

## *Subsidies Prinses Beatrix Fonds*

Het Bestuur van het Prinses Beatrix Fonds te 's-Gravenhage deelt mede, dat de gelegenheid bestaat verzoeken in te dienen om in het genot gesteld te worden van een subsidie voor wetenschappelijk onderzoek.

De Stichting heeft ten doel het bevorderen van de bestrijding van de kinderverlamming en andere aanverwante – door het Stichtingsbestuur als zodanig aan te wijzen – ziekten en (of) aandoeningen in hun oorzaak en gevolgen, in de ruimste zin des woords. Als zodanig zijn tot nu toe door het Stichtingsbestuur aangewezen de volgende groepen:

I. Neuromusculaire ziekten: a. aandoeningen van de motorische voorhoorncellen (o.a. poliomyelitis anterior acuta, spinale spieratrofieën); b. polyneuropathieën; c. myasthenia gravis; d. myopathieën (o.a. ziekte van Duchenne).

II. Bepaalde erfelijke of nader omschreven aandoeningen van het zenuwstelsel: a. ziekte van Huntington; b. heredo-ataxieën, c. infantiele encefalopathie; d. spastische spinale paralyse; e. amyotrofische laterale sclerose; f. multipipele sclerose.

III. Bepaalde aanlegstoornissen van het zenuwstelsel: a. spina bifida; b. syringomyelie; c. van Softenon-kinderen; d. ziekte van Parkinson.

De wetenschappelijke onderzoeken dienen gericht te zijn op de preventie van ziekten of bevordering van de gezondheid en zowel wat de tijdsduur als de kosten betreft overzienbaar te zijn. Aanvragen worden slechts tweemaal per jaar (in voor- en najaar) in behandeling genomen. Belanghebbenden kunnen zich voor de toezending van een aanvraagformulier en van de algemene richtlijnen voor de subsidies wenden tot het Bestuur van het Prinses Beatrix Fonds, postbus 30470, 2500 GL 's-Gravenhage; tel. 070-648930.

## INGEZONDEN

*(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)*

### *HbA<sub>1c</sub> en diabetes mellitus*

Het Caput Selectum van CASPARI en MIEDEMA (1980) werd door ons met bijzondere belangstelling gelezen, omdat wij zelf met deze materie bezig zijn en naar aanleiding van onze bevindingen tot voor de praktijk heel andere conclusies komen dan de schrijvers. De tendens van het Caput Selectum is, dat het HbA<sub>1c</sub>-gehalte zelfs bij een eenmalige bepaling een goede weerspiegeling geeft van het glucosegehalte van het bloed in de voorgaande twee maanden. Dit is slechts dan het geval, wanneer er sprake is geweest van een onveranderde situatie in de afgelopen periode. Een incidentele ontregeling geeft echter een relatief grote bijdrage aan het HbA<sub>1c</sub>-gehalte, die bovendien nog weken daarna merkbaar blijft.

De mate van verhoging van HbA<sub>1c</sub> is dan ook niet alleen afhankelijk van de mate van verhoging van het bloedsuikergehalte, maar ook van de duur van deze stijging en de periode, die er ligt tussen de verhoging en het moment waarop het HbA<sub>1c</sub> wordt bepaald. Er zijn dus nogal wat factoren, die de hoogte van het HbA<sub>1c</sub> beïnvloeden. Een verhoogd HbA<sub>1c</sub> wijst er inderdaad op, dat de diabetes niet optimaal geregeld was. De relatie tussen de mate van ontregeling van de koolhydraatstofwisseling en de hoogte van het HbA<sub>1c</sub> is bij de individuele patiënt niet zo eenvoudig te interpreteren. Bij een continu matig verhoogd bloedsuikergehalte, zoals gevonden wordt bij het overgewichtstype van diabetes mellitus, zal het HbA<sub>1c</sub>-gehalte inderdaad goed overeenkomen met de ernst van de koolhydraatstofwisselingsstoornis. Ook bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes, die goed zijn gereguleerd, zal het HbA<sub>1c</sub>-gehalte goed overeenkomen met de gemiddelde bloedsuikerwaarde, terwijl een incidentele ontregeling mede aan het HbA<sub>1c</sub> wordt afgelezen. De mate van regulering en het HbA<sub>1c</sub>-gehalte longitudinaal vervolgd bij moeilijk reguleerbare insuline-afhankelijke dia-

betici blijken echter slecht te correleren (VAN ESSEN e.a. 1980). Voor de insuline-afhankelijke diabeticus is een HbA<sub>1c</sub>-spiegelbepaling in het individuele geval geen goede maat voor diabetesregeling. Over de periode waarover het HbA<sub>1c</sub> inzake de regulering zou informeren is in het individuele geval al evenmin een uitspraak te doen. Deze hangt in sterke mate af van de snelheid waarmee een verhoogde HbA<sub>1c</sub>-spiegel is gevormd. Een matig verhoogde spiegel kan immers even goed passen bij een recente relatief sterke ontregeling als bij een langer durende matige ontregeling. Een verhoogd HbA<sub>1c</sub>-gehalte is derhalve wel een aanwijzing voor slechte diabetesregulering maar kan niet gebruikt worden als criterium voor concrete therapeutische maatregelen, zoals bijv. een verandering van de insulinedosering.

