



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Pituitary diseases: long-term clinical consequences

Klaauw, A.A. van der

Citation

Klaauw, A. A. van der. (2008, December 18). *Pituitary diseases: long-term clinical consequences*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13398>

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/1887/13398>

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

Chapter 19

Nederlandse samenvatting



Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar de consequenties op de lange termijn van ziekten van de hypofyse en de behandeling daarvan. Daartoe zijn drie groepen patiënten onderzocht: patiënten met acromegalie, patiënten met groeihormoondeficientie (GHD) en patiënten met verschillende hypofyse-adenomen. Alle patiënten werden behandeld en vervolgd in het Leids Universitair Medisch Centrum.

Hypofyse-adenomen kunnen goed worden behandeld met (combinaties van) chirurgie, radiotherapie en medicijnen. Dit resulteert in de meeste gevallen in stabiele of genezen ziekte. De productie en afgifte van hypofysehormonen kunnen door een hypofyse-adenoom en/of door de behandeling daarvan tekort schieten. De gevolgen van hypofysaire insufficiëntie kunnen door substitutie van de betreffende hormonen ondervangen worden.

Desondanks blijkt uit nauwkeurige evaluatie dat deze benadering niet altijd resulteert in optimaal functioneren van de patient. In dit proefschrift hebben we verschillende klinische aspecten bij deze patiënten onderzocht nadat ze vele jaren eerder genezen waren van hun oorspronkelijke hypofyseziekte.

De relatie tussen hartklepinsufficiëntie en acromegalie is onlangs beschreven in cross-sectionele studies (1;2). Omdat het natuurlijk beloop van deze hartklepafwijkingen onbekend is, hebben we in **Hoofdstuk 2** de relatie tussen hartklepafwijkingen en ziekteactiviteit bestudeerd. De aanwezigheid van hartklepinsufficiënties werd geëvalueerd bij 37 patiënten met acromegalie voor en na een periode van 2 jaar. Vijftig procent van de patiënten had actieve acromegalie gedurende de studie en de rest van de patiënten had (biochemische) remissie van de ziekte.

De prevalentie van hartklep-insufficiëntie nam tijdens de observatieperiode bij de patiënten met actieve acromegalie significant toe van 60% tot bijna 90%. Deze toename was met name te verklaren uit een toename van niet-significante milde insufficiëntie van de mitraalklep. We vonden daarentegen geen toename van hartkleplijden bij de patiënten met stabiele, gecontroleerde ziekte.

Deze observationele, longitudinale studie toont dus aan dat de te hoge groeihormoon(GH)-spiegels bij actieve acromegalie hartkleplijden induceert, wat de in cross-sectionele studies beschreven relatie tussen acromegalie en hartklepinsufficiëntie verder versterkt.

De aortawortel kan worden aangetast bij patiënten met bindweefselziekten leidend tot dilatatatie van de aortawortel (3). Uit de observaties van de hartkleppen (**Hoofdstuk 2** en (1;2)) blijkt dat het bindweefsel bij patiënten met acromegalie aangetast is door langdurig te hoge GH-spiegels. Zo induceert GH bijvoorbeeld matrix-metalloproteinasen (MMPs), die op hun beurt de compositie van de extracellulaire matrix kunnen veranderen (4).

De diameter van de aortawortel was nog niet eerder zorgvuldig bestudeerd bij patiënten met acromegalie. Aldus beschrijven we in **Hoofdstuk 3** de diameter van de aortawortel op



verschillende niveaus bij 37 patiënten met acromegalie en vergelijken we deze gegevens met gegevens verkregen bij gezonde controle-personen.

We vonden een vergrote diameter van de aortawortel op het niveau van de sino-tubulaire junctie en de aorta ascendens bij patiënten met acromegalie. De diameters op het niveau van de annulus aortae en de sinus aortae waren onveranderd ten opzichte van gezonde controle-personen. Deze studie toont dus dat bij patiënten met acromegalie ook de aortawortel aangetaast is naast de al bekende hartklepafwijkingen (**Hoofdstuk 2**, (1;2)).

