

University of Groningen

## Glycogen storage disease type I

Rake, Jan Peter

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2003

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Rake, J. P. (2003). *Glycogen storage disease type I: clinical, biochemical and genetic aspects, and implications for treatment and follow-up (management of glycogen storage disease type I)*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [s.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

---

**Samenvatting en discussie voor de niet-medicus**



**Chapter 8**

Verbranding van koolhydraten (suikers) levert de energie voor allerlei processen in ons lichaam. Dit verbrandingsproces moet 24 uur per dag, dag in dag uit, doorgaan. Aanvulling van verbruikte koolhydraten vindt plaats vanuit de voeding. Koolhydraten in onze voeding zijn te verdelen in monosacchariden (enkelvoudige suikers zoals glucose, fructose en galactose), disacchariden (tweevoudige suikers zoals sacharose, lactose en maltose), en polysacchariden (meervoudige suikers zoals zetmeel). Omdat alleen monosacchariden in het bloed kunnen worden opgenomen, worden disacchariden en polysacchariden in de darm eerst afgebroken tot enkelvoudige suikers. Glucose verschijnt op deze manier rechtstreeks in de bloedbaan; fructose en galactose worden na opname in het bloed vanuit de darm door de lever eerst omgezet in glucose. Glucose kan vervolgens door de verschillende organen uit de bloedbaan worden opgenomen.

De meeste organen kunnen zonder dit glucose niet goed functioneren. Daarom is het belangrijk dat er steeds voldoende glucose in het bloed aanwezig is, anders gezegd, dat de bloed glucose concentratie niet te laag wordt. Ook een te hoge bloed glucose concentratie kan nadelige gevolgen hebben. Het lichaam heeft daarom een uitgekiend mechanisme ontwikkeld om de bloed glucose concentratie binnen nauwe grenzen te houden. Na een maaltijd levert de darm aan het bloed een overschot van glucose dat wordt opgeslagen als glycogeen in met name de spieren en de lever. Glycogeen is een grote struik van glucose partikels. Het glycogeen in de spier wordt met name gebruikt als bron voor glucose voor de spier zelf. Het glycogeen in de lever daarentegen dient als bron van glucose voor afgifte aan het bloed om zo tijdens vasten een adequate bloed glucose concentratie te garanderen. Enkele uren na een maaltijd zijn namelijk alle koolhydraten uit de voeding door de darm aan het bloed afgegeven en kan de darm dus geen rol meer spelen in het aanbieden van glucose aan het bloed. De opname van glucose uit het bloed door de organen gaat echter wel continue door. Om de glucose concentratie in het bloed op peil te houden vindt er daarom aanvulling van glucose vanuit met name de lever plaats. Dit glucose wordt in eerste instantie verkregen uit glycogeenafbraak. Indien het vasten langer duurt, en de glycogeenvoorraad in de lever uitgeput dreigt te raken, is de lever tevens in staat om glucose af te geven welke is gevormd uit aminozuren, de basisdeeltjes van eiwitten, en uit afvalstoffen van de vetverbranding (glucose nieuwvorming).

Glycogeenstapelingsziekten zijn een groep erfelijke, aangeboren stofwisselingsziekten die worden veroorzaakt door onvoldoende werking van bepaalde enzymen die betrokken zijn bij de aanmaak en afbraak van glycogeen. Enzymen zijn stoffen die er voor zorg dragen dat bepaalde

chemische reacties in ons lichaam kunnen plaatsvinden. Glycogeenstapelingsziekten ten gevolge van onvoldoende werking van een enzym betrokken bij de afbraak van glycogeen in de spier, veroorzaken met name spierproblemen zoals spierzwakte, spierkrampen of progressieve aantasting van de spier, waarbij ook de hartspier mee kan doen. Glycogeenstapelingsziekten ten gevolge van onvoldoende werking van een enzym betrokken bij de afbraak (en aanmaak) van glycogeen in de lever, veroorzaken met name leververgroting, door stapeling van glycogeen, en tijdens vasten klachten van lage bloed glucose concentraties.

Glycogeenstapelingsziekte type I (in het Engels Glycogen Storage Disease type I; daarom als GSD I afgekort) wordt ook wel de ziekte van von Gierke genoemd. Von Gierke was een Duitse arts die in 1929 voor het eerst een patiënt met GSD I beschreef. Het is de ernstigste vorm van de levergebonden glycogeenstapelingsziekten. Bij GSD I is er sprake van onvoldoende werking van het enzym glucose-6-phosphatase. Twee verschillende vormen van GSD I kunnen worden onderscheiden: GSD Ia, waarbij het enzym glucose-6-phosphatase zelf deficiënt is, en GSD Ib, waarbij door deficiënte werking van een glucose-6-phosfaat transporter eiwit, het glucose-6-phosphatase indirect onvoldoende werkzaam is. Normale werkzaamheid van glucose-6-phosphatase is belangrijk in de handhaving van een normale bloed glucose concentratie omdat het in de lever zorg draagt voor zowel de laatste stap van de glycogeenafbraak alsmede van de glucose nieuwvorming. Bij onvoldoende werking van dit enzym vindt tijdens vasten daarom een snelle daling van de bloed glucose concentratie plaats (hypoglycemie). Door (secundaire) veranderingen in andere metabole processen ontstaan in het bloed tevens verhoging van de melkzuur concentratie (hyperlactacidemie), van de vet concentratie (hyperlipidemie ten gevolge van verhoogde cholesterol en triglyceriden concentraties) en van de urinezuur concentratie (hyperuricemie).

De meeste patiënten met GSD I presenteren zich in de zuigelingen/peuterperiode met verschijnselen van hypoglycemie zoals sufheid (energietekort van de hersenen), convulsies (stuipen) of coma. Vaak is er een versnelde ademhaling (hyperventilatie) als een gevolg van het zuur worden van het bloed ten gevolge van de hyperlactacidemie. Opvallend is verder de bolle buik door de sterk vergrootte lever ten gevolge van zowel glycogeen- als vetstapeling. Vaak is er sprake van groeiachterstand en een typische fysionomie met een specifieke vetverdeling rond het gelaat ('poppengezicht') en de romp, en dunne armen en benen ten gevolge van onderontwikkelde spieren. Door onvoldoende functioneren van de bloedplaatjes, noodzakelijk voor een adequate stolling, kan er sprake zijn

van bloedingsneiging die zich met name uit in ernstige bloedneuzen. De hyperlipidemie kan vettumortjes van de huid (xanthomen) veroorzaken, maar ook ontsteking van de pancreas (pancreatitis). De hyperuricemie kan jichtachtige gewrichtsklachten en nierstenen veroorzaken. Zolang ernstige hypoglycemieën worden voorkomen is de psychomotore ontwikkeling normaal. Bovengenoemde verschijnselen worden zowel bij patiënten met GSD Ia als GSD Ib waargenomen. Een bijkomend verschijnsel bij GSD Ib patiënten is een tekort aan witte bloedcellen (neutropenie), waarbij de werking van deze cellen ook nog eens onvoldoende is (neutrofiële disfunctie). Hierdoor hebben veel GSD Ib patiënten last van ernstige, terugkerende bacteriële infecties en hardnekkige ontstekingen van het maagdarmkanaal (inflammatoire darmziekte, IBD).

De oorzaak van GSD I is (nog) niet te genezen; behandeling daarentegen is wel mogelijk. Centrale spil in de behandeling van GSD I vormt intensieve dieetbehandeling, waarbij getracht wordt hypoglycemie te voorkomen door zorg te dragen voor een constante afgifte van glucose uit de darm aan het bloed. Het door de organen uit het bloed opgenomen glucose moet als het ware vanuit de darm steeds worden aangevuld, zonder dat hierbij een overmaat wordt aangeboden. Verspreid over de gehele dag dienen patiënten met GSD I daarom kleine, koolhydraatrijke maaltijden tot zich te nemen; zuigelingen elke 2 à 3 uur, volwassenen elke 3 à 4 uur. Door het gebruik van voor de darm moeilijk afbreekbare koolhydraten zoals rauwe maïzena kan de vastenperiode verlengd worden. Voor de avond en nacht wordt vaak gekozen voor continue druppelvoeding via een neusmaagsonde of via een directe verbinding tussen huid en maag (ook wel PEG genoemd). Omdat GSD I patiënten de 'glycogeenroute' in de lever die nodig is voor omzetting van fructose en galactose tot glucose niet kunnen gebruiken, worden deze suikers in melkzuur (lactaat) omgezet. Lactaat heeft naar alle waarschijnlijkheid nadelige effecten op het lichaam. GSD I patiënten dienen dan ook een galactose- en fructose arm dieet te volgen.

