

Examenvragen Keymeulen

1. Bespreek HDL

HDL-metabolisme: reverse cholesterol transport

- ApoA1 vrijgelaten in bloed
 - Geproduceerd in dunne darm en lever
 - Opname cholesterol uit weefselcellen
 - Door actie ATP-Binding Cassette Transporter Type A1 (ABC-A1)
 - Vorming kleine discoïde HDL-partikels
 - Omzetting FC tot CE door LCAT
 - Door CE: HDL steeds bolvormiger
 - HDL → HDL3
 - HDL3 → HDL2
- Opname HDL2 door:
 - Direct transport
 - Scavenger Receptor Type B1 (SRB1)
 - Hepatic Lipase (HL)
 - Indirect transport
 - LDLR
 - LRP
- Vervolgens in gal
- Functies HDL:
 - Opname cholesterol uit weefsel
 - Anti-oxidanteffect
 - Anti-atherogeen effect
 - Cholesterolleveranciers voor bijnierschorscellen

Genetisch verlaagde HDL-C

- Defect ApoA1:
 - Structurele mutaties: snel catabolisme
 - hypoalfalipoproteinemie: snel catabolisme
 - Prematuur atheroom
 - Familiale apoA1-deficiency: geen synthese apoA1
 - Prematuur atheroom
- Defect ABC-A1:
 - Ziekte van Tangier: mutatie
- Defect LCAT:
 - Familiale LCAT-deficiency: snel catabolisme HDL, slechte binding LCAT
 - Partial LCAT-deficiency: snel catabolisme HDL, slechte binding LCAT
 - Prematuur atheroom

Verworven verlaagde HDL-C

- Centro-abdominale obesitas, insulineresistentie, metabool syndroom, DM 2
- Ernstige inflammatie
- Hypertriglyceridemia
- Ernstige leverziekte
- Medicatie: androgenen, progestagenen, thiazides, beta-blokkers
- Malnutritie, malabsorptie
- Endstage nierziekte

Genetisch verhoogde HDL-C

- Verhoogde synthese ApoA1
- Verhoogde efflux FC uit weefsel naar HDL
- Verminderde uptake HDL in lever (direct)
- Verminderde uitwisseling cholesterol met VLDL (indirect)

Verworven verhoogde HDL-C

- Regelmatige inspanning
- Chronisch alcoholisme
- Medicatie: fenytoïne, oestrogenen
- Primaire biliëre cirrose

2. Bespreek lipoproteïnen

Lipoproteïnen

- Hydrofobe kern
 - CE, FC, TAG, apolaire zijde fosfolipides
- Hydrofiële buitenlaag
 - Proteïnen (apoproteïnen, LCAT, CETP, PLTP), polaire zijde fosfolipides
- Proteïnes
 - Apoproteïnes (A, B, C, E)
 - Hydrofiel deel buitenkant
 - Hydrofoob deel binnenkant: bindt CE en TAG
 - Gespecialiseerde proteïnes: omvorming lipiden
 - LCAT: FC → CE
 - CETP
 - PLTP
- Classificatie o.b.v. dichtheid en diameter (meer proteïnen + kleinere r → dichter)
 - Chylomicronen: ApoB48 (intestinale cel)
 - VLDL: ApoB100 (hepatocyt)
 - IDL: ApoB100
 - LDL: ApoB100
 - HDL: ApoA1 (hepatocyten en gastro-intestinale cellen)

Metabolisme chylomicronen

- Assemblage van lipiden, cholesterol, apoB48 door MTP
- In circulatie: toevoeging apoproteïnen
 - A5: stimuleert binding aan lipoproteïne lipase
 - C2: activatie lipoproteïne lipase
- Perifeer weefsel: binding aan heparine sulfaat glycaan t.h.v. capillair endotheel
 - Hydrolyse TAG tot FA door lipoproteïne lipase
 - O.i.v. A5 en C2
- In circulatie: toevoeging apoproteïnen
 - E: binding aan lever
 - C1: belemmert binding E aan lever
 - C3: inhibitie heptisch lipase
- Shedding C1 en C3: passage lever mogelijk
 - Via 2 receptoren
 - LRP: LDL Receptor-like Protein
 - LDLR: LDL-Receptor
 - Na passage: veel cholesterol, weinig TAG in chylomicronremnant

