



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Overvloed en onbehagen : uitdagingen voor de moderne endocrinologie

Smit, J.W.A.

Citation

Smit, J. W. A. (2008). *Overvloed en onbehagen : uitdagingen voor de moderne endocrinologie*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13007>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13007>

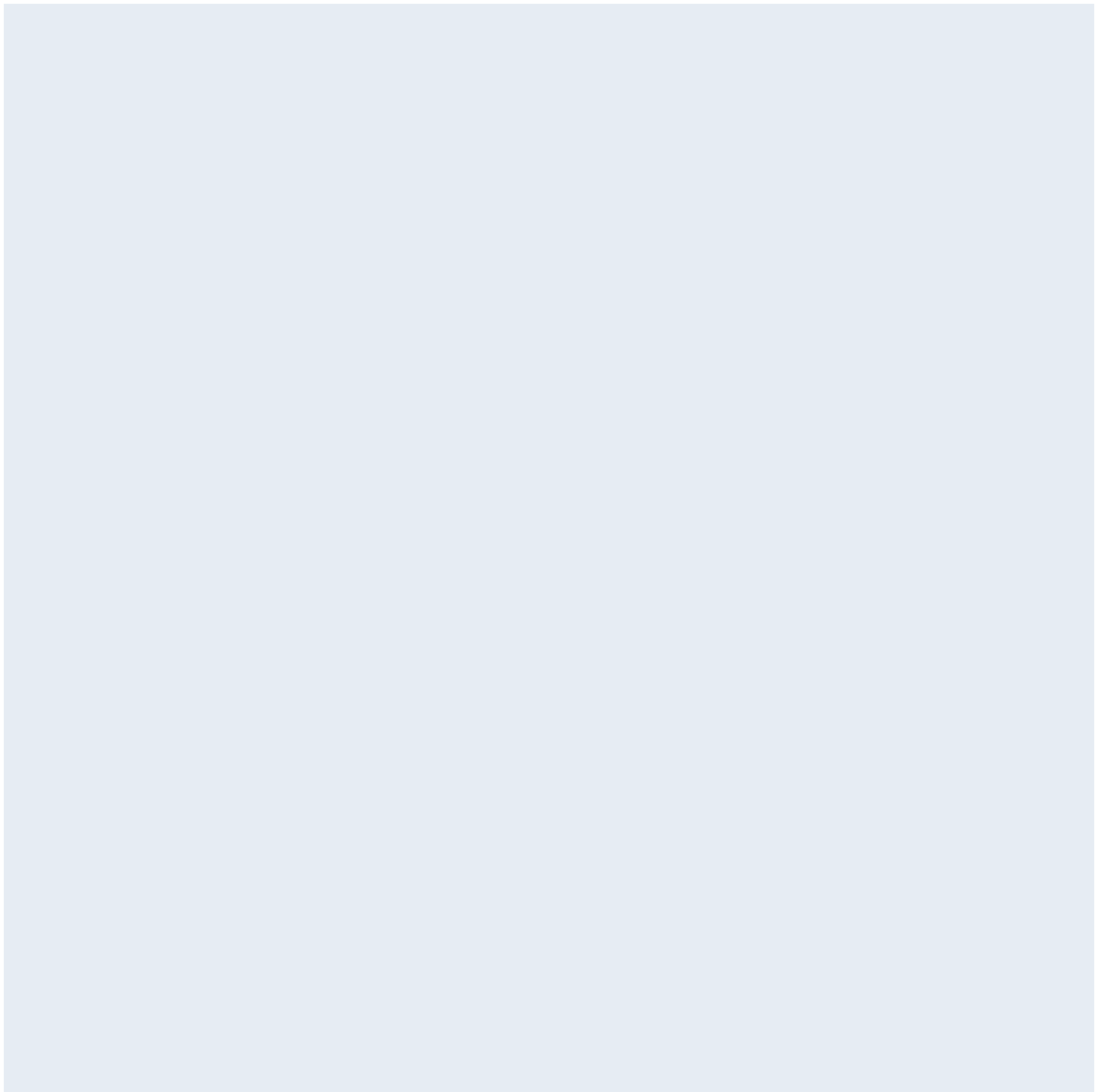
Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. J.W.A. Smit

Overvloed en onbehagen. Uitdagingen voor de moderne endocrinologie.



Universiteit Leiden



Overvloed en onbehagen

Uitdagingen voor de moderne endocrinologie

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. J.W.A. Smit

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Interne Geneeskunde, in het bijzonder de Klinische Endocrinologie
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 25 januari 2008



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,

Ik bezocht onlangs een ziekenhuis in het buitenland, waar men tot een opmerkelijk model van integrale geneeskunde is gekomen; patiënten met de meest uiteenlopende aandoeningen, worden zoveel mogelijk binnen één afdeling verzorgd. De zorg is niet georganiseerd volgens organen of expertises. Rondom elke patiënt wordt een projectteam van zorgverleners gevormd, waarbij de patiënt centraal staat. Een aparte afdeling endocrinologie komt dan ook niet voor: de endocriene zorg is geïntegreerd in een groter geheel. De zorg vindt plaats in een prettige, uitnodigende omgeving, waar topkunstenaars uit Europa de ziekenzalen hebben aangekleed met prikkelende afbeeldingen. De bouwwerken zijn harmonisch, menselijk en fraai. Een opvallend element is dat het ziekenhuis zich succesvol op het gebied van marktwerking heeft begeven. Dames en heren, het ziekenhuis dat ik bezocht is het Hotel Dieu in Beaune. Dit ziekenhuis, dat nu een museum is, werd in 1443 opgericht door Philips de Goede, voor de meest zwakken in de samenleving, en met name de gewonden van de honderdjarige oorlog. De marktwerking bestond uit het beheer van wijngaarden, waarvan de opbrengst het ziekenhuis in al haar geledingen ten goede kwam.

Sinds de oprichting van dit ziekenhuis is de gezondheidszorg ten gevolge van een overvloed aan technologische ontwikkelingen steeds verder gefragmenteerd in medische expertisegebieden, waaronder de klinische endocrinologie. Is dit een houdbaar model voor de toekomst? Of moeten we terug naar een zorgmodel zoals het Hotel Dieu? Deze vraag weerspiegelt een zeker onbehagen, en is niet alleen van groot belang voor de plaats van de interne geneeskunde, in een academisch

ziekenhuis, maar ook voor de positie van de klinische endocrinologie in de gezondheidszorg.

Dames en heren, in mijn betoog zal ik het hebben over overvloed en onbehagen. Over de grote impact van de endocrinologie op de geneeskunde, en de uitdagingen waar de moderne endocrinologie voor staat.

