

Referaten

Inwendige geneeskunde

Het 'ABC' van de Tangier-ziekte

Bijna de volledige augustus-1999-uitgave van *Nature Genetics* behandelde de causale relatie van mutaties in het 'ATP-binding cassette transporter'-gen (*ABC*-gen), en een fenotype gekenmerkt door lage 'high-density'-lipoproteïne(HDL)-spiegels in het serum. De Tangier-ziekte is een autosomaal recessief overervend ziektebeeld gekenmerkt door hepatosplenomegalie, perifere polyneuropathie en coronarialijden op jonge leeftijd. Drie groepen van onderzoekers melden verschillende mutaties in het *ABC*-gen, gelokaliseerd op de lange arm van chromosoom 9.¹⁻³ Hoewel de ziekte al ongeveer 40 jaar bekend is, is het dankzij de verbetering van de 'gene mapping'-techniek en de versnelling van mutatiedetectiemethoden nu mogelijk om ook bij deze relatief zeldzame ziekten de oorzaak vast te stellen. In dit geval blijkt het te gaan om verschillende soorten mutaties op diverse posities in dit gen met 49 exonen. Een mutatie in dit gen verandert de aminozuursamenstelling van het eiwit, waardoor het transport van intracellulair cholesterol in monocyten en fibroblasten verstoord is. Een verwante aandoening is de familiale hypoalfalipoproteïnemie (FHA). Dit is een autosomaal dominant overervende ziekte, eveneens gekenmerkt door lage HDL-spiegels. Bij deze patiënten wordt wel premature atherosclerose geconstateerd, maar de andere symptomen van de Tangier-ziekte treden niet op. Ook in families met deze aandoening werden mutaties vastgesteld in het *ABC*-gen.¹ Deze natuurlijke variatie in de genetische informatie bij de mens heeft belangrijk bijgedragen tot de herkenning van de belangrijke rol van HDL-cholesterol bij het ontstaan van atherosclerose. Het besef dat het *ABC*-gen essentieel is voor HDL-vorming opent nieuwe therapeutische mogelijkheden in de strijd tegen hart-vaatziekten.

LITERATUUR

- 1 Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, Dam M van, et al. Mutations in *ABC1* in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 1999;22:336-45.
- 2 Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999;22:352-5.
- 3 Bodzioch M, Orso E, Klucken J, Langmann T, Bottcher A, Diederich W, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 1999;22:347-51.

P.A.DOEVEDANS

Het effect van zygositeit op de glucosehomeostase van tweelingen

Epidemiologische onderzoeken hebben verbanden aangetoond tussen een laag gewicht bij de geboorte en diabetes mellitus type 2 op latere leeftijd. Hierop werd de hypothese geformuleerd dat verminderde intra-uteriene groei aanleiding geeft tot permanente veranderingen in organen die later diabetes kunnen veroorzaken. Monozygote (identieke) tweelingen moeten in tweederde van de gevallen hun placenta samen delen, terwijl dizygote tweelingen altijd een eigen placenta hebben.

Poulsen et al. veronderstelden daarom dat bij monozygote tweelingen intra-uteriene groeivertraging meer voorkomt dan bij dizygote tweelingen en dat als gevolg daarvan hun glucosehomeostase op latere leeftijd nadelig beïnvloed zou kunnen worden.¹ Zij vergeleken de glucosetolerantie van 356 dizygote met die van 250 monozygote tweelingen. Er was geen verschil in het vóórkomen van diabetes of een gestoorde glucosetole-

rantie en er was ook geen verschil in lichaamslengte, gewicht, 'body-mass'-index, middel-heupomvangratio en de nuchtere glucose- en insulinespiegels. Tijdens de orale glucosetolerantietest hadden de monozygote tweelingen een iets hoger oppervlak onder de insulinecurve dan de dizygote tweelingen (10,05 (SD: 0,68) en 9,89 (0,72) pmol/l/min; $p < 0,01$), duidend op insulineresistentie. Na exclusie van de tweelingen met een gestoorde glucosetolerantie en van de tweelingen met eerste-graadsfamilieleden met diabetes of een gestoorde glucosetolerantie was zowel de oppervlakte onder de insulinecurve als de oppervlakte onder de glucosecurve iets hoger bij monozygote tweelingen (glucose: 214,4 (88,3) en 189,8 (78,4) mmol/l/min; $p < 0,05$; insuline: 9,92 (0,60) en 9,79 (0,57) pmol/l/min; $p = 0,08$).

De auteurs concluderen dat de verminderde intra-uteriene groei bij monozygote tweelingen een verminderde glucosehomeostase veroorzaakt. Er zijn echter kanttekeningen bij deze conclusie te plaatsen. Ten eerste veronderstellen de auteurs dat bij monozygote tweelingen intra-uteriene groeivertraging meer voorkomt dan bij dizygote tweelingen, maar er zijn geen indicatoren van intra-uteriene groei (bijvoorbeeld geboortegewicht) bekend om dit te kwantificeren. Ten tweede zijn de verschillen tussen de groepen wat betreft de oppervlakken onder de insuline- en glucosecurven erg klein en is er geen verschil tussen de groepen wat betreft nuchtere insulinespiegels (een andere belangrijke maat voor insulinevoeligheid). De resultaten van dit onderzoek pleiten niet overtuigend voor een intra-uteriene invloed op de glucosehomeostase bij volwassenen.

LITERATUUR

- 1 Poulsen P, Vaag A, Beck-Nielsen H. Does zygosity influence the metabolic profile of twins? A population based cross sectional study. *BMJ* 1999;319:151-4.

R.G.IJZERMAN

Cardiologie

De MUST-trial: reductie in plotse dood door implantatie van interne cardiale defibrillator bij patiënten met coronairlijden

Late mortaliteit bij patiënten met een myocardinfarct wordt voor eenderde veroorzaakt door plotselinge hartdood. Preventie is derhalve van groot belang. In de 'Multicenter unsustained tachycardia trial' (MUST) is onderzocht of risicostratificatie en behandeling op geleide van elektrofysiologisch onderzoek kunnen leiden tot een reductie in plotse hartdood.¹

Van 1990 tot 1996 werden patiënten met coronairlijden, linkerventrikel-ejectiefractie $< 40\%$ en een gedocumenteerde asymptomatische 'unsustained' (3 of meer complexen) ventrikeltachycardie geïncubeerd. De 'unsustained' ventrikeltachycardie moest ergens tussen 4 dagen en 6 maanden na het meest recente infarct of de meest recente bypassoperatie geregistreerd zijn. Geïncubeerde patiënten ($n = 2202$) ondergingen een elektrofysiologisch onderzoek teneinde ventrikeltachycardie of ventrikelfibrilleren te provoceren. Indien 'sustained' ventrikeltachycardie (> 5 complexen) of ventrikelfibrilleren kon worden geïnduceerd ($n = 767$), vond randomisatie plaats naar: (a) therapie op geleide van elektrofysiologisch onderzoek ($n = 351$); (b) geen therapie ($n = 353$). Patiënten in groep 1 ondergingen vervolgens nogmaals het elektrofysiologisch onderzoek, ditmaal onder gebruik van een anti-arrhythmicum. Indien de tachycardie nu niet meer opwekbaar was, werd het