

Klinische genetica (20): diabetes mellitus

Dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland
H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior) Den Haag

Redactionele coördinatie:
K. Wils

klinische genetica (*genetics, medical*) - insulineafhankelijke diabetes mellitus (*diabetes mellitus, insulin-dependent*) – niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus (*diabetes mellitus, non-insulin-dependent*) – diabetes en zwangerschap (*pregnancy in diabetes*)

Diabetes mellitus is een diagnostische term voor een groep aandoeningen die gekarakteriseerd worden door een abnormale glucosetofwisseling en een te hoog bloedsuikergehalte. Het is een variabele aandoening en een van de meest voorkomende chronische ziekten. In de westerse wereld heeft 5 tot 10% van de volwassenen diabetes. Het aantal patiënten neemt wereldwijd toe (zie figuur), onder meer door de vergrijzing, adipositas, een gebrek aan beweging, en verslechtering van de eetgewoonten. Elke huisarts heeft een aantal diabetespatiënten in de praktijk. Genetisch gezien is diabetes een heterogene groep met als gemeenschappelijk kenmerk glucose-intolerantie. In dit artikel beperken we ons voornamelijk tot de klinisch-genetische aspecten van de ziekte.

EXPRESINFORMATIE

Diabetes type I wordt veroorzaakt door een samenspel van genetische en andere factoren, waaronder virale infecties, auto-immuunmechanismen, factoren uit de voeding en chemische agentia. Bij een individuele patiënt met diabetes type I is het niet mogelijk om een aanvullende genetische test te doen. DNA-onderzoek is nog niet aan de orde. HLA-typering is niet algemeen gangbaar. Kinderen van vrouwen met type-I-diabetes hebben een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen.

Klinische vormen van diabetes

Op klinische en genetische gronden worden ten minste twee types van diabetes mellitus onderscheiden. Type I is het insulineafhankelijke type (insulinedependente diabetes mellitus of IDDM) en type II de niet-insulineafhankelijke vorm (niet-insulinedependente diabetes mellitus of NIDDM), ofwel ouderdomsdiabetes. Type-III-diabetes omvat onder meer de MODY-typen (zie 'De MODY-typen'). Secundair kan diabetes mellitus voorkomen bij cystic fibrosis en hemachromatose.

Diabetes type I (IDDM)

Diabetes mellitus type I wordt gekenmerkt door een lage of afwezige endogene insulineproductie. Het geschatte voorkomen bij kinderen van 0 tot 14 jaar is 12 à 20 per 100.000 per jaar. De gemiddelde leeftijd waarop de ziekte aanvangt is bij jongens 12,5 jaar en bij meisjes 11 jaar. De incidentie neemt de afgelopen decennia toe. Een eenduidige oorzaak daarvoor is niet te geven. Een samenspel van genetische en andere factoren veroorzaakt de ziekte en vormt wellicht ook een verklaring voor toenemende incidentie. Zo worden virussen wel eens genoemd als omgevings- of triggerfactoren. Virale infecties zouden leiden tot acute infectie van de β -cel, dan wel tot auto-immuunmechanismen of andere mechanismen die de insulinesynthese in het gedrang brengen. Ook wordt gedacht aan factoren uit de voeding, chemische stoffen en natuurlijk genetische factoren.

Diabetes door de eeuwen heen

1500 voor Christus

Hesy-Ra (Egypte) schetst het algeheel klinisch beeld van suikerziekte: veel drinken en plassen.

300 voor Christus

Demetrius geeft een goede beschrijving van suikerziekte.

100

De Griekse arts Aretaeus van Cappadocië geeft de naam 'diabetes' ('doorloop') aan de ziekte.

1650

De Britse arts Thomas Willis legt een verband tussen diabetes en suiker. In het Midden-Oosten wordt de ziekte wegens de doorlopende dorst die ze veroorzaakt ook wel 'Persian Fire' genoemd.

1750

De Engelse arts en nosoloog William Cullen voegt het epitheton 'mellitus' (= 'honingzoet') toe aan de term 'diabetes'.

1831

Richard Bright en Theodor Friedrich von Frerichs stellen pathologisch-anatomisch microscopische afwijkingen vast in de pancreas.

1869

Paul Langerhans, een Duits patholoog-anatoom, beschrijft de cellen (=bètacellen) in de later naar hem genoemde eilandjes.

1876

L. Traube stelt vast dat een zeer streng dieet de uitscheiding van glucose in de urine kan beperken en de levensduur van de patiënt kan verlengen.