Endocrinologie is de leer van hormonen. Hormoon betekent “in actie brengen”. Het begrip “hormoon” werd voor het eerst door Starling gebruikt in 1905.¹ Hij beschreef hormonen als boodschappers, die zich door het bloed van cel naar cel snellen, om de activiteiten, en de groei van onderdelen van het lichaam te coördineren. Maar, de endocrinologie is zo oud als het leven zelf: toen de mens begon met leven, kon hij alleen overleven door een efficiënt systeem van boodschappers, die hem waarschuwden voor existentiële dreigingen van voedselschaarste, koude, infecties en geweld. Dit systeem doet het lichaam effectieve aanpassingen nemen om die dreigingen te weerstaan, maar ook om de doelstellingen van de lange termijn - groei, ontwikkeling en voortplanting - te realiseren. Endocrinologie is dus eigenlijk communicatiewetenschap. Endocrinologie gaat niet alleen over hormonen - maar ook over de weefsels die hormonen produceren - de hormoonklieren - en over de effecten van hormonen. Endocrinologie als medische wetenschap gaat over zieke hormonen, zieke hormoonklieren maar ook over hormonen als boodschappers van ziekten.

Overvloed

De endocrinologie heeft een bijzonder succesvolle geschiedenis en staat aan de wieg van talloze belangrijke ontwikkelingen in de geneeskunde. Voordat Starling het begrip “hormoon”

introduceerde, kon men aan het eind van de 19^e eeuw al verschillende ziekten met hormoonklieren in verband brengen: in 1855 beschreef Thomas Addison een syndroom van zwakte dat hij associeerde met een ziekte van de bijniere (http://www.wehner.org/addison/x1.htm). Later in de 19^e eeuw konden medici, door het toedienen van hormoonklier-extracten bepaalde kwalen genezen: in 1891 gaf de Engelse arts Murray een live demonstratie bij een medisch congres, waarbij hij een patiënt met een tekort aan schildklierhormoon schapen-schildklierextract toediende. De patiënt knapte enorm op en Murray kreeg daarop een onderzoeksbeurs van 15 pond. Een belangrijke doorbraak was de ontdekking door Banting en Best in 1921 van het hormoon insuline, dat het leven redde van patiënten met de dodelijke ziekte type 1 diabetes mellitus. Een groot probleem was echter de productie van hormonen: Kendall gebruikte 150.000 kilo runderbijnier voor de isolatie van het bijnierhormoon cortisol. De organische chemie bracht hierin een enorme verbetering: door de identificatie van de kristalstructuur van hormonen, konden deze kunstmatig geproduceerd worden. In 1904 al, werd door de Duitser Stolz kunstmatig adrenaline gemaakt, dat vanaf dat jaar als een van de eerste geneesmiddelen werd geproduceerd.² Het meten van hormoonconcentraties in het bloed is cruciaal geweest om diagnoses van hormoontekort te kunnen stellen, en het effect van hormoonsubstitutie te kunnen meten. In 1956 werd door Yalow en Berson de radioimmunoassay ontwikkeld voor het meten van hormonen, in dit geval insuline.³ Met deze methoden konden hormonen, die in nanomolaire concentraties aanwezig zijn, gemeten worden. Pas in 1970 werd deze assay buiten de endocrinologie toegepast. Over de werking van hormonen was aanvankelijk niets bekend. In 1893 diende de Engelse arts Oliver een bijnierextract - verkregen uit runderbijniere die hij van de plaatselijke slager

had betrokken - aan zijn zoon toe. Hij nam een bloeddruk-verhogend effect waar, een vinding die hij later bevestigde bij proefdieren - eerst de mens dan het proefdier - een standpunt dat heden ten dage wellicht bij sommigen op bijval zou kunnen rekenen. In 1957 deed Brown de eerste beschrijving van hormoonreceptoren - eiwitten in cellen waaraan hormonen zich koppelen - en in 1956 werd met de ontdekking van het cyclisch AMP een belangrijke basis gelegd voor de hedendaagse inzichten in cel-siginaaltransductie.

De revolutie van de moleculaire genetica heeft de endocrinologie een enorme impuls gegeven. Door de identificatie van genen, die hormonen coderen, ontstond de mogelijkheid voor de grootschalige productie van eiwithormonen, zoals insuline en groeihormoon. Door in te grijpen in deze genen kon men zelfs verbeterde hormonen - design hormonen - maken, zoals de nieuwe insuline analoga. De moleculaire genetica heeft ook geleid tot de ontdekking van de oorzaken van erfelijke endocriene ziekten: zo leidden zorgvuldige klinische observaties en moleculaire genetica binnen onze afdeling tot de ontdekking van de werking van het gen sclerostin, als veroorzaker van de ziekte van Van Buchem, een ziekte gekenmerkt door een verhoogde botaanmaak.⁴ Dit gen, betrokken bij botaanmaak, is nu een interessante kandidaat voor nieuwe therapieën voor osteoporose. De moleculaire genetica heeft ook geleid tot de zgn. omgekeerde endocrinologie: de ontdekking van hormoonreceptoren, voordat het betreffende hormoon was geïdentificeerd. Dit heeft geleid tot de ontdekking van nieuwe hormonen - zoals het darmhormoon GHrelin⁵ - maar ook tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, zoals de klasse van thiazolidinedione derivaten voor type 2 diabetes mellitus. Al deze ontwikkelingen hebben een enorme impact gehad

op de wetenschap - er zijn 22 Nobelprijzen uitgereikt voor endocrinologisch onderzoek - en op de gezondheidszorg. Het succes van de endocrinologie heeft ertoe geleid dat patiënten die vroeger overleden chronische patiënten zijn geworden: patiënten met type 1 diabetes mellitus, schildkliertekort en bijnieruitval konden blijven leven, kleinblijvende kinderen konden met groeihormoon toch groeien, onvruchtbare vrouwen met IVF toch zwanger worden. Kortom, een periode van overvloed.

Calvin zei “Laten zij die in overvloed leven zich realiseren dat zij zijn omgeven met doornen, en laten ze ervoor hoeden er niet door geprikt te worden”. Met andere woorden, is er een schaduwzijde aan deze overvloed? Is er reden voor onbehagen?

Onbehagen

De afgelopen jaren heeft de afdeling endocrinologie van het LUMC onderzoek naar de kwaliteit van leven gedaan bij grote groepen endocrinologische patiënten die genezen zijn van uiteenlopende endocriene aandoeningen.⁶⁻¹⁵ Het blijkt, zonder uitzondering, dat de kwaliteit van leven van deze patiënten sterk verminderd is, ongeacht de onderliggende aandoening. Een verklaring zou natuurlijk kunnen zijn dat Leidse endocrinologen hun patiënten onfatsoenlijk bejegenen, maar een patiënten-tevreedenheidsonderzoek van de NFU heeft uitgewezen dat dat niet het geval is (www.nfu.nl). Vaak wordt daarom gesteld dat de ontevreden patiënt een symptoom is van de welvaartsmaatschappij, waarbij de het internet afstruinende patiënt steeds onverzadigbaarder wordt, en zijn wensen onrealistisch, en soms op militante manier, naar de dokter uit. Kortom: overvloed en onbehagen van de moderne medische consument.

Ik denk echter steeds meer dat de patiënten in deze gelijk hebben en dat er een fundamenteel probleem ligt in de klassieke benadering van endocriene aandoeningen.

Ik zal drie bronnen van onbehagen met u bespreken, namelijk het meten van hormonen en hormoonwerking op weefsel-niveau, tekortkomingen in de substitutie van hormonen, en onvolkomenheden in behandelmethoden- en strategieën en vervolgens aangeven dat juist deze tekortkomingen nieuwe kansen en uitdagingen bieden voor de toekomst van het vakgebied.

