Vasculaire geneeskunde meets metabole ziekten:

‘wanneer moet een vasculair geneeskundige aan een metabole aandoening denken?’

dr Martijn C.G.J. Brouwers, internist-endocrinoloog
Afdeling Endocrinologie en Metabole Ziekten, MUMC+

Vasculaire geneeskunde meets metabole ziekten:

‘Waarom zou ik moeten denken aan een stofwisselingsziekte?’

‘Wanneer moet ik denken aan een stofwisselingsziekte?’

1. **Diabetes mellitus**
2. **Dyslipidemie**

Vasculaire geneeskunde meets metabole ziekten:

1. Diabetes mellitus

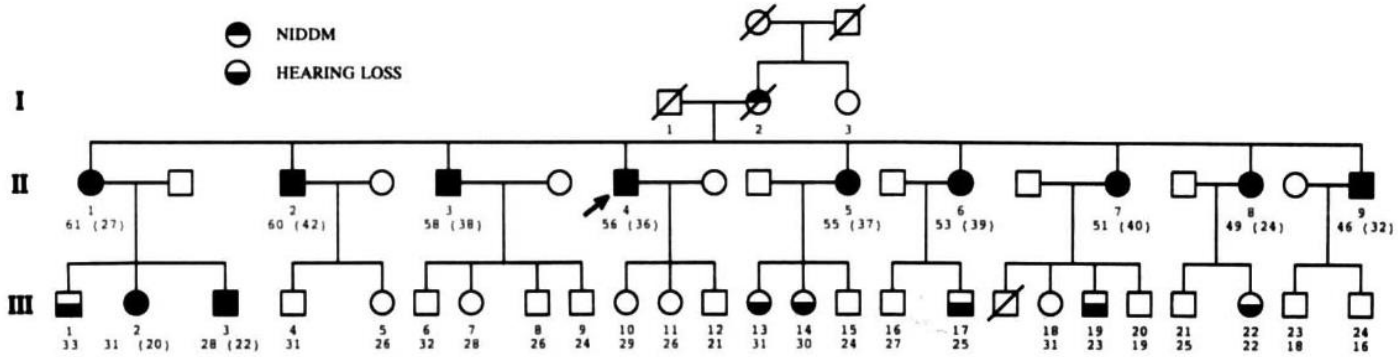
1. Diabetes mellitus
Maternally inherited diabetes and deafness

- 58-jarige man
- *Voorgeschiedenis* 1992: Diabetes mellitus type 2
  2000: Slechthorendheid
  2005: Jicht
- *Anamnese* vermoeidheid
- *Medicatie* metformine 3dd850mg, gliclazide 3dd80mg
- *Familie* moeder diabetes
- *Lich. onderzoek* L: 159 cm, GW: 61.5 kg, BMI: 24.3 kg/m²
- *Laboratorium* HbA1c: 53 mmol/mol
- *Klinische genetica* m.3243 A>G mutatie in 9% van leucocyten

© 1992 Nature Publishing Group http://www.nature.com/naturegenetics

Mutation in mitochondrial tRNA$^{Leu(UUR)}$ gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness

J.M.W. van den Ouweland[1], H.H.P.J. Lemkes[2], W. Ruitenbeek[3], L.A. Sandkuijl[4], M.F. de Vijlder[2], P.A.A. Struyvenberg[5], J.J.P. van de Kamp[6] & J.A. Maassen[1]



