Endocrinologie

Citation for published version (APA):

de Bruin, T. W. A. (1998). *Endocrinologie: een kwestie van gevoeligheid*. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/spe.19980529tb>

Document status and date:

Published: 29/05/1998

DOI:

[10.26481/spe.19980529tb](https://doi.org/10.26481/spe.19980529tb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

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.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

076

Universiteitsbibliotheek

De uitleentermijn verstrijkt op:

10 JUNI 1999

10 DEC. 2000

Universiteit Maastricht
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Gelieve deze publicatie tijdig te
retourneren of (telefonisch) verlen-
ging van de uitleentermijn aan te
vragen.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UM

04836902

MG
VAB
OOS

Endocrinologie: een kwestie van gevoeligheid

Rede

in verkorte vorm uitgesproken bij het aanvaarden van het ambt van
hoogleraar in de Interne Geneeskunde, in het bijzonder de
Endocrinologie,
aan de Universiteit Maastricht op vrijdag 29 mei 1998

dr. T. W. A. de Bruin

Voor mijn ouders

PAN. 170 565 505

98006465

ISBN 90-9011761-X

NUGI 742

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijnheer de Decaan van de Faculteit der Geneeskunde,
Mijnheer de Decaan van de Faculteit der Gezondheidswetenschappen,
Dames en Heren collega's en leden van de wetenschappelijke staf,
en U allen die door Uw aanwezigheid blijk geeft van uw belangstelling.*

Gewaardeerde toehoorders,

Het is mij een eer en een genoegen, in staat te zijn gesteld mijn vak, de Endocrinologie, aan de Universiteit Maastricht te beoefenen en te onderwijzen.

Het eerste deel van mijn rede zal het karakter hebben van een verkennende wandeling door het landschap van de Endocrinologie. Ik wil trachten U een voorstelling te geven van de ontwikkelingen in het vakgebied van de Endocrinologie. Dit betreft de ontwikkelingen in en rondom de patiëntenzorg, het wetenschappelijk onderwijs en het onderzoek. Daarna wil ik met U dieper doordringen in de materie en de "endocrinologische gevoeligheid" beschrijven, tevens de titel van deze oratie.

Klinische Endocrinologie

Anno 1998 omvat de klinische endocrinologie in Nederland de leer van aandoeningen van organen die hormonen afgeven aan het bloed (1). Organen die hormonen afgeven zijn bijvoorbeeld de schildklier, de bijnierschlieren, de bijnieren, de alvleesklier, de hypofyse of hersenaanhangselklier; en ovaria en testes. Ook het vetweefsel is een endocrien orgaan (2,3). Hormonen zijn eiwitten of peptiden, of steroïden - chemische substanties afgeleid van het cholesterol molecuul. Hormonen kunnen biologisch actief zijn in lage concentraties, doordat zij aan specifieke receptor moleculen binden. Deze receptoren bevinden zich op het oppervlak van lichaamscellen, of zijn gelegen in lichaamscellen van alle organen.

De klinische endocrinologie omvat tevens ziekten van de stofwisseling en energiehuishouding, het metabolisme, zoals suikerziekte ofwel diabetes mellitus en overgewicht ofwel obesitas (4). Botarmoede, ook botontkalking of osteoporose genoemd, en hyperlipidemie behoren eveneens hier toe. Hyperlipidemie betekent een verhoogd cholesterol en/of vetgehalte in het bloed. Tevens omvat de klinische endocrinologie de leer van complicaties van bovengenoemde aandoeningen, zoals bijvoorbeeld complicaties en gevolgen van diabetes of een verhoogd cholesterolgehalte. De bekendste en meest gevreesde complicaties van diabetes zijn aandoe-

ningen van de bloedvaten en het steunweefsel van ogen, nieren, en zenuwen van handen en vooral van de voeten. Deze worden veroorzaakt door langdurig verhoogde bloedsuikerniveaus, die aanleiding geven tot afwijkende chemische verbindingen in de betreffende weefsels, de zogenaamde "*advanced glycosylation endproducts*", en tot reactieve veranderingen zoals celgroei en celdysfunctie (5,6). Echter, ook aderverkalking, atherosclerose genaamd, is een belangrijk gevolg van diabetes en/of een verhoogd cholesterolgehalte. Mede door belangstelling voor de risicofactoren voor aderverkalking onder endocrinologen, is in toenemende mate samenwerking te bespeuren met andere disciplines binnen de interne geneeskunde, maar ook met andere vakgebieden zoals cardiologie, vaatchirurgie en epidemiologie. Deze samenwerking is belangrijk voor het nieuwe, multidisciplinaire gebied van de vasculaire geneeskunde.

Endocrinologie als basisvak

Als basisvak voor medisch biologisch wetenschappelijk onderzoek vervult de endocrinologie een belangrijke rol: zij bestudeert de werking van hormonen en van organen, die hormonen vormen. Ook wordt de synthese van hormonen en hun receptoren bestudeerd, de interacties tussen hormonen en hun receptoren in en op de cel, de activatie van cellen die specifiek door hormonen worden aangestuurd en daarmee de functie van organen. Relatief nieuwe onderdelen van de endocrinologie, maar van toenemend belang, zijn onderzoeken naar de regulerende rol van hormoon-receptor complexen bij het aflezen van de erfelijke informatie opgeslagen in het DNA in de cel. Ook wordt de betekenis van mutaties in het DNA voor het afleesproces nader onderzocht, evenals de daardoor veroorzaakte veranderingen in de eiwitstructuur. Deze aspecten worden onderzocht in alle weefsels van het lichaam. Hormonen werken op vier belangrijke terreinen in het lichaam: de voortplanting, groei en ontwikkeling, het behoud van het interne evenwicht in het lichaam onder wisselende omstandigheden, en de energiehuishouding. Door het gebruik van genetisch gemanipuleerde dieren, zoals transgene muizen, in endocrinologisch onderzoek, uiteraard onder strikte voorwaarden, is de laatste jaren veel inzicht verkregen in het werkingsmechanisme van hormonen.

Endocrinologie als basisvak heeft een krachtige betekenis voor de klinische endocrinologie bij het oplossen van ziektemechanismen en het ontwikkelen van logische behandelingsplannen. Ik wijs bijvoorbeeld op de ontwikkeling van octreotide, afgeleid van het hormoon somatostatine, bij het behandelen van verschillende neuroendocrinologische tumoren (7). Ook de veranderde adviezen aan patiënten met erfelijke aanleg voor

tumoren in endocriene organen, zoals bijnieren, de schildklier en bijklieren, onderdeel van de zogenaamde MEN syndromen, vallen hieronder (8,9).

Endocrinologie als toegepaste wetenschap

De endocrinologie is in toenemende mate belangrijk voor dat deel van de medische wetenschap dat de frequentie van ziekten bestudeert, zoals van volksziekten als overgewicht, diabetes mellitus, aderverkalking en schildklierziekten. Dit vakgebied staat bekend als de epidemiologie. Tevens is gebleken dat een aantal belangrijke risicofactoren voor aderverkalking verstoringen of aanpassingen van endocriene regelmechanismen zijn. Een voorbeeld hiervan is dat na de menopauze, de overgang, bij de vrouw risicofactoren op hart-en vaatziekten, zoals diabetes mellitus, meer agressief zijn. De relatie tussen oestrogenen, en vooral verminderde concentraties oestrogenen die bij de vrouw na de overgang aanwezig zijn, en het verhoogde risico op myocard infarct bij vrouwen na de overgang wordt over de wereld intensief bestudeerd. Ook weten wij dat overgewicht een belangrijke voorspeller is van ouderdomssuikerziekte, ofwel type 2 diabetes mellitus. Het “dodelijke kwartet” is een term die de epidemiologen hebben gevonden voor de combinatie van verhoogde bloeddruk, overgewicht, met name het buikje (viscerale obesitas), diabetes en hyperlipidemie. Aanwezigheid van dit kwartet risicofactoren in een individu is verbonden met een verhoogd risico op hart-en vaatziekten en sterfte daaraan. Uit het voorafgaande is duidelijk, dat voor academische endocrinologen een belangrijke taak is weggelegd om de regel- en ontstaansmechanismen van deze risicofactoren te ontrafelen. Aan al deze mechanismen, die leiden tot aanwezigheid van risicofactoren, liggen aanpassingen of verstoringen van terugkoppelingsmechanismen ten grondslag. Het ophelderen van deze regelmechanismen is een belangrijke bijdrage van de endocrinologie aan de medische wetenschap. Ik kom hier later nog op terug.

