

VU Research Portal

Perinatal reproductive endocrinology in singletons and twins

Kuijper, E.A.M.

2014

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Kuijper, E. A. M. (2014). *Perinatal reproductive endocrinology in singletons and twins*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Voortplantingshormonen rondom zwangerschap en geboorte bij een- en tweelingen.

Gedurende de afgelopen decennia is steeds meer gebleken dat de intra-uteriene omgeving van groot belang is als beginpunt voor de ontwikkeling van ziektes gedurende het leven. Verondersteld wordt dat geslachtshormonen bijvoorbeeld een rol kunnen spelen bij ontwikkeling van aandoeningen zoals borst- en testiskanker op latere leeftijd. Dit proefschrift heeft als doel om op het gebied van de reproductieve endocrinologie tijdens en direct na de geboorte de kennis te verhogen waarbij specifiek aandacht is besteed aan de situatie bij tweeling zwangerschappen. In **hoofdstuk 1** wordt dit in meer detail toegelicht en hebben we figuren vervaardigd die de (in de literatuur) veronderstelde hormonale effecten in een- en tweelingmoeders en hun kinderen weergeven. Omdat de meeste hormonen de placenta niet kunnen passeren is de foetus grotendeels onafhankelijk van maternale hormonale invloeden. Hoewel er weinig bekend is over de daadwerkelijke hormoonconcentraties waaraan de foetus is blootgesteld tijdens de zwangerschap, wordt hier toch veel aan toegeschreven. Voor eenlingen is dit al moeilijk te meten maar in het geval van een tweeling kunnen hormonen van beide kinderen elkaar ook nog beïnvloeden wat het nog gecompliceerder maakt. Tenslotte formuleren we in dit hoofdstuk de vraagstellingen en het doel van het proefschrift. Om meer inzicht te krijgen in de daadwerkelijke hormoonconcentraties waaraan de foetus(sen) worden blootgesteld tijdens de zwangerschap hebben we allereerst de tot nu toe gepubliceerde data samengevat en daarmee figuren samengesteld die het verloop van de voortplantingshormonen tijdens de zwangerschap en in de eerste 6 maanden na de bevalling laten zien voor moeder en kind (**hoofdstuk 2**) We moesten concluderen dat solide data voor eenlingen schaars zijn maar voor tweelingen vrijwel afwezig. Om dit gebrek aan kennis aan te vullen stelden we ons ten doel om een prospectieve studie te verrichten bij eenling en tweeling zwangerschappen waarbij we hormoonprofielen verzamelen, gemeten volgens de nieuwste technieken en gecorrigeerd voor alle (eerder beschreven) mogelijke confounders zoals bijvoorbeeld, zygositeit, ethniciteit en zwangerschapsduur bij de geboorte. Voordat we met deze studie konden beginnen losten we eerst een aantal methodologische problemen op. Ten eerste wilden we een non-invasieve test hebben om gonadotrofines te meten bij 6 weken oude neonaten (**hoofdstuk 3**). We hebben LH en FSH gemeten in urine en deze vergeleken met serum concentraties. Na correctie voor creatinine vonden we een goede correlatie tussen urine en serum. Bij volwassen mannen is testikel volume een uiting van reproductieve functie, met name spermatogenese, die vooral onder invloed van FSH plaatsvindt. Of testikel volume bij pre-puberale jongens ook een uiting is van hormonale activiteit dan wel van circulerende hormoonconcentraties is onduidelijk, daarom hebben we gonadotrofine spiegels en testikel volumes gemeten 6 weken na de