Alhoewel de diameter van de aortawortel groter is bij patiënten met acromegalie dan bij gezonde controle-personen, hebben we geen aneurysma van de aorta gevonden. Het is dan ook niet noodzakelijk om de diameter van de aortawortel bij alle patiënten met acromegalie te evalueren.

De behandeling van acromegalie is gericht op het verlichten van de symptomen die gepaard gaan met de te hoge GH spiegels, het behandelen van metabole afwijkingen, het beperken van de effecten van het hypofyse-adenoom op het omliggende gezonde weefsel en, uiteindelijk, het verminderen van de mortaliteit van actieve acromegalie (5). Chirurgie leidt in 50-70% van deze patiënten tot curatie. Daarnaast kunnen combinaties van chirurgie, radiotherapie en/ of medicijnen (somatostatine-analoga of het net geïntroduceerde geneesmiddel dat de GH-receptor blokkeert) deze doelen bij nagenoeg alle patiënten bereiken (6-9). Desondanks blijven er restverschijnselen na of door de behandeling bestaan die een weerslag hebben op kwaliteit van leven, algemeen welbevinden en slaap.

Een verminderde kwaliteit van leven bij patiënten met biochemische remissie na acromegalie is eerder beschreven in een aantal cross-sectionele studies (10-14). Het doel van de studie beschreven in **Hoofdstuk 4** was het bestuderen van de kwaliteit van leven bij patiënten met langdurige remissie van acromegalie voor en na een observatieperiode van 4 jaar. Kwaliteit van leven werd gemeten bij 82 patiënten met vier algemene vragenlijsten (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Nottingham Healthy Profile (NHP), Short Form-36 (SF-36)) en een ziekte-specifieke vragenlijst (Acromegaly-Quality of Life (ACRO-QOL)).

De score op 5 van de 26 onderdelen daalde gedurende de 4 jaar: fysiek en sociaal functioneren (SF-36), fysieke vermoeidheid (MFI-20), psychologisch welbevinden en persoonlijke relaties (ACRO-QOL). Radiotherapie had een negatieve invloed op verschillende onderdelen van de kwaliteit van leven gedurende deze vier jaren.

Deze longitudinale studie bevestigt de negatieve invloed van acromegalie op kwaliteit van leven (10-13). Verschillende effecten van radiotherapie zouden de negatieve invloed op kwaliteit van leven kunnen veroorzaken. Allereerst induceert radiotherapie uitval van hypofyse-hormonen. Dit heeft inderdaad een negatieve invloed op kwaliteit van leven bij patiënten met andere hypofyse-adenomen (15;16). Daarnaast vermindert radiotherapie neurocognitieve functie bij



patiënten die bestraald zijn voor hersentumoren op kinderleeftijd (17). Tenslotte is het mogelijk dat patiënten die behandeld zijn met een combinatie van chirurgie en radiotherapie hun ziekte bedreigender en ernstiger ervaren dan patiënten die alleen met chirurgie behandeld zijn.

In **Hoofdstuk 5** beschrijven we een studie naar slaperigheid overdag en slaappatronen bij patiënten met acromegalie. Hiertoe hebben we een tweetal vragenlijsten gebruikt (Epworth sleepiness score and Münchener Chronotype Questionnaire) en vergeleken tussen patiënten en gezonde controle-personen.

Patiënten ondervonden meer last van slaperigheid tijdens het dagelijks functioneren ondanks gelijke slaapduur en timing. Bovendien bleek dat de tijd in bed totdat men in slaap valt, de zogenaamde latentietijd, verlengd is bij patiënten die behandeld werden met somatostatine analoga vergeleken met patiënten zonder somatostatine-analoga.

Het slaap apnoe syndroom komt frequent voor bij acromegalie en verbetert vaak bij adequate behandeling (18-23). De prevalentie is echter nog 20% bij patiënten met biochemische remissie van acromegalie (24). Het slaap apnoe syndroom zou kunnen bijdragen aan de gevonden verhoogde slaperigheid overdag.