Meten van hormonen

De endocrinologie is zeer succesvol geweest in het ontwikkelen van meetmethoden voor nanomolaire hormoonconcentraties. Maar de eerste vraag is, hoe goed zijn die bepalingen eigenlijk? De valkuil voor elke arts is de uitspraak: “uw bloed is goed, dus u kunt geen klachten hebben”. Maar, kunnen wij wel zo goed bloedwaarden meten? Sinds de jaren 80 worden steeds meer laboratoriumbepalingen op automaten uitgevoerd. Uit een meerjarenanalyse, van de landelijke werkgroep bindingsanalyse, blijkt dat sinds 1985 de spreiding tussen laboratoria voor de bepaling van steroïdhormonen alleen maar toeneemt: voor de urine cortisol bepaling is deze variatie zelfs 50 tot 60%. Dit kan ertoe leiden dat u in het ene ziekenhuis ontslagen wordt omdat u geen ziekte heeft, terwijl u in het andere ziekenhuis een diagnostisch traject naar het syndroom van Cushing ingaat. De variatie tussen veertien methodes voor de bepaling van de endocriene tumormerkstof thyroglobuline blijkt bijna 50% te zijn¹⁶, wat er wederom toe kan leiden dat u in het ene ziekenhuis genezen bent van schildklierkanker en in het andere ziekenhuis aanvullend onderzoek of zelfs een behandeling met radioactief jodium moet ondergaan.

De tweede vraag is: wat zegt een goede bloedwaarde? Hormonen werken niet in het bloed maar in weefsels. Klassieke experimenten bij dieren, met een afwezige schildklier en daardoor een tekort aan schildklierhormoon, hebben laten zien dat de behandeling met schildklierhormoon onmogelijk normale weefselconcentraties van schildklierhormoon in alle organen kan bewerkstelligen.¹⁷ Hormoonsubstitutie bij patiënten leidt dus weliswaar tot normale concentraties van het hormoon in het bloed, maar niet tot normale concentraties van het hormoon in alle weefsels. Het essentiële probleem is dat we geen goede klinische en biochemische parameters hebben om deze tekortschietende weefseffecten te objectiveren: de internistische klinisch-diagnostische toolkit anno 2008 bestaat nog steeds voornamelijk uit meten, wegen, kloppen en luisteren. Er is dus een sterke behoefte aan betere laboratoriumbepalingen en er is grote behoefte aan merkstoffen - biomarkers - voor hormoonwerking op weefselniveau. Hormoonwerking zou zichtbaar gemaakt moeten worden.

Hormoonsubstitutie

Wij kunnen hormonen dan wellicht niet goed meten, maar de hormonen die we toedienen deugen zelf toch wel? Ziekten die leiden tot een tekort aan hormonen, worden behandeld door de ontbrekende hormonen aan te vullen. Bijnierloze patiënten bijvoorbeeld, worden behandeld met een confectiedosis bijnierschorsormoon. Individualisering hiervan is niet mogelijk, want we hebben geen goede meetmethoden en biomarkers voor bijnierhormoonwerking. Hoewel de behandeling levensreddend is, blijkt deze onvolkomen therapie gepaard te gaan met een verhoogde kans op osteoporose en diabetes mellitus.^{18,19} De tabletten zelf zijn ook niet goed: bij veel patiënten is korte tijd na inname

geen bijnierhormoon meer meetbaar in het bloed. Een ander pregnant voorbeeld is type 1 diabetes mellitus. Patiënten met deze ziekte spuiten meestal 4 x daags insuline en meten hun bloedsuiker ook enige malen per dag met een vervelende vingerprik. Ondanks het feit dat de patiënt blijft leven, en de kans op chronische complicaties minder is, is de prijs van intensieve insuline therapie een 2 tot 3 keer toegenomen kans op lage bloedsuikers, en blijft het onmogelijk perfecte glucose-spiegels in het bloed te bewerkstelligen.²⁰ Deze therapieën hebben dus gemeen dat ze levensreddend zijn. De therapieën hebben ook gemeen dat ze de werking van de oorspronkelijke hormoonklier niet perfect nabootsen. Dit heeft deels te maken met technische complexiteit: het is enorm moeilijk om de pulsatiele insuline afgifte van de alvleesklier exact na te bootsen. Een andere oorzaak van het gebrek aan voldoende geneesmiddelen is de geringe winstmarge van sommige hormonen: een tablet schildklierhormoon kost 5 eurocent per dag, een tablet bijnierhormoon 10 eurocent. Dat is 36 euro per jaar als reddende behandeling van een dodelijke ziekte. Ondanks het feit dat 800.000 mensen in Nederland een schildklieraandoening hebben (www.schildklier.nl), zijn farmaceutische industrieën niet genegen veel research gelden in betere vormen van schildklier- of bijniersubstitutie te steken, omdat het financieel rendement te laag is. Van de 126 door de FDA goedgekeurde geneesmiddelen, met endocriene indicaties van de laatste 10 jaar, was er geen enkel bijnierhormoon of schildklierhormoonpreparaat. Om dezelfde reden is er weinig industriële support voor onderzoek op deze terreinen. In tegenstelling daarmee vindt op het gebied van groeihormoon, waarvan de behandeling 12.000 euro per jaar kost, veel door de farmaceutische industrie gesponsord onderzoek plaats. Er moeten dus betere en meer fysiologische orgaanfunctie- vervangende behandelingen komen.

Behandeling van endocriene ziekten

De substitutie met hormonen is dus verre van ideaal en door deze fysiologische beperkingen een oorzaak voor het onbehagen van de patiënt. Hoe kan het eigenlijk dat de meeste van onze behandelingen uiteindelijk eindigen in substitutie van ontbrekende hormonen?

Op dit moment is de behandeling van te hard werkende hormoonklieren meestal symptomatisch, niet gericht op de onderliggende ziekte: hyperthyreoïdie - een te hard werkende schildklier - wordt behandeld met medicijnen en sinds 1942 met radioactief jodium.²¹ Radioactief jodium geneest de ziekte door de schildklier te vernietigen. Hormoon producerende tumoren van de hypofyse, de bijnier of de bijnier, worden vaak behandeld door het betreffende orgaan chirurgisch te verwijderen. Daarmee komen de patiënten vanzelf in de onvolkomenheden van substitutietherapie terecht. Andere endocriene ziekten leiden spontaan tot de teloorgang van endocriene organen. Ingrijpen is nauwelijks mogelijk: het zijn ofwel genetisch bepaalde, aangeboren ziekten, ofwel autoimmuunprocessen, zoals bij type 1 diabetes mellitus, de ziekte van Addison of Hashimoto, waarbij het afweersysteem van de patiënt zich tegen een eigen orgaan richt. Op dit moment worden deze autoimmuunprocessen niet behandeld. Dat heeft niet alleen te maken met de complexiteit van de onderliggende aandoening, maar ook met het feit dat endocriene ziekten vaak als onvoldoende ernstig beleefd worden en de substitutietherapie met hormonen te goed, en te goedkoop om ingrijpende, dure therapieën te ondernemen. Nog steeds krijgen wij patiënten verwezen, die te horen hebben gekregen dat het verlies van de schildklier, hypofyse of bijnier geen groot probleem is. Hierdoor worden irreële verwachtingen gewekt, waarmee in feite de basis van het onbehagen van de patiënt wordt gecreëerd. Een van de grootste ambities van de

endocrinologie van de toekomst is daarom het doorgronden van de onderliggende ziekmakende processen om daarin vroegtijdig in te kunnen grijpen, zodat de endocriene klier behouden kan blijven.