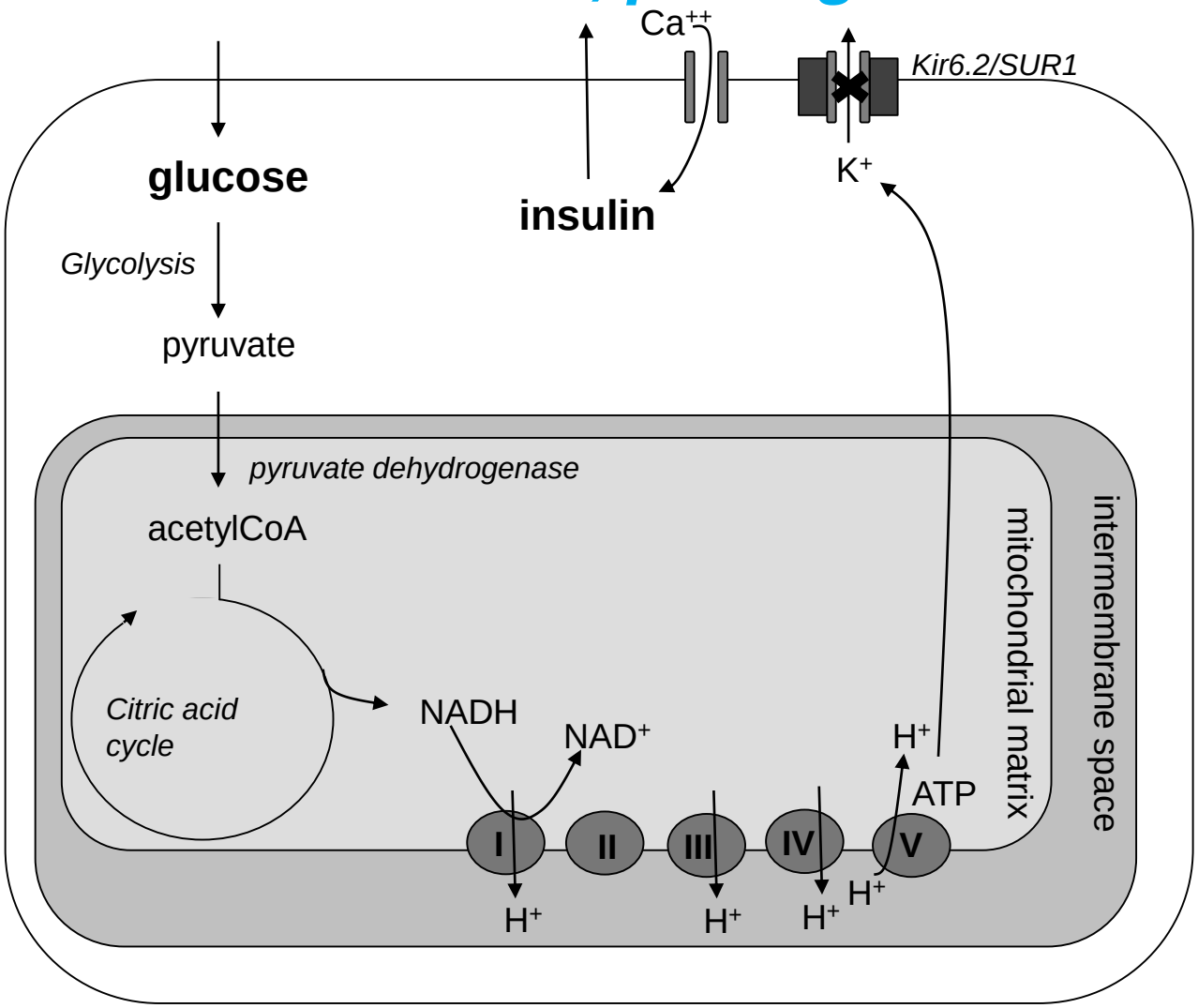
Maastricht UMC+

1. Diabetes mellitus
MIDD m.3243 A>G

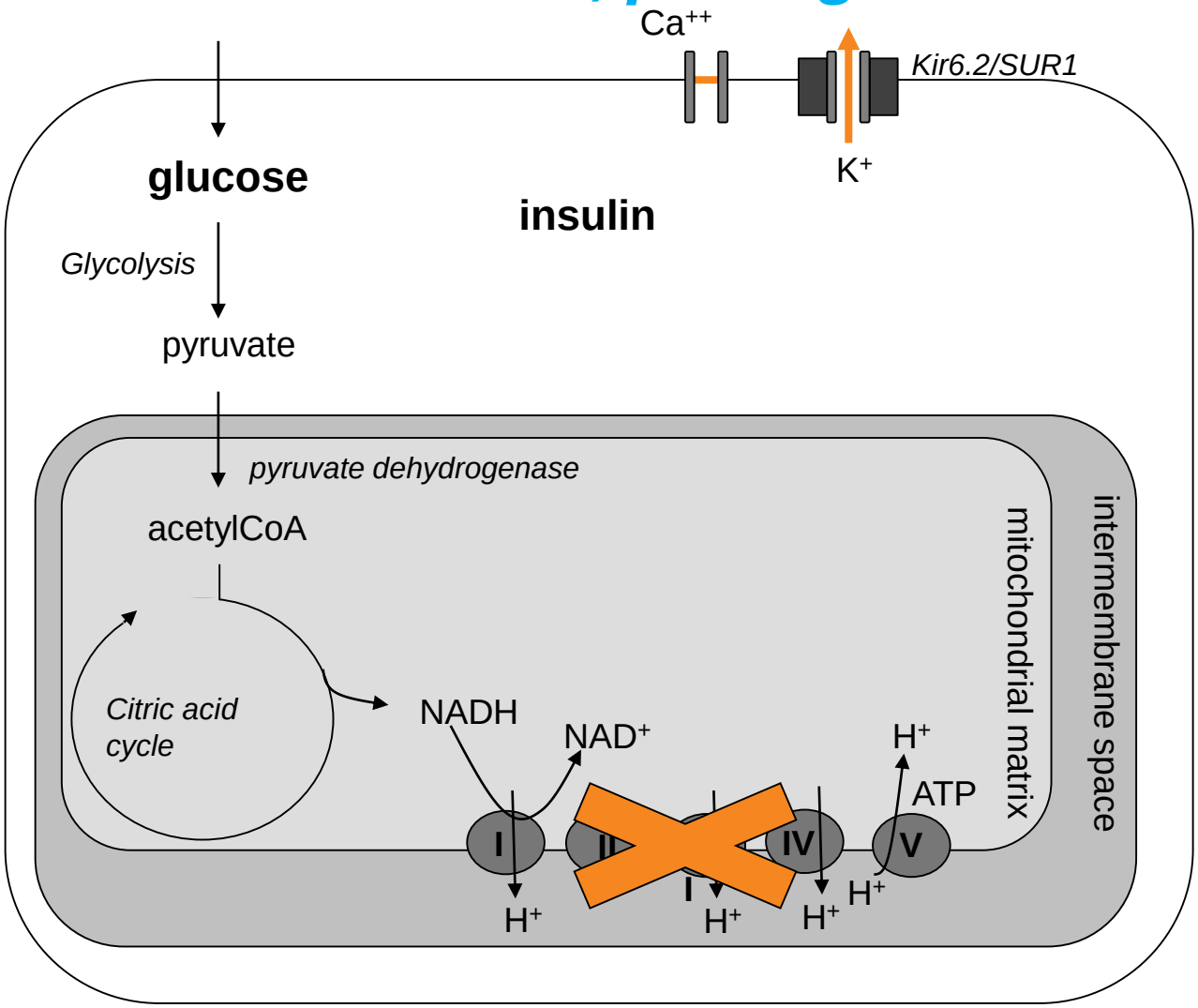
- Codeert voor leucine tranfer RNA ($tRNA^{Leu(UUR)}$)
- Instabiliteit van mitochondriële eiwitten
- Geassocieerd met klinische syndromen:

