

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/2066/23034>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

waarden: 4,8-60,2) $\mu\text{mol/l}$ en bij de controlepersonen 12,3 (6,4-37,5) $\mu\text{mol/l}$. Uit logistische regressieanalyse bleek dat de kans op DVT bij aanwezigheid van hyperhomocysteinemie 2,5 maal zo groot was (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 1,2-5,2) als bij afwezigheid daarvan. Het risico nam toe met de leeftijd. Tot 18 $\mu\text{mol/l}$ steeg de kans op DVT niet. Dit zou kunnen wijzen op een drempel-effect. De kans op DVT was voor vrouwen ongeveer 2 maal zo groot als voor mannen. Dit geeft de indruk dat vrouwen gevoeliger zijn voor het trombogene effect van homocysteïne. Het verschil kon niet worden verklaard door specifieke risicofactoren voor DVT bij vrouwen, zoals orale anticonceptie, zwangerschap en bevalling, omdat de kans op DVT ook groter was bij vrouwen zonder deze risicofactoren. Het verband tussen hyperhomocysteinemie en DVT was onafhankelijk van proteïne C-, proteïne S- en antitrombine III-deficiëntie. Tegen de verwachting in was het gecombineerde effect van dragerschap van factor V Leiden en hyperhomocysteinemie op het risico van DVT (odds ratio: 3,5; 95%-BI: 0,7-16,9) geringer dan het effect van dragerschap van factor V Leiden alleen (odds ratio: 9,5). Gezien het geringe aantal patiënten in deze laatste analyse kan slechts de conclusie worden getrokken dat beide factoren elkaar niet potentiëren.

Uit deze resultaten blijkt dat hyperhomocysteinemie een risicofactor voor DVT is in de algemene bevolking.

LITERATUUR

¹ Heijer M den, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briët E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.

E.K. HOOGVEEN
C.D.A. STEHOUWER

Reumatologie

Stikstofmonoxide van belang voor de reumatologie?

In recent onderzoek is gebleken dat stikstofmonoxide (NO) een rol speelt in vele fysiologische en pathologische processen. Twee recente klinische onderzoeken hebben ook bij reumatische ontstekingsprocessen een verhoogde NO-productie aanemelijk gemaakt, op basis van verhoogde nitriet- en nitraatconcentraties.^{1,2} Stichtenoth et al. bepaalden de serumnitraatconcentratie bij patiënten met spondylarthropathie:¹ zij vergeleken de concentratie bij 7 patiënten met actieve ontsteking, bij 7 zonder actieve ontsteking en bij 10 gezonde controlepersonen. De uitkomsten waren respectievelijk 73,2 (SD: 21,7) en 31,7 (9,5) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$) versus 33,4 (15,9) $\mu\text{mol/l}$. Farrell et al. bepaalden de nitrietconcentraties in synoviaal vocht en in serum als maat voor de NO-productie bij 25 patiënten met actieve reumatoïde artritis en bij 19 patiënten met primaire osteoartrose.² In synoviaal vocht waren de gemiddelde concentraties respectievelijk 0,91 (0,16) versus 0,35 (0,03) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$) en in serum 0,44 (0,05) versus 0,21 (0,05) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$). Er was echter bij de RA-patiënten geen correlatie tussen concentratie C-reactief proteïne en serumnitriet.

Stefanovic-Racic et al. onderzochten bij ratten met kunstmatig opgewekte artritis de profylactische en therapeutische werkzaamheid van NO-synthetaseremmers zoals N^G-methyl-L-arginine (L-NMMA) en aminoguanidine (AG).³ Toediening van L-NMMA en van AG verminderde de uitscheiding van nitriet en nitraat in de urine tot een niveau zoals bij controledieren. Wanneer L-NMMA werd toegediend nog voordat zich artritis had ontwikkeld, bleek het profylactisch te werken. Een therapeutisch effect van L-NMMA kon echter niet worden aangetoond. AG had profylactisch noch therapeutisch effect. In vitro bleek L-NMMA de sterkste remmer van de NO-productie te zijn in chondrocyten en synoviocyten.