De behandeling van endocriene tumoren is een probleem apart. Endocriene tumoren, is een categorie van ziekten waarin het LUMC een topreferente positie inneemt, niet in de laatste plaats door de excellente afdelingen chirurgie en neurochirurgie. Endocriene tumoren zijn zeldzaam en hebben vaak een unieke pathogenese. De behandeling van hypofysetumoren vond veelal plaats door operaties waarbij de hypofysefunctie vaak uitviel en de patiënt veroordeeld was tot hormoonsubstitutie.

Schildklierkanker is de meest voorkomende kwaadaardige tumor van hormoonklieren. Ook hier is een operatie de belangrijkste eerste slag. Sinds 1942 wordt bij de behandeling van schildklierkanker gebruik gemaakt van radioactief jodium, wat gebaseerd is op de unieke eigenschap van schildklierweefsel om jodium op te nemen.²² Echter, uitgezaaide schildklier-tumoren nemen geen jodium en dus ook geen radioactief jodium meer op. Er is dan geen behandeling meer en het merendeel van deze patiënten overlijdt na enige jaren. Bij andere endocriene tumoren, zoals paragangliomen²³ en bijniercarcinomen is de problematiek vergelijkbaar. De lage prevalentie en de ingewikkelde moleculaire pathogenese van endocriene tumoren maken dat nieuwe behandelingsopties nauwelijks beschikbaar zijn. Dat maakt de begeleiding en de behandeling van deze patiënten moeizaam, wat vaak nog verergerd wordt door het feit dat een patiënt met een dergelijke aandoening door niet gespecialiseerde medici als krent in de pap beschouwd wordt en niet verwezen wordt naar een centrum.

Een ander probleem bij de behandeling van endocriene ziekten is het bestrijden van de boodschappers van slecht nieuws. Hormonen zijn boodschappers en als een boodschapper bericht dat er ziekte is, betekent dit nog niet dat die boodschapper zelf ziek is. Voorbeelden van deze praktijk zijn geweest het toedienen van groeihormoon, schildklierhormoon of bijnierschorsormoon bij ernstig zieke patiënten bij wie lage concentraties van deze hormonen werden gemeten. Deze behandeling had geen effect of ging soms zelfs gepaard met sterfte.²⁴

Een belangrijk voorbeeld is de behandeling van type 2 diabetes mellitus. In Nederland zijn ongeveer 500.000 patiënten met type 2 diabetes mellitus, een ziekte die gekenmerkt wordt door ongevoeligheid voor insuline. Type 2 diabetes mellitus is een complexe ziekte, met een sterk erfelijke basis.²⁵ Het is echter onmiskenbaar, dat een ongezonde levensstijl het manifest worden van de ziekte kan bevorderen. Bij de huidige epidemie van overgewicht schat het RIVM dat het aantal type 2 diabetes patiënten in Nederland in 2020 verdubbeld zal zijn (www.rivm.nl). Ons endocriene systeem is in een ver verleden geprogrammeerd om schaarste te signaleren en de stofwisseling aan te passen aan schaarste: vrijwel 100% van het vet in het dieet wordt opgenomen. Het metabole programma van de gemiddelde Nederlander is ingesteld op turfsteken bij strenge vorst, en het Nederlandse dieet is daarom van oudsher gebaseerd op reuzel en rookworst. In de huidige tijden van overvloed overladen wij echter onze systemen. Letterlijk: dankzij de efficiënte methoden van de afdeling radiologie, opgezet door de Roos en Lamb, kunnen wij met behulp van MR spectroscopie daadwerkelijk vetstapeling in de lever en het hart zichtbaar maken bij diabetes patiënten. Het is waarschijnlijk dat dit overvloedige vet een schadelijke invloed heeft op de werking van organen. Overvloed leidt

dus tot medisch onbehagen. Een aantal studies heeft aangetoond dat 60 procent van de gevallen van type 2 diabetes mellitus voorkomen kan worden door dieet- en lifestyle maatregelen.^{26,27} Wat zeggen deze getallen? Dat met ingrijpen in de levensstijl een genezingspercentage te bereiken is dat met geen medicament gerealiseerd kan worden. Toch wordt in Nederland 212 miljoen euro per jaar aan geneesmiddelen voor diabetes uitgegeven, waarvan een groot gedeelte voor type 2 diabetes mellitus (bron: www.rivm.nl), geneesmiddelen die de hormonale gevolgen - de boodschappers van de ongezonde levensstijl - moeten corrigeren. Geneesmiddelen die soms ingrijpen in complexe regelsystemen, waarvan we de gevolgen niet goed kunnen overzien: zo is recent de veiligheid van 2 nieuwe geneesmiddelen voor type 2 diabetes mellitus ter discussie komen te staan.^{28,29} Deze overvloed aan geneesmiddelen geeft ook in ethische zin onbehagen: van de bijna 1400 nieuwe chemische stoffen die wereldwijd tussen 1975 en 1999 als geneesmiddelen op de markt werden gebracht, waren er maar 16 voor tropische ziekten.³⁰

Ik heb drie bronnen van onbehagen genoemd voor de huidige endocrinologie: het meten van hormoonconcentraties in het bloed en hormoonwerking op weefselniveau, onvolkomenheden in de hormonale substitutiebehandeling en onvolkomenheden in behandelmethoden van de onderliggende ziekte. Wat doet de endocrinologie hieraan en wat zijn de uitdagingen voor de toekomst?

Uitdagingen

Meten van hormonen

Het meten van hormoonconcentraties in het bloed is de basis van de endocrinologie. Bij beslissingen over bepalingsmethodes, zullen niet alleen economische, maar ook