1889

De Duitser Joseph von Mehring en de Litouwer Oskar Minkowski tonen met experimenten op honden aan dat pancreatectomie tot diabetes mellitus leidt. Edward Sharpey-Schäfer toont aan dat een product uit het pancreasextract invloed heeft op de koolhydraat-stofwisseling. Hij noemt deze stof 'insuline'.

1908

De Duitse wetenschapper Georg Zuelzer injecteert dieren met alvleesklierextracten. De resultaten zijn matig.

1910

Voor het eerst kan suiker in urine worden aangetoond op een andere manier dan door te proeven!

1921

Frederick G. Banting en Charles H. Best zuiveren in Toronto extracten. Na gunstige resultaten bij honden boeken ze in 1922 succes bij de 14-jarige patiënt Leonard Thompson. In 1923 worden alleen Banting

(zonder Best) en de Canadees John J.R. Macleod met de Nobelprijs gelauwerd. Macleod, hoofd van het laboratorium, was op het moment dat Banting en Best de uiteindelijke insuline ontdekten uit vissen! J.B. Collip, die op elegante wijze insuline wist te isoleren en te zuiveren, liep evenals Best de hoge onderscheiding mis.

1926

Zuivere insuline wordt uit dierlijke alvleesklieren geïsoleerd.

1936/1938

Langwerkende en middellangwerkende insulines worden bereid door koppeling van eiwit of zink aan het insulinemolecuul.

1953

De Engelsman Fredrick Sanger maakt de structuurformule van het eiwit insuline bekend.

1955

De eerste bloedsuikerverlagende tabletten komen op de markt.

1960/1961

Materialen ontwikkeld voor thuisbehandeling, zoals glucosemeters en wegwerpspuitjes, worden ontwikkeld.

1966

Aan de Universiteit van Manitoba (Canada) wordt de eerste poging tot alvleeskliertransplantatie uitgevoerd.

1969

Draagbare elektronische glucosemeters komen ter beschikking. Een jaar later worden insulinepompen vervaardigd.

1978

Met behulp van recombinant DNA-techniek wordt in de biotechnologie insuline geproduceerd.

1982

De bedrijven Eli Lilly en Novo Nordisk brengen respectievelijk Humuline en Novoline op de markt.

1986

De insulinepen komt beschikbaar.

2001

In het Leids Universitair Medisch Centrum wordt – na enige ervaring te hebben opgedaan met pancreastransplantatie – een begin gemaakt met eilandjestransplantaties. Wellicht is dit ook het begin van de transplantatie van eigen gekweekte onipotente cellen, die worden klaargemaakt om de bètacelfunctie over te nemen en aldus een eigen bron te creëren voor de productie van insuline.

In de laatste jaren zijn ook experimenten verricht met niet-invasieve methoden om het hormoon toe te dienen bijvoorbeeld oraal of intranasaal door inhalatie.

• Genetische factoren bij IDDM

Het is al lang bekend dat diabetes in sommige families vaker voorkomt dan in andere. Van de mensen met diabetes heeft 25 tot 50% een positieve familieanamnese. Bij mensen zonder diabetes is dit minder dan 15%. Worden eerstegraadsfamilieleden nauwkeurig onderzocht, bijvoorbeeld met een glucosetolerantietest, dan blijkt 10 tot 30% van ouders, broers/zussen of nabije verwanten een afwijkend glucosemetabolisme te hebben. Ter vergelijking: bij niet-diabeten is bedraagt dit percentage 1 tot 6%.

Er is een associatie met verschillende kenmerken in het HLA-systeem gelegen op de korte arm van chromosoom 6. Binnen het HLA-systeem worden klasse I, II en III onderscheiden. De klasse-II-regio lijkt het meest direct betrokken bij IDDM. Studies in grote families hebben koppeling met deze regio aangetoond. Bij het Kaukasische ras wordt een verhoogde frequentie van klasse-II-HLA-antigenen DR3 en DR4 gevonden; personen met deze antigenen hebben een verhoogd relatief risico van IDDM. IDDM is dan ook zeker geen monogene aandoening, maar een aandoening waaraan meerdere genen een bijdrage leveren.