  - ✓ MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness)
  - ✓ MELAS (Mitochondrial Encephalomyophathy Lactic Acidosis Stroke-like episodes)
  - ✓ PEO (Progressive External Opthalmoplegia)
  - ✓ MERRF (Myoclonic Epilepsy associated with Ragged-Red Fibres)
  - ✓ KSS (Kearns-Sayre Syndrome)
  - ✓ Leigh syndrome

1. Diabetes mellitus; *pathogenese MIDD*



1. Diabetes mellitus; *pathogenese MIDD*



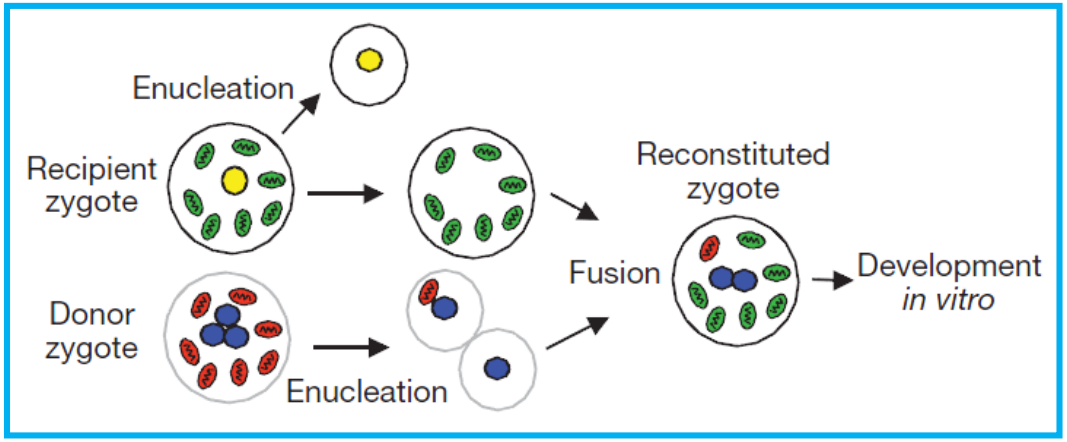
1. Diabetes mellitus
MIDD: klinische kenmerken

- Prevalentie mt. 3243A>G in diabetespopulatie: 1%
- Leeftijd van presentatie: 39 jaar (12-67 jaar)
- Systemische kenmerken
  - ✓ Ptosis
  - ✓ Slechthorendheid
  - ✓ Cardiomyopathie
  - ✓ Myopathie
  - ✓ Neuropsychiatrie
  - ✓ Focale segmentale glomerulosclerose
  - ✓ Verhoogd lactaat

Maassen; Diabetes 2004:S103
‘t Hart; Diabetologia 1994:1169
Guillausseau; Ann Intern Med 2001:721

1. Diabetes mellitus – *waarom?*

- Counseling



Craven; Nature 2010

1. Diabetes mellitus – ***waarom?***

- Counseling
- Bepaalde medicatie gecontra-indiceerd (o.a. metformine)
- Systeemziekte
- Behandeling?

1. Diabetes mellitus – *wanneer?*

- 58-jarige man
- *Voorgeschiedenis* 1992: Diabetes mellitus type 2
  2000: Slechthorendheid
  2005: Jicht
- *Anamnese* vermoeidheid
- *Medicatie* metformine 3dd850mg, gliclazide 3dd80mg
- *Familie* moeder diabetes
- *Lichamelijk onderzoek* L: 159 cm, GW: 61.5 kg, BMI: 24.3 kg/m²
- *Laboratorium* HbA1c: 53 mmol/mol

1. Diabetes mellitus – *wanneer?*

- 58-jarige man
- *Voorgeschiedenis* 1992: Diabetes mellitus type 2
  2000: Slechthorendheid
  2005: Jicht
- *Anamnese* vermoeidheid
- *Medicatie* metformine 3dd850mg, gliclazide 3dd80mg
- *Familie* moeder diabetes
- *Lichamelijk onderzoek* L: 159 cm, GW: 61.5 kg, BMI: 24.3 kg/m²
- *Laboratorium* HbA1c: 53 mmol/mol