Metabolisme VLDL tot LDL

- Nuchter:
 - Verhoogde aanvoer FFA uit vetcellen naar lever
 - Verhoogde MTP-activiteit hepatocyten
- ➔ Verhoogde productie VLDL door hepatocyten
- Postprandiaal:
 - Omzetting VLDL naar IDL door hogere dichtheid
 - Afgifte TAG aan perifeer weefsel
 - Deel IDL opgenomen door lever
 - Omzetting IDL naar LDL door hogere dichtheid
 - Afgifte TAG aan perifeer weefsel

- Meeste cholesterol in bloed
 - Opname LDL in lever door apoE
 - LDLR
- Deel LDL moeilijk opgenomen door LDLR: Small dense LDL (Sd-LDL)
 - Atherogeen risico: niet te veel LDL in bloed
 - Verhoogde productie VLDL
 - Slechte opname door hepatocyt

HDL-metabolisme: reverse cholesterol transport

- ApoA1 vrijgelaten in bloed
 - Geproduceerd in dunne darm en lever
 - Opname cholesterol uit weefselcellen
 - Door actie ATP-Binding Cassette Transporter Type A1 (ABC-A1)
 - Vorming kleine discoïde HDL-partikels
 - Omzetting FC tot CE door LCAT
 - Door CE: HDL steeds bolvormiger
 - HDL -> HDL3
 - HDL3 -> HDL2
- Opname HDL2 door:
 - Direct transport
 - Scavenger Receptor Type B1 (SRB1)
 - Hepatic Lipase (HL)
 - Indirect transport
 - LDLR
 - LRP
- Vervolgens in gal
- Functies HDL:
 - Opname cholesterol uit weefsel
 - Anti-oxidanteffect
 - Anti-atherogeen effect
 - Cholesterolleveranciers voor bijnierschorscellen

3. Actiepunten PTH

PTH – algemeen

- Ca^{2+} sensing via CaSR hoofdcel parathyroid
 - Lage Ca^{2+} : vrijlating PTH e.o.
- PreproPTH -> ProPTH -> PTH
 - halflieven 5-10 min -> metabolisatie in nier en lever
 - N-terminal fragment: biologisch actief (halfwaardetijd 5-10 min)
 - C-terminal fragment: biologisch inactief (halfwaardetijd 2-3 uur)
- Functies:
 - Botresorptie door osteoclasten
 - Stimuleert synthese calcitriol nieren
 - Verhoogt calciumreabsorptie GIT
 - Verhoogt calciumreabsorptie in nieren
 - Vermindert bicarbonaatreabsorptie in nieren
 - Acidose -> Ca^{2+} stijgt
 - Vermindert reabsorptie fosfaat in nieren

4. Actiepunten calcitriol

Calcitriol – algemeen

- Gesynthetiseerd uit provitamine D in nieren
- Functies:
 - Verhoogt calciumabsorptie GIT
 - Verhoogt fosfaatabsorptie GIT
 - Verhoogt calciumreabsorptie nieren
 - Botresorptie door osteoclasten
 - Inhibitie vrijlating calcitonine
 - Inhibeert vrijlating calcium uit bot

5. Hypercalcemie

- Symptomen:
 - Asymptotisch vaak
 - Verlaagde neuromusculaire prikkelbaarheid
 - Hart, constipatie, abdominale pijn
 - Nierbeschadiging, nefrogene diabetes insipidus
 - CZS: depressie, nausea, dehydratatie
 - Verhoogde maag H⁺ secretie: ulcus
- Werkwijze vermoeden hypercalcemie
 - Serumalbumine meten, gecorrigeerd calcium berekenen
 - > 2,6 mmol/L: matig erg
 - > 3,5 mmol/L: zeer ernstig -> actie
 - PTH meten
 - Laag: maligniteit
 - Hoog: primaire (tertiaire) hyperparathyroidie, familiale hypocalciurische behandeling, lithiumbehandeling
- Behandeling:
 - Hydratatie i.v. NaCl
 - Furosemide
 - Bifosfonaten
 - Dialyse
 - Parathyroidectomie

