

- ⁵ Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birth-weight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet* 1996;348:1478-80.
- ⁶ Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Colditz GA, Willett WC, et al. Birthweight, breastfeeding, and the risk of coronary heart disease in the Nurses' Health Study [abstract]. *Am J Epidemiol* 1995;141:S78.
- ⁷ Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;ii:577-80.
- ⁸ Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-53.
- ⁹ Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993;306:422-6.
- ¹⁰ Yarnell JWG, Limb ES, Layzell JM, Baker IA. Height: a risk marker for ischaemic heart disease: prospective results from the Caerphilly and Speedwell Heart Disease Studies. *Eur Heart J* 1992;13:1602-5.
- ¹¹ Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990;301:59-62.
- ¹² Whincup P, Cook D, Papacosta O, Walker M. Birth weight and blood pressure: cross sectional and longitudinal relations in childhood. *BMJ* 1995;311:773-6.
- ¹³ Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vagero D, et al. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ* 1996;312:401-6.
- ¹⁴ Bartley M, Power C, Blane D, Smith GD, Shipley M. Birth weight and later socioeconomic disadvantage: evidence from the 1958 British cohort study. *BMJ* 1994;309:1475-8.
- ¹⁵ Vlainac HD, Petrovic RR, Marinkovic JM, Sipetic SB, Adanja J. Effect of caffeine intake during pregnancy on birth weight. *Am J Epidemiol* 1997;145:335-8.

Aanvaard op 14 mei 1997

Capita selecta

Diabetes mellitus in samenhang met een erfelijke aandoening

E.E.M.VAN GINNEKEN, J.A.LUTTERMAN EN P.M.NETTEN

Diabetes mellitus omvat een breed spectrum van aandoeningen met als belangrijkste kenmerk een hyperglykemie. De grenzen voor een normale en te hoge glucosewaarde werden gestandaardiseerd door de Wereldgezondheidsorganisatie, in het overgangsgebied wordt gesproken van een gestoorde glucosetolerantie.¹ Onderscheid wordt gemaakt in type I of insulineafhankelijke vorm en type II, waarbij een relatief insulinetekort tezamen met een insulineresistentie leidt tot hoge bloedglucosewaarden. Een subtype hiervan, waarbij diabetes type II zich reeds op jonge leeftijd openbaart, wordt genoemd 'maturity onset diabetes of the young' (MODY), in 1995 beschreven in dit tijdschrift.² Voorts worden zwangerschapsdiabetes en diabetes mellitus ten gevolge van ondervoeding gezien als aparte entiteiten. Tot slot kan diabetes verband houden met pancreasziekten, medicijngebruik, endocriene ziekten en erfelijke aandoeningen.³

In dit artikel willen wij die erfelijke aandoeningen bespreken waarin diabetes mellitus of gestoorde glucosetolerantie onderdeel vormen van het (symptoom)beeld (tabel). Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen syndromen, stofwisselingsziekten en endocriene ziekten.

Ondanks de lage incidentie is het van belang alert te zijn op een erfelijke aandoening indien een patiënt dia-

SAMENVATTING

– Diabetes mellitus wordt gewoonlijk ingedeeld in type I (insulineafhankelijk) en type II (relatief insulinetekort en verminderde gevoeligheid voor insuline). Diabetes kan ook verband houden met zwangerschap, ondervoeding, pancreasziekten, medicijngebruik, endocriene ziekten en erfelijke aandoeningen.

– De erfelijke aandoeningen waarbij diabetes mellitus of een gestoorde glucosetolerantie voorkomt, zijn te verdelen in syndromen (zoals 'maternally inherited diabetes and deafness', Down-, Turner- en Klinefelter-syndroom), stofwisselingsziekten (zoals cystische fibrose en hemochromatose) en endocriene ziekten (zoals het polyglandulaire auto-immune-insufficiëntiesyndroom en het familiaire feochromocytoom).