Met behulp van intensieve dieetbehandeling wordt dus getracht hypoglycemie, en de verschijnselen hiervan, te voorkomen. Bovendien verbeteren hierdoor de secundaire biochemische afwijkingen. Ook de beschreven klinische verschijnselen verbeteren: de lengtegroei neemt toe, de lever wordt kleiner door vermindering van de glycogeen- en vetstapeling, de spiermassa neemt toe en de bloedingsneiging verdwijnt. Na invoering van intensieve dieetbehandeling in de 70' er en 80' er jaren is de levensverwachting van GSD I patiënten dan ook sterk toegenomen. Volwassen GSD I patiënten ontwikkelen echter allerlei complicaties, zoals een soort cysten in de lever (adenomen), die problemen kunnen geven omdat ze veel

ruimte innemen, omdat ze kunnen gaan bloeden en omdat ze kwaadaardig kunnen transformeren (tot carcinoom), progressief nierfalen dat kan leiden tot eindstadium nierfalen waarvoor uiteindelijk chronische dialyse of niertransplantatie noodzakelijk is, chronische therapieresistente bloedarmoede, botontkalking met verhoogde kans op botbreuken, en zeer zelden hartfalen ten gevolge van verhoogde druk in de longvaten.

Het gen voor glucose-6-phosphatase ligt op chromosoom 11 en voor de glucose-6-phosphaat transporter op chromosoom 17. Een gen bevat de erfelijke informatie hoe een bepaald enzym (eiwit) gemaakt moet worden. Indien er een verandering in een gen is opgetreden (mutatie) kan de informatie niet meer goed worden afgelezen en wordt er geen of onvoldoende werkzaam enzym gemaakt. Ieder mens heeft zowel van zijn moeder als van zijn vader een gen voor hetzelfde enzym gekregen. Indien men een normaal gen en een gemuteerd gen voor glucose-6-phosphatase (GSD Ia) of glucose-6-phosphaat transporter (GSD Ib) heeft, is men 'drager' en zijn er geen ziekteverschijnselen; door de intacte informatie op het normale gen kan voldoende werkzaam enzym worden geproduceerd. Ongeveer 1 op de 150 mensen is 'drager' voor GSD I. Wanneer twee 'dragere' voor GSD I beiden het gemuteerde gen aan hun kind doorgeven, zal deze GSD I hebben. Omdat ouders bij hun dragerschap zelf geen ziekteverschijnselen hebben, weten zij meestal niet dat zij 'drager' zijn, en komt de diagnose GSD I bij hun kind meestal totaal onverwacht. De kans dat een kind van twee dragere aangedaan is, is 1:4 (25%).

GSD I is een zeldzame ziekte: ongeveer 1 op de 100.000 geboren is aangedaan. Dit betekent dat er in Nederland gemiddeld 2 kinderen met GSD I per jaar geboren worden. Door het geringe voorkomen van deze ziekte heeft geen enkele kliniek ervaring met grote series van patiënten. Om ervaring en kennis te verenigen werd in 1996 de Europese Studie naar GSD I (ESGSD I) geïnitieerd, waarin 25 metabole artsen, werkzaam in 16 klinieken, uit 12 verschillende landen participeerden. Een managementteam van vier 'seniors' onder leiding van dr. G. Peter A. Smit superviseerde de ESGSD I. Coördinatie en uitwerking werd uitgevoerd door Gepke Visser en Jan Peter Rake (Beatrix Kinderkliniek, Academisch Ziekenhuis Groningen). Doelstellingen van de ESGSD I waren behandeling, beloop en uitkomst van patiënten met GSD I in kaart te brengen, de (lange termijn) complicaties te bestuderen, nieuwe therapieën te ontwikkelen en te komen tot gezamenlijke richtlijnen voor de behandeling en follow-up. Delen van het voorliggende proefschrift en delen van het proefschrift van Gepke Visser 'Glycogen storage disease type Ib: clinical and biochemical aspects and implications for treatment' zijn gebaseerd op gegevens verkregen in the ESGSD I.

**Samenvatting**

*Behandeling en lange termijn uitkomst van patiënten met glycogeenstapelingsziekte type I, en implicaties voor behandeling en follow-up (hoofdstukken 2.1, 2.2, 6.1 en 6.2).*

Met behulp van specifieke vragenlijsten werden in de deelnemende centra de statussen van alle bekende GSD I patiënten, die in de periode tussen 1960 en 1995 onder behandeling waren geweest, bestudeerd. In totaal werden 324 patiënten geïdentificeerd. Omdat de diagnose niet bij alle patiënten op de juiste manier was gesteld werden 36 patiënten geëxcludeerd. Uiteindelijk konden dus 288 GSD I patiënten in de ESGSD I worden geïnccludeerd.

Omdat er relatief weinig bekend was over de lange termijn uitkomst van patiënten met GSD I was een eerste doel van de ESGSD I het in kaart brengen van behandeling, beloop en uitkomst van patiënten met deze aandoening. In *hoofdstuk 2.1* worden gegevens van de 288 geïnccludeerde patiënten (231 GSD Ia en 57 GSD Ib) beschreven en bediscussieerd. De mediane leeftijd waarop de gegevens werden verzameld was 10.4 jaar (range 0.4 - 45.4) voor de GSD Ia en 7.1 jaar (0.4 - 30.6) voor de GSD Ib patiënten. Tussen 1981 en 1996 konden in elke periode van 5 geboortejaren, ongeveer 50 GSD Ia en 14 GSD Ib patiënten worden geïnccludeerd. Hieruit blijkt dat binnen de groep van GSD I patiënten, GSD Ib vaker voorkomt dan altijd werd aangenomen: van elke 5 GSD I patiënten heeft er één GSD Ib. Verder valt een onderreportage op van patiënten geboren voor 1981. Het meest waarschijnlijk zijn deze patiënten, al dan niet gediagnosticeerd, overleden in vroegere jaren. Bij het merendeel van de patiënten (80% van de GSD Ia en 90% van de GSD Ib) traden de eerste ziekteverschijnselen op voor het eerste levensjaar. De diagnose werd bij het merendeel van de patiënten gesteld door middel van enzymonderzoek in leverweefsel verkregen door middel van leverpunctie.

Er werd een grote variatie in de wijze van dieetbehandeling gevonden. Ten tijde van laatste follow-up gebruikte ongeveer 90% van de patiënten frequente maaltijden gedurende de dag; 70% combineerde dit met rauw maïzena (variërend van 1 tot 5 maal daags). 41% gebruikte continue nachtelijke druppelvoeding (qua samenstelling variërend van alleen een glucose oplossing tot een complete voeding met extra koolhydraten), terwijl 45% de nacht overbrugde met langzaam afbreekbare koolhydraten (variërend van 1 tot 3 maal gedurende de avond/nacht). Met name de patiënten uit de Noord- en West-Europese landen gebruikten continue nachtelijke

druppelvoeding, terwijl de patiënten uit Zuid- en Oost-Europese landen rauwe maïzena gebruikten ter overbrugging van de nacht. Tweederde van de patiënten had een lactose- en fructose restrictie (variërend van gematigd tot streng). Bij bijna 10% van de patiënten werd spontaan vermeld dat er sprake was van slechte therapietrouw.

De ESGSD I toonde aan dat mortaliteit (sterfte) als direct gevolg van acute hypoglycemische metabole ontsporingen dankzij de huidige intensieve dieetbehandeling verminderd is. Coma's ten gevolge van zulke ontsporingen werden echter nog beschreven bij 1/3 van de patiënten, terwijl ziekenhuisopnames ten gevolge van ontsporingen nog bij 2/3 van de patiënten werden gemeld. Metabole ontsporingen werden met name uitgelokt door infecties en maagdarmklachten als overgeven en diarree. GSD Ib patiënten hadden vaker metabole ontsporingen dan GSD Ia patiënten.

De ESGSD I toonde verder aan dat patiënten met GSD I een normale intelligentie hebben zolang episodes met coma ten gevolge van hypoglycemische ontsporingen kunnen worden voorkomen. Bij 16% van de patiënten die geen hypoglycemische coma's hadden doorgemaakt was er sprake van verlaagde intelligentie (borderline tot ernstig verlaagd), een percentage dat vergelijkbaar is met de normale populatie. Van de patiënten die wel hypoglycemische coma's hadden doorgemaakt, had 32% een verlaagde intelligentie. De meeste GSD I patiënten gingen naar school of studeren, of hadden banen vergelijkbaar met de normale populatie. Bij 10% van de volwassenen patiënten werden spontaan depressieve klachten die therapie behoefden gemeld.

