

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23883>

Please be advised that this information was generated on 2019-04-25 and may be subject to change.

Ingezonden

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking)

Familiaire gecombineerde hyperlipidemie

Met belangstelling lezen wij het caput selectum van De Bruin et al., waarin zij o.m. nader ingaan op pathofysiologie en genetica van familiale gecombineerde hyperlipidemie (FGH) (1996; 2118-21). Als aanvulling hierop willen wij een aantal nieuwe ontwikkelingen op het gebied van genetisch onderzoek naar de oorzaak van FGH noemen, die in hun artikel ontbreken.

De laatste jaren is duidelijk geworden dat 'low density'-lipoproteïne (LDL)-partikels uit verschillende subfracties bestaan, waarbij vooral de dichtere eiwitrijke deeltjes ('small dense' LDL) in verband worden gebracht met versnelde lipideperoxidatie,¹ een belangrijke stap in het atheroscleroseproces. Men neemt aan dat behalve metabole invloeden ook genetische factoren het vóórkomen van athrogeen small dense LDL in FGH-families bepalen.^{2,3} Het persisteren van een overmaat aan small dense LDL na 12 weken behandeling met lipideverlagende medicatie bij FGH-patiënten is een aanvullend argument voor de aanwezigheid van een genetische invloed op het LDL-subfractiepatroon bij FGH.⁴ Het vaststellen van een dicht LDL-subfractieprofiel kan met de reeds genoemde inclusiecriteria bijdragen tot het stellen van de diagnose.

Ondanks het feit dat FGH metabool en genetisch waarschijnlijk een heterogene groep van aandoeningen is, hebben wij in 40 goed gedefinieerde FGH-families (663 personen), d.m.v. complexe segregatieanalyse kunnen vaststellen dat de hoogte van de apolipoproteïne-B-concentratie verklaard kan worden door één co-dominant overervend genlocus.⁵

Insulineresistentie speelt zowel een rol bij overproductie van 'very low density-lipoproteïns' als bij een gestoorde klaring van triglyceriderijke lipoproteïnen en wordt in verband gebracht met het vóórkomen van small dense LDL.⁶ Wij hebben vastgesteld dat insulineresistentie ook voorkomt bij FGH-patiënten met een normaal lichaamsgewicht.⁷ Het ligt dus voor de hand ook de genen die betrokken zijn bij de werking van insuline als kandidaatgenen voor FGH te beschouwen. Opmerkelijk hierbij is dat op chromosoom 19 zowel de loci voor de LDL-receptor aanwezig zijn, als de insulinerceptor, als een locus dat werd gelieerd aan het vóórkomen van small dense LDL.⁸

Tenslotte zijn wij van mening dat de rol van mutaties in het lipoproteïne lipase (LpL)-gen door de auteurs wordt onderschat. In een samenwerkingsverband tussen groepen in Leiden, Amsterdam en Nijmegen is aangetoond dat slechts één LpL-mutatie, de LpL-Asn291-Ser-mutatie, reeds in 3 van de 17 onderzochte FGH-families predisponeerde voor de hyperlipidemie.⁹

LITERATUUR

- 1 Graaf J de, Hak-Lemmers HLM, Hectors MPC, Demacker PNM, Hendriks JCM, Stalenhoef AFH. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 1991;11:298-306.
- 2 Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, Krauss RM. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990;10:520-30.
- 3 Bredie SJH, Kiemeny LA, Haan AFJ de, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. Inherited susceptibility determines the distribution of dense low-density lipoprotein subfraction profiles in familial combined hyperlipidemia. *Am J Hum Genet* 1996;58:812-22.
- 4 Bredie SJH, Bruin TWA de, Demacker PNM, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH. Comparison of gemfibrozil versus simvastatin in familial combined hyperlipidemia and effects on apolipoprotein-B-containing lipoproteins, low-density lipoprotein subfraction profile, and low-density lipoprotein oxidizability. *Am J Cardiol* 1995;75:348-53.

⁵ Bredie SJH, Drongelen J van, Kiemeny LA, Demacker PNM, Beauty TH, Stalenhoef AFH. Segregation analysis of plasma apolipoprotein-B levels in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 [ter perse].

⁶ Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92:141-6.

⁷ Bredie SJH, Tack CJJ, Smits P, Stalenhoef AFH. Non-obese patients with familial combined hyperlipidemia are insulin resistant as compared with their non-affected relatives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 [ter perse].

⁸ Nishina PM, Johnson JP, Naggert JK, Krauss RM. Linkage of atherogenic lipoprotein phenotype to the low density lipoprotein receptor locus on the short arm of chromosome 19. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:708-12.

⁹ Hoffer MJ, Bredie SJH, Boomsma DI, Reymer PWA, Kastelein JJP, Knijff P de, et al. The lipoprotein lipase (Asn291-Ser) mutation is associated with elevated lipid levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1996;119:159-67.

S.J.H. BREDIE

Nijmegen, november 1996

A.F.H. STALENHOEF

Wij stellen met genoegen vast dat collegae Bredie en Stalenhoef het eens zijn met de beschrijving van de diagnostiek, de pathofysiologie en de genetica van FGH. Het was nadrukkelijk de bedoeling van het caput selectum de 'harde' gegevens over FGH te bespreken, voorzover bekend. Bredie en Stalenhoef schetsen een aantal ontwikkelingen die ons niet onbekend zijn, maar die nog geen 'waarheidsstatus' hebben verkregen.

T.W.A. DE BRUIN

Utrecht, november 1996

G.M. DALLINGA-THIE

D.W. ERKELENS

Medicamenteuze behandeling van seksuele problemen bij mannen

In hun artikel over de medicamenteuze behandeling van seksuele problemen bij mannen (1996;2029-32) schrijven Slob en Gianotten dat testosteronsubstitutie zinvol kan zijn bij mannen met libidoverlies en een verlaagde testosteronconcentratie in het serum; hierbij geven zij ook enige doseringsadviezen. Ofschon hun aanbevelingen op zich juist zijn, acht ik een waarschuwende opmerking op zijn plaats. Als er bij mannen een verlaagde testosteronconcentratie in het serum wordt gevonden, behoort er eerst aanvullende diagnostiek plaats te vinden, zodat men de oorzaak van het hypogonadisme kan vaststellen. Een belangrijke plaats heeft hierbij de bepaling van de plasmaconcentraties van luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH), aangezien men hiermee onderscheid kan maken tussen een primair testiculaire oorzaak (verhoogde waarden van LH en FSH) en aandoeningen op het niveau van hypofyse of hypothalamus (niet verhoogde waarden van LH en FSH). In deze laatste situatie is verdere functionele en beeldvormende diagnostiek van hypofyse/hypothalamus absoluut noodzakelijk, aangezien er dan immers in vele gevallen een hypofysetumor zal bestaan. Als deze diagnose door de testosteron-voorschrijvende arts over het hoofd wordt gezien, kan dat grote consequenties hebben voor de patiënt.

P.M.J. ZELISSEN

Utrecht, november 1996