

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/2066/21007>

Please be advised that this information was generated on 2019-07-18 and may be subject to change.

- ¹⁵ Govaert TME, Thijs CTMCN, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-5.
- ¹⁶ Masurel N, Laufer J. A one-year study of trivalent influenza vaccines in primed and unprimed volunteers: immunogenicity, clinical reactions and protection. *J Hyg (Lond)* 1984;92:263-76.
- ¹⁷ Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV jr, Douglas RG jr, Gaerlan PF, Denning CR. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol* 1987;25:1763-5.

- ¹⁸ Voris LP van, Betts RF, Menegus MA, Murphy BR, Roth FK, Douglas RG jr. Serological diagnosis of influenza A/USSR/77 H1N1 infection. *J Med Virol* 1985;16:315-20.
- ¹⁹ Nicholson KG, Snaeken R, Palache AM. Influenza immunization policies in Europe and the United States. *Vaccine* 1995;13:365-9.
- ²⁰ Patriarca PA. A randomized controlled trial of influenza vaccine in the elderly. Scientific scrutiny and ethical responsibility. *JAMA* 1994;272:1700-1.

Aanvaard op 18 september 1995

Recente ontwikkelingen op het gebied van diabetes mellitus type II op jonge leeftijd (MODY)

C.J.J. TACK

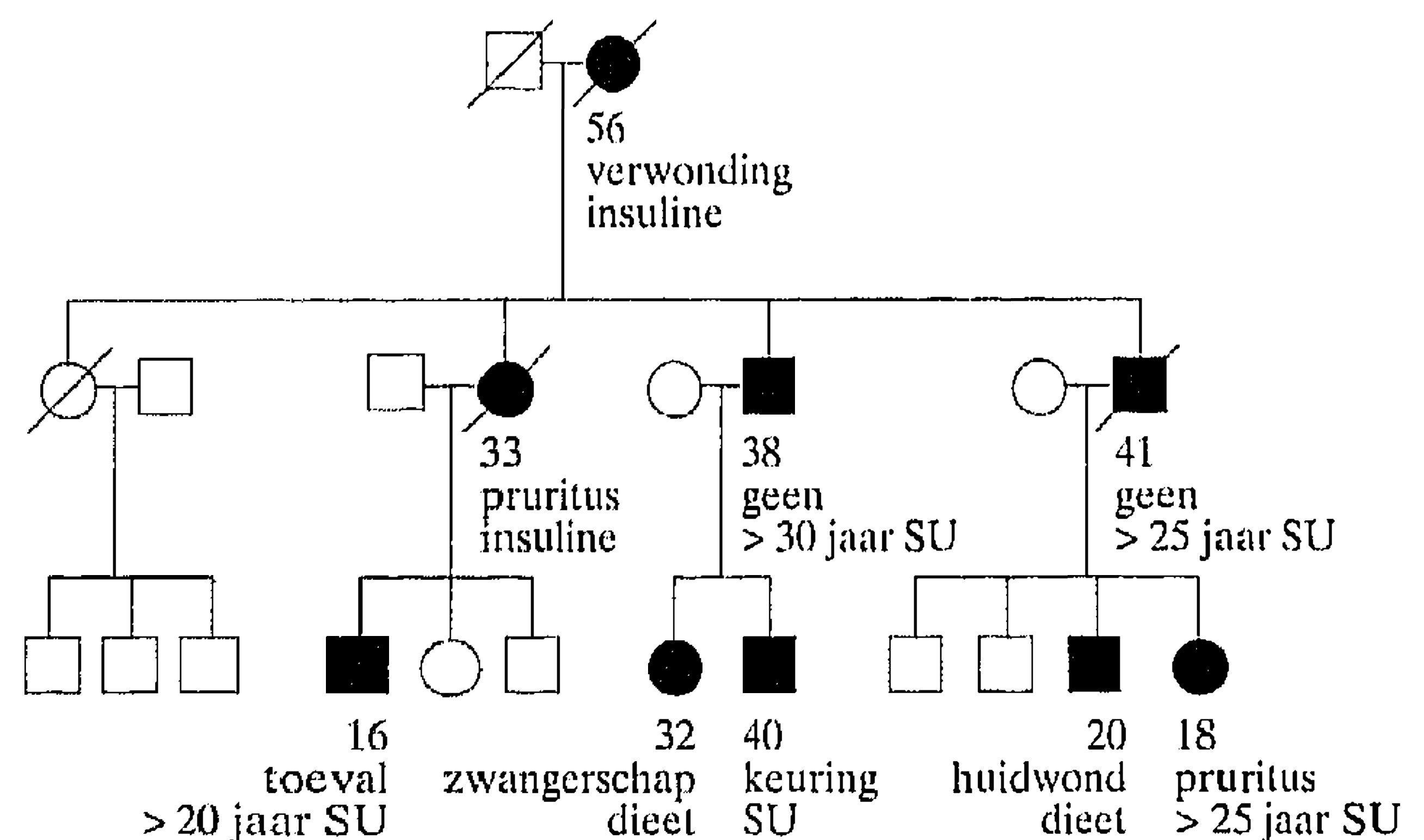
WAT IS MODY EIGENLIJK?