Een tweede locus dat werd geïdentificeerd (het IDDM-II-locus) ligt vlakbij het insulinegen op de korte arm van chromosoom 11. Inmiddels zijn nog veel meer genen en loci onderkend die betrokken zijn bij het ontstaan van IDDM. Het IDDM-III-locus op 15q26, het IDDM IV op chromosoom 11q13, et cetera. Tot nu zijn ten minste 15 factoren op het genoom gevonden die een bijdrage kunnen leveren aan het ontstaan van diabetes. Bij een individuele patiënt met insulineafhankelijke diabetes is het dus niet mogelijk om een aanvullende genetische test te doen. Familieleden van patiënten kunnen via DNA-onderzoek ook geen uitsluitsel krijgen over hun eigen risico. HLA-typing om het individuele risico voor familieleden beter te kunnen inschatten, is niet algemeen gangbaar.

De MODY-typen

MODY staat voor *Maturity Onset Diabetes of the Young*. Deze autosomaal-dominant erfelijke vorm van diabetes werd voor het eerst beschreven in 1964. Typisch hierbij is dat ten minste één familielid onder de leeftijd van 25 jaar diabetes krijgt. Het is een nonketotische vorm van diabetes. MODY is relatief zeldzaam (een paar procenten van alle gevallen van type-II-diabetes, die bij ongeveer 10 tot 15% van de familiale situaties aangetroffen wordt).

De aandoening is genetisch gezien heterogeen. Het eerste MODY-locus werd in 1991 geïdentificeerd: het adenosine-desaminaselocus (ADA-locus) op de lange arm van chromosoom 20. Dit MODY1-gen is nog niet gekloneerd. Een tweede MODY-locus werd op chromosoom 7p gevonden in het glucokinasegen (GCK). Dit gen is gekloneerd en verschillende mutaties zijn inmiddels bekend. De meeste MODY-families die onderzocht zijn, hebben GCK-mutaties. Een derde MODY-locus werd gevonden op chromosoom 12q en er is ten minste nog één ander locus op het genoom.

Voor de praktijk betekent dit dat in elke familie met een klinisch vermoeden van MODY naar de genetische oorzaak gezocht kan worden. Mensen met een mogelijke MODY (zelf of in de familie), kunnen verwezen worden naar een klinisch-genetisch centrum. Het DNA-onderzoek wordt in Leiden verricht.

Figuur – Regionale schatting van mensen niet diabetes mellitus (in miljoenen) voor 1995, 2000 en 2025

Figuur is nog niet beschikbaar (d.d. 3-12-2002)

• Pathogenese

Diabetes type I (IDDM) wordt als een chronische auto-immuunaandoening gezien die in de loop van een aantal jaren ontstaat. Men gaat ervan uit dat er een bepaalde genetische gevoeligheid voor diabetes bestaat. Uitlokkende factoren zouden dan het auto-immuunproces op gang brengen dat uitloopt op een vernietiging van de β -cel, waardoor er onvoldoende of geen insuline meer geproduceerd wordt.

• Therapie

De therapie bij IDDM bestaat uit het toedienen van insuline volgens de gangbare richtlijnen van de beroepsgroep. Ook richtlijnen voor de voeding en aandacht voor de psychosociale begeleiding maken deel uit van het therapeutisch beleid. Een uitgebreide bespreking van de therapie valt buiten het bestek van dit artikel.

• Genetische counseling

Omdat er geen eenduidige oorzaak is aan te geven voor IDDM, zijn de herhalingsrisico's gebaseerd op empirische herhalingscijfers. Het empirische herhalingscijfer voor broers en zussen van een patiënt is 6 à 8%. Voor een monozygote tweeling geldt een concordantie van 30 à 50%, voor een dizygote tweeling 10 à 20%.

Mitochondriële oorzaken van diabetes

Mutaties in het mitochondriële DNA kunnen gepaard gaan met diabetes. Binnen de hele groep van patiënten met diabetes is het aandeel van mitochondriële mutaties kleiner dan 1%. Vaak gaat deze vorm van diabetes gepaard met andere medische verschijnselen, zoals doofheid en/of spierzwakte. De maternaal overervende diabetes met doofheid (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness* of MIDD) ontstaat rond het 35ste levensjaar. Tien tot 15 jaar vóór het ontstaan van de diabetes manifesteert zich een verminderde perceptie van de hoge tonen.

Mitochondriële mutaties worden via de eikel van moeder op kind overgedragen. In dit geval wordt de diabetes (plus eventuele andere verschijnselen) in een stamboom overgedragen – dus alleen via moederlijke lijn. Het probleem bij mitochondriële mutaties is dat ziekteverschijnselen bij mensen met de mutatie niet altijd optreden. 80% van de kinderen krijgt in de loop van het leven diabetes. Voor erfelijkheidsonderzoek en -adviesing is mitochondriële overerving zeer complex. Ook prenatale diagnostiek, indien gewenst, geeft veel problemen en onzekerheden.