Somatostatine vermindert de totale slaapduur en REM-slaap (een slaapfase gekenmerkt door snelle oogbewegingen) bij gezonde ouderen (25), maar heeft geen invloed op de slaap bij gezonde jongeren (26). Het somatostatine analogon, octreotide, vermindert zowel non-REM slaap en REM-slaap bij gezonde jonge vrijwilligers (27). Deze effecten zouden ten grondslag kunnen liggen aan de effecten die wij waarnemen van somatostatine analoga bij patiënten met acromegalie. Uitgebreide studies door middel van polysomnografie kunnen uitgebreider inzicht verschaffen in deze nadelige effecten van somatostatine analoga tijdens de behandeling van acromegalie.

Radiotherapie voor hypofyse-adenomen veroorzaakt vaak uitval van hypofysehormonen (28) en kan zo tot een tekort aan GH ofwel GH deficiëntie (GHD) veroorzaken. Ook bij patiënten met acromegalie kan de gestimuleerde GH-secretie na een stimulus tekortschieten (29). In **Hoofdstuk 6** beschrijven we de spontane en gestimuleerde GH-secretie in patiënten die behandeld zijn met radiotherapie voor acromegalie. Patiënten met een onvoldoende GH secretie tijdens hypoglycaemie, de zogenaamde insuline-tolerantie test, werden vergeleken met patiënten met een onvoldoende GH-secretie die op dezelfde manier behandeld waren voor andere hypofyse-adenomen. GH-secretie werd gemeten na stimulatie met "GH releasing hormone" (GHRH), arginine en een combinatie van GHRH en arginine. Daarnaast werd de spontane GH-secretie gemeten gedurende 24 uur.

De gestimuleerde of spontane GH-secretie verschilden niet tussen de twee groepen. Dit betekent dat ook bij patiënten die voorheen behandeld zijn voor acromegalie, een onvoldoende GH secretie kan ontstaan en dat deze patiënten niet verschillen in dit opzicht van andere patiënten met GHD.



Een te hoge GH-spiegel heeft dus duidelijk negatieve gevolgen voor de structuur en functie van het hart (**Hoofdstuk 2 en 3**, (30)), maar ook GHD kan leiden tot specifieke cardiale afwijkingen. GHD kan leiden tot een verminderde linker ventrikel massa en een verminderde ejectie fractie (31-37). Het doel van de studie beschreven in **Hoofdstuk 7** was het bestuderen van de structuur en functie van het hart bij patiënten met GHD na behandeling voor acromegalie. Wij konden 53 patiënten met acromegalie includeren waarvan een derde op het moment van de studie GHD had. Deze patiënten werd vergeleken met patiënten met biochemische remissie van de acromegalie en patiënten met actieve acromegalie alsook gezonde controles.

De afmetingen van de linker ventrikel, de wanddiktes en de massa van het hart verschilden niet tussen de drie groepen of tussen patiënten met GHD na acromegalie en gezonde controles. De functie van het hart tijdens systole bleek minimaal verminderd bij de patiënten met GHD na acromegalie ten opzichte van de patiënten met biochemische remissie, maar was beter dan bij patiënten met actieve acromegalie. De diastolische functie was verminderd bij patiënten met GHD na acromegalie vergeleken met patiënten met biochemische remissie en vergeleken met gezonde controles.

Deze studie toont het belang van optimale GH regulatie voor het functioneren van het hart.

De behandeling met recombinant humaan GH (rhGH) bij patiënten met GHD door andere ziektes dan acromegalie heeft gunstige effecten op de botdichtheid (38), de massa en functie van het hart (39), de lichaamssamenstelling (40), kwaliteit van leven (41) en lipiden in het bloed (42). Het is echter onduidelijk of men deze gunstige effecten ook ziet bij patiënten met GHD na behandeling voor acromegalie. Daarom beschrijven wij in **Hoofdstuk 8** de effecten van rhGH-substitutie bij GHD na acromegalie gedurende een gerandomiseerde studie. Wij konden 16 patiënten includeren waarvan tweederde direct gedurende een jaar met rhGH werd behandeld en de rest eerst gedurende een jaar een placebo-behandeling kreeg gevolgd door een jaar rhGH. De eindpunten van de studie werden voor de start, na 1 jaar placebo en na 1 jaar rhGH substitutie beoordeeld en bestonden uit hartfunctie, lichaamssamenstelling, botdichtheid, glucose en lipiden, biochemische indicatoren van botopbouw en kwaliteit van leven.

