

## Perifere weefsel specifieke invloeden op de bioactiviteiten van hormonen

Organisator en voorzitter: Prof. dr. J. H. H. Thijssen, Utrecht

### Regulatie en secretie van groeihormoon (GH): effecten op lichaamssamenstelling en metabolisme, in het bijzonder bij GH-deficiënte volwassenen

H.P.F. KOPPESCHAAR

*Afdeling Endocrinologie, Academisch Ziekenhuis Utrecht*

Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat GH verschillende metabole effecten heeft die van belang zijn voor de regulatie van de lichaamssamenstelling. De secretie van GH in de hypofyse staat onder invloed van vele fysiologische factoren, zoals: leeftijd, geslacht, lichaamssamenstelling, voeding, slaap, fysieke en mentale stress en verscheidene hormonen. Deze secretie is pulsatief van karakter, waarbij het aantal pulsen varieert van 6-12 per 24 uur. Onder normale omstandigheden wordt gemiddeld 45 µg GH per puls vrijgemaakt en de amplitude en frequentie van deze pulsen wordt gestuurd via indirecte effecten op de hypothalamus en/of via directe effecten op de somatotrofe cellen in de hypofyse. Het pulsatieve secretiepatroon wordt met name versterkt door hongeren terwijl voedselopneming deze in het algemeen remt. Al met al vindt een belangrijk deel van de GH-werking plaats direct na voedselopneming, tijdens voedselonthouding zoals 's nachts en tijdens fysieke

inspanning. GH-deficiëntie bij volwassenen wordt meestal gezien bij hypothalamische en/of hypofysaire aandoeningen. Opvallende gevolgen op termijn zijn: adipositas, een afgenomen vetvrije massa en een daling van het prestatievermogen ten gevolge van een verminderde spierkracht, en dit alles ondanks adequate substitutietherapie voor eventuele andere hormoontekorten. Een relatieve GH-deficiëntie komt voor bij ouderen en bij mensen met obesitas, meestal ten gevolge van veranderingen in metabole signalen die de GH secretie sturen. Het beschikbaar komen van recombinant humaan GH maakt het mogelijk om naast kinderen ook volwassenen met GH-deficiëntie te behandelen. In de laatste jaren is duidelijk geworden dat GH-substitutie bij volwassenen niet alleen een verbetering geeft van de lichaamssamenstelling, zoals een toeneming van de vetvrije massa en een afnemende van lichaamsvet, maar ook het prestatievermogen en de psychische vitaliteit bevordert.

### Insulinegevoeligheid: van meer belang dan voor diabetes alleen

E.A. van der VEEN

*Afdeling Endocrinologie, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam*

Vrijwel vanaf het moment dat het mogelijk werd insulinespiegels betrouwbaar in het bloed te meten, bleek dat een belangrijk deel van de patiënten met toen nog ouderdomsdiabetes hetende niet insuline afhankelijke diabetes mellitus, normale of zelfs verhoogde insulinespiegels hadden. Het begrip insulineresistentie werd geboren. De laatste jaren heeft de hypothese dat insulineresistentie een onderdeel is van een metabool syndroom: het syndroom X, dat veelal aan diabetes mellitus voorafgaat, veel aandacht gekregen. Behalve van insulineresistentie is daarbij onder meer sprake van overgewicht, hypertensie en hypercholesterolemie. Bij dit metabole syndroom wordt insulineresistentie een centrale rol toegedacht. Een belangrijke vraag blijkt of insulineresistentie, c.q. verhoogde insulinespiegels per se oorzaak zijn

voor veranderingen in weefseldoorbloeding, bloeddruk en endotheelfuncties en of bij insulineresistentie - gedefinieerd als insuline-ongevoeligheid van weefsels t.o.v. het effect van insuline op de glucosetofwisseling - ook andere effecten van insuline zijn veranderd. Het bestaan van insulineresistentie bij het polycystic ovary syndroom betekent een verdere uitbreiding van het insulineresistentiesyndroom. Tenslotte lijkt veroudering en de daarmee gepaard gaande verandering van de lichaamssamenstelling insulineresistentie te bevorderen. Kortom, het denken over insulineresistentie begon bij diabetes mellitus, maar inmiddels is insulineresistentie een rol gaan spelen in de pathofysiologie van aanzienlijk meer ziekteprocessen.