Achterblijvende lengtegroei werd ondanks intensieve dieetbehandeling nog vaak gemeld. Ongeveer 1/3 van de GSD Ia patiënten (9% tussen en -2.0 en -2.5 SDS en 27% < -2.5 SDS) en de helft van de GSD Ib patiënten (15% tussen en -2.0 en -2.5 SDS en 38% < -2.5 SDS) had een lengte die geringer was dan de kleinste lengte die op basis van leeftijd, geslacht en etnische/geografische afkomst mocht worden verwacht. Hierbij was er sprake van achterblijvende skeletleeftijd en vertraagde puberteitsontwikkeling bij ongeveer 50% van de patiënten. De body mass index (BMI: gewicht in kg/ lengte in meters in het kwadraat; een maat voor adipositas) was verhoogd (> p90) bij bijna een kwart van de patiënten.

Ondanks intensieve dieetbehandeling werden secundaire biochemische afwijkingen nog steeds frequent gemeld. 41% van de GSD Ia en 9% van de GSD Ib had een milde verhoging van de bloed cholesterol concentratie, terwijl een ernstige verhoging werd waargenomen bij 12% en 5% respectievelijk. 19% van de GSD Ia en 36% van de GSD Ib patiënten had een milde verhoging van de bloed triglyceriden concentratie, terwijl een ernstige verhoging werd



waargenomen bij 73% en 43% respectievelijk. Complicaties ten gevolge van hyperlipidemie, zoals xanthomen, pancreatitis en versnelde/vroegtijdige aderverkalking (premature atherosclerose) werden echter maar zelden gezien. Ongeveer 1/3 van de patiënten had een verhoogde bloed urinezuur concentratie, ondanks dat meer dan de helft van de patiënten een xanthine-oxidase remmer (medicijn ter verlaging van het urinezuur) gebruikte. Aan hyperuricemie gerelateerde complicaties zoals neerslagen in de nier, nierstenen en jichtachtige gewrichtsklachten werden met name in vroegere jaren ten tijde van minder optimale dieetbehandeling gerapporteerd.

De ESGSD I toonde verder aan dat progressief nierfalen en klachten gerelateerd aan lever adenomen bij de ouder wordende GSD I patiënt de belangrijkste complicaties (zullen) zijn voor morbiditeit (ziekteverschijnselen) en mortaliteit. Van alle patiënten had 13% proteïnurie (eiwit verlies in de urine, een teken van reeds opgetreden nierschade) en nog eens 31% microalbuminurie (minimaal verlies van eiwit in de urine, een teken van beginnende nierschade). Van de patiënten ouder dan 25 jaar had echter 50% proteïnurie en alle anderen microalbuminurie. Verhoogde bloeddruk, een volgende stap in het beloop van progressief nierfalen, werd bij 7% van de patiënten gezien. Bij vijf patiënten was nierfunctievervangende therapie noodzakelijk; van deze vijf ondergingen twee patiënten een niertransplantatie. Van alle patiënten had 16% één of meer adenomen in de lever; bij 2/3 van de patiënten ouder dan 25 jaar werden echter adenomen waargenomen. Zes patiënten hadden ernstige complicaties (ruimtewerking, bloedingen) door de adenomen in de lever. Drie patiënten ondergingen hiervoor een partiele leverresectie, twee een levertransplantatie. Maligne ontaarding van adenomen tot carcinomen werd in de ESGSD I populatie niet waargenomen. Andere gerapporteerde complicaties waren (ernstige) bloedarmoede (1/3 van de GSD Ia en 2/3 van de GSD Ib patiënten), botontkalking, langdurige diarree, verhoogde bloeddruk in de longvaten, en eierstokcysten.

In *hoofdstuk 2.2* worden de gegevens van de volwassen GSD I patiënten die in de ESGSD I waren geïnccludeerd verder uitgewerkt om met name de lange termijn uitkomst in meer detail te bestuderen. Van de 60 patiënten geboren voor 1975, werden 47 geïnccludeerd met een minimale follow-up van 20 jaar: 43 GSD Ia patiënten (mediane leeftijd bij laatste follow-up 25.6 jaren, range 20.0 - 45.4 jaren) en 4 GSD Ib patiënten (mediane leeftijd 25.0 jaren, range 23.8 - 30.6 jaren).

De meeste volwassen GSD I patiënten hadden een redelijk normaal leven. Intelligentie was borderline bij 7 patiënten en laag bij 1 patiënt. Opleidingsniveau en beroepskeuzes waren vergelijkbaar met de normale

bevolking. 29% van de GSD Ia en één GSD Ib patiënt hadden coma(s) doorgemaakt ten gevolge van hypoglycemische ontsporingen. 46% van de GSD Ia en drie GSD Ib patiënten hadden een volwassen lichaamslengte die geringer ( $< -2.0$  SDS) was dan op basis van geslacht en etnische/geografische afkomst verwacht mocht worden. Gerapporteerde (lange termijn) complicaties waren pancreatitis (3 GSD Ia patiënten), premature atherosclerotische laesies gevonden bij obductie (1 GSD Ia patiënt), jichtachtige gewrichtsontsteking (6 GSD Ia patiënten), niervers kalkingen en/of nierstenen (57% van de GSD Ia patiënten; 3 GSD Ib patiënten), complicaties gerelateerd aan bloedingneiging (41% van de GSD Ia patiënten; 3 GSD Ib patiënten), klachten ten gevolge van bloedarmoede (29% van de GSD Ia patiënten; alle GSD Ib patiënten), neutropenie (alle GSD Ib patiënten), ernstige intestinale klachten (2 GSD Ia patiënten), hardnekkige ontstekingen van de darm (2 GSD Ib patiënten), depressieve klachten (3 GSD Ia patiënten; 1 GSD Ib patiënt), lever adenomen (55% van de GSD Ia patiënten; 1 GSD Ib patiënt), complicaties ten gevolge van lever adenomen (5 GSD I patiënten), proteïnurie (55% van de GSD Ia patiënten; 1 GSD Ib patiënt), microalbuminurie (alle anderen behalve 1 GSD Ia patiënt), en verhoogde bloeddruk (31% van de GSD Ia patiënten; 1 GSD Ib patiënt). Drie volwassen GSD Ia patiënten ondergingen partiele leverresectie en één GSD Ia patiënt een levertransplantatie. Bij vier GSD Ia en één GSD Ib patiënt was nierfunctie vervangende therapie noodzakelijk; twee patiënten ondergingen een niertransplantatie.

Er was sprake van een grote variatie in (historie van) dieetbehandeling tussen de verschillende volwassen GSD I patiënten. Ten tijde van laatste follow-up, gebruikte 3/4 van de patiënten overdag frequente maaltijden; 50% combineerde dit met het gebruik van moeilijk afbreekbare koolhydraten als rauwe maïzena. Een kwart van de patiënten had continue nachtelijke druppelvoeding, terwijl de helft van de patiënten de nacht overbrugde met rauwe maïzena. Ongeveer een kwart van de volwassen patiënten had ten tijde van laatste follow-up geen dieetbehandeling meer. Bij volwassen patiënten die intensieve dieetbehandeling waren gestart voor hun 5<sup>e</sup> levensjaar en dit hun hele leven hadden voortgezet, werden minder vaak lever adenomen gezien, en was er een trend tot minder vaak voorkomen van te kleine volwassen lengte, verlate puberteitsontwikkeling, jichtachtige klachten, en verhoogde bloeddruk ten opzichte van patiënten die geen intensieve dieetbehandeling ondergingen of dit pas startten na het 10<sup>e</sup> levensjaar. Stringente intensieve dieetbehandeling was echter wel geassocieerd met het vaker optreden van hypoglycemische metabole ontsporingen.

Gegevens verkregen in de ESGSD I over neutropenie, neutrofiele disfunctie, infecties, IBD en het gebruik van granulocyte colony stimulating factor (GCSF; een medicijn dat het beenmerg aanzet tot het maken van neutrofielen) worden uitgebreid in het proefschrift 'Glycogen storage disease type Ib: clinical and biochemical aspects and implications for treatment' van Gepke Visser beschreven. Kort samengevat bleek er bij 95% van de GSD Ib patiënten sprake van intermitterende episodes met neutropenie. Bij 64% trad dit reeds op voor het eerste levensjaar, bij 18% werd neutropenie pas gezien na het zesde levensjaar. Bij alle GSD Ib patiënten met neutropenie waarbij neutrofiele functies werden onderzocht, bleken deze functies afwijkend te zijn. Bijna 3/4 van de GSD Ib patiënten had klachten passend bij IBD. Alle patiënten met IBD hadden neutropenie. Eenderde van de GSD Ib patiënten werd behandeld met GCSF. Bij deze patiënten nam het aantal neutrofielen toe. Subjectief nam het aantal en de ernst van infecties af en verbeterde de IBD. Objectief bleek dit echter niet te bewijzen. De belangrijkste complicatie bij het gebruik van GCSF was vergroting van de milt met hierdoor een tekort aan rode bloedcellen en bloedplaatjes. Geconcludeerd werd dat prospectieve studies nodig zijn om vast te stellen wat de werkelijke waarde van de behandeling met GCSF is.