Als de vader is aangedaan is het risico voor de kinderen 4 à 6% en als de moeder IDDM heeft 2 à 3%. In sommige studies wordt HLA-typering toegepast om een betere indicatie van het herhalingsrisico te kunnen geven. Als de persoon met IDDM HLA-DR3- en HLA-DR4-positief is, en de broer of zus ook, dan loopt het risico voor de gezonde broer of zus op tot 20 à 25%. HLA-testen zijn echter niet geschikt om in de algemene populatie als test te gebruiken. En zoals gezegd: in Nederland is deze test niet gangbaar ten behoeve van erfelijkheidsvoorlichting.

• Zwangerschap en IDDM

Bij vrouwen met IDDM wordt een verhoogd risico gevonden van aangeboren afwijkingen bij de kinderen. Dit risico is ongeveer drie keer zo hoog als in de bevolking, dus 6 à 10% in plaats van 2 à 3%. De afwijkingen kunnen zich in veel structuren voordoen – bijna alle anomalieën komen wat vaker voor bij kinderen van moeders met diabetes. Maar het grootste relatieve risico wordt gezien voor bepaalde hartafwijkingen (VSD, ASD, transpositie, situs inversus), nieragenesie, neuralebuisdefecten en caudale regressie. Als oorzaak wordt een disruptie van de vroege organogenese aangenomen voor de 8ste zwangerschapsweek. Deze termijn is dusdanig vroeg dat niet alle vrouwen zich bewust zijn van hun zwangerschap.

Preconceptiezorg is belangrijk bij vrouwen met diabetes en kinderwens. Een vrouw met diabetes moet haar zwangerschap goed voorbereiden door een optimale bloedglucoseregulatie. Maar ook met een optimale instelling is er een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen. Vanwege het verhoogde risico komt elke zwangere vrouw met IDDM in aanmerking voor prenatale diagnostiek. Er is een medische indicatie voor vruchtwateronderzoek (vanwege de verhoogde kans op neuralebuisdefect) en een indicatie voor een echo rond 20 weken in een gespecialiseerd centrum voor prenatale diagnostiek.

Neonatale diabetes mellitus

Neonatale diabetes mellitus is erg zeldzaam, met een prevalentie van ongeveer 1:500.000 levendgeborenen. Hier beschrijven wij de voorbijgaande vorm van neonatale diabetes mellitus (*transient neonatal diabetes mellitus* of TNDM). Deze kinderen komen à terme ter wereld met een erg laag geboortegewicht en ontwikkelen hyperglycaemie, waarvoor zij gedurende ongeveer zes weken extra insuline nodig hebben. Zij zijn gevoelig voor dehydratie en groeien niet.

Na 3 à 6 maanden verdwijnt de aandoening maar mogelijk ontstaat er een predispositie voor diabetes later in het leven. Zo werd een kind beschreven dat op 13-jarige leeftijd insulineafhankelijke diabetes kreeg. Via de beschrijving van neonaten met een afwijking aan chromosoom 6 en neonatale diabetes, werd gezocht naar een kandidaat-gen op chromosoom 6. Via een internationale samenwerking onder leiding van dr. Karen Temple uit Engeland werden zoveel mogelijk patiënten en hun ouders onderzocht. Uiteindelijk bleek een paternale uniparentale disomie van chromosoom 6 verantwoordelijk gesteld te kunnen worden voor de TNDM. Het specifieke deel van chromosoom 6, 6q22-23, bevat klaarblijkelijk een gen dat onder invloed van imprinting (in dit geval een dubbele vaderlijke 'stempel') TNDM veroorzaakt.

In het Maastrichtse klinisch-genetisch centrum werd recent een baby met TNDM gediagnosticeerd. Het meisje werd per sectio en met een ernstige groeivertraging geboren (42 weken en 2.240 gram, lengte 45 cm, hoofdomtrek 33 cm). Wij zagen de eerste weken een dystrofe baby, vrijwel zonder subcutaan vet (afbeelding 1). Zij had een forse tong. Kort na de geboorte werd insulineafhankelijke diabetes gediagnosticeerd. Zij verbleef 2 maanden in het ziekenhuis en herstelde spontaan van haar diabetes. Op de leeftijd van 6 maanden woog ze ongeveer 10 kilo en deed ze het prima (afbeelding 2). Haar psychomotorie ontwikkeling verloopt optimaal (afbeelding 3). Verdere follow-up is gepland. Bij deze baby werd een paternale uniparentale disomie van chromosoom 6q aangetoond.

