



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Regulation and modulation of growth : insights from human and animal studies

Gool, S.A.van

Citation

Gool, S. Avan. (2011, May 18). *Regulation and modulation of growth : insights from human and animal studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17645>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17645>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Chapter 9

Samenvatting

Samenvatting (summary in Dutch)

De blauwdruk voor de lengtegroei van de mens wordt gedefinieerd de genetische achtergrond van het individu, maar wordt eveneens beïnvloed door hormonale, psychosociale, omgevings- en voedingsfactoren. Wetenschappers proberen al geruime tijd de regulatiemechanismen die betrokken zijn bij lengtegroei te identificeren. Er gaat ook veel aandacht uit naar het ontrafelen van de pathofysiologische processen die leiden tot groeistoornissen. Een beter begrip van deze mechanismen en processen is essentieel en kan een eerste stap zijn naar de ontwikkeling van nieuwe vormen van behandeling voor groeibevordering bij kinderen met onbegrepen kleine gestalte, ook wel 'idiopathic short stature' (ISS) genoemd. In de drie delen van dit proefschrift worden verschillende aspecten van groeimodulatie en groeiregulatie bestudeerd.

In **Deel A** worden de resultaten gepresenteerd van twee gerandomiseerde klinische studies waarin het effect van nieuwe, potentieel groeibevorderende behandelvormen voor kinderen met ISS is bestudeerd. In de tijd dat deze studies werden opgestart, waren er enkele onopgeloste kwesties met betrekking tot de optimale behandelstrategie met groeihormoon (GH) voor deze categorie patiënten:

- (1) Wat is het effect van een hoge dosis groeihormoon op de groeisnelheid, botrijping en volwassen eindlengte?
- (2) Wat is de relatieve bijdrage van GH behandeling voor en tijdens de puberteit?
- (3) Welke factoren kunnen de individuele groeirespons op behandeling voorspellen?
- (4) Kan de lengtewinst worden verbeterd door toevoeging van een puberteitsremmer, een 'gonadotropin releasing hormone agonist' (GnRHa), aan de standaard GH behandeling?

In **Hoofdstuk 2** wordt beschreven dat behandeling van jonge kinderen met ISS met een hoge dosis GH in de periode voorafgaand aan de puberteit resulteerde in een toename van de voorspelde lengtewinst gedurende de behandelfase, maar ook in een versnelde botrijping, waardoor de uiteindelijke volwassen eindlengte niet groter was dan bij onbehandelde patiënten. Er waren tevens aanwijzingen dat een hoge dosis GH een vervroegde start van de puberteit veroorzaakte. Onze resultaten komen niet overeen met die van andere studies waarin oudere kinderen werden behandeld met een hoge dosis GH en een positief effect op de eindlengte werd gevonden. Wij speculeren dat deze verschillende bevindingen mogelijk berusten op een verhoogde gevoeligheid voor GH (en/of 'insulin-like growth factor I' (IGF-I)) van de groeischijven van jonge kinderen vergeleken met die van oudere kinderen. Er werd geen

verschil gevonden tussen de GH-behandelde en de onbehandelde controlegroep in de voorspelde volwassen eindlengte ten tijde van het afronden van de behandelfase (bij aanvang van de puberteit). Om deze reden denken wij dat het voortzetten van GH behandeling gedurende de puberteit niet zal leiden tot een grotere lengtewinst. In onze studie vonden we dat de lengtewinst bij jongere kinderen minder groot was dan bij oudere kinderen. Andere studies vermelden een tegenovergesteld effect, namelijk een afname van de lengtewinst met toename van de leeftijd bij aanvang van GH behandeling. De verklaring voor deze discrepantie tussen onze en andere studies ligt misschien wederom in het feit dat de gemiddelde leeftijd in onze studie aanmerkelijk lager was dan in de andere bekende studies. In onze studie konden er geen andere voorspellende factoren voor lengtewinst worden geïdentificeerd. We concluderen dat behandeling van jonge kinderen met ISS met een hoge dosis GH in de periode voorafgaand aan de puberteit niet effectief is en adviseren daarom om deze behandeling niet te implementeren in de kliniek.

Hoofdstuk 3 vermeldt dat behandeling met een combinatie van GH en een GnRHa bij kinderen met ISS en een relatief vroege puberteit resulteerde in een toegenomen volwassen eindlengte, met name bij meisjes. Echter, het uitstellen van de puberteitsontwikkeling zou een negatieve invloed kunnen hebben op de psychosociale ontwikkeling van kinderen in deze leeftijdscategorie. Daarnaast werden er aanwijzingen gevonden voor een afgenomen botdichtheid van de lumbale wervelkolom bij behandelde jongens. Aanvullende studies zijn nodig om dergelijke ongewenste effecten nader te bestuderen. Gecombineerde behandeling met GH en GnRHa zou niet standaard toegepast moeten worden in de dagelijkse praktijk, maar kan wel overwogen worden in individuele gevallen, met name bij meisjes met een extreem kleine voorspelde eindlengte, een vroege puberteit en zwaarwegende psychosociale problematiek gerelateerd aan het klein zijn.