1. Verhoogde calciumabsorptie GIT

- Overmaat Vit. D
- TBC of sarcoïdose: macrofagen
 - Conversie 25-hydroxycholecalciferol tot calcitriol
- Acromegalie: groeihormoon
 - Stimuleert hydroxylase nier
- Idiopathic Hypercalcemia of Infancy
 - Verhoogde gevoeligheid vit. D GIT

2. Verminderde renale excretie calcium

- Thiazides
- Verhoogde inname alkali
 - Bloedtransfusie
 - Milk-alkalisyndroom
 - i.v. NaHCO₃⁻

3. Verhoogd verlies calcium uit bot

- Kankers: cytokines en prostaglandines
- Primaire hyperparathyroidie
- Tertiaire hyperparathyroidie
- Ziekte van Paget, langdurige immobilisatie
- Hyperthyroidie
 - Verhoogde osteoclastactiviteit
- Lithiumbehandeling
 - Meet PTH-secretie
- Familiale hypocalciurische hypercalcemie
 - Autosomaal dominant

- Mutatie CaSR
 - Onaangepast verhoogde PTH-secretie
 - Lage calciumexcretie urine

6. Hypocalcemie

- Symptomen:
 - Verhoogde neuromusculaire prikkelbaarheid
 - Paresthesieën: hand, voet...
 - Spasmen: larynx, bronchien
 - Hartritme stoornissen
 - Teken van Trousseau
 - Teken van Chvostek
 - CZS: depressie, hallucinaties, geheugenverlies
 - Cataract
 - Petechiae
- Pseudohypocalcemie: meting calcium in vloed op EDTA-tube
- Werkwijze vermoeden hypocalcemie
 - Serumalbumine meten, gecorrigeerd calcium berekenen
 - eGFR meten
 - Laag: chronische nierziekte stage 4 en 5
 - PTH meten
 - Laag: post-op, Mg-deficiency, primaire hypoparathyroidie
 - Hoog: vit. D-deficiency, pseudohypoparathyroidie

1. Verlaagde calciumabsorptie GIT

- Vit. D-deficiency: malabsorptie

2. Verhoogde renale calciumexcretie

- Chronische nierziekte: minder aanmaak calcitriol
- Secundaire hyperparathyroidie

3. Minder calciumvrijstelling uit bot

- Hypoparathyroidie
- Pseudohypoparathyroidie: weerstand tegen PTH
- Hungry bone syndrome: na parathyroidectomie
- Magnesiumdeficiency
 - Mg nodig voor goede PTH-vrijstelling
- Hypermagnesemie: inhibitie PTH-secretie
- Acute pancreatitis: calciumneerslag abdomen
- Rhabdomyolyse: fosfaatvrijzetting
 - Bindt calcium
- Tumor lysis syndroom
 - Hyperfosfatemie
 - Hyperkaliemie
 - Hypocalcemie
 - Acute nierschade

7. Hyperthyroidie

- Symptomen:
 - Metabool
 - Verhoogde thermogenese en zuurstofgebruik
 - Meer zweten, warme ledematen
 - Warmte-intolerantie
 - Kortademigheid
 - Gedaalde vetmasse, vermagering
 - Hartspier
 - Arritmieën, verhoogde contractibiliteit
 - Verhoogde cardiac output
 - Skeletspier
 - Proximale spierzwakte, snel vermoeid, lethargie
 - Gastro-intestinaal
 - Verhoogde stoelgangfrequentie
 - Neuropsychologisch
 - Verhoogde irriteerbaarheid
 - Bot
 - Verhoogde botturnover, osteoporose, fracturen
 - Labo
 - Gedaald totaalcholesterol en LDL
 - Evt. hypercalcemie
- Primaire hyperthyroidie: verlaagde TSH
 - Ziekte van Graves
 - Oftalmopathie en pretibiaal myxoedeem
 - TSI positief
 - Autonome secretie schildklier
 - Toxisch adenoom
 - Toxisch nodulaire krop
 - Thyroiditis
 - Iodiumcontaminatie, post-partum: verhoogde anti-TPO en thyroglobine
 - Post-viraal: De Quervain-thyroiditis
- Behandeling primaire hyperthyroidie
 - Medicatie die schildklierfunctie remt
 - Thiamazole: inhibitie TPO-gecatalyseerde iodinatie
 - Propylthiouracil: inhibitie conversie T4 -> T3
 - Radioactief jodium
 - Schildklierheekunde