– Hoewel diabetes mellitus als onderdeel van een erfelijke aandoening weinig frequent voorkomt, is het belangrijk hierop bedacht te zijn om een juiste diagnose tijdig te stellen. Bij patiënten met diabetes mellitus kan sprake zijn van een erfelijke aandoening, terwijl patiënten met een erfelijke aandoening een grotere kans hebben diabetes mellitus te krijgen.

betes krijgt. Omgekeerd is regelmatige bepaling van een bloedglucoseconcentratie van belang bij patiënten die bekend zijn wegens dergelijke aandoeningen en nog geen diabetes mellitus hebben. Soms kan zelfs gericht onderzoek bij familieleden van een dergelijke patiënt geïndiceerd zijn. Voorts kan detectie met moleculair-biologische technieken van een onderliggend gendefect van deze erfelijke aandoeningen richting geven aan toekomstig onderzoek naar multifactoriële gendefecten die ten grondslag liggen aan het ontstaan van type-II-diabetes. Door de heterogeniteit van de bekende gendefecten is dit echter geen sinecure; zoals prof. Harry Keen stelt:

Bosch Medicentrum, locatie Groot Ziekengasthuis, afd. Interne Geneeskunde, Postbus 90.153, 5200 ME 's-Hertogenbosch.

E.E.M.van Ginneken, assistent-geneeskundige; dr.P.M.Netten, internist.

Academisch Ziekenhuis, afd. Algemene Interne Geneeskunde, Nijmegen.

J.A.Lutterman, internist.

Correspondentieadres: dr.P.M.Netten.

Erfelijke aandoeningen die samenhangen met een toegenomen prevalentie van diabetes mellitus

<i>aandoening</i>	<i>genetisch defect</i>	<i>klinisch beeld</i>
<i>syndromen</i>		
'maternally inherited diabetes and deafness' (MIDD)	puntmutatie 3243 mtDNA	perceptiedoofheid
syndroom van Down	trisomie of translocatie chromosoom 21	klein postuur – vlak gelaatsprofiel – protusie van de tong – epicanthus – viervingerplooï – mentale retardatie – spierhypotonie – vitium cordis
syndroom van Turner	45 XO of varianten	onontwikkelde ovaria – primaire amenorroe – kort postuur – 'webbed neck' – lage haargrens
syndroom van Klinefelter	47 XXY	wisselende eunuchoidie – toegenomen lengte – azoöspermie – testisatrofie – gynaecomastie
chorea van Huntington	autosomaal dominant (chromosoom 4)	choreathetose – dementie – psychiatrische stoornissen
Friedreich-ataxie	autosomaal recessief (chromosoom 9, regio q13-21)	ataxia – dysartrie – spasticiteit – hersenzenuwuitval – areflexie met voetzoolreflexen volgens Babinski
DIDMOAD (syndroom van Wolfram)	autosomaal recessief	diabetes insipidus – opticusatrofie – perceptiedoofheid – mictiestoornissen – neurologische uitvalsverschijnselen
syndroom van Alström	autosomaal recessief	hypogonadisme – obesitas – diabetes insipidus – retinadegeneratie – perceptiedoofheid
Laurence-Moon-Biedl(-Bardet)-syndroom	autosomaal recessief	hypogonadisme – kort postuur – obesitas – retinitis pigmentosa – mentale retardatie (polydactylie)
Prader-Willi(-Angelman)-syndroom	deletie/translocatie chromosoom 15	hypogonadisme – infantiele spierhypotonie – kort postuur – obesitas (ataxie – mentale retardatie)
syndroom van Werner	autosomaal recessief	hypogonadisme – premature seniliteit – groeivertraging – alopecia – cataract
syndroom van Cockayne	autosomaal recessief	dwerfgroei – kyfose – retinapigmentafwijkingen – doofheid – microcefalie – mentale retardatie – fotosensibiliteit huid – vroege atherosclerose
ataxia teleangiectasia	autosomaal recessief (chromosoom 11, regio q22-23)	cerebellaire ataxie – choreathetose – teleangiëctasieën – aandoeningen van het immuunsysteem
dystrofische myotonie (van Curschmann-(Batten)-Steinert)	autosomaal dominant (chromosoom 19)	'frontal baldness' – spieratrofie – myotonie – cataract – cardiomyopathie – testisatrofie – ovariuminsufficiëntie
progressieve spierdystrofie (van Duchenne)	X-gebonden, recessief	progressieve spierzwakte – kyfoscoliose – cardiomyopathie – mentale retardatie
Rabson-Mendenhall-syndroom	autosomaal recessief	acanthosis nigricans – virilisatie – hyperplasie glandula pinealis – dystrofische tanden en nagels
leprechaunisme	variabel erfelijkheidspatroon	acanthosis nigricans – verminderd subcutaan vet – 'elfengelaat' – groeiretardatie – hirsutisme
lipoatrofische syndromen	variabel erfelijkheidspatroon	afwezig subcutaan vet
<i>stofwisselingsziekten</i>		
cystische fibrose	autosomaal recessief (chromosoom 7)	pancreasinsufficiëntie – recidiverende luchtweginfecties – steriliteit
hemochromatose	autosomaal recessief (chromosoom 6)	levercirrose – hyperpigmentatie huid – artropathie
acute intermitterende porfyrie	autosomaal dominant (chromosoom 11)	donkere urine – hypertensie – perifere neuropathie – koliekachtige buikpijnen – psychiatrische aandoeningen
syndroom van Refsum	autosomaal recessief	cerebellare ataxie – distale spierzwakte – sensibiliteitsstoornissen retinitis pigmentosa – doofheid – ichthyosis
<i>endocriene ziekten</i>		
polyglandulair auto-immune-insufficiëntiesyndroom (PAIS I en II)	autosomaal dominant (chromosoom 6)	ziekte van Addison – auto-immune schildklierziekten (bij PAIS II ook hypogonadisme – vitiligo – alopecia – pernacieuze anemie – coeliakie)
familiair feochromocytoom	variabel erfelijkheidspatroon	'flushes' – hypertensie – palpitaties