FOTO 1	FOTO 2	FOTO 3
Foto nog niet beschikbaar (03-12-2002)	Foto nog niet beschikbaar (03-12-2002)	Foto nog niet beschikbaar (03-12-2002)
Meisje met voorbijgaande diabetes mellitus op de leeftijd van 2 weken (afbeelding 1), 5 maanden (afbeelding 2) en 1 jaar (afbeelding 3).		

EXPRESINFORMATIE

Erfelijkheidsvragen over diabetes type II worden weinig gesteld. Genetische counseling van vrouwen met type II en kinderwens komt minder voor omdat de aandoening in de regel boven het 40ste levensjaar ontstaat. Hoewel het risico van een baby met aangeboren afwijkingen bij deze groep lager ligt dan bij type-I-diabetes, is preconceptie zorg belangrijk en bestaat er een indicatie voor prenatale diagnostiek.

Diabetes type II (NIDDM)

Diabetes mellitus type II is ook bekend als niet-insulinedependente diabetes mellitus (NIDDM) ofwel 'ouderdomsdiabetes'. De incidentie wordt opgegeven als 0,1 à 0,2% per jaar. Van de 260.000 Nederlanders bij wie diabetes mellitus is gediagnosticeerd, heeft 85% NIDDM. De variant wordt gekarakteriseerd door een discrepantie tussen endogene insulineproductie en insulinebehoefte, waardoor een verhoogd bloedglucosegehalte ontstaat. Er is dus altijd een endogene insulineproductie. De aandoening komt gewoonlijk voor bij personen ouder dan 40 jaar en het begin kan sluipend zijn.

• Genetische factoren

Grote epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat genetische factoren een belangrijke rol spelen bij diabetes type II. Tweelingstudies bij eenzijdige tweelingen tonen een vrijwel complete concordantie voor NIDDM (dus bijna 100%). Verdere familiestudies wijzen echter niet op een eenvoudige en monogene manier van overerven. Gezien de identieke tweelinggegevens met een bijna volledige concordantie zijn omgevingsfactoren in de vroege jeugd en genetische gevoeligheid de belangrijkste factoren om NIDDM te krijgen.

Een probleem bij genetische familiestudies is het late optreden van de ziekte: het is moeilijk om haplotypes te vergelijken van familieleden van wie niet bekend is of zij lang genoeg zullen leven om NIDDM te krijgen. Daarbij komt het probleem dat type-II-diabetes sterk gerelateerd is aan de westerse levenswijze. Er wordt veel onderzoek verricht naar de invloed van vroege factoren in de jeugd, bijvoorbeeld vroeg overgewicht. Zelfs foetale factoren worden nader onderzocht (de Barker-hypothese). Overgewicht is overigens ook een belangrijke factor die het empirische herhalingsrisico voor familieleden verhoogt.

Een aantal genen zijn getest op hun betrokkenheid in het ontstaan van NIDDM. Vele van deze kandidaat-genen zijn inmiddels weer uitgesloten. Hoewel bij de meeste vormen van NIDDM geen immunologische factor onderkend is, wordt in sommige populaties toch een associatie met sommige HLA-antigenen gevonden; dit verband is echter niet zo uitgesproken als bij IDDM. Bij sommige patiënten is een mutatie in het insulinegen gevonden maar een grote rol wordt aan dit gen niet toegekend. Omdat sommige type-II-diabetespatiënten een perifere insulineresistentie hebben is het insulinerseptorgen nader onderzocht. Bij een aantal syndromen die met insulineresistentie gepaard gaan zijn inderdaad mutaties gevonden op dit gen. Wellicht geldt dit ook voor een subpopulatie van de NIDDM-patiënten. Ook het glucokinasegen is nader onderzocht met wisselende resultaten, meestal negatief. Verder werden genen onderzocht die met het lipidemetabolisme te maken hebben omdat dit vaak abnormaal is bij diabetespatiënten. Voorbeelden zijn het lipoproteïne lipasegen en de apolipoproteïne-E-allelen. Ook hieruit zijn geen eenduidige conclusie te trekken.

Deze opsomming is niet compleet. Er zijn nog tal van genen die betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van type-II-diabetes. Voor eenduidige conclusie is het anno 2001 echter nog te vroeg.