Substitutie met rhGH gedurende een jaar had geen gunstige effecten op hartfunctie, lichaamssamenstelling, glucose en lipiden of kwaliteit van leven. De biochemische indicatoren van botopbouw stegen gedurende rhGH-substitutie. Dit ging gepaard met een minimale maar significante afname van de botdichtheid van de heup. Vooral nog zijn de effecten van GH substitutie bij GHD bij patiënten voorgaande acromegalie beperkt.

Radiotherapie voor acromegalie gaat gepaard met een verlies van productie en secretie van hypofyse-hormonen (**Hoofdstuk 6** (29)). Dit wordt vaak toegeschreven aan de effecten van radiotherapie op het gezonde hypofyseweefsel maar ook de hypothalamus kan zijn aangetast.



De nucleus suprachiasmaticus (SCN) van de hypothalamus reguleert de circadiane variaties in melatonine-secretie. Afwijkingen in de melatonine-secretie zouden daarom een aanwijzing kunnen vormen voor subtiele schade aan de hypothalamus. De studie in **Hoofdstuk 9** beschrijft de effecten van postoperatieve radiotherapie voor acromegalie op de circadiane variaties van melatonine-secretie. Patiënten die met postoperatieve radiotherapie behandeld waren voor acromegalie werden vergeleken met patiënten die alleen chirurgisch behandeld waren en met gezonde controles. De gemiddelde melatonine-concentratie alsook de hoogst gemeten concentratie gedurende de dag was niet verschillend tussen de drie groepen. De acrofase, het punt waarop melatonine het hoogst is gedurende de dag, was echter later bij patiënten die behandeld waren met radiotherapie dan bij gezonde controles.

De data in deze studie suggeren dus betrokkenheid van de hypothalamus bij de effecten van radiotherapie. Deze subtiele afwijkingen in de functie van de hypothalamus zouden kunnen bijdragen aan de waargenomen negatieve effecten van radiotherapie op kwaliteit van leven (**Hoofdstuk 4**).

Een tekort aan GH heeft ook bij volwassenen, na de voltooiing van de lengtegroei, negatieve gevolgen. Het klinische ziektebeeld wordt gekenmerkt door een veranderde lichaamssamenstelling met een toename van vetweefsel, een verminderde botdichtheid, afwijkingen in het lipidengehalte in het bloed, een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel en een verminderde kwaliteit van leven (40).

Een belangrijke doelstelling van de substitutie van GH op de volwassen leeftijd is het verbeteren van het cardiovasculaire risicoprofiel. Cellen afkomstig uit het beenmerg, de zogenaamde endotheel-voorlopercellen, zijn essentieel in het onderhoud en herstel van bloedvaten (43). Daarom hebben we in de studie beschreven in **Hoofdstuk 10** de vaatstructuur en -functie alsook het aantal endotheel-voorlopercellen gemeten bij patiënten met GHD voor en na een jaar rhGH substitutie.

De data in deze studie tonen dat endotheelfunctie en het aantal circulerende endotheel-voorlopercellen toeneemt. De toename in het aantal endotheel-voorlopercellen vond met name plaats gedurende de eerste 6 maanden. Een jaar rhGH-substitutie heeft dus een positieve invloed op vaatfunctie en endotheel-voorlopercellen.

GHD is een irreversibele aandoening, waarvoor chronische behandeling met rhGH nodig is. In de studie beschreven in **Hoofdstuk 11** bekeken we de effecten van rhGH-substitutie op de lange termijn. Drie-en-zestig patiënten werden voor en na 2, 5 en 7 jaar rhGH-substitutie bestudeerd.

Totaal cholesterol en low-density lipoproteïne (LDL) cholesterol spiegels daalden zelfs na 5 jaar rhGH-substitutie verder. Het high-density lipoproteïne (HDL) cholesterol gehalte steeg na 7



jaar rhGH-substitutie. De nuchtere glucose concentraties stegen tijdens rhGH-substitutie, met name gedurende de eerste twee jaar.

De data in deze studie tonen de positieve effecten aan van langdurige rhGH-substitutie bij volwassenen met GHD op bloedlipiden.