- Prevalentie m.3243A>G 11% wanneer DM en slechthorendheid in 2 generaties

Maassen; Diabetes 2004:S103
't Hart; Diabetologia 1994:1169

Vasculaire geneeskunde meets metabole ziekten:

2. Dyslipidemie

Maastricht UMC+

2. Dyslipidemie
lysosomal acid lipase deficiëntie (LAL-D)

Wolman disease

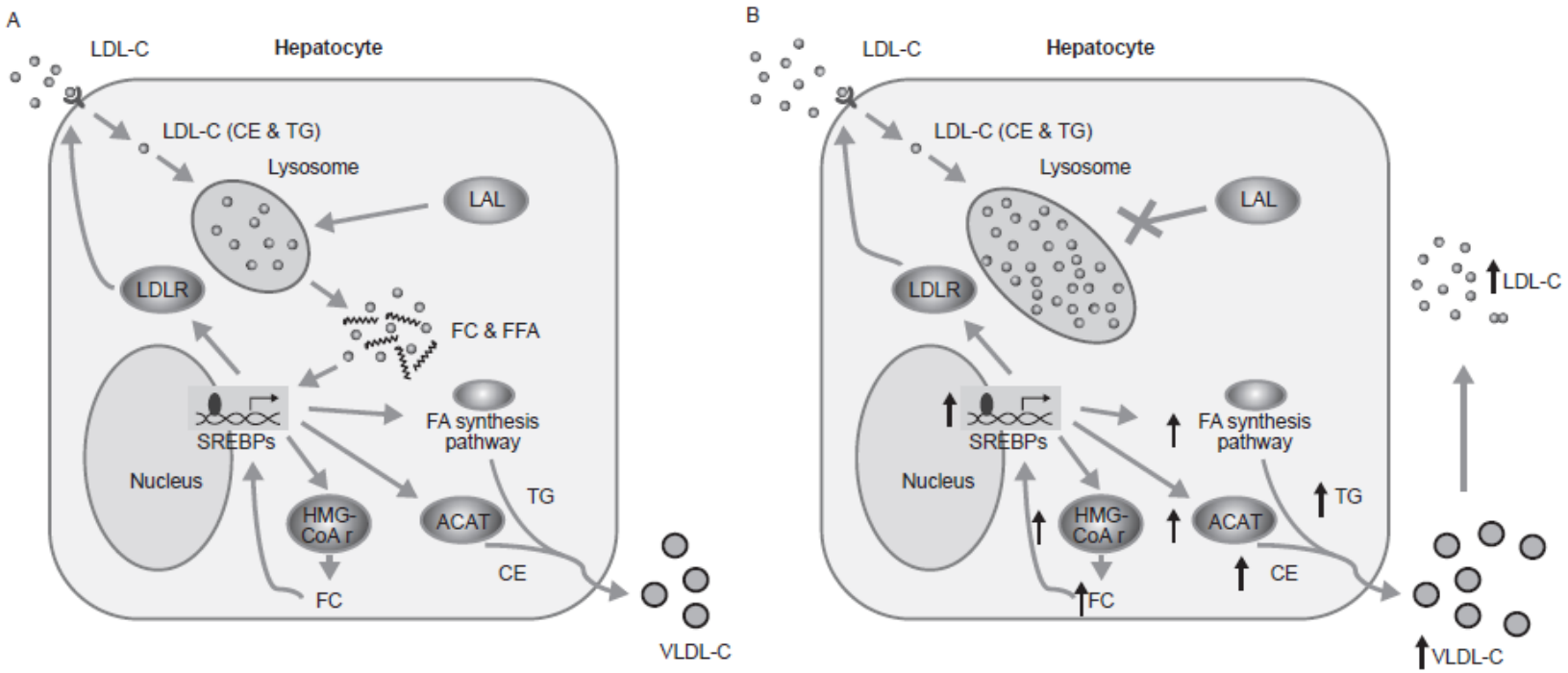
- 0% enzymactiviteit
- 1:1.000.000
- Presentatie: < 2 weken
- Overlijden < 1 jaar
- Braken/diarree
- Failure to thrive
- Hepatosplenomegalie
- Calcificaties bijnieren

Cholesteryl ester storage disease

- 2-5% enzymactiviteit
- 1:40.000-250.000
- Presentatie: 1-68 jaar
- Hepatomegalie (CE/TG stapeling)
- Leverbiochemie-afwijkingen
- Cirrhose/HCC
- Gecombineerde hyperlipidemie
- Premature atherosclerose