kwalitatieve aspecten een rol moeten spelen. Een belangrijke ontwikkeling is de landelijke harmonisatie en standaardisatie van endocriene bepalingen, zoals die ten aanzien van groeihormoon is gerealiseerd.³¹ Het is voor een academische afdeling endocrinologie dan ook onontbeerlijk om te kunnen steunen op excellente klinisch chemici met ervaring in de grote problemen van de hormoonbepalingen, en de samenwerking met de afdeling klinische chemie is dan ook essentieel. Het meten van hormoonwerking op weefselniveau is een complexe taak waarin alle zeilen van de moderne technologie bijgezet moeten worden. Met genetisch gemoduleerde, weefsel-specifieke knock-out en overexpressie modellen, is het mogelijk de essentie van hormoonwerking op het niveau van weefsels in kaart te brengen, zoals dit o.a. voor insulinerwerking is gedaan.³² Een belangrijke strategie van onze afdeling is het onderzoeken van effecten van hormonen in stukjes weefsel, die we afnemen bij goed gedefinieerde patiëntengroepen. Vervolgens proberen wij biomarkers in het bloed te identificeren die corresponderen met deze weefsel-effecten van hormonen. Hiervoor zullen we grootschalige detectie platforms gebruiken - proteomics en metabolomics - in samenwerking met prof. Hankemeier van het LACDR. Daarnaast heeft het zichtbaar maken van hormonen op weefselniveau een belangrijke vlucht genomen door de verworvenheden van de molecular imaging. Dankzij de expertise van professor Löwik is het binnen onze afdeling nu mogelijk om met kleurstoffen - fluorochromen - gelabelde hormonen binnen diermodellen te volgen en real time te zien waar deze hormonen hun effect uitoefenen. Het zichtbaar maken van hormoonwerking bij mensen is met high-field magnetic resonance functional imaging en spectroscopy een stuk dichterbij gekomen en de verwachting is dat de kloof tussen pre-klinische molecular imaging en molecular imaging

bij mensen mede dankzij de beschikbaarheid van het 7 Tesla MR systeem in het LUMC en de expertise van de afdeling radiologie snel gedicht gaat worden.

Hormoonsubstitutie

Hoe kunnen wij de onvolkomenheden in de hormonale substitutiebehandeling aanpakken? Het ontwikkelen van betere geneesmiddelen in een context van gebrek aan geld en industriële belangstelling is een situatie waar de overheid zou moeten inspringen. Het is echter aan de Nederlandse endocrinologie om de onvolkomenheden van de huidige geneesmiddelen te verwoorden, richting publiek en overheid. Overigens zijn er veelbelovende ontwikkelingen op het gebied van type 1 diabetes mellitus: technologiebedrijven storten zich intensief op de ontwikkeling van een zgn. closed loop systeem, waarbij insuline afgifte gekoppeld wordt aan continue glucoseregistratie.³³ Een andere belangrijke ontwikkeling waarin het LUMC een toonaangevende positie heeft is de alvleesklier vervangende therapie, die recentelijk door de eerste eilandjestransplantatie in Nederland onder leiding van Dr. De Koning een extra impuls kreeg. Alvleesklievervangende therapie is ook één van de heilige gralen van de regeneratieve geneeskunde

Behandeling van endocriene ziekten

Als wij de patiënten willen behoeden voor de onvolkomenheden van substitutietherapie, hoe kunnen wij dan de behandeling van endocriene aandoeningen verbeteren? Veel endocriene ziekten zijn auto-immuunziekten. Belangrijke inzichten in het ontstaan van auto-immuunontstekingen, en het beschikbaar komen van nieuwe medicamenten die op specifieke punten in de ontsteking aangrijpen, bieden de mogelijkheid vroegtijdig in het ziekteproces in te grijpen

en zo de patiënt te behoeden voor de onvolkomenheden van substitutie. Een recent door ons afgeronde behandeling van patiënten met de ziekte van Graves met het immuunonderdrukkende middel Rituximab, gaf veelbelovende resultaten: 9 patiënten hebben na een eenmalige behandeling na 2 jaar nog steeds een normale schildklierwerking. Een behandeling die overigens wel 6000 euro kost. Daar kan je 330 jaar schildklierhormoon voor slikken.

Er zijn verder veelbelovende ontwikkelingen op het gebied van diabetes mellitus type 1, waarbij aanwijzingen zijn dat ingrijpen in het autoimmuunproces het ontstaan van de ziekte kan uitstellen.^{34,35} Recent ontving Dr. Roep een prestigieuze Vici subsidie om dit terrein verder vorm te geven.

Voor de behandeling van schildklierkanker heeft onze groep belangrijke bijdragen geleverd aan onderzoek naar het defecte jodiumtransport bij schildklierkanker. Het beschikbaar komen van kennis over de moleculaire pathogenese van deze tumoren, in samenwerking met prof. Morreau, maakt dat er nu doelwitten beschikbaar komen voor gerichte moleculaire behandelingen. Een recent gestart onderzoek, met de tyrosine-kinase remmer Sorafenib, trekt uitbehandelde patiënten uit heel Nederland, en laat spectaculaire resultaten zien. Een prachtige ontwikkeling is het gebruik maken van de specifieke endocriene receptoren, die op tumorcellen aanwezig zijn: zo is er een veelbelovend project waarbij we gebruik maken van het feit dat endocriene tumoren unieke eiwitten aan het oppervlak hebben, die niet in andere weefsels voorkomen. Bij schildklierkanker betreft dit de receptor voor het schildklierstimulerend hormoon, TSH. Onze groep heeft een verbeterd TSH gesynthetiseerd met een hoge affiniteit. Dit super TSH kan gebruikt worden om toxinen - gifstoffen - naar de tumor te brengen om zodoende een biologische oorlog te voeren tegen schildkliertumoren.

Endocriene tumoren zijn als zodanig niet alleen een ziekte, maar ook een model om endocriene systemen te ontrafelen, hetgeen mogelijk wordt door interdisciplinaire samenwerking tussen basale en klinische onderzoekers. Ook dit is een reden om de zorg voor dit soort patiënten te centreren.

Het probleem van de onvolkomen behandeling bij type 2 diabetes mellitus is duidelijk en de richting van een oplossing ook. Maar kan een dokter een gezonde levensstijl voorschrijven? Dat kan onmogelijk tijdens een consult van 10 minuten. Het Diabetes Prevention Program, maar ook het onderzoek van Dr. Jazet in het LUMC heeft laten zien dat met een geïntegreerde, intensieve aanpak, zelfs insuline gebruikende type 2 diabetes patiënten van hun overgewicht en hun diabetes kunnen afkomen. Maar het probleem is complexer, want het verband tussen overgewicht en diabetes is minder duidelijk dan algemeen wordt aangenomen: slechts 10 tot 20% van de mensen met overgewicht krijgt diabetes. Het verband tussen overgewicht en ziekte in zijn algemeenheid is een gebied waar veel vragen liggen: het Leiden Obesity Cohort in oprichting beoogt een aantal van deze vragen op te pakken in een unieke multidisciplinaire benadering. Hoewel de behoefte zou kunnen bestaan aan een Al Gore die het probleem van de global obesity aanpakt, denk ik dat hier een uitgelezen taak voor de Nederlandse endocrinologie ligt, die als expertisecentrum op het gebied van metabolisme een voortrekkersrol zou moeten spelen, naar publiek en naar overheid. Een gunstig voorteken is overigens dat de friteuse in de kantine op de school van mijn dochter, die tot voor kort op maandagochtend al aanging, verwijderd is.