Ondanks de beschreven gunstige effecten van rhGH-substitutie is het tot op heden niet duidelijk of de effecten tezamen daadwerkelijk een vermindering van het cardiovasculaire risico geven. In de studie beschreven in **Hoofdstuk 12** hebben we de effecten van rhGH-substitutie gedurende 5 jaar op het metabool syndroom bekeken. Het metabool syndroom is een cluster van cardiovasculaire risicofactoren en de individuele afkapwaarden zijn onder andere gedefinieerd door het "National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)". In deze studie hebben we aan de hand van die definitie 50 patiënten met GHD vergeleken met gezonde controle-personen uit een grote populatie studie in Nederland, de MORGEN studie. Wij vonden een bijna tweevoudig verhoogde prevalentie van het metabool syndroom op basis van een verhoogde prevalentie van hypertriglyceridemie, hypertensie en abdominale obesitas. De HDL cholesterol concentraties stegen tijdens rhGH-substitutie. De prevalentie van het metabool syndroom bleef echter onveranderd na 2 en 5 jaar rhGH-substitutie.

Deze studie toont dus aan dat optimale substitutie van uitgevallen hypofyse-hormonen inclusief GH onvoldoende is om het ongunstige cardiovasculaire risicoprofiel te verbeteren. Deze patiënten zullen dus nauwgezet moeten worden vervolgd en hebben baat bij andere behandelingen van de aanwezige cardiovasculaire risicofactoren.

Verschillende factoren beïnvloeden de effectiviteit van rhGH substitutie bij patiënten met GHD (**Hoofdstuk 13 en 14**). Vrouwen die tegelijkertijd met orale oestradiol preparaten worden behandeld vanwege secundair hypogonadisme, hebben een hogere dosis rhGH-substitutie nodig om dezelfde insuline-achtige groeifactor-I (IGF-I) concentraties te krijgen als mannen en vrouwen die transdermale oestradiol preparaten gebruiken (44-46). De studie beschreven in **Hoofdstuk 13** was gericht op het vergelijken van de effecten van orale en transdermale oestradiol toediening bij een gelijke plasmaconcentratie van oestradiol. Tijdens deze parallel cross-over studie werden de vrouwen behandeld met eenzelfde rhGH dosis gedurende de gehele studie, maar werden de oestradiol preparaten afgewisseld: bij de eerste groep vrouwen van 2 mg naar 4 mg naar 2 mg per os en dan van 50 µg naar 100 µg transdermaal; bij de tweede groep van 50 µg naar 100 µg transdermaal en dan van 2 mg naar 4 mg per os.

Oestradiol concentraties waren het laagst gedurende 50 µg transdermale toediening en het hoogst tijdens 4 mg orale toediening. De oestradiol concentraties tijdens 100 µg transdermaal en 2 mg oraal waren gelijk. Ondanks de gelijke oestradiol concentraties tijdens deze twee laatste behandelingen, was het IGF-I hoger tijdens de transdermale toediening dan tijdens de orale toediening.



Tijdens transdermale toediening van oestradiol is dus een lagere dosis van rhGH-substitutie nodig dan tijdens orale toediening.

Bij kinderen met een GH tekort heeft een veel voorkomend polymorfisme van de GH-receptor (exon-3 deletie, d3GHR) een positieve invloed op de groeisnelheid tijdens rhGH-substitutie (47;48). In **Hoofdstuk 14** beschrijven we een studie naar de invloed van de d3GHR tijdens rhGH substitutie bij volwassenen tijdens 1 jaar en 5 jaar behandeling. De stijging van IGF-I was hoger bij patiënten met tenminste één d3GHR allel vergeleken met patiënten met twee wildtype allelen tijdens het eerste jaar rhGH-substitutie met exact dezelfde dosis. Dit effect werd niet waargenomen na 5 jaar rhGH-substitutie. Tegelijkertijd was de daling in totaal en LDL cholesterol lager en de stijging in HDL cholesterol hoger bij patiënten met tenminste één d3GHR allel gedurende het eerste jaar rhGH substitutie. Ook deze effecten werden niet op de lange termijn waargenomen. Deze studie toont dat ook bij volwassenen dit veelvoorkomende polymorfisme de effecten van rhGH-substitutie op de korte termijn beïnvloedt.