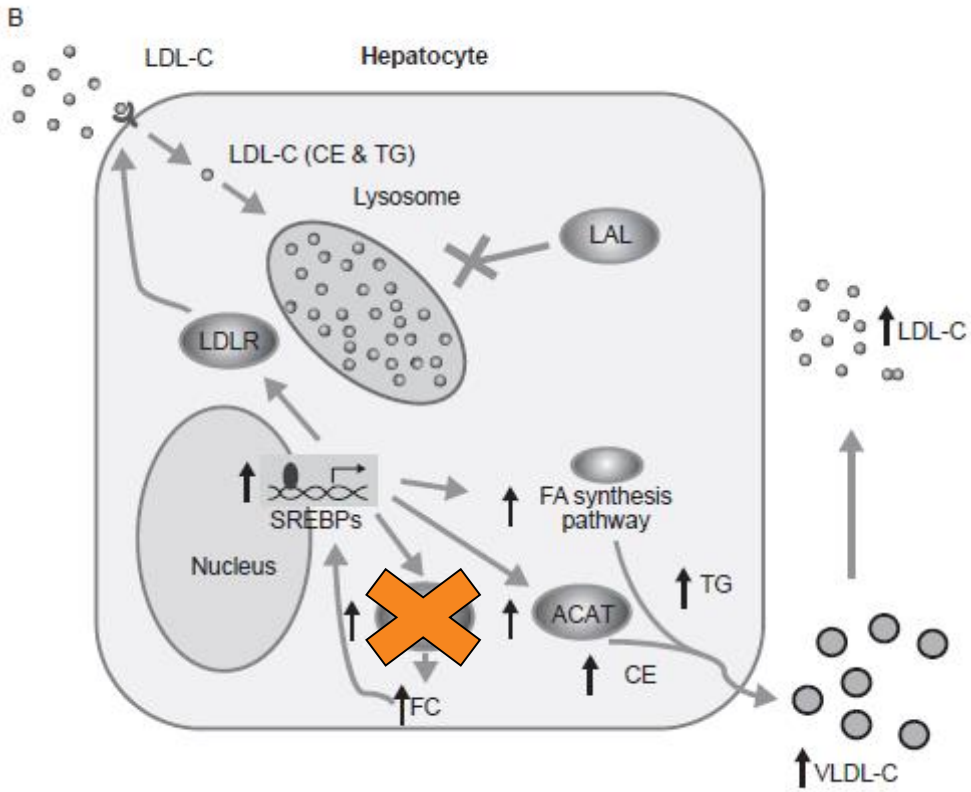
Bernstein. J Hepatol 2013:1230

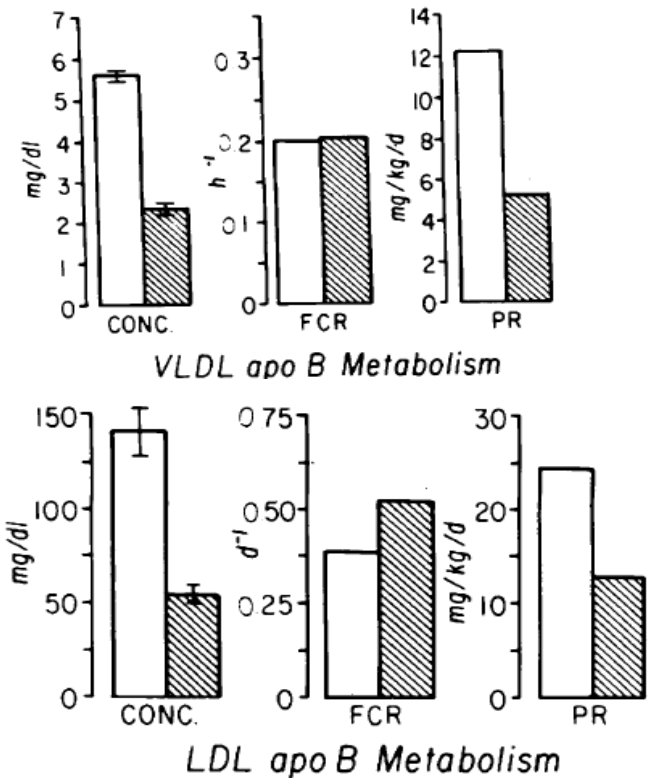
2. Dyslipidemie
lysosomal acid lipase deficiëntie (LAL-D)