Samenvattend

Het is de taak van een academische afdeling Endocrinologie om door middel van samenwerking een synthese tot stand te brengen met bovengenoemde disciplines, dat wil zeggen, de klinische endocrinologie en de patiëntenzorg, het medisch biologisch wetenschappelijk onderzoek, en het epidemiologisch onderzoek. Deze vaststelling heeft ook consequenties

voor de praktijk van onderzoek en patiëntenzorg: het zal noodzakelijk zijn diverse netwerken tot stand te brengen, bestaand uit groepen met verschillende expertise.

Nogmaals klinische Endocrinologie, in het bijzonder de patiëntenzorg

De principes van de klinische endocrinologie in 1998 verschillen weinig van die van de endocrinologie in de zeventiger en tachtiger jaren, de tijd dat ik als medisch student en later als promovendus in Leiden kennis maakte met het vakgebied (1,10). Nog steeds is het stellen van de endocrinologische diagnose het belangrijkste, omdat de diagnose de medische behandeling bepaalt. Nog steeds is het welbevinden van de patiënt het belangrijkste voor de arts. Nog steeds is de endocrinoloog een vaak geconsulteerde arts bij moeilijke problemen als moeheid en onwelbevinden. Nog steeds zien wij eindstadia van klassieke endocrinologische syndromen op ons spreekuur, zoals "Cushing" en "acromegalie". Nog steeds vormen endocrinoloog, oogarts, neuroradioloog, neurochirurg, KNO-arts, anesthesioloog en soms radiotherapeut, het multidisciplinaire team voor optimale behandeling van patiënten met hypofyse tumoren. Nog steeds is diabetes mellitus, suikerziekte, de meest frequente diagnose van patiënten die worden opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde; gelukkig blijkt de diabetes slechts bij een minderheid van de patiënten de aanleiding voor de opname te zijn.

Dit is te danken aan de sterk verbeterde zorg voor de diabetespatiënt, die gekenmerkt wordt door een gedeelde verantwoordelijkheid tussen behandelend arts en patiënt. De diabetesverpleegkundige vervult een essentiële rol bij de educatie en voortdurende zorg van de patiënt met insuline-afhankelijke diabetes mellitus en faciliteert hierdoor de overdracht van de gedeeltelijke verantwoordelijkheid. Deze ontwikkelingen zijn mede te danken aan voortdurende verbeteringen, deels komend van de farmaceutische industrie, zoals insulinepennen, glucosemeters en insulinepompjes. Ook de gespecialiseerde opleiding tot diabetesverpleegkundige is een belangrijke stap vooruit geweest. Op het terrein van de diabeteszorg is de voortschrijdende medische technologie en de implementatie daarvan spectaculair. Niet zozeer spectaculair omdat U bijvoorbeeld kunt verwachten dat de endocrinoloog op afstand een operatie uitvoert met behulp van satelliettechnologie; dit geenszins. Spectaculair, omdat de voortschrijdende technologie leidt tot verhoging van het niveau van de zorg voor dat deel van de Nederlandse bevolking dat aan diabetes lijdt, en bijdraagt tot een beter inzicht bij de patiënt in zijn ziekte, en bijdraagt tot

meer verantwoordelijkheid bij de patiënt voor zichzelf en zijn ziekte. Helaas zijn de financiën die hiermee gemoeid zijn ook zodanig spectaculair van omvang, dat patiënten met type 2 diabetes mellitus nog zelf hun glucosetrips moeten aanschaffen, als zij op tabletten (de zogenaamde orale antidiabetica) zijn ingesteld. Het is wenselijk, dat hierin op afzienbare termijn verandering komt. Wij weten inmiddels, dat het bestaan van verhoogde bloedsuikerwaarden ook bij ouderdomsdiabetes een risicofactor is voor het optreden van een myocard infarct. Andere risicofactoren zijn overigens roken, een verhoogd cholesterol gehalte, een verlaagd HDL cholesterol (het zogenaamde “goede cholesterol” gehalte) en verhoogde bloeddruk (11).

Ook de organisatie van de zorg voor de persoon met diabetes is in beweging. In toenemende mate is, door verbeterde levensomstandigheden en verbeterde gezondheid van de senioren, de levensverwachting van de Nederlander gestegen. In de pers wordt dit fenomeen dikwijls omschreven als de “dubbele vergrijzing” van de bevolking, duidend op de toename van de senioren en een toename van de kwalen. Dit leidt tot een grotere druk op de poliklinische voorzieningen van de endocrinologie in het ziekenhuis. Schattingen zijn dat het aantal personen met ouderdoms diabetes mellitus zal verdubbelen in de komende 10 jaar. In de nabije toekomst zal de endocrinoloog, in samenwerking met de huisarts, de diabetes-verpleegkundige en de diëtist, met de oogarts en andere specialisten, samen met de ziekenhuisorganisatie en mogelijk de ziektekostenverzekeraars, de toenemende behoefte aan zorg voor diabetes in goede banen moeten leiden. Verschillende scenario's zijn op dit moment denkbaar en in den lande wordt ook ervaring opgedaan met verschillende wijzen van aanpak. Bijvoorbeeld, door meer diabetesverpleegkundigen met de huisarts spreekuur te laten doen of door internisten spreekuur te laten doen met de huisarts (12). Ook zijn er oplossingen gevonden met behulp van elektronische communicatie, waarbij de internist de huisarts adviseert via e-mail of een internet verbinding. De winst zal moeten zijn een gedeelde, gezamenlijke zorg die leidt tot een goed gereguleerde diabetes patiënt, of deze nu al dan niet is ingesteld op een behandeling met insuline. Het niet denkbeeldige gevaar is, dat binnen enkele jaren wachtlijsten zullen ontstaan van grote omvang bestaand uit patiënten met type 2 diabetes mellitus, die een specialistisch advies nodig hebben. Niet alleen voor het instellen van de behandeling van hun diabetes mellitus, maar ook een advies over hun mogelijke risicofactoren op hart-en vaatziekten, zoals hoge bloeddruk, verhoogd cholesterolgehalte en overgewicht, die alle met type 2 diabetes mellitus samengaan.

In de zeventiger jaren werd een patiënt nog langdurig opgenomen voor endocrinologische analyse, waaronder enkele dagen verzamelen van

urine om de productie van hormonen en/of metabole stoffen te meten (1). Aangezien de endocrinologie en de klinische chemie de problemen van het meten van de hormonen met voortvarendheid oplossen, waardoor de bepalingen specifiek en precies werden, en vooral sneller, kon de endocrinologie zich reeds in de tachtiger jaren snel ontwikkelen naar een vakgebied met uitgebreide poliklinische verantwoordelijkheden. Tevens werd de klinische belasting aan patiëntenproblemen in zijn geheel verminderd. Wij zien in deze tijd een vergelijkbare ontwikkeling naar meer poliklinische zorg optreden in andere deelgebieden van de interne geneeskunde, eveneens gefaciliteerd door de technologische ontwikkelingen, en gedwongen door beperkte opnamecapaciteit en kostenbewustzijn in het ziekenhuis.

Aan de ene kant hebben deze ontwikkelingen de patiënten veel voordeel gebracht. Zo hoeft bijvoorbeeld een reeds bekende diabetespatiënt, die verhoogde bloedsuikerwaarden ontwikkelt, zelden meer in het ziekenhuis te worden verpleegd.

Aan de andere kant heeft het de endocrinologen niet altijd voordeel gebracht. Er is een ongeschreven wet in het ziekenhuis dat meer opnames voor een deel-discipline, ook meer dokters voor dat onderdeel moet inhouden. Dit betekent helaas, dat in den lande het vak niet altijd de volle aandacht en personeelsbezetting krijgt, die het verdient. Hier is wel wat op af te dingen. Ik prijs mij gelukkig in Maastricht een bloeiende afdeling endocrinologie te mogen overnemen van mijn voorganger, collega Nieuwenhuijzen Kruseman, rector magnificus van deze universiteit (13).