Diabetes mellitus type II (niet van insuline afhankelijke diabetes mellitus) doet zich meestal voor na het 40e levensjaar; de incidentie stijgt sterk met de leeftijd ('ouderdoms'-diabetes). Incidenteel melden zich echter ook jongere mensen (en kinderen) met diabetes mellitus die zonder insuline behandeld kan worden en die dus niet voldoet aan de criteria voor diabetes type I. Nog voor de tijd dat insuline was ontdekt, werden jonge diabetespatiënten beschreven, die met alleen dieetmaatregelen langere tijd overleefden. Toen al viel op, dat deze patiënten vaak een sterk positieve familieanamnese hadden, hetgeen Joslin in zijn tekstboek uit 1924 bracht tot het commentaar: 'I always look upon a strong family history as a favourable omen'. Na de introductie van de sulfonylureum-preparaten bleek dat ook sommige jonge patiënten met diabetes met deze middelen behandeld konden worden.¹ Het betrof hier weer een sterk familiair voorkomende vorm van diabetes. Tattersall was in 1974 de eerste die suggereerde dat dit een andere ziekte was dan diabetes mellitus type I, die bovendien autosomaal dominant leek te worden overgeërfd.² Onder 'maturity onset-type diabetes of the young' (MODY) werd elke diabetes verstaan die zich manifesteerde vóór het 25e jaar (sommigen hanteren 30 jaar) en die minstens 2 jaar zonder insuline behandeld kon worden. Daarnaast geldt tegenwoordig als aanvullend criterium een autosomaal dominant overervingspatroon: ongeveer de helft van de volwassen eerstegraadsfamilieleden heeft de ziekte (figuur).

MODY IS HETEROGEEN

De eerste beschrijvingen van families met MODY betroffen patiënten met een min of meer gelijk fenotype, waarbij meestal een milde hyperglykemie bestond. De meeste patiënten leken vrij te blijven van diabetische lange-termijncomplicaties. Inmiddels is echter gebleken

dat de klinische uitingsvorm nogal kan wisselen. Zo zijn ook families beschreven met een ernstiger hyperglykemie, families waarbij wél duidelijk complicaties optreden en families waarbij (een deel van) de patiënten met insuline behandeld moet worden. Strikt genomen behoren geïsoleerde patiënten op jonge leeftijd met type II-diabetes of patiënten met slechts één familielid met diabetes niet tot de groep met MODY, terwijl ook sterk obese patiënten die op jonge leeftijd diabetes krijgen niet als zodanig worden geclassificeerd.



Stamboom van een (deel van een) familie die als 'maturity onset-type diabetes of the young' (MODY)-familie kan worden geclassificeerd. De symbolen staan voor: vrouw (cirkel), man (vierkant), overleden (diagonale streep), diabetes (zwart symbool), géén diabetes (open symbool). In het bijschrift staan telkens vermeld de leeftijd (in jaren) waarop de diabetes werd ontdekt, de klachten of de gebeurtenis waarmee de ziekte begon en de behandeling (insulinetherapie, sulfonylureum-derivaten (SU)). De overerving door deze 3 generaties past bij autosomale dominantie. Merk op dat in de latere generaties de diabetes op jongere leeftijd gediagnostiseerd lijkt te worden. Bij 3 van de 9 patiënten werd de diabetes ontdekt vóór het 25e levensjaar. Vaak kon de diagnose door toeval of door triviale klachten worden gesteld. Opvallend is ook dat behandeling met sulfonylureum-derivaten bij een aantal patiënten al zeer langdurig effectief is. De familieleden die met insuline worden behandeld, werden daarmee al behandeld voordat sulfonylureum-derivaten beschikbaar waren.

Academisch Ziekenhuis, afd. Algemene Interne Geneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
C.J.J. Tack, internist.