De effecten van ziektes en hun behandeling op de kwaliteit van leven van patiënten wordt steeds belangrijker in de medische praktijk. Uit voorgaande studies is gebleken dat de kwaliteit van leven bij patiënten met hypofyse-adenomen verminderd is (49). Er is echter een essentieel methodologisch probleem bij het vergelijken van patiënten met verschillende hypofyse-adenomen, want de leeftijd en geslacht verschillen tussen patiënten met verschillende hypofyse-adenomen. Zo zijn de patiënten met de ziekte van Cushing overwegend vrouwelijk en jong en de patiënten met een niet-functionerend hypofyse-adenoom ouder. Het is echter bekend dat leeftijd en geslacht de score op kwaliteit van leven vragenlijsten beïnvloedt. In **Hoofdstuk 15** beschrijven wij leeftijd- en geslachtsspecieke standaarddeviatie scores (Z scores) voor kwaliteit van leven bij patiënten die behandeld zijn voor verschillende hypofyse-adenomen.

De Z scores werden berekend door de scores op de verschillende kwaliteit van leven vragenlijsten (HADS, MFI-20, NHP, SF-36) te vergelijken tussen patiënten met hypofyse-adenomen (acromegalie (n=118), de ziekte van Cushing (n=58), prolactinomen (n=128) en niet-functionerende macroadenomen (n=99)) en gezonde controles (n=440). De Z score voor alle onderdelen van de vragenlijsten alsook de totale kwaliteit van leven konden zo worden berekend.

De patiënten scoorden aanzienlijk slechter op alle onderdelen van de vragenlijsten en de totale kwaliteit van leven score. Wanneer de Z scores werden vergeleken, bleek dat patiënten met acromegalie meer hinder in fysiek functioneren en meer pijn ondervonden dan patiënten met een niet-functionerend hypofyse-adenoom. Ook patiënten met de ziekte van Cushing ondervonden meer beperkingen in fysiek functioneren vergeleken met patiënten met een niet-functionerend hypofyse-adenoom. Lineaire regressie analyse met correctie voor leeftijd en geslacht bevestigde deze bevindingen. Daarnaast bleek uit deze laatste analyse dat patiënten met de ziekte van Cushing meer angst/ ongerustheid ervaren. Deze studie toont dus aan dat hypofyse-adenomen in het algemeen een negatieve invloed op de kwaliteit van leven heb-



ben. Daarnaast zijn er duidelijk hypofyse-adenoom specifieke gevolgen voor de kwaliteit van leven.

Tijdens het kwaliteit van leven onderzoek geven patiënten met een niet-functionerend hypofyse-adenoom vaak vermoeidheidsklachten aan (15). Het is onduidelijk of de slaap normaal bij deze patiënten. In **Hoofdstuk 16** bekeken we slaperigheid tijdens dagelijkse bezigheden en slaappatronen bij patiënten met een niet-functionerend hypofyse macro-adenoom (NFMA) door middel van twee gevalideerde slaapvragenlijsten (de Epworth sleepiness score en de Münchener Chronotype Questionnaire). We vergeleken dit met vier gevalideerde kwaliteit van leven vragenlijsten (HADS, MFI-20, NHP, SF-36). De gegevens verkregen bij patiënten werden vergeleken met controle-gegevens.

Slaapduur en timing waren niet verschillend tussen patiënten en controles. Desondanks ervoeren patiënten meer slaperigheid. De slaperigheidsscores waren significant gecorreleerd met 15 van de 21 kwaliteit van leven onderdelen. De timing van de slaap werd beïnvloed door radiotherapie. De slaapduur werd negatief beïnvloed door panhypopituitarisme.

Uit deze studie blijkt dus verschillende factoren bij patiënten die behandeld zijn voor een NFMA effecten hebben op de slaap. Verder onderzoek door middel van polysomnografie is noodzakelijk om de exacte afwijkingen in de slaap te bestuderen.