Tot nu toe gebruikte elke kliniek min of meer zijn eigen richtlijnen voor behandeling en follow-up, gebaseerd op eigen ervaringen met kleine groepen patiënten. De ESGSD I toonde dan ook een grote variatie in (dieet)behandeling aan. Een van de belangrijkste doelen van de ESGSD I was te komen tot richtlijnen voor de lange termijn behandeling en follow-up. De noodzaak van eenduidige richtlijnen werd benadrukt door de uitspraak op het internet van een vader van een GSD I patiënt: 'Hey doctors, we need you to meet all together and define a protocol that would be the best for everybody, if that is possible. I do not know two families who do the same thing!' De ontwikkelde richtlijnen worden in *hoofdstuk 6.1* gepresenteerd. De richtlijnen zijn gebaseerd op de gegevens verkregen in de ESGSD I en op gegevens uit de literatuur, alsmede op discussies met de deelnemers aan de ESGSD I en discussies met de deelnemers aan een internationaal symposium over GSD I (Fulda, Duitsland in november 2000). Richtlijnen zijn ontwikkeld voor (1) het stellen van de diagnose en het doen van prenatale diagnostiek; (2) (biomedische) doelstellingen; (3) dieetbehandeling; (4) medicamenteuze behandeling; (5) interventie bij (dreigende) metabole ontsporing/infecties/chirurgische behandeling; en (6) opsporing, behandeling en follow-up van eventuele complicaties. In *hoofdstuk 6.2* worden additionele richtlijnen gepresenteerd met betrekking tot de behandeling van de specifieke

complicaties gerelateerd aan de neutropenie en neutrofiele disfunctie bij GSD Ib patiënten.

*DNA-diagnostiek bij glycogeenstapelingsziekte type I (hoofdstukken 3.1, 3.2 en 3.3)*

In 1993 werd het gen dat codeert voor glucose-6-phosphatase geïdentificeerd op de lange arm van chromosoom 17. Het bestaat uit 5 coderende delen (exonen). In 1997 werd vervolgens het gen dat codeert voor de glucose-6-fosfaat transporter geïdentificeerd op de lange arm van chromosoom 23. In 1996 werd in samenspraak met de afdeling Medische Genetica in Groningen gestart met DNA-diagnostiek bij de ons bekende patiënten met GSD Ia. Vanaf 1999 gebeurde dit ook bij de patiënten met GSD Ib. In eerste instantie gebeurde dit in een research setting; op dit ogenblik wordt analyse van beide genen als 'reguliere' patiëntenzorg aangeboden. Vanuit geheel Nederland, maar ook vanuit een aantal andere (West)Europese landen wordt DNA ingestuurd voor (prenatale) diagnostiek naar GSD Ia en Ib.

In *hoofdstuk 3.1* worden de resultaten van DNA-diagnostiek bij 16 GSD Ia patiënten beschreven. DNA werd geïsoleerd uit witte bloedcellen, verkregen door bloedafname. Met behulp van specifieke technieken werden de vijf exonen van het glucose-6-fosfatase gen vermenigvuldigd. Vervolgens werd met een 'screenende' methode gekeken welke exonen een verandering bezaten, om vervolgens die exonen helemaal in kaart te brengen om de exacte mutatie te identificeren. Met deze methode is het gelukt om op beide genen van alle 16 GSD Ia patiënten een mutatie te vinden. Er werden vier 'nieuwe' mutaties (175delGG; R170X; G266V en V338F) gevonden, dat wil zeggen mutaties die nog niet door andere onderzoeksgroepen waren beschreven.

In *hoofdstuk 3.2* worden de resultaten van DNA-diagnostiek bij een broer en zus met GSD Ia beschreven. Bij beiden werden, logischerwijs, dezelfde mutaties gevonden; hierbij werd naast een bekende mutatie opnieuw een nog niet eerder beschreven mutatie (867delA) geïdentificeerd. Naast dezelfde mutaties, was ook de (dieet)behandeling door de jaren heen bij beiden zeer vergelijkbaar. Toch verschillen broer en zus nogal wat betreft klinische uitkomst. De broer heeft een volwassen lengte van 195 cm (+ 2.0 SDS) en heeft een minimaal vergrote lever (2 cm onder ribbenboog), terwijl de zus een volwassen lengte heeft bereikt van 166 cm (-0.4 SDS) en een sterk vergrote lever heeft (9 cm onder de ribbenboog). In vroegere jaren

verrichte metingen van glucose-6-fosfatase activiteit in lever weefsel toonde een rest activiteit van 10% bij de broer, terwijl bij de zus 0% restactiviteit werd gevonden. Een goede verklaring voor zowel de klinische als enzymatische verschillen is er niet. De verschillen in enzymactiviteit zouden verklaard kunnen worden door verschillen in (kwaliteit of zonatie) het onderzochte leverweefsel of door verschillen in gebruikte analytische technieken. Mogelijk is het verschil in enzymatische restactiviteit wel reëel en verklaart dit klinische verschillen. De klinische verschillen kunnen ook verklaard worden door verschillen in alternatieve metabole routes voor glycogeen afbraak of glucose productie door de lever. Bij dit alles spelen verschillen in genetische achtergrond, anders dan het glucose-6-fosfatase gen, een mogelijke rol.

In *hoofdstuk 3.3* wordt tenslotte een overzicht gegeven van de resultaten van DNA-diagnostiek bij 30 patiënten (families) met GSD Ia. Bij 21 patiënten was de diagnose GSD Ia reeds gesteld door enzymmetingen in leverweefsel verkregen door een punctie; bij de andere negen patiënten werd DNA-diagnostiek verricht ter vaststelling van de diagnose. Met de reeds beschreven methode is het gelukt om op beide genen van alle 30 patiënten een mutatie te vinden. Bij twee families werd succesvol prenatale diagnostiek uitgevoerd. Verder werden twee partners van patiënten met GSD Ia gescreend op eventuele dragerschap. In totaal werden 14 verschillende mutaties geïdentificeerd, waarvan er vijf (R83C op 16 van de 60 allelen; 158delC 12/60; Q347X 7/60; R170X 6/60; ΔF327 4/60) relatief frequenter voorkwamen en de andere negen sporadisch. Literatuuronderzoek toonde dat wereldwijd op dat moment bij 300 onderzochte patiënten/families met GSD Ia (inclusief de 30 uit onze studie) 56 verschillende mutaties (inclusief de vijf uit onze studie) waren geïdentificeerd. Drie mutaties (R83C op 32.5% van de 600 gemuteerde allelen; Q347X in 14.3% en 727G→T in 11.3%) kwamen relatief frequent voor, terwijl alle andere mutaties meer sporadisch werden gevonden. Met name bij patiënten uit Noord- en West Europa en uit de USA werd een grote verscheidenheid aan mutaties gevonden (allelische heterogeniteit). GSD Ia patiënten met een specifieke geografische en/of etnische achtergrond bleken daarentegen wel enkele vaak voorkomende mutaties te hebben (Joodse patiënten R83C 93%; Chinese patiënten uit de USA R83H 70%; Japanse patiënten 727G→T 88%; patiënten uit Zuid-Europa R83C 48% en Q347X 21%; Turkse patiënten R83C op 60%). Op basis van onze gegevens alsmede op basis van de gegevens uit de literatuur was het niet mogelijk een genotype-fenotype correlatie vast te stellen, dat willen zeggen dat er geen verband kon worden vastgesteld tussen (combinaties van) bepaalde mutaties en het klinisch beloop. Concluderend kon worden gesteld, dat door

de vergrote kennis over de genetische achtergrond van GSD Ia (en ook GSD Ib), DNA-diagnostiek in witte bloedcellen verkregen door bloedafname naar dit ziektebeeld mogelijk is geworden en dat enzymmetingen in leverweefsel verkregen door punctie (de manier waarop eerder de diagnose GSD Ia of GSD Ib werd gesteld) bij de meeste patiënten overbodig is geworden. Een nieuw stroomdiagram voor de diagnostiek naar GSD Ia en GSD Ib werd daarom ontwikkeld. Tevens is prenataal onderzoek met behulp van DNA-diagnostiek in vruchtwatercellen mogelijk geworden.

#### *Botdichtheid bij glycogeenstapelingsziekte type Ia (hoofdstuk 4)*

Klachten ten gevolge van een verminderde botdichtheid, zoals het oplopen van een botbreuk bij een relatief minimaal trauma of het hebben van ingezakte ruggenwervels, zijn, hoewel niet zeer frequent optredend, bekende complicaties bij zowel kinderen als volwassenen met GSD I. Structureel onderzoek naar de botdichtheid bij deze patiënten was echter schaars. Wij hebben de botdichtheid van de lage wervelkolom bestudeerd bij kinderen (n=8), adolescenten (n=12) en volwassenen (n=9) met GSD Ia. Resultaten van deze studie worden beschreven in *hoofdstuk 4*.