DIDMOAD = 'diabetes insipidus diabetes mellitus opticus atrophia deafness'.

'the genetics of diabetes is no longer a nightmare, but still a headache'.⁴

ERFELIJKE SYNDROMEN

Onlangs is door verschillende onderzoeksgroepen een vorm van diabetes mellitus beschreven die matернаal

overerft en gepaard gaat met perceptiedoofheid. Voor dit syndroom is de naam 'maternally inherited diabetes and deafness' (MIDD) voorgesteld.⁵ De diabetes komt tot uiting zowel op jonge als op oudere leeftijd. Meestal ontstaan de gehoorstoornissen vele jaren later, zodat het herkennen van het syndroom moeilijk kan zijn.

Inmiddels is bekend dat dit ziektebeeld berust op een puntmutatie in positie 3243 van het mitochondriële DNA, wat leidt tot een verminderde oxidatieve fosforyleringscapaciteit van de β -cellen in de eilandjes van Langerhans in het pancreas. Daardoor ontstaat een afname van de door glucose geïnduceerde insuline-secretie. Insulineresistentie speelt waarschijnlijk geen rol. Over de prevalentie van MIDD bestaat geen eenduidigheid, 't Hart et al. beschrijven een prevalentie van 0,5% in een reguliere populatie patiënten met diabetes.⁶

Bij patiënten met chromosomale aandoeningen komt diabetes vaker voor dan in de algemene populatie.⁷ De meest voorkomende chromosomale aandoeningen zijn het Down-, het Turner- en het Klinefelter-syndroom. Het verband met diabetes is het sterkst bij het syndroom van Down en het zwakst bij het syndroom van Klinefelter. Trisomie-21 gaat meestal samen met insuline-afhankelijke diabetes, die in meer dan de helft van de gevallen tot uiting komt voor het 20e levensjaar.⁸ Het syndroom van Turner en dat van Klinefelter gaan vaak samen met een gestoorde glucosetolerantie. Wanneer symptomatische diabetes toch voorkomt, is behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen gewoonlijk afdoende.⁷

Chorea van Huntington wordt gekenmerkt door choreathetose en progressieve dementie. De stoornis is gelokaliseerd op de korte arm van chromosoom 4. Van een groep van 10 patiënten met chorea van Huntington hadden 6 een gestoorde glucosetolerantietest, maar geen diabetes mellitus.¹⁰

Friedreich-ataxie en het syndroom van Wolfram kunnen samengaan met insulineafhankelijke diabetes mellitus. De prevalentie van diabetes bij Friedreich-ataxie bedraagt 8-18%. Het syndroom van Wolfram of 'diabetes insipidus diabetes mellitus opticus atrophica deafness' (DIDMOAD)-syndroom openbaart zich meestal in eerste instantie als type-I-diabetes mellitus, gevolgd door opticusatrofie. In de daaropvolgende 10 jaar ontstaan diabetes insipidus en sensoneurale doofheid, na ongeveer 20 jaar urineblaasatonie en tot slot neurologische afwijkingen. In een onderzoek over 45 patiënten waren diabetische retinopathie en neuropathie zeldzaam en kwam diabetische nefropathie niet voor. De levensverwachting was beperkt door respiratoire insufficiëntie ten gevolge van hersenstamatrofie.¹¹