• Pathogenese

Naast genetische factoren zijn ook omgevingsfactoren – bijvoorbeeld obesitas en een zittend leven – van belang. Zowel een β -celdisfunctie als insulineresistentie lijken een rol te spelen. NIDDM ontstaat sluipend, vooral op middelbare leeftijd, en gaat niet gepaard met ketose.

• Therapie

De therapie voor type-II-diabetes omvat ook preventieve richtlijnen. Als type-II-diabetes in de familie voorkomt, geldt een verhoogd risico voor de nabije verwanten. Adviezen over het ideale lichaamsgewicht, de voeding en de lichaamsbeweging zijn belangrijk. De behandeling van een klinisch manifest geworden type-II-diabetes bestaat onder meer uit dieet en orale medicatie. Is dit onvoldoende, dan is insulinterapie aangewezen.*

• Genetische counseling

Erfelijkheidsvragen over NIDDM komen weinig voor op het spreekuur klinische genetica. Wel wordt de aandoening frequent genoemd in het opnemen van de familieanamnese zonder dat er specifieke vragen zijn. Desgevraagd wordt voor NIDDM ook gebruikgemaakt van empirische herhalingsrisico's. Voor eerstegraadsverwanten (zowel broers/zussen als kinderen) van iemand met NIDDM wordt een kans van 10 à 15% op klinische diabetes gegeven en 20 à 30% op een abnormale glucosetolerantie. Er blijkt geen verhoogd risico voor type-I-diabetes te zijn in deze families.

• Zwangerschap en NIDDM

Genetische counseling van vrouwen met NIDDM en kinderwens is feitelijk niet of nauwelijks aan de orde omdat de aandoening in de regel boven het 40ste levensjaar ontstaat. Is genetische counseling wel aan de orde, dan is het belangrijk om te weten dat ook vrouwen met NIDDM een significant verhoogde kans hebben op een baby met aangeboren afwijkingen – maar dit risico is lager dan bij IDDM. Ook bij NIDDM is preconceptiezorg dus belangrijk en bestaat er een indicatie voor prenatale diagnostiek.

Epiloog

Diabetes mellitus is een complexe multisysteemaandoening. De behandeling wordt in toenemende mate naar de eerste lijn verplaatst. Veel vragen en problemen zullen dus bij de huisarts terechtkomen. Genetisch gezien zijn IDDM en de NIDDM de twee belangrijkste vormen van diabetes mellitus. Deze twee vormen zijn zeer complex en nog niet eenduidig met een (genetische) test te onderzoeken. Herhalingsrisico's voor familieleden zijn empirisch bepaald. Preconceptiezorg voor vrouwen met diabetes en kindwens is erg belangrijk.

Referenties:

- Brunner en Leschot. Klinische genetica in de praktijk. 1ste druk. Maarsen: Elsevier/Bunge; 1998.
- Cavan D, Bain S, Bernett A. The genetics of type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *J Med Genet* 1992;29:441-446.
- Gardner RJ, Robinson DO, Lamont L, Shield JPH, Temple IK. Paternal uniparental disomy of chromosome 6 and transient neonatal diabetes mellitus. *Clin Genet* 1998;54:522-525.
- Doney R. Diabetes forward in 2000. Uitgeverij P.G.B; 1995.
- Maassen JA, Ouweland JMW van den, Losekoot M, Lemkes HHPJ. Van gen naar ziekte; mutatie in mitochondrieel DNA en maternaal overervende diabetes mellitus met doofheid (MIDD). *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145(24):1153-1154.
- Raffel et al. Diabetes mellitus. In: Remoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, editors. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3de editie; 1996. p. 1401-1440.
- Tack CJJ. Recente ontwikkelingen op het gebied van diabetes mellitus type II op jonge leeftijd (MODY). *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(42):2127-2129.
- Valk.GD, Kriegsma DMW, Nijpels G. Behandeling van diabetes mellitus type 2 in de huisartspraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1536-1540.

* Zie ook: Holtrop R. et al. Insulinetherapie bij diabetes mellitus type 2 in de huisartspraktijk. *Patient Care* 28(6):29-36.

De auteurs bedanken Liesbeth Eichelsheim voor de secretariële ondersteuning. Zij zijn dr. C. de Die-Smulders, klinisch geneticus, erkentelijk voor het beschikbaar stellen van de casus. De ouders van de getoonde patiënt hartelijk dank voor hun positieve bijdrage.

Adres voor correspondentie:

Dr.C.Schrander-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts
Stichting Klinische Genetica Zuid Oost Nederland
Postbus 1475, 6201 BL Maastricht
email: connie.schrander@gen.unimaas.nl