Van de lage rugwervels werden een soort röntgenfoto's gemaakt (dual X-ray absorptiometry; DXA), waarna gespecialiseerde software de mate van absorptie van de straling bepaalde en deze met behulp van referentiegetallen doorrekende naar een botmineraaldichtheid (BMD in  $\text{gr}/\text{cm}^2$ ). Door deze uitslag met gezonde controles van hetzelfde geslacht en leeftijd te vergelijken kon een z-score worden berekend. 95% van de gezonde controles heeft een z-score tussen de -2.0 en + 2.0, met een gemiddelde z-score van 0. Omdat ongeveer 50% van de GSD I patiënten een achterblijvende skeletleeftijd heeft, werd tevens een z-score met een correctie voor achterblijvende skeletleeftijd berekend ( $\text{BMD}_{\text{corr.sk.lft}}$ ). Tenslotte werd ook nog een correctie uitgevoerd voor achterblijvende lengtegroei ( $\text{BMD}_{\text{vol}}$  in  $\text{gr}/\text{cm}^3$ ). Kinderen met GSD Ia bleken een normale botmineraaldichtheid te hebben (mediane z-score  $\text{BMD}$  -0.6,  $\text{BMD}_{\text{corr.sk.lft}}$  -0.5 en  $\text{BMD}_{\text{vol}}$  -0.5) terwijl de adolescenten ( $\text{BMD}$  -2.3,  $\text{BMD}_{\text{corr.sk.lft}}$  -1.6 en  $\text{BMD}_{\text{vol}}$  -2.0) en volwassenen ( $\text{BMD}$  -1.9 en  $\text{BMD}_{\text{vol}}$  -1.5) met GSD Ia een duidelijk verlaagde botmineraaldichtheid hadden. Longitudinale follow-up toonde niet duidelijk aan of dit verschil tussen kinderen en adolescenten/volwassenen verklaard kon worden door het natuurlijk beloop met gedurende de kinderjaren een kleinere toename van de botmineraaldichtheid ten opzichte van gezonden of door historische verschillen in (dieet)behandeling. Langduriger follow-up studies zijn derhalve gewenst. Verder bleek dat een achterblijvende skeletleeftijd een risicofactor voor een verminderde botmineraaldichtheid was. Er kon geen duidelijk relatie worden

aangetoond tussen de mate van metabole controle en de botmineraaldichtheid. De calcium intake was binnen de voor de leeftijd aanbevolen dagelijkse hoeveelheid. De bloed concentraties van vitamines en hormonen die een directe rol spelen in het botmetabolisme, zoals vitamine D en het bijnierschilddriehoekshormoon, waren allen normaal; wel werd bij een derde van de patiënten een verhoogde uitscheiding van calcium in de urine gevonden. Theoretisch kunnen een groot aantal factoren bij GSD I zowel de opbouw van de botmatrix alsmede de botmineralisatie negatief beïnvloeden. De belangrijkste factoren zijn de chronische zuurbelasting door verhoging van de bloed lactaat concentratie waarbij bot als buffer optreedt waardoor mineraal uit bot verloren gaat; (tubulaire) nierfunctiestoornissen direct gerelateerd aan GSD I of gerelateerd aan de hyperlactacidemie, waardoor er verlies in de urine is van de voor optimale botmineralisatie benodigde mineralen; en verminderde spierkracht en lichamelijke activiteit, waardoor zowel de botmatrixvorming als de botmineralisatie onvoldoende gestimuleerd worden. Met de gegevens uit onze studie kon het exacte mechanisme achter de verminderde botdichtheid echter niet geheel worden opgehelderd. Wel durven we te stellen dat optimalisatie van de dieetbehandeling belangrijk is ter voorkoming van secundaire metabole (met name chronische lactaat verhoging) en endocriene afwijkingen die de botmatrixvorming en botmineralisatie negatief kunnen beïnvloeden. Verder moet lichamelijke activiteit worden gestimuleerd en dient adequate calcium en vitamine D intake te worden gewaarborgd.

*Vaten en vetten bij glycogeenstapelingsziekte type Ia (hoofdstukken 5.1, 5.2 en 5.3)*

Door intensieve dieetbehandeling zijn de bloed lipiden concentraties bij patiënten met GSD I verbeterd. Veel patiënten hebben echter nog steeds verhoogde bloed cholesterol en triglyceriden concentraties (dyslipidemie). Daarnaast ontwikkelen veel patiënten in hun tienerjaren microalbuminurie als een van de eerste symptomen van progressief nierfalen. Zowel dyslipidemie als microalbuminurie zijn bekende risicofactoren voor het optreden van premature atherosclerose en daarmee samenhangende hart- en vaatziekten. Hoewel tegenwoordig steeds meer patiënten met GSD I de volwassen leeftijd bereiken, was er weinig bekend over het optreden van premature atherosclerose bij patiënten met GSD I.

De resultaten van een studie om te onderzoeken of GSD Ia is geassocieerd met het optreden van premature atherosclerose worden beschreven in *hoofdstuk 5.1 en 5.2*. Bij negen patiënten met GSD Ia en negen gezonde

vrijwilligers (qua leeftijd, geslacht, en lichaamsbouw vergelijkbaar met de patiënten) werd een lipidenprofiel bepaald en werden niet-invasieve vaatonderzoekingen alsmede echocardiografie (dynamisch beeldvormend onderzoek van het hart met behulp van geluidsgolven) verricht. Zoals verwacht was het lipidenprofiel bij de patiënten met GSD Ia (sterk) afwijkend: de bloed triglyceriden concentratie was tien keer verhoogd en de bloed cholesterol concentratie was bijna twee keer verhoogd, terwijl het HDL-cholesterol (het 'goede' cholesterol, zie verder) juist bijna met de helft verlaagd was. Verder werden zeven GSD Ia patiënten behandeld met een ACE remmer vanwege (micro)albuminurie. De bloeddruk was vergelijkbaar in beide groepen. De gemiddelde intima-media thickness (IMT; de 'dikte' van de intima, de binnenbekleding van de vaatwand, en de media, het middelste deel van de vaatwand, waarbij een 'verdikking' een eerste teken is van het optreden van atherosclerose) was vergelijkbaar tussen beide groepen, met zelfs lagere IMT waarden voor sommige (delen van) slagaders in de patiënten met GSD Ia. Ook de resultaten van enkele andere niet-invasieve technieken die gevalideerd zijn voor het detecteren van premature atherosclerose, toonden geen verschillen tussen de patiënten met GSD Ia en de gezonde vrijwilligers. Ondanks langdurig bestaande dyslipidemie en microalbuminurie blijkt GSD Ia dus niet geassocieerd met het optreden van premature atherosclerose. Wel werd bij patiënten met GSD Ia een dikkere hartspier gevonden en waren er milde tekenen van disfunctie van de hartboezem. De oorzaak, alsmede de exacte betekenis hiervan, zijn nog onduidelijk.

Bij bijna alle GSD Ia patiënten wordt een verhoging van zowel de bloed triglyceriden concentratie alsmede van de bloed cholesterol concentratie gevonden. Deze lipiden circuleren niet vrij in het bloed rond maar gebonden aan eiwitten. Dit worden lipoproteïnen genoemd. Gesimplificeerd kan worden gesteld dat de very-low-density lipoproteïnen (VLDL, compositie 45-60% triglyceriden en 25% cholesterol) de door de lever geproduceerde lipiden door het lichaam vervoeren; dat de low-density lipoproteïnen (LDL, compositie 70% cholesterol) het 'slechte' cholesterol bevatten, omdat deze partikels aanleiding tot aderverkalking kunnen geven; en dat high-density lipoproteïnen (HDL, compositie 25% cholesterol) het 'goede' cholesterol bevatten omdat deze partikels het cholesterol uit de vaten kunnen opruimen door het terug naar de lever te brengen voor verdere verwerking. Het exacte mechanisme achter de hyperlipidemie bij GSD Ia is nog steeds niet volledig opgehelderd. Zowel een verhoogde productie door de lever, alsmede een verminderde klaring van lipiden lijkt een rol te spelen. Verder is het nog onbegrepen



waarom patiënten met GSD Ia, ondanks een sterk atherogeen lipidenprofiel, geen premature atherosclerose ontwikkelen.