Deel B bestudeert het effect op groei en de mogelijke bijwerkingen van oestrogeendepletie ten gevolge van behandeling met een aromataseremmer (exemestane) in de rat. Er werd een geslachtsafhankelijk effect van aromataseremming gevonden. In vrouwtjesratten leidde behandeling met exemestane tot een toename van lengte- en gewichtsgroei, langere femora en een toegenomen dikte van de groeischijf, zoals beschreven in **Hoofdstuk 4**. Er werden echter tevens atrofie van de uterus en polycysteuze ovaria gezien. Zolang onduidelijk is of deze effecten reversibel zijn en of deze leiden tot vruchtbaarheidsproblematiek, is het onverstandig om aromataseremmers toe te passen in de behandeling van meisjes met ISS. De gevonden effecten van exemestane-behandeling in vrouwtjesratten zijn vergelijkbaar met het fenotype van vrouwelijke aromatase-deficiënte patiënten.

In mannetjesratten werd geen toename gezien van de lengtegroei, maar wel een verminderde gewichtsgroei (**Hoofdstuk 5**). Er waren geen nadelige effecten op de genitale ontwikkeling. Dit groeipatroon is duidelijk anders dan dat van mannelijke oestrogenresistente of -deficiënte patiënten, dat wordt gekenmerkt door het ontbreken van de groeispuurt in de puberteit, een ook op de volwassen leeftijd continu doorgaande groei en daaruit volgende grote lengte. Eveneens zijn onze resultaten in tegenspraak met het groeibevorderende effect van aromataseremming bij jongens met onbegrepen kleine gestalte of jongens met constitutionele vertraging van de groei en ontwikkeling. Speciesverschillen liggen mogelijk ten grondslag aan deze contrasterende resultaten. Dit suggereert dat de rat, en in het bijzonder de mannelijke rat, niet een optimaal model is voor het bestuderen van het effect van aromataseremming op de lengtegroei.

Bij zowel mannetjes- als vrouwtjesratten werd als gevolg van de behandeling met exemestane een afname van de botkwaliteit gevonden, passend bij osteopenie, een voorloperstadium van osteoporose. Bij aromatasedeficiënte patiënten is osteoporose eveneens beschreven. Onlangs zijn de resultaten verschenen van een MRI-studie waarin werd gekeken naar de wervelkolom van jongens met een kleine gestalte die waren behandeld met aromataseremming. Deze studie toonde aan dat aromataseremming resulteerde in afwijkingen van de wervellichamen. Meer onderzoek is geïndiceerd om het precieze pathologische mechanisme hierachter te identificeren. Op basis van momenteel beschikbare gegevens adviseren wij dat men terughoudend dient te zijn met aromataseremming voor de behandeling van kinderen met een kleine gestalte.

In **deel C** wordt de rol van een nieuw *in vitro* model voor het bestuderen van de fysiologie van de groeischijf beschouwd. De ontwikkeling van alternatieve modellen voor het bestuderen van groeigerelateerde processen is essentieel, aangezien de huidige beschikbare (dier)modellen geen perfecte weergave van het humane groeipatroon geven en speciesverschillen de interpretatie van proefdierstudies kunnen bemoeilijken. In **Hoofdstuk 6** wordt beschreven hoe mesenchymale stamcellen (hMSCs) werden gestimuleerd tot differentiatie in de chondrogene richting. De aldus verkregen kraakbeencellen bleken een genexpressiepatroon te vertonen dat meer gelijkenis vertoonde met dat van groeischijfkraakbeen dan dat van gewrichtskraakbeen. Dit model is geschikt voor het bestuderen van talloze genen die betrokken zijn bij de rijping en sluiting van de groeischijf en dergelijk onderzoek kan leiden tot het vinden van nieuwe invalshoeken voor de ontwikkeling van groeibevorderende behandelingen als alternatief voor GH behandeling bij kinderen met ISS.

Tenslotte zijn in **Hoofdstuk 7** de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samengevat en besproken in de context van de bestaande literatuur. Behandeling met een hoge dosis GH of GH gecombineerd met een GnRHa zijn geen alternatieven voor standaard GH behandeling. Dierexperimentele studies in de rat pleiten ook tegen een rol voor aromataseremmers in behandelingen gericht op groeibevordering. Toekomstig onderzoek zou zich kunnen richten op het verbeteren van methoden voor het objectiveren van de psychosociale gevolgen van klein zijn en op een betere psychosociale begeleiding van kinderen die lijden onder hun kleine gestalte.

Tot slot wordt besproken dat de beperkte waarde van diermodellen voor het bestuderen van humane groeiregulatie en -modulatie heeft benadrukt dat alternatieve humane modellen ontwikkeld moeten worden. Studies met het model van humane foetale mesenchymale stamcellen die zich differentiëren tot chondrocyten kunnen nieuwe inzichten opleveren op het gebied van humane groeiregulatie, hetgeen de ontwikkeling van groeibevorderende behandelvormen zou kunnen bevorderen.