8. Hypothyroidie

- Symptomen:
 - Metabool
 - Verminderde thermogenese en zuurstofgebruik
 - Droge huid
 - Koude ledematen en koude-intolerantie
 - Verhoogde vetmassa, gewichtsstijging
 - Hartspier
 - Bradycardie, arritmieën, vrlaagde contractiliteit
 - Gedaalde cardiac output
 - Skeletspier
 - Snel vermoeid, lethargie
 - Gastro-intestinaal
 - Constipatie
 - Neuropsychologisch
 - Trage spraak en mentale functie
 - Vertragde reflexen
 - Compressive N. Medianus
 - Huid
 - Peri-orbitaal oedeem
 - Labo
 - Verhoogde totaalcholesterol en LDL
 - Meting TSH via hielprik
- Congenitale, onbehandelde hypothyroidie: cretinisme
 - Meer in jodiumdeficiëntiestreken
- Primaire hypothyroidie: verminderde werking schildklier
 - Fase 1: subklinisch
 - Gedaalde TSH
 - Fase 2:
 - Gedaalde FT4
- Differentieeldiagnoses primaire hypothyroidie:
 - Na behandeling primaire hyperthyroidie
 - Auto-immune hypothyroidie: anti-TPO en anti-thyroglobuline positief
 - Hashimoto thyroiditis
 - Atrofische thyroiditis
 - Schildklierheelkunde
 - Congenitale (evt. samen met jodiumdeficiëntie)
- Secundaire hypothyroidie: verminderde werking hypofyse
 - Hypofysaire insufficiëntie
 - Gedaalde TSH
 - Gedaalde FT4
 - Check andere hypofysaire assen

9. Syndroom van Cushing

Cortisol - algemeen

- Synthese zona fasciculata
 - Cholesterol
 - Pregnenolone (Side Chain Cleavage)
 - 17-hydroxypregnenolone (17-hydroxylatie CYP17)
 - 17-hydroxyprogesteron (3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase)
 - 11-deoxycortisol (21-hydroxylase)
 - Cortisol (11-beta-hydroxylase)
- Transport:
 - CBG: transcortine
 - Albumine
 - Vrij
- Effecten:
 - Spiercellen: proteolyse, verminderde glucose-opname
 - Hepatocyten: gluconeogenese, ketogenese
 - Adipocyten: lipolyse, verminderde glucose-opname
 - Anti-inflammatoir
 - Cardiovasculair
 - Normale werking bijniermedulla
 - Bot: osteoporose

Cushing specifiek

- Symptomen:
 - Hoofd:
 - Depressief, slapeloos
 - Moonface
 - Intern:
 - Cardiale hypertrofie en hypertensie
 - Glucose-intolerantie of diabetes
 - Romp:
 - Buffalobult
 - Centro-abdominale obesitas en vetredistributie
 - Osteoporose, spierafwijkingen
 - Huidafwijkingen:
 - Dunne, gerimpelde huid
 - Abdominale striae en purpurae
 - Ulcers
 - Hirsutisme
- Lipidenprofiel:
 - Hypercholesterolemie
 - Hypertriglyceridemie
- Ionenprofiel:
 - Metabole alkalose
 - Verhoogde renale H⁺ excretie
 - Hypokaliëmie en hypernatriëmie door mineralocorticoïde werking op Na/K-pomp
 - Verhoogde renale K⁺ excretie en Na-reabsorptie
 - (hypocalcemie)
- Tests - diagnose
 - Vrij cortisol 24 uur
 - 2 x verhoogd