Klinische Endocrinologie: Opleiding en Wetenschappelijk Onderwijs

In Nederland is het mogelijk om tijdens of na de opleiding tot internist het aandachtsgebied endocrinologie te volgen. Tijdens een anderhalf jaar durende stage bekwaamt de (bijna)internist zich in de klinische en poliklinische patiëntenzorg. Tevens doet hij of zij ervaring op met consulten, volgt specifieke besprekingen op het terrein van het vakgebied, en doet wetenschappelijk onderzoek. Dit is overwegend patiëntgebonden onderzoek, met als doel te komen tot publikaties. De beschikbare tijd is meestal te kort voor een promotie, als pas gedurende het aandachtsgebied met wetenschappelijk onderzoek wordt begonnen. De Nederlandse endocrinologie mag daarom het Diabetes Fonds Nederland dankbaar zijn voor de geboden mogelijkheid de opleidingsperiode voor het aandachtsgebied endocrinologie te verlengen tot drie jaar, echter voor een beperkt aantal plaatsen. Dit geldt voor alle academische ziekenhuizen. Ik hoop, dat deze

mogelijkheid in de toekomst gehandhaafd zal blijven. Vervolgens zal de betrokkene na erkenning en registratie in het aandachtsgebied, als internist-endocrinoloog werkzaam zijn. In de opleiding zal het in de toekomst meer en meer nodig blijken aandacht te besteden aan moderne communicatietechnieken, zoals de faciliteiten die het Internet biedt voor een optimaal gebruik van medische en biologische databases, en ook aan organisatorische en communicatieve vaardigheden.

Samenvattend

Wat kunnen we in de toekomst verwachten van de endocrinologische patiëntenzorg?

Allereerst zal er verdere verdieping van de diagnostiek en behandeling van endocriene aandoeningen plaatsvinden. Dit zal ten dele gebaseerd zijn op “*evidence-based medicine*”. Evidence-based medicine, op overtuigend wetenschappelijk bewijs gebaseerde geneeskunde, betekent dat een selectie wordt aangebracht in de te gebruiken diagnostische tests en de toe te passen medicamenten. Evidence-based medicine is vooral van belang voor het denken over volksziekten zoals hypertensie, overgewicht en diabetes mellitus, en hypercholesterolemie, vanwege de grote kosten die gemoeid zijn met de behandeling (14-16). Endocrinologie als basisvak zal mechanismen van ziekten ophelderen en daardoor de weg openen tot het vinden van nieuwe therapeutische mogelijkheden. Endocrinologie, als conceptueel vak, is derhalve slechts beperkt afhankelijk van evidence-based medicine.

Endocrinologie: een kwestie van gevoeligheid

Gevoelige, maar toch robuuste terugkoppelingsmechanismen: de eerste endocrinologische natuurwet en tevens unificerende theorie.

De mens is in een voortdurend evenwicht van water en zout, nutriënten, lichaamsgewicht, bloeddruk, om enkele voorbeelden te noemen. Deze homeostase wordt voor een groot deel bereikt doordat organen in het lichaam met elkaar communiceren door middel van hormonen. Hierdoor is het lichaam in staat tot veranderingen en aanpassingen, maar tegelijkertijd op robuuste wijze beschermd tegen omgevingsinvloeden. Als U bedenkt onder welke omstandigheden de mens op aarde leeft, van de Noordpool tot de tropen, van de Himalaya tot Limburg, ziet U het aan-

passingsvermogen geïllustreerd. Het endocriene systeem van de mens vervult hierin een belangrijke functie, maar niet de enige; ook het centraal zenuwstelsel en het immuunsysteem zijn voor aanpassingen van vitaal belang. Deze drie systemen communiceren, elk op eigen wijze, met elkaar, om een optimale aanpassing op elk moment te garanderen.

Het endocriene terugkoppelingsmechanisme

Van belang voor een goed begrip van de endocrinologie is het hormonale terugkoppelingsmechanisme. Een bekend voorbeeld is de regulatie van de schildklierbiochemie, die via een terugkoppelingsmechanisme loopt. Dit terugkoppelingsmechanisme lijkt in vereenvoudigde vorm op het systeem van de thermostaat in de huiskamer, die bij te lage kamertemperatuur de verwarmingsketel laat aanslaan en de verwarming hitte laat afgeven aan de huiskamer. De thermostaat geeft aan de verwarmingsketel door, wanneer deze weer kan afslaan.

De schildklier heeft een voorraad schildklierhormoon opgeslagen in het colloïd, die op hormonaal verzoek kan worden aangewend voor afgifte aan het lichaam. In feite gaat het om twee vormen van schildklierhormoon, het biologisch actieve T₃, tri-jodothyronine, en het chemische voorstadium, het hormoon T₄, thyroxine, die beide aan thyreoglobuline gebonden liggen te wachten op de gebeurtenissen. Hoe weet de schildklier cel dat schildklierhormoon aan de circulatie moet worden afgegeven? De sensor voor de hoeveelheid schildklierhormoon bevindt zich in de hypofyse, in de vorm van receptoren voor schildklierhormoon (17). Dergelijke receptoren kunnen als garagemoleculen worden gezien, die specifiek zijn voor het betreffende hormoon, in dit geval het T₃, tri-jodothyronine, één van de twee circulerende schildklierhormonen in het lichaam. Binding van een hormoon aan zijn eigen specifieke receptor is meestal de sleutel tot de endocriene regulatie van het lichaam. In huiskamer termen: het hormoon-receptor complex is de thermostaat. Dit hormoon-receptor complex beïnvloedt de aanmaak en afgifte van schildklierstimulerend hormoon (*TSH*, *thyroid stimulating hormone*, schildklierstimulerend hormoon) door de hypofyse. Nogmaals in termen van de huiskamer: de verwarmingsketel slaat aan, doordat TSH, afgegeven door de hypofyse, door transport in het bloed de schildklier cel bereikt. Op zijn beurt zal TSH aan specifieke receptoren binden en dit hormoon-receptor complex zal de schildklier cel activeren. De geactiveerde schildklier cel zal vervolgens uit de voorraadkast een hoeveelheid schildklierhormoon aan de circulatie afgeven. Op deze wijze kan het lichaam gedurende het leven de hoeveelheid schildklierhormoon in het bloed en in de weefsels reguleren.

De gevoeligheid van dit systeem kan echter worden aangetast door structurele oorzaken. Het totale aantal schildkliercellen kan afnemen, bijvoorbeeld doordat het afweerapparaat antilichamen tegen schildkliercellen maakt. Het immuunsysteem richt deze cellen geleidelijk te gronde. Er zijn schattingen, dat indien veel minder dan 10% van het aantal schildkliercellen nog aanwezig is, het terugkoppelingsmechanisme faalt, en er een tekort aan schildklierhormoon ontstaat dat aanleiding geeft tot klachten. Deze aandoening, de ziekte van Hashimoto, komt bij 10%-15% van de ouderen voor (18).

Ten tweede kunnen er ziekten zijn van de hypofyse waardoor de productie van TSH te laag is. Ook in deze situatie kan het gevolg zijn dat te weinig schildklierhormoon in het bloed aanwezig is, omdat de schildkliercellen niet worden geactiveerd.

Omdat schildklierhormoon essentieel is voor de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel, wordt bij elke pasgeborene in Nederland, door middel van bloedonderzoek (de hielprik), onderzocht of er sprake kan zijn van een verminderde hoeveelheid schildklierhormoon in het bloed, in dit geval congenitale hypothyreoïdie. Het zal U na het voorafgaande misschien niet meer verbazen dat niet zozeer het schildklierhormoon zelf wordt gemeten, maar het TSH gehalte, een veel gevoeliger maat voor afwijkingen in het terugkoppelingsmechanisme. Indien het TSH gehalte verhoogd is, wordt verder onderzoek bij de pasgeborene verricht naar mogelijke oorzaken van het schildklierprobleem. U begrijpt ook, dat in landen, waar dit onderzoek niet beschikbaar is, grote aantallen kinderen geboren worden met aanlegstoornissen van de hersenen, ten gevolge van een tekort aan schildklierhormoon, op zijn beurt het gevolg van jodiumtekort in de voeding.