Hoewel het fenotype van MODY binnen één familie vaak gelijkvormig is, hoeft de aandoening zich niet bij alle familieleden op jongere leeftijd voor te doen. Wellicht nog duidelijker dan bij type II-diabetes mellitus in het algemeen geldt bij MODY dat een milde chronische hyperglykemie lange tijd zonder symptomen kan verlopen. Niet zelden wordt bij familieleden de aandoening door 'toeval', door een intercurrente ziekte of tijdens de zwangerschap gediagnosticeerd. Het is van belang vooral het laatste expliciet te vermelden: sommige patiënten met zwangerschapsdiabetes zullen in feite behoren tot een MODY-familie. Ook wordt de diabetes wel ontdekt bij familieonderzoek; na het als zodanig herkennen van een MODY-familie lijkt ook onderzoek van familieleden zonder symptomen geïndiceerd.

Er bestaan tal van extreem zeldzame genetische syndromen die samengaan met het op jonge leeftijd voorkomen van type II-diabetes (bijvoorbeeld de syndromen van Alstrom, van Laurence-Moon-Biedl, van Werner en Turner, Laron-dwerggroei, geïsoleerde groeihormoon-deficiëntie), maar die worden niet tot MODY gerekend.

Het komt voor dat patiënten bij wie in feite een type I-diabetes bestaat, zich melden met een milde hyperglykemie en gedurende enige tijd zonder insuline behandeld kunnen worden. Het onderscheid met type II-diabetes kan in deze fase extreem moeilijk zijn en is in feite alleen mogelijk met antigene markers (bijvoorbeeld anti-glutaminezuurdecarboxylase (GAD)-antistoffen); het betreft hier geen routine-laboratoriumbepalingen. Overigens zal in dit soort situaties de familieanamnese meestal negatief zijn, maar ook wanneer deze positief is, behoort deze groep patiënten nog niet tot MODY.

MODY IS MODIEUS

Dat diabetes mellitus type II een belangrijke genetische component heeft, is algemeen aanvaard. De manier van overerving, de mate van heterogeniteit en het aantal loci dat betrokken is, zijn echter geen van alle bekend. Waarschijnlijk betreft het een zogenaamde polygenetische aandoening; meerdere genen zijn bij de ziekte betrokken. MODY is nog sterker genetisch bepaald, bovendien suggereert de autosomaal dominante overerving één enkel genetisch defect. MODY is dan ook een ideaal uitgangspunt voor genetisch onderzoek van type II-diabetes mellitus. Met de razendsnelle ontwikkelingen in de moleculair-biologische technologie is ook het genetisch onderzoek bij MODY in een stroomversnelling gekomen. In korte tijd worden nu de genetische defecten binnen de diverse families opgehelderd.

ONTDEKKINGEN TOT NU TOE

De grootste MODY-familie tot nu toe beschreven, met meer dan 350 individuen uit 5 generaties, van wie 69 met diabetes, wordt prospectief bestudeerd vanaf 1960 door de groep van Fajans (Ann Arbor, Mich., USA). Het is waarschijnlijk dat alle leden van deze zogenaamde Rinke-White (RW)-stamboom zijn te herleiden tot één voorvader: Christopher Rinke, geboren in Oost-Pruisen in 1809 en in 1861 geëmigreerd naar Detroit samen met zijn zeven zonen. Genetisch onderzoek van deze fami-

lie heeft een verband opgeleverd tussen MODY en overerving van markers op chromosoom 20q. Het verband (via koppelingsonderzoek; 'linkage') bleek het sterkst met het adenosine-desaminase (ADA)-gen en de D20S16-locus,³ maar het exacte gendefect van dit *MODY1*-gen is tot op heden niet gelokaliseerd en daarmee ook niet de stoornis die de diabetes verklaart. Wel is komen vast te staan dat de marker-positieve individuen een karakteristieke stoornis in de insulinesecretie na glucosetoediening hebben, vergeleken met de marker-negatieve familieleden, een stoornis die al bestaat voordat er sprake is van hyperglykemie.⁴ Opvallend is dat de stoornis in het *MODY1*-gen nergens anders in de wereld bij MODY of bij type II-diabetes is gevonden en dus tot nu toe beperkt lijkt tot deze ene familie.