- Verlies dag-nachtritme plasma- en speekselcortisol
- Dexamethasonetest met meting serumcortisol
 - Per os 1 mg tussen 23-24 uur
 - Bloedafname voor plasmacortisol om 8 uur
 - Onderdrukt ACTH-as en cortisolproductie
- Oorzaken:
 - Primair aan verhoogde cortisolsecretie
 - Diagnose: basaal ACTH laag (ACTH independent)
 - Adenoma, carcinoma, hyperplasie
 - Chronische inname suprafysiologische doses glucocorticoidpreparaten met anti-inflammatoire of afweeronderdrukkende werking
 - Secundaire aan verhoogde ACTH-secretie
 - Diagnose: basaal ACTH 's avonds verhoogd
 - Ectopische ACTH-secretie (kleincellig bronchuscarcinoom)

10. Syndroom van Conn – gestegen aldosteronproductie

Aldosteron - algemeen

- Synthese zona glomerulosa
 - Cholesterol
 - Pregnenolone (Side Chain Cleavage)
 - Progesteron (3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase)
 - Deoxycorticosterone (21-hydroxylase)
 - Corticosterone (11-hydroxylase)
 - Aldosteron (aldosteron synthase)
- Transport:
 - Albumine
 - CBG
 - Vrij
- Werking:
 - Diffusie naar intracellulair
 - Binding glucocorticoïd receptor (zwak) en mineralocorticoïd receptor (sterk)
- Effect:
 - Natriumreabsorptie
 - Kaliumsecretie
- Regulatie:
 - RAAS
 - Extracellulair kalium
 - ACTH

Conn specifiek

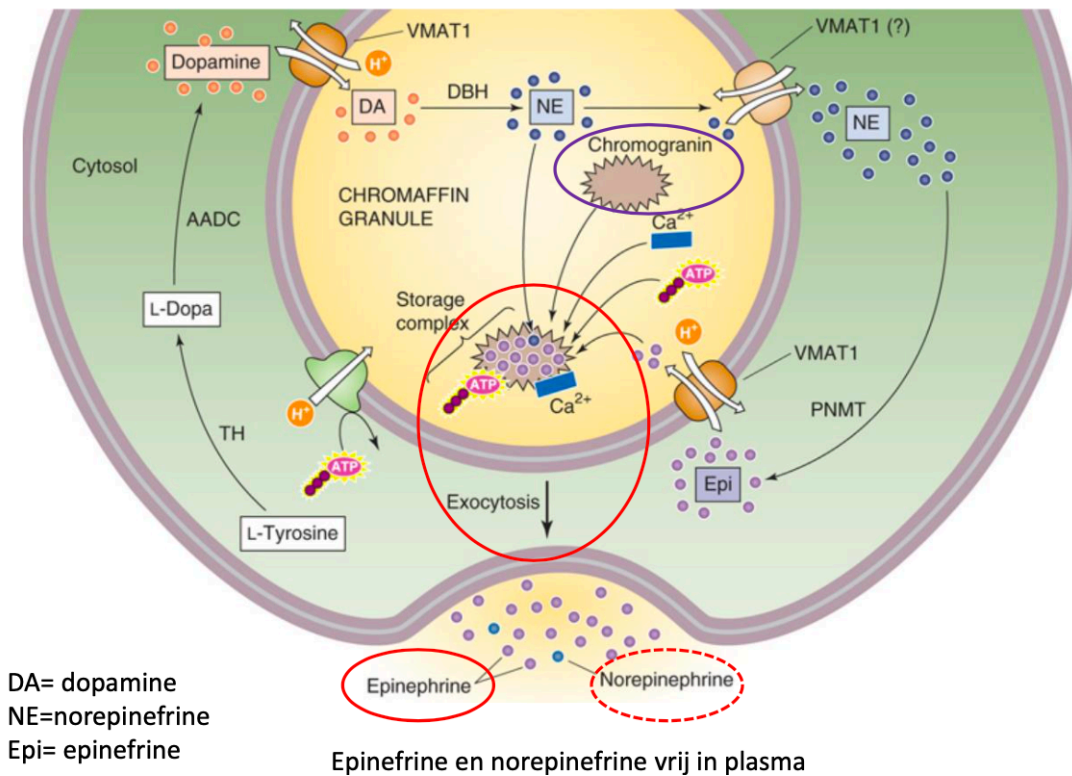
- Symptomen:
 - Hypertensie
 - Glucose-intolerantie of diabetes
 - Metabole alkalose
 - Verhoogde renale H⁺ excretie
 - Hypokaliëmie
 - Verhoogde renale K⁺ excretie
 - Hypomagnesemie
 - Verhoogde renale Mg excretie
- Tests:
 - Aldosteronurie 24 uur verhoogd
 - Plasma-aldosteron verhoogd, PRA onderdrukt
 - Geen post-urale stijging PRA en plasma-aldosteron
 - Visualisatietechniek CT, MRI
- Primaire oorzaak
 - Adenoom
 - Hyperplasie
 - Ectopische secretie
- Secundaire oorzaak
 - Gedaald effectief circulerend volume
 - Renale arterie stenose