Bij de overige erfelijke syndromen vermeld in de tabel staat insulineresistentie op de voorgrond. Op grond van de ernst van deze ongevoeligheid voor insuline en bijkomende symptomen worden ze onderverdeeld in 2 groepen.⁷ De eerste groep wordt gekarakteriseerd door een relatief lichte vorm van insulineresistentie en het voorkomen van hypogonadisme. Tot deze groep syndromen worden gerekend; Alström-, Laurence-Moon-Biedl(-Bardet)-, Prader-Willi-, Werner- en Cockayne-syndroom, ataxia teleangiectasia en dystrofische myotonie. De syndromen behorende tot de tweede groep worden gekenmerkt door een ernstige vorm van insulineresistentie en het voorkomen van pubertas praecox en acanthosis nigricans, een dermatose met donkerbruin tot zwart gepigmenteerde huidverdichtingen.⁷ Het

syndroom van Rabson-Mendenhall, leprechaunisme en de lipoatrofische syndromen worden hiertoe gerekend.

Van de patiënten met het syndroom van Alström krijgt bijna 90% tussen het 10 en het 20e levensjaar een gestoorde glucosetolerantie of diabetes mellitus waarvan het klinische beeld overeenkomt met type-II-diabetes.¹² Hetzelfde geldt voor het Laurence-Moon-Biedl-syndroom, al ligt de frequentie met 6% veel lager.¹²

Het syndroom van Prader-Willi, dat onder andere gekenmerkt wordt door ernstige adipositas, leidt bij hoogstens 10% van de patiënten tot een verminderde glucosetolerantie of manifeste niet van insuline afhankelijke diabetes, die meestal goed reageert op alleen dieetmaatregelen.¹³ Ook bij het syndroom van Werner, gekarakteriseerd door een premature seniliteit, kan vaak volstaan worden met een dieet indien diabetes ontstaat. Patiënten met dit syndroom krijgen in 20 tot 45% van de gevallen diabetes type II.¹⁴ Bij het syndroom van Cockayne is symptomatische diabetes mellitus niet beschreven, maar wel een gestoorde glucosetolerantie.¹⁵

Ataxia teleangiectasia kan in tegenstelling tot de andere syndromen in meer of mindere mate gepaard gaan met een insulineresistentie en hyperglykemie, echter zonder ketoacidose.¹⁶ De prevalentie van glucose-intolerantie bij deze patiëntengroep bedraagt ruim 50%. De insulineresistentie bij ataxia teleangiectasia lijkt te worden veroorzaakt door circulerende antilichamen gericht tegen de insulinerceptor.¹⁷ Bij deze aandoening is vaak sprake van een gegeneraliseerde stoornis in cellulaire differentiatie, wat onder andere kan resulteren in een ovariumagenesie.

Erfelijke spierziekten zoals dystrophia myotonica (Curschmann-(Batten)-Steinert) en in mindere mate progressieve spierdystrofie (ziekte van Duchenne) kunnen gepaard gaan met een gestoorde glucosetolerantie; symptomatische diabetes is zeldzamer.¹⁸

Het syndroom van Rabson-Mendenhall gaat gepaard met een sterke insulineresistentie en wordt daarom gerekend tot de tweede groep. Bij deze aandoening is de ongevoeligheid voor insuline zo groot dat de dagelijkse insulinebehoefte op kan lopen tot enkele duizenden eenheden, waarmee dan nog amper een adequate metabole controle bereikt kan worden.¹⁹ Patiënten met dit syndroom overlijden vaak al in de puberteit aan de gevolgen van een diabetische ketoacidose. De insulineresistentie wordt veroorzaakt door een verlaagd aantal insulinerceptoren, met verminderde affiniteit.²⁰

Leprechaunisme gaat gepaard met een typische combinatie van nuchtere hypoglykemie en postprandiale hyperglykemie. Over de etiologie bestaat nog veel onduidelijkheid, mede gezien de heterogeniteit, zowel fenotypisch als biochemisch. Sommige patiënten lijken van beide ouders een verschillend defect in de insulinerceptor geërfd te hebben, waarbij de combinatie van op zich twee minder ernstige defecten leidt tot een ernstige vorm van insulineresistentie.²¹