Vrijwel gelijktijdig is zowel door een Franse als door een Britse groep melding gemaakt van een stoornis in het glucokinasegen op chromosoom 7 als oorzaak van MODY.^{5,6} Mutaties in het glucokinasegen (*MODY2*-gen) bleken bij ongeveer 40% van alle MODY-families voor te komen, bij een deel van de patiënten met zwangerschapsdiabetes, maar vrijwel niet bij patiënten met een 'gewoon' type II-diabetes. Het glucokinase-enzym is een 'gespecialiseerd' hexokinase dat alleen in het pancreas en de lever voorkomt en dat glucose in glucose-6-fosfaat omzet, dat uiteindelijk via vele tussenstappen tot insulineproductie aanzet. De constante K_m van dit enzym is laag, waardoor de hoeveelheid gevormd glucose-6-fosfaat in de cel een directe afspiegeling is van de hoeveelheid aangeboden glucose. Als zodanig functioneert het glucokinase als 'glucosethermostaat' in de pancreascel. Wanneer de activiteit van het enzym ten gevolge van genetische stoornissen verminderd is, zal bij een gegeven glucoseconcentratie relatief minder glucose-6-fosfaat in de cel worden gevormd, en daardoor zal de insulineproductie minder sterk worden gestimuleerd.⁷ Op deze manier is de diabetes geheel te verklaren en daarmee is de stoornis in het glucokinasegen het eerst ontdekte gendefect dat op zichzelf diabetes mellitus volledig verklaart. De betreffende familieleden blijken in het algemeen slechts een zeer lichte hyperglykemie te hebben, hetgeen past bij de aard van de stoornis; er is immers een defect in waarneming van hyperglykemie en niet zozeer een verminderde capaciteit voor insulinesecretie.

In 1992 beschreven Leidse onderzoekers een familie waarbij type II-diabetes sterk familiair voorkwam en overerfde tezamen met sensorineurale doofheid. Er leek een maternaal overervingspatroon te bestaan: alleen kinderen van aangedane vrouwelijke familieleden kregen de ziekte. Bij een maternaal overervingspatroon vermoedt men defecten in het mitochondriaal DNA (mtDNA), het enige stukje DNA dat altijd afkomstig is van de moeder. Bij verder moleculair-genetisch onderzoek bleek er inderdaad een defect in het mtDNA aanwezig; interessant genoeg een mutatie die eerder was gekoppeld aan een klinisch onderscheiden syndroom (mitochondriale myopathie, encefalopathie, lactaatacidose en 'stroke-like'-episoden (MELAS)).⁸ Diabetes samenhangend met doofheid en mutaties in het mtDNA is

inmiddels ook in verschillende andere landen beschreven, maar het blijkt slechts om een zeer klein deel van alle patiënten met type II-diabetes te gaan (< 1%). De exacte pathogenese is nog niet opgehelderd. Het fenotype is sterk wisselend: behalve patiënten met milde hyperglykemie zijn er ook patiënten die met insuline worden behandeld. Als naamgeving is voorgesteld: 'maternally inherited diabetes and deafness' (MIDD). Strikt genomen is MIDD geen vorm van MODY.

Zeer recentelijk is in enkele MODY-families in Frankrijk een tot nu toe onbekend verband gevonden tussen de overerving van diabetes mellitus en bepaalde markers op chromosoom 12q.⁹ Het betreft een gebied van het genoom waarop geen bekende genen zijn gelokaliseerd. De koppeling is inmiddels bij andere families bevestigd, onder andere in Groot-Brittannië en de V.S. De naam die aan het nog niet geïdentificeerde gendefect is verbonden, is MODY₃. Het fenotype van de ziekte lijkt minder mild dan dat van glucokinasedeficiëntie; het primaire defect lijkt opnieuw een stoornis in de insuline-secretie.¹⁰ MODY₃ lijkt weer bij ongeveer 40% van alle MODY-families voor te komen. Over de prevalentie van het MODY₃-defect bij type II-diabetes zijn nog geen gegevens voorhanden.

WAT BRENGT DE TOEKOMST?