## De betekenis van perifere metabolisme in de regulatie van de schildklierhormoonbioactiviteit

T.J. VISSER

*Afdeling Inwendige Geneeskunde, Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Erasmus Universiteit Rotterdam*

In gezonde personen wordt het bioactieve schildklierhormoon 3,3',5-trijodothyronine (T3) voornamelijk geproduceerd door buitenring-dejodering (outer ring deiodination, ORD) van het prohormoon thyroxine (T4) in perifere weefsels. Zowel T4 als T3 worden geïnactiveerd door binnenring-dejodering (inner ring deiodination, IRD), hetgeen resulteert in de vorming van resp. 3,3',5'-trijodothyronine (rT3) en 3,3'-dijodothyronine (T2). De laatstgenoemde metaboliet wordt ook gevormd door ORD van rT3. Er zijn drie schildklierhormoon-dejoderende enzymen (dejodases) geïdentificeerd. De eigenschappen van deze enzymen worden hieronder samengevat.

D1 katalyseert zowel ORD als IRD. Het wordt aangenomen dat het D1 in de lever de belangrijkste bron is voor plasma T3. D2 heeft alleen ORD-activiteit, en is essentieel voor de lokale productie van T3 in de her-

senen. Het mRNA voor D2 is onlangs aangetoond in het humane hart en skeletspier. D3 heeft alleen IRD-activiteit, en is een belangrijk enzym voor de afbraak van T3 en T4. Deze dejodases zijn recent gekarakteriseerd als homologe eiwitten met een molecuulgewicht van ca. 30 kDa, die alle een selenocysteïne (Sec) residu bevatten dat als katalytisch centrum fungeert. D1 wordt sterk geremd door het thyreostaticum propylthiouracil (PTU), waarschijnlijk door reactie met een selenenyl jodide (SeI) intermediair dat gegenereerd wordt tijdens de dejoderingsreactie. D2 en D3 zijn veel minder gevoelig voor PTU, wellicht vanwege de lage 'turnover numbers' van deze enzymen. De dejodases worden gereguleerd door de schildklierstatus, met als doel de T3 concentratie in kritische weefsels zoals de hersenen constant te houden.

Dejodase	D1	D2	D3
Weefsels	lever, nier schildklier	hersenen, hypofyse spier, hart	hersenen, huid placenta
Substraten	rT3 >> T4 >> T3	T4 > rT3	T3 > T4
PTU	remming	geen effect	geen effect
Hypo-/hyperthyreoïdie	↓/↑	↓/↑	↓/↑

## Activering van steroïden door perifere, metabole omzettingen

J.H.H. THIJSSSEN

*Afdeling Endocrinologie, Academisch Ziekenhuis Utrecht*

Het metabolisme van steroïden wordt vaak beschouwd als een stap in de inactivering van deze stoffen, een groot gedeelte van de metabolieten heeft geen biologische activiteit. Echter, enkele steroïden kunnen juist geactiveerd worden door metabole omzettingen, die waarschijnlijk weefsel specifiek zijn.

De omzetting van testosteron naar 5 $\alpha$ -dihydrotestosteron is in de prostaat verantwoordelijk voor de androgene werking, in de spiercel veel minder. Van DHEA is onbekend hoe het effecten kan oproepen, de metabolieten 5-androsteen-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol en 5-androsteen-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol hebben wel definieerbare activiteiten. DHEA kan ook de precursor zijn voor de intracellulaire productie van meer actieve androgenen, iets dat intracrine activiteit genoemd wordt.

Bij vrouwen na de menopauze worden oestrogenen voor een groot gedeelte door zg perifere omzetting uit het zwakke androgeen androsteendion in weefsels aangemaakt. Voor de aanmaak van bot lijkt dit proces

lokaal een rol te spelen. Verder zijn er aanwijzingen dat de lokale synthese ook in de borst een rol speelt in de groei van tumoren. De activering van oestron naar het veel meer actieve oestradiol speelt zich intracellulair af, gestuurd door nog onbekende mechanismen met per weefsel vaak verschillende resultaten.

Helemaal onbekend is de betekenis van steroïdmetabolieten in het centraal zenuwstelsel. Over hun aanmaak en regulatie is vrijwel niets bekend bij de mens, het lijkt een apart compartiment. Er bestaan verschillen in de aanmaak tussen de diverse hersenstructuren. Het werkingsmechanisme van dergelijke metabolieten hoeft zeker niet via de klassieke steroïdreceptoren te lopen, meerdere andere mogelijkheden worden voor mogelijk gehouden.

Voor de genoemde voorbeelden geldt dat ze zeer moeilijk bestudeerbaar zijn door het meten van concentraties in het bloed.