Ook bij patiënten die behandeld zijn voor een craniopharyngeoom blijven vaak klachten van algemene en fysieke vermoeidheid bestaan (50). De slaap is verstoord bij kinderen met een craniopharyngeoom (51). In **Hoofdstuk 17** beschrijven we een studie naar slaperigheid en slaappatronen bij volwassenen met een craniopharyngeoom in vergelijking met gezonde controles en patiënten met een NFMA. Slaperigheid overdag en slaappatronen werden bestudeerd bij 27 volwassen patiënten met een craniopharyngeoom. Er waren geen verschillen in slaappatronen tussen de drie groepen. Slaperigheidsscores waren verhoogd bij patiënten met een craniopharyngeoom en met een NFMA in vergelijking met gezonde controles maar niet verschillend ten opzichte van elkaar. Ernstige hypersomnolentie was aanwezig bij 33% van de patiënten met een craniopharyngeoom.

De verhoogde slaperigheid bij patiënten met een craniopharyngeoom en met een NFMA zou dus kunnen duiden op een algemeen effect van tumoren in de hypothalamus- en hypofyse-regio.

De hypofyse heeft dus een centrale rol in het endocriene systeem. Hierdoor leidt pathofysiologie van de hypofyse tot een ontregeling van het endocriene systeem. Over het algemeen zijn hypofyse-ziekten goed te behandelen met combinaties van chirurgie, radiotherapie en medicijnen. De studies in dit proefschrift tonen dat ondanks goede behandeling restverschijnselen blijven bestaan.



REFERENTIES

1. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ 2004 Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:71-75
2. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, Vitale G, Bonaduce D, Lombardi G 2003 High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3196-3201
3. van Karnebeek CD, Naef MS, Mulder BJ, Hennekam RC, Offringa M 2001 Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child* 84:129-137
4. Thompson BJ, Shang CA, Waters MJ 2000 Identification of genes induced by growth hormone in rat liver using cDNA arrays. *Endocrinology* 141:4321-4324
5. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR 1970 Mortality in acromegaly. *Q J Med* 39:1-16
6. Biermasz NR, Romijn JA, Pereira AM, Roelfsema F 2005 Current pharmacotherapy for acromegaly: a review. *Expert Opin Pharmacother* 6:2393-2405
7. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA, van der Lely AJ 2005 Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 365:1644-1646
8. Melmed S 2006 Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 355:2558-2573
9. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hackett S, Zib KA, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO 2001 Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 358:1754-1759
10. Hua SC, Yan YH, Chang TC 2006 Associations of remission status and lanreotide treatment with quality of life in patients with treated acromegaly. *Eur J Endocrinol* 155:831-837
11. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Sintonen H, Markkanen H, Valimaki MJ, Loyttyneimi E, Niskanen L, Reunanen A, Stenman UH 2006 Quality of life in treated patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3891-3896
12. Trepp R, Everts R, Stettler C, Fischli S, Allemann S, Webb SM, Christ ER 2005 Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:103-110
13. Webb SM, Badia X, Surinach NL 2006 Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol* 155:269-277
14. Rowles SV, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ 2005 Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3337-3341
15. Dekkers OM, van der Klaauw AA, Pereira AM, Biermasz NR, Honkoop PJ, Roelfsema F, Smit JW, Romijn JA 2006 Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3364-3369
16. van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW, Roelfsema F, Lamberts SW, Romijn JA 2005 Quality of Life in Patients After Long-term Biochemical Cure of Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3279-3286
17. Spiegler BJ, Bouffet E, Greenberg ML, Rutka JT, Mabbott DJ 2004 Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol* 22:706-713
18. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K 2004 Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 151:309-315
19. Sze L, Schmid C, Bloch KE, Bernays R, Brandle M 2007 Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 156:321-329