Een derde voorbeeld is een tekort aan jodium in de voeding. De schildklier kan dan te weinig jodium inbouwen dat nodig is voor de synthese van schildklierhormoon. In China zijn naar schatting 100 miljoen mensen met een tekort aan jodium. Ook in Europa komt jodiumtekort veel voor, vooral in bergachtige streken (19). Ik laat mij hier niet over uit of Limburg tot de bergachtige streken in Europa moet worden gerekend, maar ook hier komen wij deze aandoening tegen. Er is sprake van een marginaal tekort aan jodium, zoals in grote delen van Nederland het geval is. De optimale inname per dag van jodium wordt geschat op 150 microgram per dag; in Nederland is de gemiddelde inname 70 tot 100 microgram per dag. Het is aannemelijk geworden, dat dit een belangrijke oorzaak van de ontwikkeling van krop, ofwel struma, is, mede door het Nederlandse werk van de hooggeleerde Van der Heide, de hooggeleerde Querido, en de groepen van de hooggeleerde De Vijlder en de hooggeleerde Wiersinga (1,10). Als gevolg van een veranderde gevoeligheid van de schildklier cel, veranderde jodium-excretie, of

een geringe stijging van de afgifte van TSH, schildklierstimulerend hormoon, gedurende lange periodes in het leven, zal de schildklier geleidelijk in grootte toenemen, parallel aan het streven het lichaam te voorzien van adequate hoeveelheden schildklierhormoon. In dit geval leidt de gevoeligheid van het terugkoppelingsmechanisme tot het optreden van een krop.

Intermezzo

In het boek *Maerlants Wereld*, van de hand van Van Oostrom in Leiden, is een overzicht gegeven van de natuurwetenschappelijke kennis in de dertiende eeuw. Er is een mooi voorbeeld te vinden van een dergelijke krop ("croppe") (20). De beschrijving van de hand van Jacob van Maerlant, in zijn boek *"Der Naturen Bloeme"* rond 1270, is waarschijnlijk de oudste Nederlandstalige beschrijving van dit endocrinologische fenomeen. De tekst luidt (vs.576: circa *Alphes*) (20):

*"jn bor/ goenien int/ een hende
den berghe van moniou ghehende
sijn lieden vtermaten vele
met enen croppe onder de kele
alse groot alst ene coworde ware"*

*Aan één zijde van Bourgondië, in de buurt van
de bergen van Moniou, wonen zeer veel mensen
met een krop onder de kin, zo groot als een pompoen*

Het algemeen geldende principe van de gevoeligheid van het endocrinologische terugkoppelingsstelsel wordt hierdoor wederom geïllustreerd. Door jodiumtekort in de voeding ontstaat een geleidelijke verhoging van TSH, waardoor schildkliercellen maximaal gestimuleerd worden tot hormoonproductie maar ook in aantal gaan toenemen. Dit leidt gedurende een mensenleven soms tot indrukwekkende aanpassingen in de schildklier.

Hyperthyreoïdie

Het terugkoppelingsmechanisme is ook van belang bij hyperthyreoïdie, de overmatige functie van de schildklier. Als er te veel schildklierhormoon wordt gemaakt, zal de hypofyse de TSH afgifte verminderen, of zelfs geheel staken. Dit opnieuw omdat er dan te veel complexen van schild-

klierhormoon en de specifieke receptoren in de hypofysecellen actief zijn. Tijdens mijn promotieonderzoek onderzocht ik één van de oorzaken van het hyperfunctioneren van de schildklier, de ziekte van Graves (18). Bij deze aandoening vinden wij schildklierstimulerende antilichamen in het bloed van patiënten. De ziekte van Graves is een chronische aandoening waarbij de schildkliercel wordt gedwongen te veel schildklierhormoon aan te maken. Door binding aan en activatie van de TSH receptor, imiteren deze antilichamen de werking van het hormoon TSH, schildklierstimulerend hormoon. De antilichamen kunnen schildkliercellen blijven activeren, ondanks het feit, dat het gehalte aan TSH in het bloed verlaagd is. Hierdoor wordt het normale terugkoppelingsmechanisme omzeild en ontstaat de hyperfunctie van de schildklier: de ziekte van Graves. De behandeling bestaat uit langdurig gebruik van thyreostatica, of het toepassen van een behandeling met radioactief jodium, of een operatie aan de schildklier.

Recent is duidelijk geworden dat ook veranderingen in de TSH receptor op zich zelf aanleiding kunnen geven tot hyperfunctie van de schildklier. Om dit te illustreren toon ik een scintigram van een te snel werkende schildklier, vervaardigd door de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Maastricht. Met een dergelijke scan wordt de opname en de stapeling van een lage concentratie isotoop, in dit geval "jodium-131", bepaald. U ziet dat de opname van jodium beperkt is tot een klein deel van de schildklier, en dat het overige schildklierweefsel in zijn functie is onderdrukt. De patiënt met deze schildklieraandoening vertoonde ter plaatse van deze verhoogde activiteit een voelbare nodus, een goedaardige zwelling. Het is bekend geworden, dat in de schildkliercellen in deze nodi vaak overactieve TSH receptoren worden aangetroffen (21,22). Een verandering in de genetische code, een mutatie, leidt tot een verandering in de eiwitstructuur, in dit geval een overactieve receptor. Theoretisch kan een verandering in de genetische code neutraal zijn voor de functie, de functie verslechteren of teniet doen, of de functie verbeteren. In het geval van een activerende mutatie wordt het hormoon-receptor complex als activerende stap overgeslagen. Een hogere intrinsieke activatie van de TSH receptor kan leiden tot groei in de schildklier, de voelbare zwelling ofwel nodus, en tot overmatige functie, met ook hier teveel schildklierhormoon in het bloed. De behandeling is overigens eenvoudig: door een behandeling met radioactief jodium kan deze aandoening worden genezen. Hierdoor wordt het te actieve weefsel uitgeschakeld, zonder dat de betreffende persoon hoeft te worden geopereerd. Hierna kan het in functie onderdrukte schildklierweefsel zijn normale functie hervatten. In de praktijk worden patiënten met een dergelijke schildklierzwelling (nog) niet onderzocht op aanwezigheid van deze TSH receptor mutaties.

Samenvattend

In het laatst besproken geval is de gevoeligheid van het terugkoppelingsmechanisme veranderd door een oorzaak in het DNA, een genetische of verworven gevoeligheidsverandering. Dit algemene principe van versterkte groei en functie, veroorzaakt door een verandering in de erfelijke code van een enkel eiwit, vinden wij terug in diverse ziekten van verschillende endocriene organen, zoals hypofyse adenomen, het MEN syndroom ofwel multipele endocriene neoplasie, etc.

Genetische gevoeligheid

Een heel ander aspect van gevoeligheid, dat ook in de endocrinologie een rol speelt, is de genetische gevoeligheid, "*susceptibility*" (23,24). Dit wil ik graag illustreren aan de hand van de vetstofwisseling bij de mens, maar in zijn algemeenheid geldt dit verschijnsel voor alle risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

De vetstofwisseling bij de mens heeft een overcapaciteit, opdat zowel in nuchtere toestand als na het gebruik van een maaltijd, een optimale verdeling van energie en voedingsstoffen naar de organen plaats vindt. Per dag eet de gemiddelde Nederlander ongeveer een halve gram cholesterol en 100 gram vet, ofwel bijna een half pakje margarine of boter. Dit voedingsaanbod wordt vrijwel geheel door de darm opgenomen en verpakt in lipoproteïnen, in het bloed vervoerbare partikels, die in de kern de vetoplosbare stoffen verpakken, de lipiden. Lipiden zijn onder meer cholesterol, in vet oplosbare vitamines en vet, ofwel triglyceriden. Aan de buitenzijde zijn deze lipoproteïnen omgeven met fosfolipiden, moleculen die de wateroplosbaarheid garanderen, en daarmee ook het vervoer door de bloedbaan. Dit is noodzakelijk omdat deze stoffen anders de organen niet zouden bereiken: olie drijft immers op water en is op deze wijze nauwelijks te verplaatsen van de ene plaats naar de andere. Ook de lever produceert deze lipoproteïnen in ruime mate, genaamd VLDL (*very-low density lipoproteins*), die worden omgezet in metabole producten, IDL (*intermediate density lipoproteins*) en LDL (*low density lipoproteins*). Het cholesterol- en vetgehalte in het bloed is derhalve een afspiegeling van het aantal circulerende lipoproteïnen. Lipoproteïnen bevatten ook herkenningseiwitten, apolipoproteïnen genaamd, die aan receptoren en vetafbrekende (lipolytische) enzymen kunnen binden. Op deze wijze kunnen cellen en organen de lipoproteïnen afbreken of zelfs opnemen, naar behoefte.