bevalling. Gaandeweg bleek dat er behalve omgerekende orchidometer waarden, geen normaalwaarden beschikbaar waren voor echografisch gemeten testikel volumes bij pre-puberale jongens. Om deze normaalwaarden te genereren hebben we testis volumes gemeten in een grote groep jongens tussen 0 en 6 jaar van verschillende ethnische groepen (**hoofdstuk 4**). We vonden geen verschillen tussen de linker en rechter testikel qua volume of tussen jongens van verschillende ethnische groepen. Het gemiddelde testisvolume neemt significant toe in de eerste 5 maanden en neemt daarna weer af tot een minimum van 0.31 cm^3 bij een leeftijd van 9 maanden. Het volume blijft daarna stabiel tot de leeftijd van 6 jaar. In het eerste jaar zien we 2 maal een toename in volume, waarvan de een significant is en de ander niet maar wel in alle ethnische groepen optreedt. We hebben hier geen verklaring voor maar studies die hormoonspiegels en testisvolume metingen combineren moeten hier in de toekomst een antwoord op kunnen geven. In **hoofdstuk 5** laten we zien dat hoewel moeders van tweelingen hogere oestrogeenspiegels hebben tijdens de zwangerschap en bij de geboorte, hun kinderen juist lagere oestrogeen spiegels in navelstrengbloed hebben in vergelijking met kinderen van eenling moeders. Deze bevindingen geven gerede twijfel over de veronderstelde correlatie tussen hormoon concentraties in maternaal serum en foetale blootstelling. We hebben geen verschillen gevonden in oestrogeen of progesteron spiegels tussen moeders van mono- (MZ) en dizygote (DZ) tweelingen. Wel hebben kinderen van DZ tweelingen hogere estriol concentraties in navelstrengbloed waarschijnlijk als gevolg van een groter placenta volume. Dit ligt in lijn met eerder gerapporteerde verhoogde oestrogenen blootstelling in DZ tweelingen in vergelijking met MZ tweelingen en een daarmee geassocieerde verhoogde kans op borst- en testiskanker in DZ tweelingen. Tweelingen met een discordant geslacht beïnvloeden elkaar maar op een andere manier dan tot op heden werd gedacht. Meisjes met een tweeling broer hebben geen hogere androgeen spiegels bij de geboorte in vergelijkingen met meisjes van een DZ meisje-meisje tweeling. Echter, jongens met een tweeling zus hebben lagere LH en inhibine B spiegels in vergelijking tot jongens van een DZ jongen-jongen tweeling. Welk endocrien mechanisme hieraan ten grondslag ligt is onduidelijk. Een toegenomen hoeveelheid circulerende oestrogenen als gevolg van een tweeling zusje is niet logisch gezien oestrogeenspiegels in navelstrengbloed van deze meisjes niet hoger zijn dan die van hun broertje en foetale ovaria maken nagenoeg geen oestrogenen voor de geboorte. Er zijn ook geen aanwijzingen dat foetaal testis weefsel zelf oestrogenen produceert. Uit onze studie blijkt dat er in tweelingen over het algemeen sprake is van centrale onderdrukking van de hypothalame-hypofysaire-gonadale as. Dit komt tot uiting in meisjes tweelingen door lagere FSH spiegels en in jongens tweelingen door lagere FSH en LH spiegels in navelstrengbloed in vergelijkingen met eenlingen. Op dit moment kunnen we geen bekend mechanisme aanwijzen dat dit kan verklaren en daarom moet dit in meer detail worden onderzocht. Om veronderstelde effecten van hormonen

blootstelling tijdens de zwangerschap en de effecten op latere leeftijd te onderzoeken hebben we de prevalentie van PCOS in vrouwen van jongen-meisje en DZ meisje-meisje tweelingen vergeleken (**hoofdstuk 6**). Als verhoogde blootstelling aan androgenen tijdens de zwangerschap resulteert in een PCOS fenotype dan zou de prevalentie van PCOS hoger moeten zijn in vrouwen met een tweelingbroer. Wij hebben geen verschil gevonden in het optreden van PCOS kenmerken tussen vrouwen met een tweelingbroer en vrouwen met een tweelingzus. Het is dus niet waarschijnlijk dat de androgenen bij vrouwen met PCOS afkomstig zijn van bijvoorbeeld haar tweelingbroer maar waarschijnlijk van het meisje zelf. Dit is in lijn met bevindingen die aantonen dat PCOS in hoge mate erfelijk is in Nederlandse families. Een andere mogelijkheid is dat androgenen afkomstig zijn van de moeder, hoewel het onwaarschijnlijk is dat maternale androgenen de foetus kunnen bereiken door de barrière van de placenta met zijn hoge aromatasen activiteit. Verder zijn er verschillen in FSH en inhibine B feedback mechanismen beschreven in volwassen MZ en DZ tweeling mannen. We hebben deze bevindingen opnieuw bekeken in **hoofdstuk 7** in relatie tot de mate van erfelijkheid van de diverse hormonen die in deze regelkring aanwezig zijn. Erfelijkheid speelt inderdaad een belangrijke rol, variërend van minimaal 56% (testosteron) tot maximaal 81% (inibine B en SHBG). Voor LH en FSH zijn deze respectievelijk 68% en 80% en hoewel alle gemeten hormonen dus in hoge mate erfelijk zijn konden we een verschil in feedback mechanismen tussen MZ en DZ tweeling mannen niet bevestigen. In **hoofdstuk 8** bespreken we de belangrijkste uitkomsten en doen we suggesties voor verder onderzoek.