20. Saeki N, Isono S, Tanaka A, Nishino T, Higuchi Y, Uchino Y, Iuchi T, Murai H, Tatsuno I, Yasuda T, Yamaura A 2000 Pre- and post-operative respiratory assessment of acromegalics with sleep apnea—bedside oximetric study for transsphenoidal approach. *Endocr J* 47 Suppl:S61-S64
21. Buyse B, Michiels E, Bouillon R, Bobbaers H, Demedts M 1997 Relief of sleep apnoea after treatment of acromegaly: report of three cases and review of the literature. *Eur Respir J* 10:1401-1404
22. Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE 1994 Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 121:478-483
23. Leibowitz G, Shapiro MS, Salameh M, Glaser B 1994 Improvement of sleep apnoea due to acromegaly during short-term treatment with octreotide. *J Intern Med* 236:231-235
24. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szekely B, Hilgers RD, Winkelmann W, Heiss WD 1996 Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45:563-569
25. Frieboes RM, Murck H, Schier T, Holsboer F, Steiger A 1997 Somatostatin impairs sleep in elderly human subjects. *Neuropsychopharmacology* 16:339-345
26. Steiger A, Guldner J, Hemminger U, Rothe B, Wiedemann K, Holsboer F 1992 Effects of growth hormone-releasing hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. *Neuroendocrinology* 56:566-573
27. Ziegenbein M, Held K, Kuenzel HE, Murck H, Antonijevic IA, Steiger A 2004 The somatostatin analogue octreotide impairs sleep and decreases EEG sigma power in young male subjects. *Neuropsychopharmacology* 29:146-151
28. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML 1989 Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 70:145-160
29. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F 2000 Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2476-2482
30. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G 2004 Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 25:102-152
31. Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, Marciano-Mone C, Sacca L, Bellastella A 1993 Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1671-1676
32. Colao A, Cuocolo A, Di Somma C, Cerbone G, Della Morte AM, Nicolai E, Lucci R, Salvatore M, Lombardi G 1999 Impaired cardiac performance in elderly patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3950-3955
33. Colao A, Di Somma C, Cuocolo A, Filippella M, Rota F, Acampa W, Savastano S, Salvatore M, Lombardi G 2004 The severity of growth hormone deficiency correlates with the severity of cardiac impairment in 100 adult patients with hypopituitarism: an observational, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5998-6004
34. Merola B, Cittadini A, Colao A, Longobardi S, Fazio S, Sabatini D, Sacca L, Lombardi G 1993 Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1658-1661
35. Sartorio A, Ferrero S, Conti A, Bragato R, Malfatto G, Leonetti G, Faglia G 1997 Adults with childhood-onset growth hormone deficiency: effects of growth hormone treatment on cardiac structure. *J Intern Med* 241:515-520
36. Colao A, Cuocolo A, Di Somma C, Cerbone G, Morte AM, Pivonello R, Nicolai E, Salvatore M, Lombardi G 2000 Does the age of onset of growth hormone deficiency affect cardiac performance? A radionuclide angiography study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:447-455
37. Erdogan D, Tukek T, Aral F, Ofiaz H, Ozaydin M, Kocaman O, Akkaya V, Goren T, Molvalilar S 2004 Structural, functional and autonomic changes in the cardiovascular system in growth hormone deficient patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 9:19-23

38. Gotherstrom G, Bengtsson BA, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J 2007 Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 156:55-64
39. Maison P, Chanson P 2003 Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* 108:2648-2652
40. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA 1995 Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 16:63-86
41. Deijen JB, Arwert LJ, Witlox J, Drent ML 2005 Differential effect sizes of growth hormone replacement on Quality of Life, well-being and health status in growth hormone deficient patients: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 3:63
42. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P 2004 Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2192-2199
43. Rabelink TJ, de Boer HC, de Koning EJ, van Zonneveld AJ 2004 Endothelial progenitor cells: more than an inflammatory response? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:834-838
44. Cook DM, Ludlam WH, Cook MB 1999 Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3956-3960
45. Johannsson AG, Engstrom BE, Ljunghall S, Karlsson FA, Burman P 1999 Gender differences in the effects of long term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2002-2007
46. Span JP, Pieters GF, Sweep CG, Hermus AR, Smals AG 2000 Gender difference in insulin-like growth factor I response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults: role of sex hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1121-1125
47. Dos Santos C., Essioux L, Teinturier C, Tauber M, Goffin V, Bougneres P 2004 A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet* 36:720-724
48. Jorge AA, Marchisotti FG, Montenegro LR, Carvalho LR, Mendonca BB, Arnhold IJ 2006 Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1076-1080
49. Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML 2003 Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary* 6:81-87
50. Dekkers OM, Biermasz NR, Smit JW, Groot LE, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM 2006 Quality of life in treated adult craniopharyngioma patients. *Eur J Endocrinol* 154:483-489
51. Muller HL, Handwerker G, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Kolb R, Sorensen N 2006 Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. *Cancer Causes Control* 17:583-589