De vetstofwisseling is een voortdurend in- en uitdijend, dynamisch

voedsel-en energie-compartment, bestaand uit een wisselend aantal moleculen, nutriënten en lipoproteïnen. In die zin is de vetstofwisseling een efficiënt vervoerssysteem, en geen endocrien regelsysteem. In de vetstofwisseling leidt de binding van de herkenningseiwitten aan hun receptoren niet direct tot een terugkoppelingsmechanisme voor het hele systeem. Er is eerder sprake van regulatie door veranderingen in capaciteit of aanbod. In dat opzicht lijkt de vetstofwisseling op elk verkeerssysteem.

Atherosclerose

Aderverkalking of atherosclerose is een complex proces van ophoping van lipiden zoals cholesterol(esters) in cellen in de vaatwand, gevolgd door een lokale reactie van cellulaire elementen in de vaatwand, leidend tot de atherosclerotische plaque (25,26). Het proces van aderverkalking neemt tijdens ons leven geleidelijk toe, met toename van plaques in de grote vaten. Op een gegeven moment kan een ernstige vernauwing van het bloedvat ontstaan, waardoor de bloedtoevoer naar het achterliggende orgaan wordt gecompromitteerd. Door instabiliteit van deze plaque kan een definitieve afsluiting van een bloedvat worden veroorzaakt. Dit kan bijvoorbeeld door een bloeding in een plaque worden bewerkstelligd, of door het ontstaan van een stolsel op het oppervlak van de plaque. Een afsluiting van een bloedvat kan leiden tot een myocard infarct, het afsterven van hartspiercellen. De snelheid van het proces van atherosclerose wordt bepaald door een aantal factoren. Dit zijn bijvoorbeeld het LDL cholesterol, een verhoogde bloeddruk, diabetes mellitus, roken, of homocysteïnurie. Ook is van belang dat erfelijke vetstofwisselingsstoornissen het proces van de atherosclerose sterk kunnen versnellen. Wij kennen nog niet alle erfelijke factoren en omgevingsfactoren die bij deze ziekten van belang zijn. Bij dit laatste reikt de genetica, de erfelijkheidsleer, ons de helpende hand.

Familiaire hypercholesterolemie

Het merendeel van de vetstofwisselingsstoornissen die leiden tot een verhoogd cholesterol gehalte in het bloed, vindt hun oorzaak in een gestoorde eliminatie of afbraak van de circulerende lipoproteïnen. Een bekend voorbeeld is de erfelijke hypercholesterolemie, ook wel familiäre hypercholesterolemie of FH genaamd. Het moleculaire defect is een verminderd aantal receptoren voor LDL lipoproteïnen, een klasse van lipoproteï-

nen die voornamelijk cholesterol vervoeren. Tevens is de cholesterol aanmaak door de levercel zelf verhoogd (27). Door de sterk verminderde opname door de weefsels, circuleren deze met cholesterol gevulde lipoproteïnen langer in het bloed. Hierdoor is het contact met de vaatwand verlengd en ook worden zij in de weefsels van de vaatwand gedeponceerd, vermoedelijk mede onder invloed van de bloeddruk. Dit laatste proces leidt tot versnelling van aderverkalking, omdat deze LDL lipoproteïnen cellulaire elementen aantrekken, zoals macrofagen - te beschouwen als opruimcellen-, die lokaal aanleiding geven tot plaque vorming. Ook kunnen de lipoproteïnen elders in het lichaam worden gedeponceerd in zogenaamde xanthomen. Zodoende kan een genetisch defect in een eiwit, de LDL receptor, bijdragen aan ziekte op lange termijn.

Een direct gevolg van de verlengde verblijftijd van LDL lipoproteïnen in het bloed is een dysfunctie van de endotheelcellen, de cellaag, die het stromende bloed scheidt van de vaatwand. Met de zeegeleerde Stroes en de hooggeleerde Rabelink konden wij aantonen, dat snelle veranderingen in het LDL cholesterol gehalte in het bloed, de functie van de endotheelcellen op korte termijn kan verbeteren (28).

Familiaire Gecombineerde Hyperlipidemie (FGH)

Een ander voorbeeld van een erfelijke vetstofwisselingsstoornis is familiäre gecombineerde hyperlipidemie, kortweg FGH. FGH wordt gekenmerkt door overproductie van lipoproteïnen door de lever, eveneens leidend tot een verhoogd cholesterol en triglyceriden (vet) gehalte in het bloed. Ook deze lipoproteïnen, die gevuld zijn met cholesterol en triglyceriden, circuleren te lang in het bloed, en kunnen bijdragen aan dysfunctie van de vaatwand en aan het proces van atherosclerose.

In 1973 werd familiäre gecombineerde hyperlipidemie beschreven bij familieleden van patiënten die een hartinfarct hadden overleefd (29). Ongeveer 10% van overlevenden van een hartinfarct hadden familieleden en verwanten met een hyperlipidemie, de verzamelterm voor een verhoogd cholesterol en verhoogd vetgehalte (triglyceriden). Het bijzondere was de aanwezigheid van grote variabiliteit in de hyperlipidemie tussen de verschillende verwanten. In de tijd dat deze vorm van erfelijke vetstofwisselingsstoornis werd ontdekt, was de classificatie van Fredrickson in zwang. De wisselende uitingen van vetstofwisselingsstoornissen bleken diverse combinaties van categoriën uit de Fredrickson classificatie te vertegenwoordigen: de term FGH was geboren. Tegenwoordig gebruiken we een ingewikkeld schema om de diagnose FGH te stellen.

Criteria voor FGH

Een viertal criteria vormen in de huidige praktijk een handvat voor de klinische diagnose FGH.

- Een nuchtere plasma cholesterolwaarde boven de 6,5 mmol/L of hoger dan de 90e percentiel voor leeftijd en geslacht;
- Een nuchtere plasma triglyceridenconcentratie boven de 2,0 mmol/L;
- Het bestaan van een wisselend lipoproteïnefenotype, ofwel het "*multiple lipoprotein phenotype*", bij een individu zelf of bij eerste-graads verwanten;
- Een belasting in de families met coronaire hartziekte of een cerebrovasculair accident ("*beroerte, of attaque*"), die optreden vóór het 60e levensjaar.

Ook zijn er exclusiecriteria, die tot doel hebben andere verworven of erfelijke oorzaken van een verhoogd cholesterol en of vetgehalte uit te sluiten (29-33).

Familieonderzoek is derhalve noodzakelijk om de diagnose FGH te stellen. In de praktijk levert het derde criterium, het vaststellen van het wisselende lipoproteïnefenotype, de grootste moeilijkheden op. Het is echter het enige criterium waarmee werkelijk met zekerheid wordt vastgesteld dat bij een patiënt en zijn familie het ziektebeeld FGH voorkomt, zoals oorspronkelijk gedefiniëerd door Goldstein et al. (29).

De promovenda Pette heeft de FGH verwanten, namelijk eerste, tweede en derde generatie familieleden van FGH patiënten, onderzocht op het voorkomen van een myocard infarct en ziekten van de kransslagaderen. Zij vond dat er een sterk verhoogd risico is op het voorkomen van deze aandoeningen bij verwanten van FGH patiënten, in de orde van grootte van ongeveer 3 maal.

Dit betekent, dat de vraag moet worden gesteld wat de consequenties van de diagnose FGH zullen zijn voor de verwanten van een dergelijk individu. Welke verantwoordelijkheid moet vervolgens worden genomen door de arts? Familieleden zullen moeten worden onderzocht op het voorkomen van een verhoogd cholesterol en triglyceriden gehalte om te zien of zij aanleg voor deze ziekte hebben. Ook dienen zij adviezen te krijgen over hun leefwijze en adviezen over gezonde voeding. In een later stadium zal het noodzakelijk blijken, ook aan verwanten een behandeling met medicamenten aan te bieden. Dit alles ter voorkoming van het op te jonge leeftijd doormaken van een myocard infarct.