Lipoatrofische diabetes tenslotte betreft een groep syndromen (onder andere Siep-Lawrence-(Bernardinelli)-, Dunnigan-, Lawrence-syndroom), die behalve

door diabetes gekarakteriseerd worden door afwezigheid van subcutaan vetweefsel. Als mogelijke oorzaken zijn zowel postreceptordefecten (in de enzymatische processen nadat glucose in de cel is gekomen) voor insuline als toegenomen insulineklaring beschreven.²²

ERFELIJKE STOFWISSELINGSZIEKTEN

Cystische fibrose en hemochromatose zijn stofwisselingsziekten die bij respectievelijk 75 en 50% van de patiënten gepaard gaan met een gestoorde glucosetolerantie, doordat de alvleesklier in het ziekteproces betrokken raakt, wat kan leiden tot endocriene en exocriene functiestoornissen. Beide aandoeningen erven autosomaal recessief over. Ook acute intermitterende porfyrie geeft verminderde tolerantie voor glucose, waarbij van belang is dat sommige sulfonureumderivaten een aanval kunnen uitlokken. Dit is niet het geval bij gebruik van biguaniden en uiteraard ook niet bij het geven van insuline, wat zelden nodig is.

Een zeldzame stofwisselingsziekte betreft de ziekte van Refsum, waarbij een stoornis bestaat in de α -oxidatie van β -methylvetzuren, leidend tot stapeling van fytaanzuur. Diabetes mellitus kan voorafgaan aan de neurologische verschijnselen van deze aandoening.²³

ERFELIJKE ENDOCRIENE ZIEKTEN

Het polyglandulaire auto-immune-insufficiëntiesyndroom (PAIS) wordt onderverdeeld in drie typen. Vooral bij PAIS II, waarvoor het obligaat is dat de patiënt de ziekte van Addison heeft, en bij PAIS III komt diabetes type I voor. Beide typen hangen, in tegenstelling tot PAIS I, samen met DR3- en (of) DR4-haplotypen. Ongeveer de helft van de familieleden met een PAIS II heeft type-I-diabetes. PAIS III wordt gekenmerkt door of diabetes type I met een auto-immune schildklierziekte of bijnierschorsinsufficiëntie tezamen met een Hashimoto-thyreïditis.²⁴

Familiair feochromocytoom (circa 5%) komt solitair voor of als onderdeel van neurofibromatosis van Von Recklinghausen, multipele endocriene metaplasie type IIa (Sipple-syndroom) of type IIb, of Von Hippel-Lindau-syndroom. Vooral bij bilateraal voorkomen van het feochromocytoom moet men aan een familiale vorm van een feochromocytoom denken. De gestoorde glucosetolerantie bij een feochromocytoom is het gevolg van het glycogenolytisch effect van een excessieve secretie van catecholaminen, verminderde insulinerespons en insulineresistentie.²⁵

CONCLUSIE

Momenteel zijn er in Nederland naar schatting 300.000 diabetespatiënten, van wie er 85-90% type-II-diabetes hebben. Naar schatting zal in de komende jaren het totale aantal sterk toenemen. Afgezien van de primaire type-I- of -II-diabetes mellitus, kan een stoornis in de insulineproductie en (of) -werking ook onderdeel zijn van een erfelijke aandoening. Hoewel dit vrij zelden voorkomt, is het belangrijk hierop bedacht te zijn. Vooral bij onverwachte verschijnselen bij patiënten met diabetes mellitus zou men in gedachten moeten houden dat ook

andere, zeldzame ziekten met glucose-intolerantie gepaard kunnen gaan.

ABSTRACT

Diabetes mellitus in connection with a hereditary disease

– Diabetes mellitus is usually subdivided into type I (insulin-dependent) and type II (relative insulin shortage and reduced sensitivity to insulin). Diabetes may also be related to pregnancy, malnutrition, pancreatic disease, pharmaceuticals, endocrine diseases and hereditary disorders.

– The hereditary diseases which may be associated with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance can be subdivided into syndromes (such as maternally inherited diabetes and deafness, Down, Turner and Klinefelter syndrome), metabolic diseases (like cystic fibrosis and haemochromatosis) and endocrine diseases (like polyglandular autoimmune insufficiency syndrome and familial pheochromocytoma).