Zijn geneesmiddelen bij diabetes dan volledig uit den boze? Neen: Het Diabetes Prevention Program leert dat 40% van de

mensen toch diabetes krijgt, ook als ze gezond leven. Waarom geneesmiddelen? Het doel van de behandeling bij diabetes mellitus is niet het verlagen van het suikergehalte op zich maar het voorkomen van de belangrijkste doodsoorzaak: hart- en vaatziekten. Geneesmiddelen worden hier ingezet op basis van een op populatieniveau berekend risico. Zo kan worden berekend dat voor het voorkomen van één sterfgeval aan hart- en vaatziekten het suikergehalte bij ruim 4000 type 2 diabetes patiënten verlaagd moet worden, en de bloeddruk bij 121 mensen verlaagd moet worden.³⁶ Er zijn bij deze getallen 2 problemen: er moeten behoorlijk veel mensen behandeld worden om sterfte te voorkomen: de risico's zijn namelijk gemiddeldes in grote groepen mensen. Er is een grote behoefte aan geïndividualiseerde risicoschatting zodat ook een geïndividualiseerde behandeling ingezet kan worden. Een tweede probleem is dat de risicoschattingen berekend zijn aan de hand van patiënten die daadwerkelijk hart- en vaatziekten ontwikkeld hebben. Het probleem is dat de methoden die we in de kliniek gebruiken om hart- en vaatcomplicaties vast te stellen ontoereikend zijn: we stellen een hartinfarct vast als het al gebeurd is, terwijl de voorstadia daarvan vaak onopgemerkt blijven. In het LUMC wordt op beide fronten - geïndividualiseerde risicoschatting en state of the art detectie van vaatschade - een belangrijke slag geslagen: de gecombineerde expertise van de afdelingen cardiologie - in de personen van Van der Wall, Bax en Jukema - en de afdeling radiologie - in de personen van De Roos en Lamb - op het gebied van cardiovasculaire imaging is een belangrijke basis voor het extreem gevoelig zichtbaar maken van hart- en vaatschade bij diabetes patiënten. Het koppelen van de op deze wijze gedetecteerde subklinische vaatschade aan de aanwezigheid van biomarkers in het bloed is de basis voor de grote CTMM aanvraag vanuit onze afdelingen.

Nieuwe ontwikkelingen

Een aantal fascinerende ontwikkelingen in de endocrinologie kan verder helpen bij nieuwe inzichten in het ontstaan van ziekten en daarmee aangrijpingspunten voor nieuwe behandelingen opleveren. Ik noem er enkele.

In de afgelopen jaren zijn tal van nieuwe hormonen en hormoonziekten ontdekt. Traditioneel niet endocriene weefsels blijken hormonen te produceren. Het vetweefsel maakt hormonen die effecten hebben op eetlust en insuline-huishouding. De darm maakt hormonen die de afgifte van insuline en groeihormoon stimuleren. Recent werd ontdekt dat bot een eiwit maakt, osteocalcine, dat de afgifte van insuline en het vethormoon adiponectine stimuleert³⁷ en galzouten blijken schildklierhormoon te kunnen activeren.³⁸ De belangrijkste ontwikkeling is mijns inziens de integratie van communicatiesystemen in het lichaam. Starling onderscheidde nog 3 op zichzelf staande vormen van communicatie: hormonen, het zenuwstelsel en het immuunsysteem, en nam aan dat deze systemen afzonderlijk opereerden. Dat is niet langer vol te houden. Er zijn vele nauwe interacties tussen hersenen en hormonen ontdekt. De afgifte van hypofyse-hormonen wordt in belangrijke mate door het zenuwstelsel geregeld. Licht beïnvloedt de synthese van actief schildklierhormoon in de hersenen.³⁹ Ruiken van voedsel beïnvloedt de gevoeligheid voor insuline⁴⁰ en overall blijken de hersenen een belangrijke dirigent te zijn van de vet- en koolhydraat-stofwisseling. Er is ook een innige relatie tussen endocrinologie en het immuunsysteem. Hormonen - zoals corticosteroïden - reguleren immuunreacties, waarvan gebruik gemaakt wordt bij de behandeling van chronische ontstekingen zoals inflammatoire darmziekten. Andersom beïnvloeden ontstekingsfactoren, zoals interleukine 6, de afgifte van

hypofysehormonen. Recent werd ontdekt dat receptoren behorend tot het aangeboren immuunsysteem, de Toll-like receptoren, reageren op vetachtige stoffen. Dat is logisch want celmembranen van bacteriën bevatten vet. Stimulatie van deze immuunreceptoren met verzadigde vetzuren leidt echter ook tot een ontstekingsreactie, die uiteindelijk atherosclerose en insuline ongevoeligheid tot gevolg heeft. Met een vetrijk dieet simuleren we kennelijk een bacteriële aanval op het lichaam en brengen we het lichaam op een dwaalspoor.⁴¹ De 3 communicatienetwerken van het lichaam - hormonen, het immuunsysteem en het zenuwstelsel - zijn dus onlosmakelijk met elkaar verbonden. Het is eigenlijk ook ondenkbaar dat dat niet zo zou zijn: voor het overleven van een individu is het essentieel om te beschikken over een geïntegreerd informatie systeem dat ons inlicht over gevaar maar ook over kansen. Voedingstoestand en infectiedruk worden zo geïntegreerd en leiden tot onbewuste beslissingen over aanval of vlucht, slapen of waken, eten, voortplanten of oud worden. Bij vliegen en wormen is een belangrijk moleculair communicatieknooppunt voor dit soort beslissingen gevonden, het zogenaamde mTOR systeem, dat informatie over omgevingsinvloeden van stress, zuurstof, voeding en groeifactoren vertaalt naar beslissingen over groei, overleven of sterven.^{42,43} Ontsporingen in het mTOR systeem lijken nauw verbonden te zijn met het ontstaan van kanker en diabetes. Deze fascinerende relaties tussen ogenschijnlijk afzonderlijke systemen zien wij al in de praktijk: met het antidiabetes medicament troglitazone en de cholesterolverlager lovastatine kunnen we de groei van schildklierkankercellen remmen en de opname van jodium herstellen. Omgekeerd kunnen we met het antikanker medicijn Bexarotene belangrijke veranderingen in de vetstofwisseling teweeg brengen. In essentie is het denken over endocriene ziekten dus orgaanoverstijgend en daarmee ook discipline-

overstijgend geworden.

Dames en heren, ik denk dat ik met het bovenstaande heb aangetoond dat de overvloed waarin de endocrinologie verkeert ook in de toekomst zal voortduren waarbij onbehagen juist een inspiratiebron is voor een overvloed aan nieuwe ontwikkelingen.

Wat zijn de implicaties voor de positie van de endocrinologie ten aanzien van wetenschap, onderwijs, opleiding en patiëntenzorg?

Implicaties

De belangrijkste wetenschappelijke uitdaging voor de endocrinologie is het vertalen van de nieuwste inzichten in de moleculaire werking van hormonen naar het ontwikkelen van betere biomarkers voor hormoonwerking en het ontwikkelen van causale, orgaansparende therapieën. Bij de opleiding tot arts en tot klinisch endocrinoloog, moeten we de karikaturen van de centrale verwarming en de thermostaat als model voor hormoonwerking overstijgen, ons realiserende dat de ingewikkelde hormonale regulatie van de menstruele cyclus al in 3 VWO onderwezen wordt. We moeten de student en arts-assistent inwijden in de fascinerende nieuwe ontwikkelingen van de endocrinologie, die verder gaat dan klassieke meet- en regeltechniek. Bij de ontwikkeling van de endocrinologie hebben we behoefte aan veel talent. De huidige interactieve onderwijsstructuur biedt bij uitstek de kans om in werkgroepen talentvolle studenten te spotten en vroegtijdig te rekruteren voor een excellentie traject. Desalniettemin uiten wij ons enthousiasme van tijd tot tijd ook graag in een frontaal college.