Niet geheel duidelijk is wat de schrijvers bedoelen met het bereiken van een verzadiging van het glucosyleringssysteem bij sterk verhoogde bloedglucosegehalten. Er bestaat geen theoretisch maximum voor het HbA<sub>1c</sub>-gehalte van 23%, maar eerder een praktisch maximum. Blijkbaar zijn situaties, die er toe leiden dat acuut dan wel chronisch het HbA<sub>1c</sub> boven deze waarde stijgt, niet met het leven verenigbaar. Hoe hoog de bloedsuikerspiegel ook is, bijv. op het moment van ziekenhuisopname bij sterke ontregeling, het HbA<sub>1c</sub> zal (nog) niet de tijd hebben gehad om boven de 23% te stijgen.

Dat het HbA<sub>1c</sub>-gehalte niet goed correleert met een licht gestoorde glucosetolerantietest is niet zo verwonderlijk. Bij zeer geringe stoornissen van de GTT zullen de bloedsuikerschommelingen gedurende de dag bij normale voeding nog gering zijn en van weinig invloed zijn op het HbA<sub>1c</sub>-gehalte. We zijn het met de schrijvers eens, dat het verschil niet duidelijk is aan te geven tussen een absoluut normale en een gestoorde GTT, hetgeen inderdaad de diagnose diabetes mellitus bemoeilijkt. Of het echter m.b.v. het HbA<sub>1c</sub>-gehalte beter zal gaan, zoals de schrijvers suggereren, valt sterk te betwijfelen.

Bij alle waardering voor het Caput Selectum willen we met dit ingezonden stuk duidelijk maken, dat wij, in tegenstelling tot de schrijvers, van mening zijn dat het HbA<sub>1c</sub>-gehalte voor praktisch gebruik bij de controle van diabetici niet de objectieve maatstaf is die de schrijvers suggereren.

*Literatuur:* CASPARI, A. F. en K. MIEDEMA (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 930.

Groningen, juni 1980

L. H. VAN ESSEN  
W. J. SLUITER  
W. D. REITSMA  
H. DOORENBOS

Het is jammer dat de bedoeling van ons artikel bij de Groningse groep kennelijk niet goed is overgekomen. Wij hebben immers gesteld dat, hoewel in alle vermelde onderzoeken een duidelijke correlatie werd gevonden tussen de HbA<sub>1c</sub>-waarden en de klinische indruk en (of) glucosewaarden van het bloed, er steeds een aantal individuele discrepanties waren. Verschillende oorzaken kunnen hiervoor worden aangewezen: Reactieve hyperglykemieën waarbij te lage HbA<sub>1c</sub>-waarden worden gevonden, of het zich slechts kort voor de controle houden aan de therapeutische adviezen waarbij het HbA<sub>1c</sub>-gehalte schijnbaar te hoog is. Uiteraard zal ook een tussentijdse ontregeling bij een latere controle tot een hoog HbA<sub>1c</sub>-gehalte aanleiding geven. Bij de interpretatie van de uitslag moet men daar natuurlijk wel rekening mee houden.

De vraag is echter of moeilijk te reguleren diabetici, die wel vaak maar veelal kort durende perioden met een verhoogd glucosegehalte hebben, een te hoge HbA<sub>1c</sub>-waarde krijgen. Hoewel ook wij bij een klein aantal patiënten onverklaarbare schommelingen van de HbA<sub>1c</sub>-waarden over een jaar hebben gevonden, vermeldt de literatuur labiele diabetes mellitus niet als oorzaak van een relatief te hoog HbA<sub>1c</sub>-gehalte. Kort durende ontregelingen geven overigens vooral een verhoging van de labiele en nog reversibele base van SCHIFF. In sommige onderzoeken is deze fractie in de HbA<sub>1c</sub>-bepaling (ten onrechte) meegemeten. Dit heeft in het afgelopen jaar tot veel discussie en verwarring in de literatuur geleid over de vraag hoe snel HbA<sub>1c</sub> kan ontstaan en weer wordt afgebroken. Indien het bloedmonster voor de bepaling wordt gedialyseerd verdwijnt deze labiele fractie en wordt het echte HbA<sub>1c</sub> gemeten (WIDNESS e.a. 1980). Hoe het ook zij, een belangrijk deel van de diabetespatiënten op het spreekuur zal in de maanden voorafgaande aan de controle geen belangrijke veranderingen van de instelling hebben gehad.