– Although diabetes mellitus as part of a hereditary disorder is infrequent, the possibility should be kept in mind with a view to a correct diagnosis. In patients with diabetes mellitus a hereditary disorder may be involved, while patients with a hereditary disorder run a higher risk of developing diabetes mellitus.

LITERATUUR

- 1 WHO Expert Committee on diabetes mellitus. Second report. WHO Tech Rep Ser nr 646. Geneva: WHO, 1980.
- 2 Tack CJJ. Recente ontwikkelingen op het gebied van diabetes mellitus type II op jonge leeftijd (MODY). Ned Tijdschr Geneeskd 1995;139:2127-9.
- 3 American Diabetes Association. Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes Care 1997;20:S21.
- 4 Keen H. The genetics of diabetes: from nightmare to headache. Br Med J (Clin Res) 1987;294:917-9.
- 5 Maassen JA, Kadowaki T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. Diabetologia 1996;39:375-82.
- 6 Hart LM, Lemkes HHPJ, Heine RJ, Stolk RP, Feskens EJM, Jansen JJ, et al. Prevalence of maternally inherited diabetes and deafness in diabetic populations in The Netherlands [letter]. Diabetologia 1994;37:1169-70.
- 7 Macfarlane IA. Genetic and other disorders associated with diabetes. In: Pickup JC, Williams G, editors. Textbook of diabetes. Oxford: Blackwell, 1991:263-75.
- 8 Creutzfeldt W, Köbberling J, Neel JV. The genetics of diabetes mellitus. Berlin: Springer, 1976.
- 9 Milunsky A, Neurath PW. Diabetes mellitus in Down's syndrome. Arch Environ Health (Chicago) 1968;17:372-6.
- 10 Podolsky S, Leopold NA, Sax DS. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with Huntington's chorea. Lancet 1972;i:1356-8.
- 11 Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. Lancet 1995;346:1458-63.
- 12 Goldstein JL, Fialkow PJ. The Alström syndrome. Report of three cases with further delineation of the clinical, pathophysiological, and genetic aspects of the disorder. Medicine (Baltimore) 1973;52:53-71.
- 13 Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH, Atkinson RL, Carrel RE. The Prader-Willi syndrome: a study of 40 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1983;62:59-80.
- 14 Field JB, Loubé SD. Observations concerning the diabetes mellitus associated with Werner's syndrome. Metabolism 1960;9:118-24.
- 15 Fujimoto WY, Greene ML, Seegmiller JE. Cockayne's syndrome: report of a case with hyperlipoproteinemia, hyperinsulinemia, renal disease, and normal growth hormone. J Pediatr 1969;75:881-4.
- 16 Scalch DS, McFarlin DE, Barlow ML. An unusual form of diabetes mellitus in ataxia telangiectasia. N Engl J Med 1970;282:1396-402.
- 17 Bar RS, Levis WR, Rechler MM, Harrison LC, Siebert C, Podskalny J, et al. Extreme insulin resistance in ataxia telangiectasia: defect in affinity of insulin receptors. N Engl J Med 1978;298:1164-71.

- ¹⁸ Ionasescu V, Luca N. Investigations on carbohydrate metabolism in progressive muscular dystrophies. *Psychiatr Neurol (Basel)* 1963; 146:309-25.
- ¹⁹ West RJ, Lloyd JK, Turner WML. Familial insulin-resistant diabetes, multiple somatic anomalies, and pineal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1975;50:703-8.
- ²⁰ Taylor SI, Underhill LH, Hedo JA, Roth J, Rios MS, Blizzard RM. Decreased insulin binding to cultured cells from a patient with the Rabson-Mendenhall syndrome: dichotomy between studies with cultured lymphocytes and cultured fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:856-61.
- ²¹ Kadowaki T, Bevins CL, Cama A, Ojamaa K, Marcus-Samuels B, Kadowaki H, et al. Two mutant alleles of the insulin receptor gene in a patient with extreme insulin resistance. *Science* 1988; 240:787-90.
- ²² Magré J, Reynet C, Capeau J, Blivet MJ, Picard J. In vitro studies of insulin resistance in patients with lipotrophic diabetes. Evidence for heterogeneous postbinding defects. *Diabetes* 1988;37:421-8.
- ²³ Younger D, Brink SJ, Barnett DM, Wentworth SM, Leibovich J, Madden PB. Diabetes in youth. In: Marble A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb AR, Soeldner JS, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985:485-519.
- ²⁴ Boyd AE, Gagel RF. Disorders affecting multiple endocrine systems. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1994:2052-8.
- ²⁵ Spergel G, Bleicher SJ, Ertel NH. Carbohydrate and fat metabolism in patients with pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1968;278:803-9.