De endocrinologische patiëntenzorg kan profiteren van een sterke traditie maar ook van de grensverleggende inzichten die het endocrinologisch onderzoek heeft opgeleverd. De klinisch endocrinoloog zal daarbij de beperkingen van de huidige endocrinologie moeten kunnen vertalen naar de patiënt. Anderzijds kan een open oog voor de patiënt die zich niet volgens het leerboek presenteert, ondersteund door het naast de kliniek gelegen laboratorium, leiden tot de ontdekking van nieuwe ziekten. Deze setting is bij uitstek aanwezig in academische centra, en een concentratie van topreferente endocriene ziekten in academische centra is dan ook in het belang van de patiënt en van de wetenschap. De klinische endocrinologie zal ook een antwoord moeten vinden op belangrijke demografische ontwikkelingen: kinderen met erfelijke stofwisselingsziekten die vroeger overleden worden nu volwassen. Daarnaast worden patiënten steeds ouder. Ons referentiekader is gebaseerd op volwassen patiënten van gemiddelde leeftijd. De benadering van de endocrinologie op oudere leeftijd vergt een herdefiniëring van normaalwaarden en inzichten. Uiteindelijk is de endocrinologische patiënt net zoals elk mens op zoek naar geluk. De vraag is of hormonen gelukkig kunnen maken of dat er een gelukshormoon bestaat. Het grensverleggende werk van prof. Ron de Kloet, die de gevolgen van stress en verwaarlozing heeft vertaald naar moleculair endocrinologische processen, geeft aan dat ook hogere, of zo u wilt diepere dimensies van het leven een hormonale resonantie hebben. Ik propageer daarbij geen reductionistisch of materialistisch mensbeeld, maar denk dat de endocrinologie juist ook oog moet hebben voor de dimensies van geluk en verdriet, kortom de bandbreedte van het menselijk leven. Dit vergt het nodige van de houding van de endocrinoloog. Het mooiste vind ik wordt deze houding weergegeven door

Harvey Cushing, beroemd Amerikaans neurochirurg en naamgever van de ziekte van Cushing. Cushing kwam als oorlogschirurg in de waanzin van de eerste wereldoorlog terecht. Hij had honderden soldaten geopereerd en velen zien overlijden. In Poperinge, in Vlaanderen, vond ik een dagboek aantekening. Het ging over een jonge soldaat die hij die dag geopereerd had. Deze soldaat overleed een dag later. Cushing schreef in zijn dagboek: "Today the world has lost a fine young man". Wanneer je in staat bent in de absurditeit van de eerste wereldoorlog, temidden van de verspilling van zovele honderdduizenden levens het overlijden van 1 mens zo humaan te verwoorden, is dat een houding die ontzag inboezemt, een houding die Cushing niet alleen tot medisch technisch pionier maakt, maar bovenal als mens tot een voorbeeld van de hedendaagse medicus.

Wat zijn tot slot de consequenties voor de organisatie van een afdeling endocrinologie? De huidige situatie, dat de toenemende complexiteit van de geneeskunde tot een toenemende opsplitsing van de interne geneeskunde leidt, is in feite een paradox: ik heb besproken dat de moderne ontwikkelingen in de geneeskunde onnoemlijk veel dwarsverbanden openbaren tussen traditioneel onderscheiden vakgebieden. Bovendien ligt in de behoefte aan expertise ook de behoefte aan een integrale visie op de patiënt, die geen baat heeft bij 5 internisten voor 5 organen. De organisatie van de interne geneeskunde zal daarom steeds minder volgens traditionele orgaan gebieden zijn, en veel meer een geïntegreerd stelsel van werkplaatsen zijn. De endocrinologische werkplaats wordt daarbij gekenmerkt door korte afstanden tussen kliniek en laboratorium, waar artsen en basale onderzoekers voortdurend bij elkaar binnenlopen. Het belang van een nauwe relatie tussen de endocrinologische kliniek en het laboratorium werd al door

Querido, de grondlegger van de klinische endocrinologie in Nederland, in zijn inaugurele rede in 1948 op deze plaats verwoord.

Zo sprekende zou de moderne endocrinoloog zich goed thuisvoelen in het Hotel Dieu in Beaune, waar hij intens, orgaanoverstijgend en patiëntgericht werkt, maar wel met een klinische researchunit en een laboratorium binnen handbereik. Het goede glas wijn dat daar geschonken wordt zou hij moeiteloos kunnen inpassen, zich als geen ander bewust zijnde van de helende kracht van een menselijke omgeving.

Dankwoord

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, ik dank u voor het vertrouwen dat u in mij stelt en voor de impuls die u met de instelling van deze leerstoel aan de klinische endocrinologie geeft.

Het is een voorrecht te mogen werken aan een Universiteit die als motto heeft “presidium libertatis” en dit motto, ook toen het erop aankwam, trouw bleef. Ik denk hierbij aan 26 november 1940, toen de hoogleraar Cleveringa op deze plaats zijn afkeer uitsprak over het ontslag van zijn joodse collega Meijers. Het LUMC is een unieke organisatie die excellentie, flexibiliteit en bestuurskracht in zich bergt en waarin de basale en klinische vakken optimaal samenwerken. Een situatie van wetenschappelijke overvloed en welbehagen, waarin de endocrinologie van het LUMC floreert. Bij gebrek aan een natuurlijk achterland is deze combinatie voor het LUMC ook bij uitstek geschikt om de uitdagingen van de huidige tijd, waarin financiering niet vanzelfsprekend is, te kunnen overleven. Leiden is een sterk merk in Nederland en in de wereld.

De afdeling endocrinologie van het LUMC neemt een krachtige nationale en internationale positie in. Beste leden van de afdeling Endocrinologie, onze afdeling is een organisch geheel en kan goed vergeleken worden met een hormonaal systeem, waarin wij soms als hormonen, soms als receptoren en soms ook als klieren interacteren. De hormonen die in hoogste concentratie binnen de afdeling aanwezig zijn, zijn adrenaline en groeihormoon. Een groot groeihormoonproducent is Hans Romijn, die een onnoemelijke bijdrage heeft geleverd aan de ontwikkeling van de afdeling en mijn eigen professionele ontwikkeling. Als vriendschapshormoon bestaat, dan is dat in ruime mate aanwezig en maakt dat het werken binnen de

afdeling tot meer dan werk alleen.

Er zijn veel mensen die hebben bijgedragen aan mijn vorming tot dokter en tot mens. Een vorming waarin ik mij heb gerealiseerd dat elke voorstelling van de werkelijkheid, ook een wetenschappelijke, de essenties en dimensies van het leven niet kan vatten.