11. Syndroom van Addison – gedaalde cortisol/aldosteronsecretie

- Symptomen acuut (na trauma, infectie, heilkunde):
 - Ernstige hypotensie
- Symptomen chronisch:
 - Vermoeidheid, zwakte, asthenie
 - Gewichtsverlies
 - Nausea, braken, abdominale pijn, diarree
 - Hypotensie, “salt craving”
- Ionenprofiel:
 - Hypovolemische hyponatremie
 - Meer renaal natriumverlies dan waterverlies
 - Hyperkaliëmie
 - Minder renale K⁺ excretie
 - Hypermagnesemie
 - Minder renale Mg excretie
 - Hyperchloremische metabole acidose
 - RTA IV: minder bicarbonaatretentie -> meer chloorionen
 - Hypoglycemie
- Tests:
 - Plasma- en speekselcortisol laag ochtend
 - PRA verhoogd en plasma-aldosteron verlaagd
 - Synacthentest: onvoldoende cortisolstijging
 - Hypoglycemietest en CRH-test: onvoldoende ACTH- en cortisolstijging
- Oorzaken verminderde cortisolsecretie:
 - Primair: basaal ACTH ~~’s avonds~~ verhoogd
 - Auto-immuun: 21-hydroxylase Ab’s (poly-endocrien syndroom 1 en 2 -> behandeling hydrocortisone)
 - Bloedingen, metastasen, TBC
 - Na chronische corticotherapie
 - Hypofunctie corticolas
 - Secundair chronische ACTH-stijging en hyperpigmentatie indien traag op gang
 - Secundair aan gedaalde ACTH-secretie
 - Hypofysaire insufficiëntie (ochtend-ACTH gedaald)
- Oorzaken verminderde aldosteronsecretie:
 - Primaire ziekte van Addison: verhoogde PRA
 - Hyporeninemisch hypoaldosteronism met hypertensie
 - Zoethout
 - Defect 11-hydroxylase
 - Nierbeschadiging
 - Congenitale bijnierschorshyperplasie
 - Congenitaal defect 11-hydroxylase
 - Congenitaal defect 21-hydroxylase

12. Pheochromocytoom

Synthese



Werking

- Binding aan adrenoreceptoren
- Fightsysteem:
 - Verhoging hartritme
 - Vasoconstrictie
 - Verhoging bloeddruk
 - Bronchodilatatie
 - Versnellen metabolisme
- Zeer snelle clearance (10 s.)
 - COMT: endotheelcellen, hart, lever, nieren
 - Norepinephrine -> normetanephrine
 - Epinephrine -> metanephrine
 - MAO: lever, hersenen
 - Normetanephrine en metanephrine -> Vanillylmandelic acid
- Regulatie:
 - CZS: autonoom zenuwstelsel
 - CRH, ACTH, cortisol-as

Pheochromocytoom

- Primair verhoogde norepinephrine
- Symptomen:
 - Hypertensie
 - Episodische hoofdpijn, zweten, tachycardie
 - Glucose-intolerantie
- Crisis bij:
 - Anesthesie, chirurgie
 - Inname voedingsstoffen veel tyrosine
 - Inname MAO-inhibitors

- Tests:
 - Metanephrine en normetanephrine verhoogd urine 24 uur
 - Epinefrine verhoogd urine 24 uur
 - Metanephrine plasma
 - Plasma-chromogranine
- Oorzaken:
 - Adenoom
 - Carcinoom
 - Ectopische secretie