Reiner; Atherosclerosis 2014:21

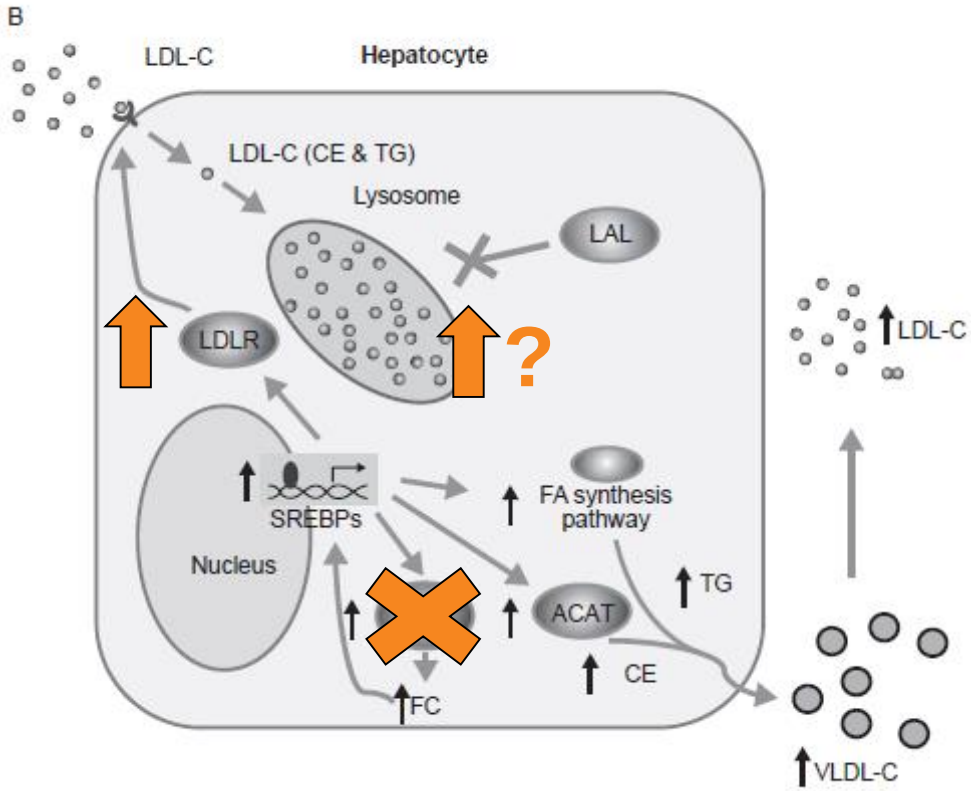
2. Dyslipidemie – *waarom?*

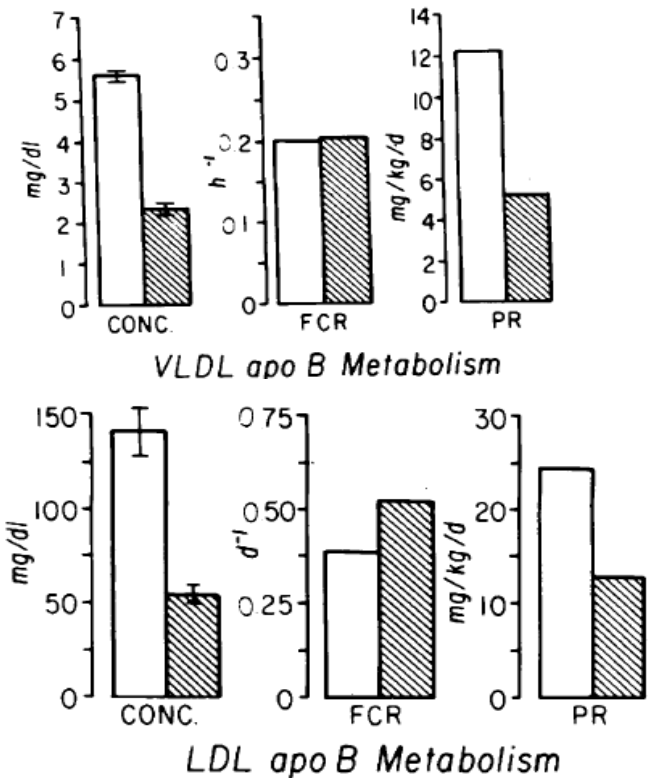




Ginsberg; J Clin Invest;1987:1692

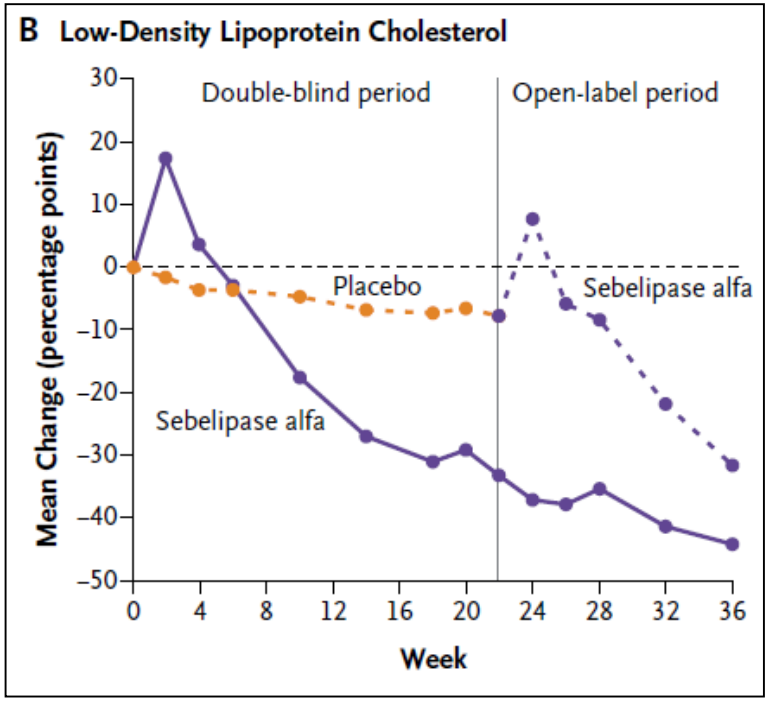
2. Dyslipidemie – *waarom?*

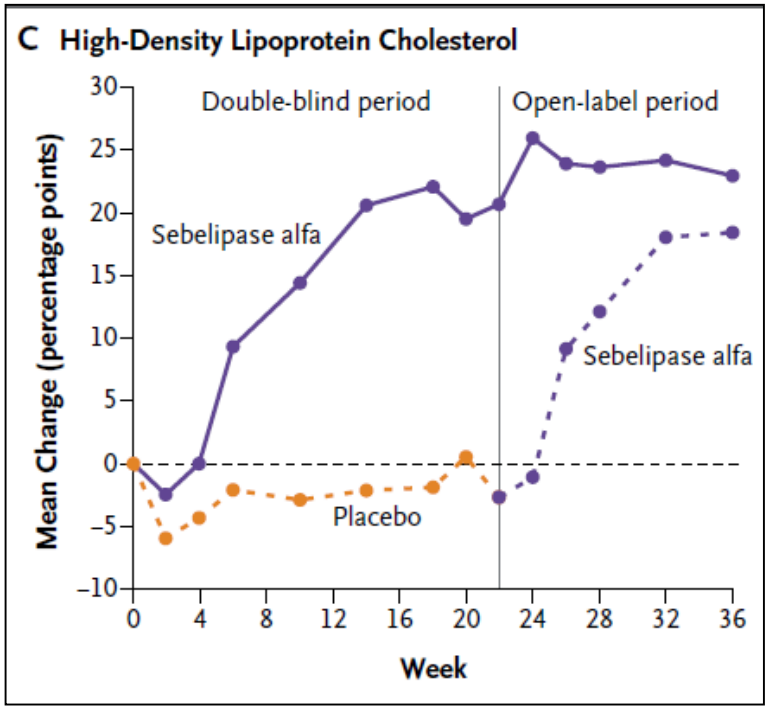




Ginsberg; J Clin Invest;1987:1692

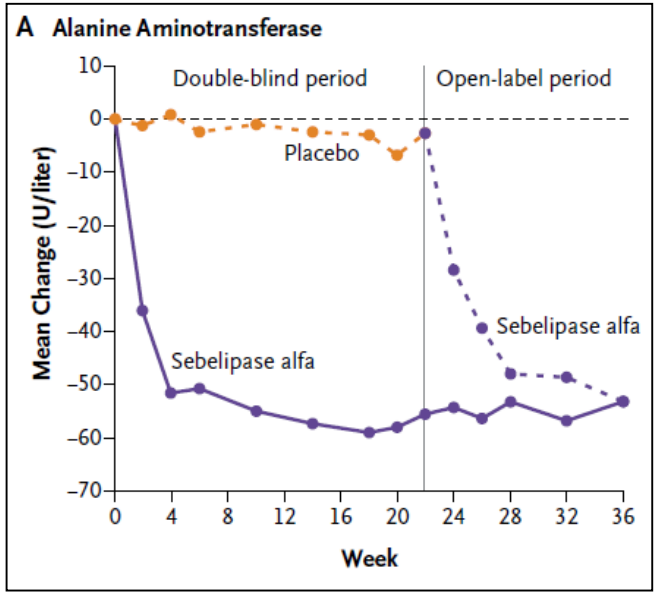
2. Dyslipidemie – *waarom?*

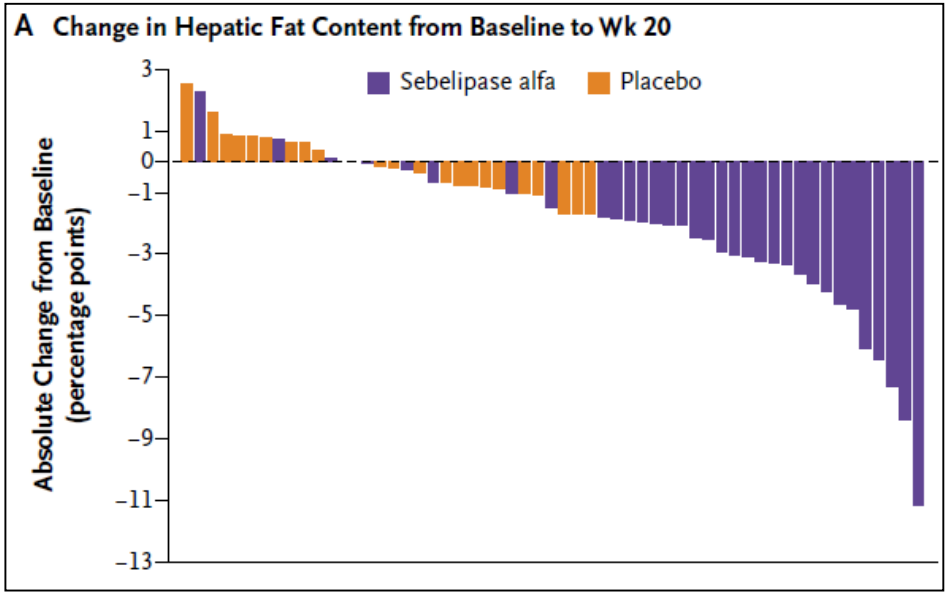




Burton; NEJM;2015:1010