Pathofysiologie

De vetstofwisseling bij FGH patiënten wordt gekenmerkt door een overproductie van apolipoproteïne B (apoB) bevattende lipoproteïnen door de lever. Dit leidt tot een gecombineerde verhoging van cholesterol-en triglyceriden concentraties in het plasma (31). Door de zeergeleerde Castro Cabezas et al. (34) werd vastgesteld dat patiënten met FGH, vergeleken met controle personen, een verlengde verblijftijd hebben van atherogene lipoproteïnen in het bloed, gemeten na een standaard maaltijd. Deze verblijftijd was ongeveer tweeënhalf maal verlengd. Na behandeling met medicamenten, die plasma cholesterol en triglyceride concentraties verlagen, werd nogmaals een standaard maaltijd aangeboden. Nu bleek de verblijftijd, gemeten als oppervlakte onder de curve, met een factor twee teruggebracht te kunnen worden.

De zeergeleerde Van Beck et al (35) toonden aan, dat in normale vrijwilligers een optimale grenswaarde van de activiteit van deze vetsplitsende ofwel lipolytische enzymen, lipoproteïne lipase, bestaat. Boven deze grenswaarde van activiteit is de klaring van lipoproteïnen afkomstig van de darm en afkomstig van de lever van gelijke snelheid. Dit is van belang omdat bij FGH patiënten doorgaans een verlaagd niveau van het enzym lipoproteïne lipase wordt aangetroffen.

De functie van het endotheel is bij patiënten met een verhoogd cholesterol-en vetgehalte verstoord. Stroes en collega's konden aantonen (36), dat de door medicamenten -zoals serotonine- opgelegde prikkel tot vaatverwijding in de onderarmsvaten bij FGH proefpersonen, verminderd was. Deze gestoorde vaatwand-functie kon grotendeels worden hersteld nadat medicamenten waren gegeven, die de waarde van cholesterol en triglyceride in het bloed vrijwel normaliseerden. Hoewel in zijn algemeenheid de relatie van gestoorde vaatwandfunctie tot atherosclerose nog niet is vastgesteld, tonen deze experimenten aan, dat verhoogde circulerende gehalten aan lipoproteïnen, een direct en onmiddellijk effect hebben op de functie van de vaatwand.

De betekenis voor atherosclerose en later optreden van myocard infarct zal in de komende jaren duidelijker worden, in samenwerking met de hooggeleerden Hoeks, Reneman en Slaaf, de zeergeleerde Schaper en de promovendus Keulen in het kader van het Cardiovasculair Research Instituut Maastricht.

Uitdagingen

Het onderliggende ziektemechanisme is nog niet opgehelderd bij FGH patiënten. Een aantal mogelijkheden is in de literatuur bekend. Aan het ophelderen van deze mogelijkheden is de afgelopen jaren door mij gewerkt in samenwerking met de zeergeleerde Van Barlingen, Castro Cabezas, Dallinga-Thie, Pette, Van Greevenbroek en Van der Kallen, en in goede samenwerking met de hooggeleerde Jansen uit Rotterdam en de zeergeleerde Hoogerbrugge, eveneens uit Rotterdam. Mogelijke mechanismen zijn: overmatige afgifte van atherogene lipoproteïnen door de lever, afwijkende samenstelling van lipoproteïnen in deze patiënten, waardoor zij minder goed verwijderd kunnen worden uit de circulatie, een toegenomen stroom van vetzuren uit vetweefsel naar de lever, leidend tot overmatige aanmaak van lipoproteïnen door de lever, een verminderde capaciteit van de eliminatieroutes van lipoproteïnen, en insuline resistentie. Insuline resistentie, de verminderde gevoeligheid voor de werking van insuline, kunt U zich als volgt voorstellen (37). De hoeveelheid glucose, bloedsuiker, die onder invloed van een vaste dosis insuline door een orgaan, zoals bijvoorbeeld de spieren, wordt opgenomen, kan worden gemeten. Het blijkt, dat de gevoeligheid van organen om glucose op te nemen, verschilt tussen individuen, zonder dat sprake is van ziekte. Nu draagt een verminderde gevoeligheid voor de opname van glucose door de spieren, ook wel insuline resistentie genaamd, bij aan het ontstaan van type 2 diabetes mellitus, zij het niet in alle gevallen. Ook speelt insuline resistentie een rol bij vetstofwisselingsstoornissen die gekenmerkt worden door overproductie van lipoproteïnen door de lever, maar het precieze mechanisme is niet bekend (30,38).

Genetica

De genetische defecten die FGH veroorzaken zijn op dit moment slechts ten dele bekend (39-41). FGH patiënten vertonen een overproductie van lipoproteïnen door de lever, in combinatie met verminderde eliminatie van lipoproteïnen, zodat de plasma concentratie van het apolipoproteïne B verhoogd is. Voor de gedachtenbepaling: er is één apolipoproteïne B molecuul per lipoproteïne partikel aanwezig. Verschillende onderzoekers, waaronder onze groep in samenwerking met de hooggeleerden Rotter en Lusi, konden bevestigen dat er geen koppeling bestond tussen het gen voor apolipoproteïne B (APOB gen) en het FGH fenotype. Dit suggereert dat de verhoging van apoB secundair is, vermoedelijk ten gevolge

van het verhoogde aanbod van vet en vetzuren naar de lever bij deze patiënten. In samenwerking met de hooggeleerde Saris, de zeergeleerde Buurman, Blaak en Wagenmakers, hopen wij meer helderheid in deze materie te verkrijgen.

Een ander oorzakelijk gen is het APO AI-CIII-AIV gencluster op chromosoom 11. Koppeling tussen FGH en dit gencluster werd reeds gesuggereerd eind tachtiger jaren en in het begin van de negentiger jaren. DNA variaties in dit gencluster veroorzaken een verdere verhoging van de concentraties van cholesterol, triglyceriden en apoB bij FGH patiënten, ofwel een ernstiger expressie van het ziektebeeld, zoals onlangs door ons werd beschreven (42). Door gezamenlijk werk met de zeergeleerde Dallinga-Thie en de hooggeleerden Lusi en Rotter, is duidelijk geworden dat er in dit gencluster twee loci, genetische gebieden, zijn, die de gevoeligheid ofwel de expressie van het ziektebeeld bepalen. Apo C-III heeft diverse mogelijke functies bij deze patiënten: bij de synthese of secretie van lipoproteïnen, de eliminatie uit de bloedbaan, en uitwisseling met HDL partikels.

Een interessante nieuwe strategie om de oorzaak van dergelijke complexe volksziekten te vinden wordt geboden door de genetica. Het succes van de genetische aanpak in diersystemen, die overeenkomen met complexe aandoeningen zoals vetzucht, diabetes mellitus, hypertensie en verhoogd cholesterol en/of vetgehalte is overtuigend aangetoond (40). Wij staan dan ook aan het begin van een nieuwe ontwikkeling, die tot doel heeft de genetische gevoeligheid voor de bovengenoemde complexe aandoeningen te ontrafelen (42,43). Niet altijd staan ons diersystemen ter beschikking voor aandoeningen bij de mens, en bovendien is het gebruik van een diersysteem in de huidige tijd niet even vanzelfsprekend, bijvoorbeeld vanwege het probleem van extrapoleerbaarheid naar de humane situatie. Om nieuwe genen te vinden voor FGH, zijn wij een groot en langlopend project begonnen met collega's in binnen- en buitenland, bestaande uit een zoektocht langs het menselijke genoom (42,43). Het genoom is het totaal van de genetische informatie, die opgeslagen ligt in DNA. Door gezamenlijke inspanning met de hooggeleerde Lusi en Rotter is een genetische screening uitgevoerd op Nederlandse families met FGH. Dit is een systematische zoekopdracht naar nieuwe belangrijke genen voor FGH. De aanwijzingen die wij uit deze genomische screening hebben verkregen zullen ons nog geruime tijd bezig houden. Ook nieuwe, krachtige technische hulpmiddelen, zoals de DNA-chip technologie, zullen worden ingezet om deze zeer ingewikkelde problemen te benaderen. Ik verheug mij op verdere samenwerking met de hooggeleerde Geraedts en de zeergeleerde Smeets in Maastricht en andere collega's op dit vakgebied in den lande.