Bij twee volwassen patiënten met GSD Ia werd daarom met behulp van gelabelde precursors de productie van lipiden bestudeerd. Tevens werd de gevoeligheid van de LDL en VLDL partikels voor oxidatie gemeten. Met name oxidatie van LDL-cholesterol wordt algemeen beschouwd als een van eerste stappen in het proces van het ontstaan van premature atherosclerose. De resultaten worden beschreven in *hoofdstuk 5.3*. Ondanks de ernstige dyslipidemie (bloed cholesterol concentraties 15.0 en 10.8 mmol/l en bloed triglyceriden concentraties 18.2 en 11.9 mmol/l respectievelijk) waren er bij beide patiënten geen aanwijzingen voor premature atherosclerose (aangetoond door middel van de eerder beschreven technieken). De sterk verhoogde bloed triglyceriden en cholesterol concentraties werden voornamelijk veroorzaakt door een zeer sterke toename van de VLDL partikels. Er bleek sprake te zijn van een 40 maal verhoogde VLDL productie gevonden. Verder bleek de cholesterol productie zeven maal verhoogd. De samenstelling van de LDL partikels maar ook van de VLDL partikels bleek gewijzigd: er bleek sprake van een toename van de verzadigde vetzuren en een afname van de meervoudig onverzadigde vetzuren. De gevoeligheid van de LDL en VLDL partikels voor oxidatie was duidelijk verlaagd bij beide patiënten met GSD Ia: het duurde langer voordat de oxidatie startte en de oxidatie verliep minder snel. Een beschermende werking van anti-oxidatieve stoffen zoals vitamine A, vitamine E, ubiquinol en urinezuur kon niet worden aangetoond. Wel werd een associatie tussen verminderde gevoeligheid voor oxidatie en een toegenomen aandeel van verzadigde vetzuren ten opzichte van meervoudig onverzadigde vetzuren in de LDL en VLDL partikels gevonden. De exacte betekenis hiervan verdient nader onderzoek, ook omdat dit belangrijke consequenties kan hebben voor patiënten met dyslipidemie ten gevolge van andere oorzaken dan GSD Ia, waarbij wel premature atherosclerose optreedt.

### **Discussie en toekomstige ontwikkelingen**

Ruim 70 jaar na de eerste beschrijving van een patiënt met GSD I is er grote vooruitgang geboekt in de kennis over het klinisch beloop, de biochemische afwijkingen, en de genetische achtergrond van deze ziekte. Hierdoor is de diagnostiek beduidend vereenvoudigd en zijn behandelingsstrategieën ontwikkeld. De ESGSD I heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan deze vooruitgang in kennis over GSD I door voor het eerst beloop,

behandeling en (lange termijn) uitkomst van een grote groep patiënten te beschrijven. Intensieve dieetbehandeling zoals frequente maaltijden, het gebruik van langzaam afbreekbare koolhydraten, en het gebruik van continue nachtelijke druppelvoeding, heeft geresulteerd in een afname van morbiditeit en mortaliteit als direct gevolg van (acute) metabole ontsporingen, en in een afname van het aantal en de ernst van complicaties gerelateerd aan (secundaire) metabole afwijkingen. Als een resultaat van intensieve dieetbehandeling is de algehele prognose van patiënten met GSD I duidelijk verbeterd en de meeste patiënten bereiken volwassen leeftijden. Op (jong)volwassen leeftijd ontstaan echter complicaties van allerlei orgaansystemen. Enkele van deze complicaties zijn gerelateerd aan de metabole en endocriene afwijkingen zoals die optreden bij GSD I. Vroegtijdig gestarte en levenslang gecontinueerde intensieve dieetbehandeling zal daarom het voorkomen en de ernst van deze complicaties terugbrengen. Andere complicaties zijn echter maar voor een deel, of geheel niet, gerelateerd aan deze metabole en endocriene afwijkingen. Intensieve dieetbehandeling zal dan ook het optreden van deze complicaties waarschijnlijk niet kunnen voorkomen.

Hoewel de ESGSD I dus een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan een beter begrip over GSD I, dienen enkele kritische opmerkingen betreffende de ESGSD I te worden gemaakt. De gegevens over het beloop, behandeling en uitkomst zijn retrospectief verzameld, dat wil zeggen dat ze achteraf verzameld zijn uit de statussen van patiënten met GSD I. Dit betekent dat er overleden patiënten zijn die, hoewel gediagnosticeerd na 1960, niet zijn geïnccludeerd omdat bijvoorbeeld statussen niet meer beschikbaar waren. Dit betekent ook dat van sommige patiënten de follow-up niet compleet is en dat belangrijke informatie verloren kan zijn gegaan. Ook kan het zijn dat nu bekende complicaties in vroegere jaren niet als zodanig zijn herkend. Daarnaast is de wijze van (dieet)behandeling in de afgelopen decennia nogal veranderd. De lange termijn uitkomst wordt voor een groot deel bepaald door patiënten geboren en opgegroeid in een periode waarin behandeling minder optimaal was. We hopen dat patiënten die vanaf jonge leeftijd optimale behandeling hebben ondergaan het beter zullen doen en minder complicaties ontwikkelen. Het kan echter ook zijn dat de patiënten die de vroegere minder optimale behandeling hebben overleefd, een 'milde' GSD I hebben, en dat patiënten met een 'ernstige' GSD I, die in vroegere jaren niet hadden overleefd nu wel volwassen leeftijden bereiken, maar hierbij wel nieuwe of ernstiger complicaties ontwikkelen.

De ESGSD I heeft voor de eerste keer geleid tot uitgebreide richtlijnen voor de behandeling en follow-up van patiënten met GSD I. Voor een aantal

aspecten van de behandeling en follow-up is echter geen hard bewijs ('evidence'), en deze richtlijnen zijn daarom met name gebaseerd op ervaring van deskundigen ('best-practice'). Er zijn bijvoorbeeld geen studies bekend waarin de uitkomst van verschillende methoden van dieetbehandeling met elkaar worden vergeleken. Op basis van de gegevens uit de ESGSD I was het ook niet mogelijk verschillen in uitkomst tussen verschillende methoden van dieetbehandeling aan te tonen. Dit kwam met name door de grote variatie in exacte invulling van de dieetbehandeling, alsmede door het grote aantal andere factoren die de uiteindelijke uitkomst bepalen. Zo is bijvoorbeeld de striktheid waarmee de voorgeschreven dieetbehandeling werd gevolgd, onvoldoende zorgvuldig geregistreerd in de ESGSD I, terwijl de mate van striktheid in de dieetbehandeling waarschijnlijk een belangrijke factor is voor de (lange termijn) uitkomst. Het ontbreken van harde bewijzen betekent dat er over enkele hoofdlijnen, maar met name over de exacte, praktische invulling van zowel dieetbehandeling, medicamenteuze behandeling, als follow-up van patiënten met GSD I nog meningsverschillen bestaan.

Om in de toekomst met meer harde gegevens te kunnen komen, zal de ESGSD I worden voortgezet als de 'International Study on Glycogen Storage Disease type I' (ISGSD I). Hierdoor is het mogelijk een grote groep GSD I patiënten te blijven vervolgen, verschillen in uitkomst tussen verschillende behandelingsstrategieën te bestuderen, de richtlijnen zoals geformuleerd in de ESGSD I te verifiëren en eventueel aan te passen, en om nieuwe therapieën te ontwikkelen en te bestuderen. Verder is het hierdoor mogelijk de oorzaak, de behandeling, en eventuele preventie van de optredende complicaties in meer detail te bestuderen. Alle deelnemers aan de ESGSD I hebben toegezegd deel te nemen aan de ISGSD I. Daarnaast hebben twee klinieken uit Europa en twee klinieken uit de USA verzocht in de ISGSD I te kunnen participeren. Het effect van deze uitbreiding is niet alleen een toename van het aantal GSD I patiënten dat geïnccludeerd kan worden, maar ook een toename van kennis binnen de studiegroep omdat met name beide klinieken uit de USA toonaangevende klinieken zijn op het gebied van patiëntenzorg en onderzoek betreffende GSD I. Tevens zullen de uiteindelijke resultaten van de ISGSD I een nog groter internationaal effect hebben.

Om de communicatie tussen de deelnemers aan de ISGSD I optimaal te laten verlopen, is er via het internet een netwerk gecreëerd. Gegevens over patiënten zullen gecodeerd vanuit de deelnemende centra naar het coördinatiecentrum in Groningen worden verzonden. Verder is het de bedoeling via dit netwerk kennis, alsmede de richtlijnen voor de behandeling en follow-up, met medische professionals en (ouders van) patiënten te delen.

De uiteindelijk doelstellingen van de ISGSD I zijn:

(1) in meer detail bestuderen van korte en lange termijn uitkomst van kinderen en volwassenen met GSD I, en de uitkomst te relateren aan de wijze van (dieet)behandeling en de striktheid van metabole controle. Met andere woorden, is de uitkomst van patiënten die intensieve (dieet)behandeling zeer nauwgezet volgen en hiermee een optimale metabole regulatie hebben daadwerkelijk beter?

