundig uitgevoerd door Martine van Vessem en Jolien Langhout. De waarde hiervan voor de endocriene diagnostiek kan moeilijk overschat worden. Ditzelfde geldt voor de kwaliteit van de hormoonbepalingen en van referentiewaarden. Het is dan ook heel goed dat Erik Endert, hoofd van het laboratorium voor Endocrinologie, als klinisch chemicus aan onze afdeling is verbonden, niet alleen in formatieve zin maar ook in praktische zin. Hans Sauerwein is met zijn metabole groep een ware maestro van de stofwisseling. Beste Hans, de integratie van de metabole groep met de endocrinologie is destijds een visionaire stap geweest. Wij tweeën hebben sindsdien heel wat stof gewisseld, en ik hoop van harte dat deze flux van kennis en ideeën nog maar lang mag doorstromen. Natuurlijk kan een endocriene

HORMONEN? HOOFDZAKEN!

groep niet zonder basale onderzoekers. Ik noem graag Onno Bakker, Anita Boelen en Mariëtte Ackermans die samen, maar ieder met een eigen expertise, de setting vertegenwoordigen voor het doen van translationeel onderzoek.

Vorig jaar promoveerden maar liefst vier onderzoekers in onze groep op een neuro-endocrien onderwerp. Jantien Brouwer en Bente Appelhof deden onderzoek naar de rol van het schildklierhormoon T3 bij de behandeling van depressie en van mentale klachten bij hypothyreoidie. Anneke Alkemade, sinds vorig jaar werkzaam in het Karolinska Instituut in Stockholm, bestudeerde terugkoppeling van schildklierhormoon op de hypothalamus en hypofyse van de mens en ontdekte dat gliacellen hierbij zijn betrokken. Felix Kreier onderzocht de autonome innervatie van vetweefsel en was recent de trotse winnaar van de AMC thesis Award 2005. Sinds 2005 zijn twee nieuwe neuro-endocriene onderzoeksprojecten gestart: Lars Klieverik onderzoekt de rol van de hersenen in de metabole gevolgen van hyperthyreoidie en Clementine van Zeijl legt zich toe op de rol van de TSH-receptor en het recent ontdekte hypofysehormoon thyrostimuline bij de oogziekte van Graves. Het zal u daarom niet verbazen dat ik veel vertrouwen heb in de toekomst van onze afdeling.

Tot slot: het gezin waarin ik opgroeide is vandaag tot mijn grote vreugde compleet aanwezig. Mijn beide ouders wil ik bedanken voor de liefdevolle manier waarop ze mij en mijn beide zusters Ellen en Annelies alle kansen hebben gegeven. Ook het gezin waarvan ik nu deel uitmaak, is vandaag aanwezig. Lieve Fieneke, Joëlle en Maud, jullie zijn trots op mij, maar ik ben ook heel trots op jullie. Ik ben dankbaar voor jullie liefde en steun.

Dames en heren, uw komst en belangstelling heb ik zeer op prijs gesteld.

Ik heb gezegd.

Referenties

- Byers T. Overweight and mortality among baby boomers – now we're getting personal. *New Engl J Med* 2006; 758-760
- Crespi EJ, Denver RJ. Leptin (ob gene) of the South African clawed frog *Xenopus laevis*. *PNAS* 2006; 103: 10092-10097
- De Knecht-van Eekelen A. Hoofdlijnen van het endocrinologisch onderzoek in Nederland na 1947. *Nieuwe Nederlandse bijdragen tot de geschiedenis der geneeskunde en der natuurwetenschappen* nr. 44. Erasmus Publishing Rotterdam, 1993
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1085-1095
- Feldberg W, Pyke D, Stubbs WA. Hyperglycemia: imitating Claude Bernard's piqure with drugs. *J Auton Nervous Syst* 1985; 14: 213-228
- Fliers E, Sauerwein HP, Romijn JA, Reiss P, Van der Valk M, Kalsbeek A, Kreier F, Buijs RM. HIV-associated adipose redistribution syndrome as a selective autonomic neuropathy. *Lancet* 2003; 362: 1758-1760
- Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, Van Eden CG, Havekes LM et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat – functional implications. *J Clin Invest* 2002; 110: 1243-1250
- O'Rahilly S, Farooqi IS, Yeo GS, Challis BG. Minireview: human obesity – lessons from monogenic disorders. *Endocrinology* 2003; 144: 3757-3764
- Pagotto U, Pasquali R. Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *Lancet* 2006; 365: 1363-1364
- Prodi E, Obici S. Minireview: the brain as a molecular target for diabetic therapy. *Endocrinology* 2006; 2664-2669
- Romijn JA, Smit JWA, Lamberts SWJ. Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 91-97
- Starling EH. On the chemical correlation of the functions of the body. *Lancet* 1905; 2: 339-341
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1977. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/press.html
- Touber JL, Maingay D. Heterogeneity of human growth hormone. Its influence on a radioimmunoassay of the hormone in serum. *Lancet* 1963; 1: 1403-1405
- Van den Hurk K et al. Prevalentie van overgewicht en obesitas bij jeugdigen van 4-15 jaar in de periode 2002-2004. *TNO Kwaliteit van Leven* 2006. ISBN-10: 90-5986-190-6
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432