Samenvattend

FGH is een belangrijke aandoening, omdat de gevolgen voor de patiënt en de maatschappij groot zijn. Dit blijkt uit een sterk verhoogd risico op morbiditeit en sterfte ten gevolge van premature coronaire hartziekten voor de patiënt. Het ophelderen van de genetische en moleculaire mechanismen van FGH is één van de grootste uitdagingen voor het moderne lipiden onderzoek. Dit zal nog de nodige tijd en moeite kosten.

De betekenis voor de praktijk

Artsen worden in toenemende mate geconfronteerd met patiënten, met een verhoogd cholesterol- en vetgehalte in het bloed, die advies willen over hun risico op hart- en vaatziekten en de mogelijke behandeling. Inmiddels hebben wij de formules ter beschikking om het risico van patiënten te kunnen inschatten, en ook zijn ons nieuwe krachtige cholesterolverlagende geneesmiddelen ten dienste gekomen. Van deze geneesmiddelen is inmiddels vastgesteld, dat zij het risico op sterfte en ziekte aan een hartinfarct en beroerte bij een groot aantal patiënten significant kunnen verbeteren. Dit betreft vooral degenen, die reeds een hartinfarct overleefden, patiënten met vaatziekten in de benen, en patiënten met suikerziekte, diabetes mellitus. Wij zijn inmiddels het stadium voorbij dat er nog discussie kan zijn, of verlaging van een verhoogd cholesterolgehalte bij bovengenoemde categorieën patiënten zinvol is (14,15,16). Het is zinvol! Er is overeenstemming onder de beroepsgroepen, dat gezonde voeding in combinatie met medicamenten een goede en zinvolle behandeling is. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de recente en te verwachten publikaties van de Cholesterol Consensus en de Consensus Hart- en Vaatziekten bij Diabetes Mellitus.

Conclusie

Er is in Nederland in toenemende mate erkenning van het belang van erfelijke vetstofwisselingsstoornissen. Het belang ligt enerzijds in de opsporing van deze families, ter vroegtijdige herkenning van een mogelijk verhoogd risico op hart- en vaatziekten, anderzijds in het stellen van de diagnose. Ook is het bestuderen van deze aandoeningen van belang om ons nog beperkte inzicht te vergroten in de mechanismen die leiden tot

deze vetstofwisselingsstoornissen of tot een verhoogd risico op hart-en vaatziekten. Het is zeker te verwachten, dat de endocrinologie ook hieraan een verdere bijdrage zal leveren.

Tot slot

Gevoelige, maar toch robuuste terugkoppelingsmechanismen: de eerste endocrinologische natuurwet en tevens unificerende theorie.

Voor de wetenschapper en arts ligt ook een belangrijke gevoeligheid voor het endocrinologisch conceptueel denken in de betrokken persoon zelf. Het is de manier van denken over een probleemstelling die meestal uit de kliniek afkomstig is en een werkelijk gezondheidsprobleem betreft, die het wezen van de endocrinoloog kenmerkt. Het verschil tussen endocrinologen en fysici is, dat endocrinologen reeds een unificerende theorie hebben: het gevoelige en tegelijkertijd robuuste terugkoppelingsmechanisme. De uitdaging is, om de betrokken mechanismen in het lichaam te ontdekken en deze kennis tot ons voordeel te brengen.

Dankwoord

Graag wil ik een dankwoord uitpreken.

Hooggeleerde Hillen en overige leden van het dagelijks bestuur van de vakgroep Interne Geneeskunde, sedert maart 1997 maak ik deel uit van het dagelijks bestuur van de vakgroep Interne Geneeskunde. De bereidheid tot samenwerken van de afdelingen en werkgroepen is groter dan werd verwacht. Dankzij de stuwende, deskundige en inspirerende persoonlijkheid van de voorzitter wordt de taak, die wij op ons hebben genomen, zeker van de persoonlijke kant gezien, lichter.

Mijn grote dank gaat uit naar de hooggeleerde Querido, de hooggeleerde Smeenk en de hooggeleerde Van der Heide, van wie ik veel geleerd heb tijdens mijn promotieonderzoek. De hooggeleerde Braverman, University of Massachusetts Medical School wil ik bedanken voor zijn leermeesterschap (44). De hooggeleerde Erkelens ben ik dank verschuldigd voor de vrijheid die ik op zijn afdeling heb genoten en zijn plezierige stijl van werken.

Dear professor Rotter, dear Jerry, dear professor Lusi, dear Jake, our collaboration has been a memorable one and I am looking forward to con-

tinuing the project in the coming years. Jerry, I appreciate your presence today immensely.

Zeergeleerde Castro Cabezas, beste Manuel, zeergeleerde Dallinga-Thie, beste Geesje, wil ik hartelijk danken voor de prettige en productieve samenwerking in Utrecht. Zeergeleerde Van Barlingen, Van Beek, Bianchi, Brouwer, Van der Heijden en Westerveld, beste Harrold, André, Ruut, Teri, Jessica, en Tineke, het ga jullie goed!

Zeergeleerde Van Greevenbroek en Van der Kallen, beste Marleen en Carla, evenals de zeergeleerde Engels en de zeergeleerde Geurts, beste Jan en Wim, en collega's van het Laboratorium Moleculair Metabolisme en Endocrinologie, dank voor de betrokkenheid en de geleverde inspanningen om de activiteiten in Maastricht op de rails te krijgen. Ik verheug mij op verdere samenwerking. De klinische collega's van de werkgroep Endocrinologie en de afdeling Interne Geneeskunde, met name de zeergeleerde Schaper, Sels en Wolffenbuttel, collega's en medewerkers van de werkgroep Endocrinologie: mijn wens is een goede samenwerking in de toekomst. De dames en heren medewerkers van B5rechts en de afdelingen interne geneeskunde wil ik danken voor de hulpvaardigheid en kennis van zaken waarmee de problemen en belangen van de opgenomen patiënten worden behartigd.

Hooggeleerde Geraedts, hooggeleerde Reneman, hooggeleerde Saris, beste Joep, Rob en Wim, ik dank ook jullie voor de ondervonden steun. Tenslotte wil ik de studenten Geneeskunde en de co-assistenten hartelijk danken voor hun gewillig oor; ik hoop hen nog vaak te ontmoeten. Het combineren van de geneeskunde met wetenschappelijk onderzoek is niet alleen belangrijk, maar ook bijzonder leuk werk.

Grote dank ben ik verschuldigd aan de patiënten en familieleden, die deelnemen en hebben deelgenomen aan ons onderzoek.

Mijn dank gaat ook uit naar de Nederlandse Hartstichting, de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), het Preventiefonds, het Diabetesfonds Nederland, de partners werkend bij de farmaceutische industrie, het Academisch Ziekenhuis Utrecht, de Universiteit Utrecht, het Academisch Ziekenhuis Maastricht en de Universiteit Maastricht voor de geboden ondersteuning en faciliteiten.

Mijn laatste dankwoord gaat uit naar mijn dierbaren, Eveline, mijn ouders, Guido, Wieger en Andrea. De moeilijke tijd die onze moeder doormaakt raakt ons allen diep. Lieve Eveline, jouw bereidheid en soepelheid waren groot om nogmaals te verhuizen en vele vrienden op grotere afstand te laten teneinde deze stap in mijn loopbaan mogelijk te maken.

Ik heb gezegd.