(2) verifiëren van de richtlijnen zoals die zijn geformuleerd in de ESGSD I. Is het mogelijk voor de patiënten de doelstellingen zoals geformuleerd daadwerkelijk te halen? En verbeteren hiermee de korte en lange termijn uitkomsten? En is de uitkomst van patiënten die de richtlijnen daadwerkelijk halen ook beter dan de uitkomst van zij die de richtlijnen niet halen?

(3) bestuderen van verschillen in uitkomst tussen verschillende dieetbehandelingen. Zijn er verschillen in uitkomst tussen patiënten die overdag wel of geen langzaam afbreekbare koolhydraten (rauwe maïzena) gebruiken? Zijn er verschillen in uitkomst tussen patiënten die de nacht overbruggen met rauwe maïzena en zij die 's nachts continue druppelvoeding krijgen? Zijn er verschillen in uitkomsten tussen patiënten die geen galactose beperking hebben, zij die een matige beperking hebben, en zij die een zeer strenge beperking hebben?

(4) bestuderen of er sprake is van een genotype-fenotype correlatie. Omdat het fenotype (klinisch beloop en uitkomst) bij patiënten met GSD I erg varieert, zou het vaststellen van een genotype-fenotype correlatie erg handig zijn opdat (dieet)behandeling en follow-up (o.a. onderzoeken naar het optreden van specifieke complicaties) op basis van het genotype van de patiënt kunnen worden aangepast. Bij eerder eigen onderzoek onder een relatief kleine groep patiënten kon geen duidelijke genotype-fenotype correlatie worden vastgesteld. Door het grote aantal patiënten in de ISGSD I en de toegenomen kennis over de specifieke mutaties bij GSD Ia en Ib, hopen we nu wel een eventuele genotype-fenotype correlatie aan te tonen.

(5) creëren van een communicatiemogelijkheid voor de uitwisseling van kennis betreffende GSD I zowel qua patiëntenzorg als qua research tussen de deelnemende centra, maar ook met andere professionals, en met de ouders en de patiënten zelf. Tevens het creëren van de mogelijkheid voor uitwisseling van patiëntengegevens en patiëntenmateriaal (bijvoorbeeld bloed) ten behoeve van de specifieke studies.

(6) komen tot verbeterde en aangepaste richtlijnen voor de behandeling en follow-up van patiënten met GSD I als vervolg op de richtlijnen zoals die zijn opgesteld naar aanleiding van de ESGSD I.

Parallel aan de ISGSD I zullen een aantal specifieke studies worden geïnitieerd. Dit zijn met name studies naar oorzakelijke processen bij GSD I en studies betreffende behandeling en follow-up van de verschillende complicaties. Deze studies zullen niet alleen van belang zijn voor patiënten met GSD I (diagnostiek, behandeling en follow-up), maar kunnen ook van waarde zijn bij het begrijpen van oorzaak en beloop van andere, vaker voorkomende ziekten. Deze studies zullen gedeeltelijk in de ISGSD I worden ingebed, maar ook naast de ISGSD I worden geïnitieerd, waarbij dan wel gebruik gemaakt wordt van het netwerk van de ISGSD I, zowel qua kennis als organisatie. Verschillende deelnemende klinieken zullen de verschillende specifieke studies gaan coördineren. Sommige studies (experimentele studies) zullen in één kliniek worden uitgevoerd waarbij bijvoorbeeld alleen patiëntengegevens of patiëntenmateriaal vanuit andere klinieken worden gebruikt, terwijl andere studies (bijvoorbeeld naar de effecten van bepaalde medicijn) in een aantal klinieken zullen worden uitgevoerd. Het betreffen studies naar:

- de structuur en functie van het glucose-6-fosfatase complex in lever, nier en darm;
- de mogelijkheden en onmogelijkheden van gentherapie bij GSD I;
- het mechanisme achter de glucoseproductie door de lever bij GSD I en de mogelijkheid dit te stimuleren;
- de exacte mechanismen achter de hyperlipidemie bij GSD I;
- de mechanismen die patiënten met GSD I beschermen tegen atherosclerose;
- de oorzaak van het ontstaan van progressieve nierinsufficiëntie bij GSD I;
- de (gunstige) effecten van ACE-remmers (medicijn) op het beloop van de nierfunctie bij GSD I;
- de oorzaak van het ontstaan van lever adenomen bij GSD I;
- een adequate follow-up van lever adenomen met een vroegtijdige onderkenning van een eventuele transformatie tot carcinoom;
- de indicaties voor en timing van levertransplantatie (eventueel gecombineerd met niertransplantatie) bij GSD I;
- de relatie tussen het hebben van lever adenomen en het ontstaan van bloedarmoede;
- de oorzaak van de verminderde botdichtheid bij GSD I;
- de effecten van 'nieuwe' langzaam afbreekbare koolhydraten als alternatief voor maïzena
- de oorzaak en eventuele behandeling van pulmonale hypertensie bij GSD I;
- de psychomotore ontwikkeling, neurologische afwijkingen en intelligentie

- van patiënten met GSD I;
- de kwaliteit van leven van patiënten met GSD I;
  - de oorzaak van de neutropenie en de neutrofiele disfunctie bij GSD Ib, alsmede de relatie tussen neutropenie, neutrofiele disfunctie en inflammatoire darmziekte;
  - de gunstige en nadelige effecten van GCSF behandeling bij patiënten met GSD Ib

Concluderend kan worden gesteld dat de ESGSD I en de hieraan gerelateerde studies hebben bijgedragen aan een beter begrip van het beloop en de behandeling van GSD I en van de complicaties die bij dit ziektebeeld kunnen ontstaan. Voor het eerst zijn uitgebreide richtlijnen voor de behandeling en follow-up van patiënten met deze ziekte opgesteld. Over de praktische details betreffende behandeling en follow-up bestaan echter nog meningsverschillen. Dit komt omdat er over de oorzaak en behandeling van met name de verschillende complicaties geen harde gegevens voor handen zijn. Voortzetting van de ESGSD I als de ISGSD I maakt het mogelijk deze gegevens te verkrijgen en de nog openstaande vragen te beantwoorden. In 2008 hopen we een aantal van deze antwoorden te presenteren, samen met aangepaste, verbeterde richtlijnen voor de behandeling van GSD I, en waarschijnlijk ook een aantal nieuwe onbeantwoorde vragen.



---

**Dankwoord**

**Curriculum Vitae**





---

## Dankwoord

Het dankwoord is het leukste hoofdstuk om te schrijven, maar ook het moeilijkste. Het is leuk, omdat het schrijven van dit hoofdstuk je bewust maakt van het feit dat dit proefschrift nu echt (bijna) klaar is. Toch zie ik de afronding ervan niet zozeer als een eindpunt, maar meer als een tussenstation op een continue traject van onderzoek. Het is ook leuk, omdat je de gelegenheid krijgt na negen jaren onderzoek een ieder die betrokken is geweest te bedanken. Want onderzoek doe je (meestal) niet alleen. Aan de studies beschreven in dit proefschrift hebben vele mensen een bijdrage geleverd en zonder hen was dit proefschrift ook zeker niet tot stand gekomen. Maar van een afscheidsdankwoord kan hier dus geen sprake zijn; met velen wil ik graag de prettige samenwerking blijven continueren. Moeilijk is het schrijven van dit dankwoord, omdat je niemand wil vergeten en een ieder in een paar woorden die dank wil toezeggen die hem of haar toekomt. Meestal valt die dank echter niet in een paar woorden uit te drukken. Moeilijk is het schrijven van dit hoofdstuk ook, omdat je weet dat het dankwoord het best gelezen en meest bekritiseerde hoofdstuk van een proefschrift is. Desalniettemin wil ik graag bedanken:

De patiënten met glycogeenstapelingsziekte type I (en hun ouders). De gegevens voor de ESGSD I (hoofdstuk 2) zijn retrospectief verzameld en heeft zich daardoor grotendeels buiten jullie gezichtveld voltrokken. Toch hebben jullie deze gegevens gegenereerd. Ik hoop van harte dat de uiteindelijke resultaten, de richtlijnen voor behandeling en follow-up (hoofdstuk 6), niet buiten jullie gezichtveld blijven en dat door optimalisatie van behandeling jullie welzijn verder zal verbeteren. Verder wil ik alle patiënten bedanken die op welke wijze dan ook hebben meegedaan aan de studies in hoofdstukken 3, 4 en 5.

The participants of the ESGSD I, Prof G Andria, Prof P Bührdel, Dr G Däublin, Dr P Gandullia, Prof R Gatti, Dr N Kocak, Prof PH Labruno, Dr P Lee, Prof JV Leonard, Dr D Melis, Prof G Mieli-Vergani, Prof S Moses, Prof M Odièvre, Dr H Özen, Prof E Pronicka, Dr M di Rocco, Dr D Skladal, Dr E Sokal, Dr L Szönyi, Dr J Taybert, Prof K Ullrich, Prof U Wendel, Dr J Zeman. Thank you all very much for your participation in the ESGSD I. As a result of your efforts, knowledge about GSD I has increased and guidelines for the management are developed. I am very happy that you all agreed to participate in the continuation of the ESGSD I, the ISGSD I.