Hoewel MODY waarschijnlijk vaker voorkomt dan wordt aangenomen, zal de prevalentie toch nooit veel hoger zijn dan 5%. (Dit wil overigens wel zeggen dat in vrijwel elke grotere diabetespraktijk enkele families moeten voorkomen.) Het belang van MODY ligt echter met name op wetenschappelijk terrein. Het besef begint te groeien dat er waarschijnlijk vele verschillende oorzaken (ziekten) bestaan, die alle kunnen leiden tot chronische hyperglykemie en dus het fenotype van type II-diabetes. Naast belangrijke omgevingsinvloeden moet er ook een belangrijke genetische component bestaan. Waarschijnlijk zullen er in de nabije toekomst nog meer genetische defecten worden vastgesteld. Onderzoek bij MODY-families is daarbij een belangrijk hulpmiddel, omdat daarin in principe slechts één genetisch defect bestaat. De identificatie van de aangetaste genen en daarmee van de eiwitten waarvoor deze genen coderen, zal leiden tot een beter inzicht in de factoren die een rol spelen bij de glucosehomeostase. Onderzoek naar MODY helpt dus bij het verder ontrafelen van het heterogene ziektebeeld dat diabetes mellitus type II wordt genoemd. Mogelijk zal er in de toekomst bij een individuele patiënt dan ook niet meer gesproken worden over diabetes mellitus type II, maar wellicht over diabetes mellitus type 202.

Met dank aan J.A.Lutterman, internist, voor zijn commentaar op het manuscript.

LITERATUUR

¹ Fajans SS, Conn JW. Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes mellitus. *Diabetes* 1960;9:83-8.

² Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974;43:339-57.

³ Bell GI, Xiang KS, Newman MV, Wu SH, Wright LG, Fajans SS, et al. Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young MODY subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:1484-8.

⁴ Byrne MM, Sturis J, Fajans SS, Ortiz FJ, Stolz A, Stoffel M, et al. Altered insulin secretory responses to glucose in subjects with a mutation in the MODY₁ gene on chromosome 20. *Diabetes* 1995;44:699-704.

⁵ Froguel Ph, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, Zouali H, Butel MO, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992;356:162-4.

⁶ Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA, Patel P, Tanizawa Y, Chiu KC, et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. *Lancet* 1992;339:1307-10.

⁷ Byrne MM, Sturis J, Clément K, Vionnet N, Pueyo ME, Stoffel M, et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest* 1994;93:1120-30.

⁸ Ouweland JMW van den, Lemkes HHPJ, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, Vijlder MF de, Struyvenberg PAA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes and deafness. *Nat Genet* 1992;1:368-71.

⁹ Vaxillaire M, Boccio V, Philippi A, Vigouroux C, Terwilliger J, Passa Ph, et al. A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. *Nat Genet* 1995;9:418-23.

¹⁰ Hattersley AT, Dronsfield M, Tack CJJ, Bain S, Bartlett WA. MODY₃ is a beta-cell disorder that can be detected in non diabetic susceptible subjects. Oral Presentation EASD 1995. *Diabetologia* 1995;38 Suppl:A60.

Aanvaard op 4 augustus 1995

Bladvulling

Over waterinrichtingen

In de ascetische wereldbeschouwing der middeleeuwen bezagen men ze als van heidenschen of Israëlitischen oorsprong. Door den doop was de Christen gereinigd, en behoefde voortaan geen baden meer. Doch we hebben niet noodig onze toevlucht tot paradoxale stellingen te nemen.

De geschiedenis der middeleeuwen met haar vreeslijke oorlogen, hongersnood en moordende ziekten, de zwarte dood, het engelsch zweet, de elkaar opvolgende invallen van pest, typhus enz., met haar verschrikkelijke ontvolkingen, ligt daar, om er ons op te wijzen, waartoe wanorde en regeeringloosheid, gevoegd bij verregaande onreinheid van bodem en volk, gemis aan zuiver water moest leiden, en ons nog weder opnieuw zou voeren, werden de wetten der gezondheidsleer nogmaals verwaarloosd, en werden als in die tijden de zuivere inademingslucht en het zuivere water ons ontnomen of voor ons bedorven. De wijze lessen der ouden waren niet vergeten, slechts versmoord door den duisteren nevel der middeleeuwen. Waar reeds HIPPOCRATES slecht water als oorzakelijk moment noemde voor ziekten, waar een PINDARUS sprak: [τὸ ἄριστον μὲν ὕδωρ], waar een BIAS meende: omnium rerum principium aqua, en PLINIUS overtuigd was, dat het water, cadens inficitur halitu terrae, dezelfde die ook beweerde, dat putwater de gezondste drank was, daar behoefde men niet te vreezen, dat de nazaten, die zich krampachtig aan die ouden als aan heiligen vasthiel den, nogmaals zouden insluimeren, nadat ze van al hun oorlogen adem schepten, nadat bijgeloof door natuurkennis, door vrij onderzoek verkregen, werd opgevolgd; noch ook dat de heldere zon door de reusachtige intuïtiën der ouden ontstoken, wederom in bloedrooden glans zou ondergaan.

(Ned Tijdschr Geneeskd 1895;39II:82.)