Noten

1. Knecht-van Eckelen de A. Hoofddlijnen van het endocrinologisch onderzoek in Nederland na 1947. Erasmus Publishing, Rotterdam 1993. Een informatieve beschrijving van de personen en hoofdthema's van de endocrinologie in Nederland.
2. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Ed: Wilson JD, Foster DW. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998. Het standaardboek van de endocrinoloog.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature (London) 1994;372:425-432.
4. International Textbook of Diabetes Mellitus. 2nd ed. Ed: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA. John Wiley and Sons, Chichester, 1997. Een uitstekend handboek op het gebied van diabetes mellitus.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes and the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986. Belangrijk bewijs dat betere controle van het glucose gehalte minder diabetische complicaties veroorzaakt.
6. Brownlee M. Glycation and diabetic complications. Diabetes 1994;43:836-841.
7. Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. N Engl J Med 1990;323:1246-1249.
8. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, Howe JR, Molcy JF, Goodfellow P, Wells SA. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN2A and FMTC. Hum Mol Genet 1993;2:851-856.
9. Lips CJM, Landsvater RM, Hoppener GWM, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2. N Engl J Med 1994;331:828-835.
10. Prof. Dr. Andries Querido was hoogleraar inwendige geneeskunde met een bijzondere opdracht voor stofwisselingsziekten en endocrinologie aan de Rijksuniversiteit te Leiden, gedurende de periode 1948-1983.
Prof.dr. D. Smeenk was hoogleraar in de inwendige geneeskunde met

een speciale opdracht voor stofwisselingsziekten en endocrinologie aan de Rijksuniversiteit Leiden van 1967 tot 1988.

Prof.dr. D. van der Heide is hoogleraar in de fysiologie van mens en dier aan de Landbouwniversiteit te Wageningen, sedert 1990.

11. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Homan RR for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS:23). *Br Med J* 1998;316:823-828.
12. In Maastricht werd met deze activiteiten begonnen op initiatief van dr. B.H.R. Wolffenbuttel, prof.dr. C. Spreuwenberg en prof.dr. A.C. Nieuwenhuijzen Kruseman.
13. Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Open Cirkels. Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar in de Inwendige Geneeskunde in het bijzonder de Endocrinologie aan de Rijksuniversiteit Limburg. Maastricht, 19 oktober 1990.
14. Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO). Behandeling en preventie van coronaire hartziekte door verlaging van de plasmacholesterolconcentratie. Utrecht, CBO, 1998.
15. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. *Circulation* 1991;83:357-363.
16. Wilson PF, Evans JC. Coronary artery disease prediction. *Am J Hypertension* 1993;6:309S-313S.
17. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocrine Rev* 1993;14:184-193.
18. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788-830.
19. Delange F. Iodine deficiency in Europe. *Thyroid International* 1994;3:3-20.
20. Van Oostrom FP. Maerlants Wereld. Amsterdam, Prometheus 1996, 219. Tevens: M. Gijsseling. Corpus van Middelnederlandse teksten (tot en met het jaar 1300). Reeks II-2 Literaire handschriften. 's-Gravenhage 1981, 29.
De getoonde dia betreft een bladzijde uit een dertiende-eeuws handschrift (fol.13 ^{recto}) Detmold, Lippische Landesbibliothek 70.
Mijn dank gaat uit naar mevr. drs. I. Biesheuvel en prof. dr. F.P. van Oostrom, Rijksuniversiteit Leiden, vakgroep Nederlandse Taal- en Letterkunde.

21. Duprez L, Parma J, van Sande J et al. Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. *Nat Gen* 1994;7:396-401.
22. Parma J, Duprez L, van Sande J et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning adenomas. *Nature* 1993;365:649-651.
23. *The Genetic Basis of Common Diseases*. Ed: King RA, Rotter JI, Motulsky AG. Oxford University Press, Oxford, 1992.
24. *Molecular Genetics of Coronary Artery Disease*. Ed: Lusis AJ, Rotter JI, Sparkes RS. Karger, Basel, 1992.
25. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis- an update. *N Eng J Med* 1986;314:488-500.
26. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl J Med* 1992;326:242-250 en 310-318.
27. Goldstein JL, Brown MS. Progress in understanding the LDL receptor and HMG-coA reductase, two membrane proteins that regulate cholesterol. *Metabolism* 1984;25:1450-1461.
28. Stroes EG, Koomans H, de Bruin TWA, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995;346:4767-4471.
29. Goldstein JL, Schrott HG, Hazard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544-1568.
30. Castro Cabezas M, de Bruin TWA, de Valk HW, Shoulders CC, Jansen H, Erkelens DW. Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia. A mechanism associating hepatic apolipoprotein B overproduction and insulin resistance. *J Clin Invest* 1993;92:160-168.
31. Bruin TWA de, Castro Cabezas M, Dallinga-Thie GM, Erkelens DW. Familial combined hyperlipidemia: do we understand the pathophysiology and genetics ? In: *Lipids: Current Perspectives*. Ed. Betteridge DJ. Martin Dunitz Ltd, London, 1996. Chapter 6.
32. Bruin TWA de, Dallinga-Thie GM, Erkelens DW. Familiaire gecombineerde hyperlipidemie. *Ned Tijdsch Geneesk* 1996;140:2118-2121.
33. Porkkaa KVK, Nuotio I, Pajukanta P, Ehnholm C, Suurinkeroinen L, Syväne M, Lehtimäki T, Lahdenkari A-T, Lahdenperä S, Ylitalo K,

- Antikainen M, Perola M, Raitikari OT, Kovanen JSA, Peltonen L, Taskinen M-R. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997;133:245-253.
34. Castro Cabezas M, de Bruin TWA, Jansen H, Kock LAW, Kortlandt W, Erkelens DW. Impaired chylomicron remnant clearance in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:804-814.
35. Beek AP van, Van Barlingen HHJJ, de Ruijter-Heijstek FC, Jansen H, Erkelens DW, Dallinga-Thie GM, de Bruin TWA. Preferential clearance of apoB-48-containing lipoproteins after heparin-induced lipolysis is modulated by lipoprotein lipase activity. *J Lipid Res* 1998;39:322-332.
36. Stroes E, de Bruin T, de Valk H, Erkelens W, Banga J-D, van Rijn H, Koomans H, Rabelink T. NO activity in familial combined hyperlipidemia: potential role of cholesterol remnants. *Cardiovascular Research* 1997;36:445-452.
37. Reaven GM. The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
38. Bredie SJH, Tack CJJ, Smits P, Stalenhoef AFH. Nonobese patients with familial combined hyperlipidemia are insulin resistant compared with their nonaffected relatives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1465-1471.
39. Pajukanta P, Nuotio I, Terwilliger JD, et al. Linkage of familial combined hyperlipidaemia to chromosome 1q21-q23. *Nature Gen* 1998;18:369-373.
40. Castellani LW, Weinreb A, Bodnar J, Goto A, Doolittle M, Mehrabian M, Demant P, Lusis AJ. Mapping a gene for combined hyperlipidaemia in a mutant mouse strain. *Nature Gen* 1998;18:374-377.
41. Hoffer MJV, Bredie SJH, Boomsma DI, Reymer PWA, Kastelein JJP, de Krijff P, Demacker PNM, Stalenhoef AFH, Havekes LM, Frants RR. The lipoprotein lipase (Asn291->Ser) mutation is associated with elevated lipid levels in families with familial combined hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 1996;119:159-167.
42. Dallinga-Thie GM, van Linde-Sibenius Trip M, Rotter, JI, Cantor RM, Bu X-D, Lusis AJ, de Bruin TWA. Complex genetic contribution of the apo AI-CIII-AIV gene cluster to familial combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1997;99:953-961. Deze bevinding blijkt niet voor alle populaties geldig: zij wordt niet gevonden bij Finnen (39).
43. Weber JL, May PE. Abundant class of human DNA polymorphisms

which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am J Hum Genet* 1989;44:388-396. Een Finse onderzoeksgroep publiceerde recent resultaten van een genomische screening bij FGH (39).

44. Dib C, Faure S, Fizames C, Samson DS, Drouot N, Vignal A, Millasseau P, Marc S, Hazan J, Seboun E, Lathrop M, Gyapay G, Morissette J, Weissenbach J. A comprehensive map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature* 1996;380:152-154.
45. In het laboratorium van Dr. Lewis E.Braverman werd het hormoon T3, tri-jodothyronine, ontdekt na toedienen van T4, thyroxine, aan personen zonder schildklierweefsel. Dit droeg aanzienlijk bij tot de opheldering van de omzetting van T4 naar T3, het werkzame schildklierhormoon. Dr. Braverman heeft verschillende belangrijke functies bekleed in de Amerikaanse endocrinologische wereld. Hij was onder meer Editor-in-Chief van het gezaghebbende *Journal of Clinical Metabolism and Endocrinology* (1989-1993).