De NO-productie lijkt van belang bij reumatische ontstekingsprocessen zoals actieve spondylarthropathie en reumatoïde artritis. Therapie gericht op vroegtijdige specifieke remming van de NO-productie zou wel eens van groot belang kunnen zijn bij de behandeling van reumatische ontstekingsbeelden.

LITERATUUR

¹ Stichtenoth DO, Wollenhaupt J, Andersone D, Zeidler H, Frölich JC. Elevated serum nitrate concentrations in active spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1995;34:616-9.

² Farrell AJ, Blake DR, Palmer RMJ, Moncada S. Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1219-22.

³ Stefanovic-Racic M, Meyers K, Meschter C, Coffey JW, Hoffman RA, Evans CH. Comparison of the nitric oxide synthase inhibitors methylarginine and aminoguanidine as prophylactic and therapeutic agents in rat adjuvant arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1922-8.

T.L.T.H.A. JANSEN

Keel-, neus- en oorheelkunde

Mitochondriaal overervende niet-syndromale progressieve perceptieve slechthorendheid

De oorzaak van doofheid is, zeker op kinderleeftijd, vaak erfelijk bepaald. Er bestaan verschillende manieren waarop doofheid kan worden overgeërfd, te weten 'single gene'-mutaties, chromosomale aberraties, multifactoriële overerving en mitochondriale overerving. Een mitochondriaal overervingspatroon wordt gekenmerkt door een dominant overervingspatroon, waarbij de aandoening alleen door aangetaste vrouwen aan een volgende generatie kan worden overgedragen, terwijl dit niet kan langs de vaderlijke lijn, ook niet in latere generaties. Mitochondriën zijn kleine celorganellen die zorgen voor de energievoorziening van de cellen en die een eigen circulair DNA bevatten, dat codeert voor 13 polypeptiden die nodig zijn voor de oxidatieve fosforylering. Mitochondriaal DNA (Mt-DNA) is gevoeliger voor mutaties dan nucleair DNA, zodat sommige Mt-DNA-ziekten kunnen ontstaan als gevolg van een spontane mutatie naast de maternaal overerbare Mt-DNA-ziekten. Kenmerkend is de 'late-onset' van deze ziektebeelden. Gehoorproblemen zijn vaak een additioneel probleem, maar slechthorendheid kan ook de enige uiting van het ziektebeeld zijn.¹

De door aminoglycoside-ototoxiciteit geïnduceerde doofheid is een bekend voorbeeld van een mitochondriaal bepaalde doofheid.^{2,3} De eraan ten grondslag liggende Mt-DNA-mutatie in het 12SrRNA-gen kan ook oorzaak zijn van een progressieve binnenoorslechthorendheid zonder dat er sprake is van een door antibiotica geïnduceerde ototoxiciteit.^{3,4} Een andere mutatie (tRNA-seer(UCN):T7445C) blijkt bij herhaling de oorzaak te zijn van een progressieve perceptieve slechthorendheid die voor het 20e levensjaar intreedt.⁵⁻⁸ Opvallend is ook de beschrijving van een Nederlandse familie met een mitochondriaal overervingspatroon voor perceptieve slechthorendheid en diabetes mellitus.⁹

Bij een familiair voorkomende progressieve perceptieve binnenoorslechthorendheid dient behalve aan de mogelijke Mendeliaanse overervingspatronen ook gedacht te worden aan een niet-Mendeliaanse wijze, in het bijzonder aan de mitochondriale overervingswijze. Het almaar en uitsluitend overerven via de maternale lijn is daarvoor een belangrijke aanwijzing.

LITERATUUR

¹ Reardon W, Harding AE. Mitochondrial genetics and deafness. *J Audiol Med* 1995;4:40-51.