Aanvaard op 20 maart 1997

Adequate preservering van organen bij hersendode patiënten voor eventuele transplantatie

B. SPEELBERG EN M.J.E. VAN PUYENBROEK

Door het succes van orgaantransplantatie is de vraag naar donororganen toegenomen. Helaas blijft de vraag naar organen groter dan het aanbod. In 1995 bijvoorbeeld stonden in Nederland 1845 patiënten op de wachtlijst voor transplantatie, van wie 641 daadwerkelijk een orgaantransplantatie ondergingen.¹

Het tekort aan donororganen heeft verschillende oorzaken. Dit blijkt uit een onderzoek in het Verenigd Koninkrijk, waar in 15 ziekenhuizen navraag werd gedaan naar orgaandonatie. Weigering van de familie leidde er in 30% van de gevallen toe dat organen niet konden worden gebruikt voor donatie. Bij 10% van de patiënten die hersendood waren, vroeg de arts de nabestaanden niet of organen van de patiënt voor transplantatie mochten worden gebruikt. Van de aangeboden levers werd 29% en van de aangeboden longen 27% geweigerd omdat de behandeling van de donor niet goed genoeg was geweest of omdat er geen geschikte ontvanger werd gevonden.² Ook in Australië werd onderzocht waarom zo weinig patiënten werden aangemeld voor donatie. In 36% van de niet-geëffectueerde donorprocedures bleek de medische behandeling niet goed genoeg om organen te behouden voor transplantatiedoel-einden.³

Bij donatie van het hart, de longen, de lever, de nieren, het pancreas en eventueel de darm is het noodzakelijk de organen uit het lichaam te nemen bij een intacte circulatie. De geschikte periode voor het uitnemen van organen na het intreden van de hersendood is kort; deze periode duurt meestal enkele uren. Het medisch-technische beleid ten aanzien van de potentiële orgaan-

SAMENVATTING

- Er is een tekort aan donororganen. Inadequate medische behandeling van hersendode patiënten leidt ertoe dat eenderde van de beschikbare organen niet geschikt is voor donatie.
- Adequate preservering van organen bij hersendode patiënten vergroot het aanbod en de kwaliteit van de donororganen. Deze preservering behelst de volgende maatregelen:
 - behandelen van de hypotensie, waarbij wordt gestreefd naar voldoende perfusie van de organen (toediening van vocht, eventueel erythrocyten, en van sympathicomimetica);
 - aanpassen van de beademing aan de verminderde koolzuurproductie in de weefsels (lagere instelling van het ademminuutvolume) en aan de gewenste oxygenatie (positieve eind-expiratoire druk, verhoging van het percentage O₂ in de inademiningslucht, verlenging van de inspiratietijd);
 - vermijden dat het lichaam van de hersendode patiënt te veel afkoelt door het wegvallen van de temperatuurregulatie (warmtedeken, warmtematras, verwarming van infusievloeistoffen en inademiningslucht);
 - behandelen van diabetes insipidus bij hypofyse-insufficiëntie (desmopressine intraveneus);
 - voorkomen en behandelen van infecties (antibiotica, bronchiaal toilet, wisselgigging).

donor heeft tot nu toe weinig aandacht gekregen. Door hiervoor meer belangstelling te hebben en door een aantal vitale complicaties adequaat te behandelen kan men meer organen behouden voor donatie.

CIRCULATIE

Vlak voor het intreden van de hersendood treedt er een massale uitstoting van adrenerge stoffen op, die leidt tot tachycardie en hypertensie.⁴ Hierna ontstaat, door het verlies van cerebrale neurohumorale regelmechanismen, hypotensie.^{5,6} De systemische vaatverwijding, die leidt tot shock, geeft kans op perfusiestoornissen van potentieel voor donatie geschikte organen. De hypoten-

St. Elisabeth Ziekenhuis, afd. Intensive Care, Postbus 90151, 5000 LC Tilburg.

Dr.B.Speelberg en mw.M.J.E.van Puyenbroek, internisten-intensivisten.

Correspondentieadres: dr.B.Speelberg.