De stelling dat voor het praktische gebruik de bepaling van het HbA<sub>1c</sub>-gehalte niet een objectieve maatstaf is, geldt hooguit voor een kleine groep patiënten. Het kind moet niet met het badwater worden weggegooid. Veel belangrijker is de vraag naar de waarde van de HbA<sub>1c</sub>-bepaling in vergelijking met de andere tegenwoordig gebruikte maatstaven. Met ons artikel hebben wij juist willen waarschuwen voor het klakkeloos bepalen van HbA<sub>1c</sub> bij iedere poliklinische controle. Wij hebben verder ook niet gesuggereerd, maar ons wel afgevraagd, of de HbA<sub>1c</sub>-bepaling de GTT als diagnosticum zou kunnen vervangen.

Tot slot: Het verzadigingspercentage van het glycolyseringssysteem van 23 is inderdaad uit de kliniek afgeleid. Bij incubatie in vitro met een glucose-oplossing van 500 mmol/l kan na weken een verzadiging van 50% bereikt worden (SPICER e.a. 1979). Het belang van het genoemde verzadigingspercentage voor de praktijk is dat de curve afvlakt en

dat een verdere stijging van het glucosegehalte weinig toename van het HbA<sub>1c</sub>-gehalte meer geeft.

Wij menen de stelling te mogen handhaven dat de HbA<sub>1c</sub>-bepaling als een objectieve maatstaf gebruikt kan worden maar dat de waarde bij de individuele patiënt nog moet blijken en dat hiervoor verder onderzoek nodig is.

*Literatuur:* SPICER, K. M., R. C. ALLEN, D. UALLET e.a. (1979) *J. clin. Invest.* 64, 40. – WIDNESS, J. A., T. L. ROGLER-BROWN, K. L. MCCORMICK e.a. (1980) *J. Lab. clin. Med.* 95, 386.

Zwolle, juli 1980

A. F. CASPARI  
K. MIEDEMA

## *Is aplastische anemie een auto-immuunziekte?*

Het Commentaar van collega LÖWENBERG (1980) over de pathogenese van aplastische anemie (AA) is voor ons aanleiding tot enkele kanttekeningen. Volkomen terecht stelt LÖWENBERG dat er weinig aanwijzingen zijn om AA te rekenen tot de klassieke auto-immuunziekten, die gekenmerkt worden door de aanwezigheid van antistoffen tegen weefselantigenen. Eveneens terecht concludeert de schrijver, dat in een groot deel der gevallen een primair stamceldefect de meest waarschijnlijke pathogenese is, al dient hierbij aangetekend te worden dat de argumenten hiervoor vooral indirect zijn en voortvloeien uit het niet aantoonbaar zijn van andere oorzaken. Er zijn echter een aantal argumenten om bij een deel der patiënten met AA een bijdrage te veronderstellen van auto-agressieve cellulaire mechanismen. Deze argumenten berusten zowel op klinische als op experimentele waarnemingen.

### *Klinische argumenten*

*Herstelpatroon na transplantatie met beenmerg van een ééneiige-tweelingdonor.* Van de gerapporteerde transplantaties met beenmerg van een ééneiige-tweelingdonor is ca. 20% mislukt, ondanks het feit dat in deze syngene situatie géén immunologische barrière zou dienen te bestaan. Na voorbehandeling van de ontvanger met sterke immunosuppressiva slaagde vervolgens in een tweetal gevallen de transplantatie wél. Dit kan erop wijzen dat de aanvankelijk getransplanteerde cellen in het beenmergmilieu van de ontvanger waren vernietigd. Ook bij geslaagde syngene beenmergtransplantaties week het herstelpatroon vaak af van dat bij de „normale” beenmergtransplantatie; dikwijls bleef gedurende maanden een trombopenie bestaan (GORDON-SMITH 1979).

*Herstel na behandeling met anti-thymocytenglobuline.* Antisera tegen menselijke T-lymfocyten, opgewekt in paard of konijn, blijken bij patiënten met AA soms auto-loog beenmergherstel teweeg te kunnen brengen (SPECK e.a. 1976; GLUCKMAN e.a. 1978; ZWAAN e.a. 1978). Het herstelpatroon kan sterk variëren. Dat bemoeilijkt de interpretatie aanzienlijk, want door de huidige ondersteunende therapie kunnen ook patiënten die geen respons tonen langdurig overleven. Niettemin zijn er patiënten met ernstige AA die na ATG-therapie een vlot hematologisch herstel tonen (20-25% in Parijs en Leiden). Bij minder ernstige vormen van AA ligt dit percentage nog aanzienlijk hoger (GLUCKMAN e.a. 1978). De transfusiebehoefte van de responders verdwijnt na ca. 2 maanden, het aantal granulocyten stijgt tot laag normale waarden; wel blijft dikwijls een matige trombopenie bestaan. Ook wij beschouwen de anekdotische beschrijvingen van herstel, vele maanden na