Met name wil ik noemen mijn opleiders in de interne geneeskunde en endocrinologie, Dr. Geerdink, wijlen Willem Erkelens en de hooggeleerden Blijham, Krans en Meinders. Tot slot wil ik een kleine groep getrouwen noemen. Mijn ouders waren er op kritische momenten, hebben mij gestimuleerd om iets van het leven te maken maar tegelijkertijd laten zien dat het leven allesbehalve maakbaar is. Zij hebben mij waarden geleerd die boven het materiële uitstijgen. Roel, Carien, Els en Harriet, familie en vrienden dank ik voor hun liefde en vriendschap en tot slot Corina, Esther, Annelies en Thomas, voor wie woorden het tijdsbestek van deze oratie ver te buiten zouden gaan.

Ik heb gezegd.



Het Hotel Dieu in Beaune, Frankrijk

Referenties

- 1 Henderson J. Ernest Starling and 'Hormones': an historical commentary. *J Endocrinol.* 2005;184:5-10.
- 2 Bennett MR. One hundred years of adrenaline. *Clin Auton Res.* 2003;13:298.
- 3 Yalow RS. Remembrance project: origins of RIA. *Endocrinology.* 1991;129:1694-95.
- 4 Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Lowik CW et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J.* 2005;19:1842-44.
- 5 Smit JW, Romijn JA. Structural genomics in endocrinology. *Pharmacogenomics.* 2001;2:353-60.
- 6 Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, van Hemert AM, Smit JW et al. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5369-76.
- 7 Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2731-39.
- 8 Dekkers OM, Biermasz NR, Smit JW, Groot LE, Roelfsema F, Romijn JA et al. Quality of life in treated adult craniopharyngioma patients. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:483-89.
- 9 Dekkers OM, van der Klaauw AA, Pereira AM, Biermasz NR, Honkoop PJ, Roelfsema F et al. Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3364-69.
- 10 Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Pereira AM, Frolich M, Bax JJ, Romijn JA et al. Quality of life in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:284-91.
- 11 Hoftijzer HC, Heemstra KA, Corssmit EP, van der Klaauw AA, Romijn JA, Smit JW. Quality of Life in Cured Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;..
- 12 Kars M, van der Klaauw AA, Onstein CS, Pereira AM, Romijn JA. Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:133-39.
- 13 Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, Voormolen JH, Biermasz NR, van Thiel SW et al. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62:197-204.
- 14 Van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW et al. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3279-86.
- 15 Van Thiel SW, Romijn JA, Pereira AM, Biermasz NR, Roelfsema F, van Hemert A et al. Effects of dehydroepiandrosteredione, superimposed on growth hormone substitution, on quality of life and insulin-like growth factor I in patients with secondary adrenal insufficiency: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3295-303.
- 16 Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5566-75.
- 17 Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar dR, Morreale dE. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest.* 1995;96:2828-38.
- 18 Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med.* 1994;120:207-10.
- 19 Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3954-61.
- 20 Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes.* 1997;46:271-86.
- 21 Hertz S, Roberts A, Salter WT. Radioactive iodine as an indicator

in thyroid physiology. IV. The metabolism of iodine in Graves' disease. *J Clin Invest.* 1942;21:25-29.

- 22 Seidlin SM, Rossman I. Radioiodine therapy of metastases from carcinoma of the thyroid; a 6-year progress report. *J Clin Endocrinol Metab.* 1949;9:1122-37, illust.
- 23 Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science.* 2000;287:848-51.
- 24 Vanhorebeek I, Langouche L, Van den BG. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:20-31.
- 25 Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science.* 2007;316:1341-45.
- 26 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
- 27 Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med.* 2005;142:323-32.
- 28 Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:1189-95.
- 29 Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2007;370:1706-13.
- 30 Trouiller P, Olhio P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet.* 2002;359:2188-94.
- 31 Ross, H. A. Harmonisatie van de Groeihormoonbepaling in Nederland. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 32, 24-27. 2007.
- 32 Biddinger SB, Kahn CR. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:123-58.:123-58.
- 33 Renard E, Costalat G, Chevassus H, Bringer J. Artificial beta-cell: clinical experience toward an implantable closed-loop insulin delivery system. *Diabetes Metab.* 2006;32:497-502.
- 34 Schwartz ID. CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2005;353:2086-87.
- 35 Staeva-Vieira T, Peakman M, von Herrath M. Translational mini-review series on type 1 diabetes: Immune-based therapeutic approaches for type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2007;148:17-31.
- 36 Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The effect of interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2001;111:633-42.
- 37 Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007;130:456-69.
- 38 Watanabe M, Houten SM, Matak C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature.* 2006;439:484-89.
- 39 Barrett P, Ebling FJ, Schuhler S, Wilson D, Ross AW, Warner A et al. Hypothalamic thyroid hormone catabolism acts as a gatekeeper for the seasonal control of body weight and reproduction. *Endocrinology.* 2007;148:3608-17.
- 40 Libert S, Zwiener J, Chu X, Vanvoorhies W, Roman G, Pletcher SD. Regulation of *Drosophila* life span by olfaction and food-derived odors. *Science.* 2007;315:1133-37.
- 41 Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116:3015-25.
- 42 Levine AJ, Feng Z, Mak TW, You H, Jin S. Coordination and communication between the p53 and IGF-1-AKT-TOR signal transduction pathways. *Genes Dev.* 2006;20:267-75.
- 43 Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell.* 2006;124:471-84.

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:
Leidsewetenschappers.Leidenuniv.nl

PROF. DR. J.W.A. SMIT (1962)



- 1974 - 1980 Gymnasium-8
- 1980 - 1988 Studie geneeskunde, Universiteit Utrecht
- 1989 - 1995 Specialisatie Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- 1995 - 1997 Specialisatie Endocrinologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- 1997 - heden Stafid Afdeling Endocrinologie en Stofwisselingsziekten, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2002 - 2003 Visiting scientist, Albert Einstein College of Medicine, New York
- 2005 Opleider aandachtsgebied Endocrinologie en Stofwisselingsziekten
- 2007 Voorzitter Sectie Endocrinologie en Metabolisme, Nederlandsche Internisten Vereniging
- 2007 Benoeming Hoogleraar Inwendige Geneeskunde, in het bijzonder de Klinische endocrinologie

Het concept van de endocrinologie - communicatie binnen het lichaam door hormonen die uitgescheiden worden door hormoonklieren - heeft aan de wieg gestaan van tal van medische doorbraken. Traditioneel was de endocrinologie een overzichtelijk vakgebied. De behandeling van endocriene ziekten - van diabetes mellitus tot zeldzame tumoren van hormoonklieren - is echter onvolkomen, omdat medicijnen de functie van hormoonklieren niet goed kunnen nabootsen. Daarnaast vragen de epidemieën van overgewicht en diabetes mellitus om nieuwe benaderingen. De identificatie van vele nieuwe hormonen, communicatieroutes en mechanismen van hormoonwerking met behulp van moderne moleculaire technieken heeft geleid tot fascinerende nieuwe inzichten in het ontstaan van endocriene ziekten en daarmee nieuwe perspectieven voor behandeling. Het is een uitdaging deze fascinerende ontwikkelingen, die mede dankzij klinische vragen zijn ingezet, te vertalen naar de patiëntenzorg en opleiding om deze uiteindelijk de zieke medemens ten goede te laten komen.



Universiteit Leiden