2. Dyslipidemie – *waarom?*





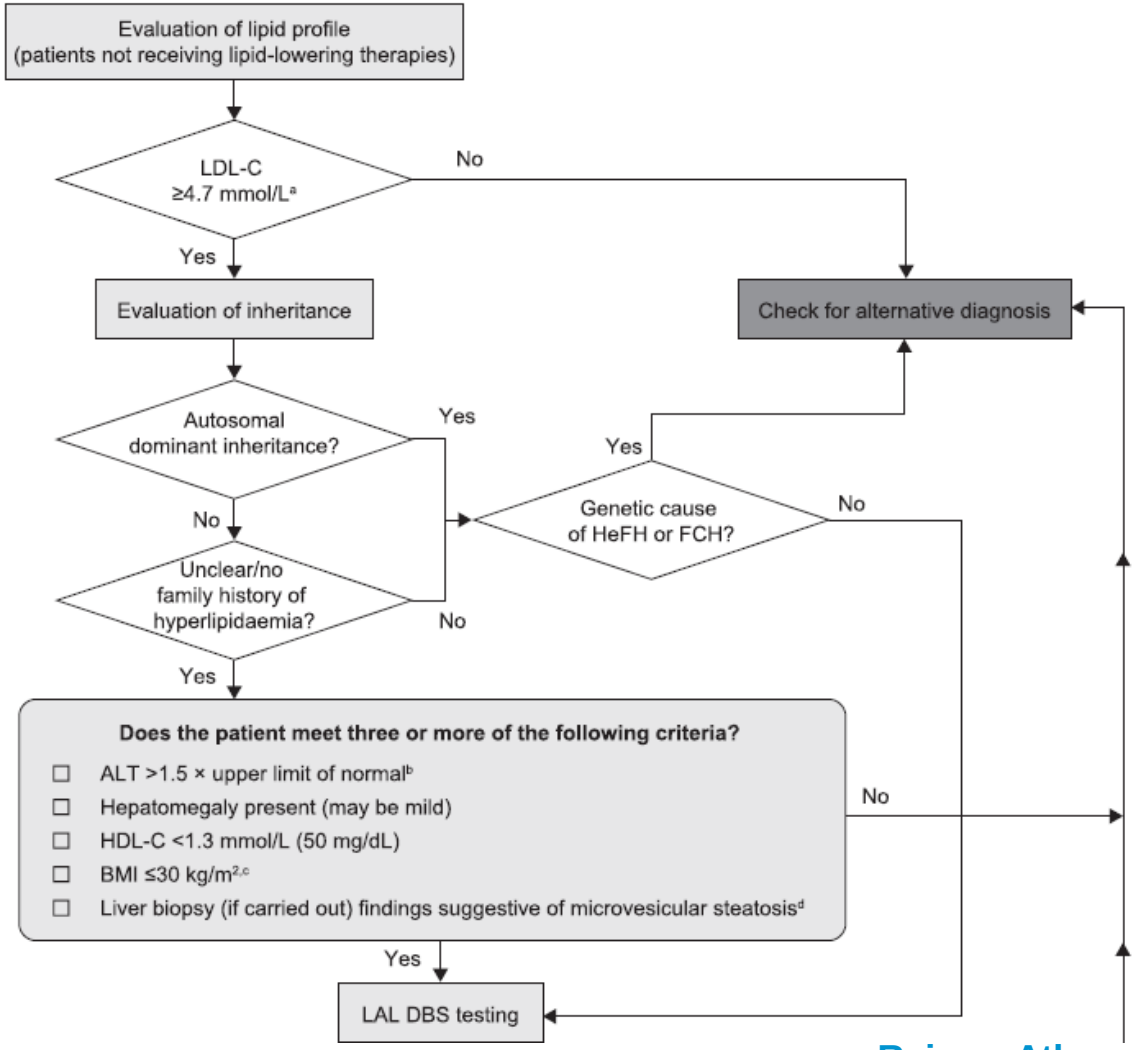
Burton; NEJM;2015:1010

2. Dyslipidemie – *wanneer?*
CESD versus FH en FGH

	CESD	FH (*LDLR*)	FGH
TC, mmol/L	8.4 ± 2.0	8.5 ± 2.3	6.9 ± 2.2
LDL-C, mmol/L	6.9 ± 1.7	6.7 ± 2.2	4.6 ± 1.8
HDL-C, mmol/L	0.9 ± 0.4	1.3 ± 0.3	0.9 ± 0.3
TG, mmol/L	2.0 ± 0.8	1.2 ± 0.8	3.1 (1.4-3.8)
Steatose	Ja	Nee	Ja

Fouchier. Curr Opin Lipidol;2013:332
Brouwers. J Lipid Res;2006:2799

2. Dyslipidemie – *wanneer?*



Reiner; Atherosclerosis 2014:21

Conclusies

- ✓ Elke vasculair geneeskundige wordt tijdens zijn carrière (onbewust) geconfronteerd met een erfelijke stofwisselingsziekte
  - Diabetes mellitus (MIDD/MELAS)
  - Dyslipidemie (CESD)
  - Veneuze thrombose (klassieke homocystinurie)
  - CVA (Ziekte van Fabry)

Conclusies

- ✓ Waarom?
  - Counseling
  - Systeemziekte
  - Steeds meer nieuwe behandelopties

- ✓ Wanneer?
  - Dit klopt niet
  - Plusteken