Mijn co-promotor Dr GPA Smit, onderzoeksbegeleider en initiator van en motor achter de ESGSD I. Beste Peter, dankzij jouw brede netwerk, jouw organisatietalent en je vermogen om mensen aan je te binden was het mogelijk een studie te verrichten, waarin collega's uit diverse Europese landen, met sterk uiteenlopende opvattingen, samenwerkten. Jij geeft altijd aan dat in een klein vakgebied als de erfelijke stofwisselingsziekten, kennis gebundeld en gedeeld moet worden, en dat samenwerken een must is. Met je kennis en je didactische kwaliteiten heb je me wegwijs gemaakt in de kliniek van de erfelijke stofwisselingsziekten. Je hebt mij vertrouwen geschonken door me mijn gang te laten gaan, en toch op het juiste moment enige sturing te geven. Tevens laat je zien dat het mogelijk is met veel plezier hard te werken en daarnaast van het leven te genieten. Bedankt!

Mijn mede-onderzoeker Dr G Visser. Beste Gepke, het was een zeer groot genoegen om samen met jou aan de ESGSD I te werken. Je enthousiasme, doorzettingsvermogen, inzet en optimisme hebben deze studie en succesvolle afronding ervan mogelijk gemaakt. Ook heb je me geleerd dat de kliniek van erfelijke stofwisselingsziekten helemaal niet zo ingewikkeld is, als je er maar gestructureerd naar kijkt. Met veel plezier heb ik met je samengewerkt en hoop dat in de toekomst te mogen blijven doen.

Mijn promotor en opleider Prof PJJ Sauer. Beste Pieter, bedankt voor het vertrouwen dat je me gegeven hebt in het combineren van opleiding en onderzoek. Door jouw inspanningen is er in de Beatrix Kinderklinik een onderzoeksklimaat ontstaan. Je gave ingewikkelde kwesties tot heldere vragen te deduceren is voor mij een voorbeeld. Op de juiste momenten heb je me dat zetje gegeven om tot afronding van dit proefschrift te komen.

---

De leden van de beoordelingscommissie Prof F Kuipers, Prof K Ullrich en Prof ROB Gans. Dank voor de positieve commentaren naar aanleiding van deze dissertatie. Beste Folkert, door ondermeer jouw bemoeienis heeft het researchlaboratorium Kindergeneeskunde enkele bloeiende onderzoekslijnen. De klinische afdeling Metabole Ziekten tracht hierbij aan te sluiten: de eerste schreden op een gezamenlijk pad zijn reeds gezet en ik hoop een aantal volgende stappen te mogen doen. Je nuchtere kijk op dingen en je heldere en vlotte wijze van redeneren maken het prettig en leerzaam met je te werken. Dear Kurt, your scientific contribution to the ESGSD I was very stimulating and valuable. It is a great honour for me that you are a member of the thesis judgement committee and that you will take part in the 'promotie' ceremony. Geachte professor Gans, het is waardevol dat u als internist in de beoordelingscommissie plaats heeft willen nemen, in een tijdsperiode waarin patiënten met stofwisselingsziekten volwassen leeftijden bereiken. Ik hoop dan ook op een vruchtbare samenwerking tussen de afdeling Metabole Ziekten en de Interne Geneeskunde.

Professor J Fernandes. U initieerde in de 70'er jaren o.a. onderzoek naar dieetbehandeling van glycogeenstapelingsziekte type I. Mede door die onderzoeken bereiken patiënten tegenwoordig volwassen leeftijden. Mijn onderzoek was dus niet mogelijk geweest zonder het uwe! Onze gesprekken over patiënten en onderzoek en de betrokkenheid die u nog steeds toont, heb ik als zeer inspirerend ervaren.

Mr H Brehl and Dr R Link from SHS Gesellschaft für klinische Ernährung mbH, Heilbronn, Germany. I would like to thank you both very much for your enthusiasm and engagement with the ESGSD I not only by supporting it financially but also by organising the meetings with the participants and the international SHS-symposium 'Glycogen Storage Disease type I and II: recent developments, management and outcome' (Fulda, Germany; 22-25<sup>th</sup> November 2000).

Allen met wie en dankzij wie de studies beschreven in de hoofdstukken 3, 4 en 5 tot stand zijn gekomen. Met name wil ik noemen, Annelies ten Berge en Hans Scheffer voor het initiëren van de DNA diagnostiek bij glycogeenstapelingsziekte type I en het mij bijbrengen van de grondbeginnels hiervan, Bert Piers en de medewerkers van de Nucleaire Geneeskunde voor de betrouwbare botdichtheidsmetingen, Dieuwke Huismans voor het uitwerken van de resultaten hiervan, Eveline van der Veer voor de waardevolle discussies over het botmetabolisme bij GSD I, Froukje Ubels en Willem Terpstra voor de plezierige samenwerking bij de vaatstudie, en Robert Bandsma voor zijn prettige bemoeienis (met hopelijk nog een lang vervolg) met de studies naar de vetstofwisseling bij GSD I.

Dr FJJ van Spronsen. Beste Francjan, het is een genoegen om met jou samen te werken en van jou het vak te leren. De momenten waarop we filosoferen over klinische problemen, organisatie, onderzoek en onderwijs zijn zeer waardevol. Je gedrevenheid processen totaal te willen doorgronden is voor mij een voorbeeld.

Alle medewerkers van het laboratorium Metabole Ziekten. Een kliniek Metabole Ziekten kan niet functioneren zonder een goed laboratorium. Daarom Albert, Anneke, Anke, Dirk-Jan, Fetty, Fjodor, Greet, Hermi, Hilde, Janneke, Jenny, Klary, Klaas, Lena, Trijnie, Pim, Theo & Theo, dank voor alles maar vooral dank voor alle leermomenten en gezelligheid de afgelopen jaren. Patiëntenzorg en research dienen elkaar aan te vullen en daar moeten jullie je sterk voor maken. Zonder ook maar iemand tekort te willen doen, wil ik speciaal Theo van Dijk bedanken voor het geduld waarmee je mij de 'flux' methoden hebt proberen bij te brengen. Het 'brilletje van Theo' is reeds een begrip in Groningen; met de 'van Dijk-pathway' ('groningolyse') hopen we in de toekomst de wereld te verbazen.

De 'metabole' diëtisten van de Beatrix Kinderkliniek. Beste Foukje, Gineke, Greet, Marjanne, Sietske en Tietie, bedankt voor de meer dan prettige en deskundige samenwerking en voor alles wat jullie mij geleerd hebben. Omdat dieet bij veel stofwisselingsziekten de spil van de behandeling vormt, kan het belang van een goede dietetiek-afdeling niet vaak genoeg onderstreept worden. Beste Esmee, jij zet de theoretische richtlijnen zoals bedacht in de ESGSD I om naar praktische richtlijnen voor patiënten en collega's. Van jouw werk zullen velen in de toekomst profijt hebben.

---

Het gehele team van de afdeling Metabole Ziekten. Dokteren doe je niet alleen en dat geldt zeker voor een vak als aangeboren stofwisselingsziekten. Mijn dank is dan ook groot aan een ieder die nu of in een recent verleden zijn steentje aan patiëntenzorg of onderzoek van de afdeling Metabole Ziekten heeft bijgedragen: naast reeds eerder vermelde personen zijn dat natuurlijk de verpleegkundigen, secretaresses en alle andere medewerkers van de polikliniek, de afdelingen, het functiecentrum, de 3<sup>e</sup>, en 'boven'.

Alle AiO's, AgiKO's, analisten, biologen, chemici, laboranten, medici, OiO's, onderzoekers, post-docs, studenten, stagiaires, technici, etc. van het research laboratorium Kindergeneeskunde. Met een aantal van jullie bestaat reeds een samenwerking, met een aantal zal dat waarschijnlijk in de toekomst gebeuren. Ik denk dat jullie trots mogen zijn op de positieve en stimulerende sfeer op het lab en op de mooie studies die verricht worden.

Drs D Martens. Beste Danielle, trots ben ik op het feit dat 'mijn' studie een vervolg krijgt, blij met het feit dat jij mijn opvolgster bent en dat ik je daarin mag begeleiden. Je hebt reeds laten zien dat je het in je hebt de ISGSD I tot een goed resultaat te brengen.

Peter van der Sijde. Bedankt voor de prachtige lay-out van dit boekje. Omdat nog geen 10% van de ontvangers daadwerkelijk dit boekje leest, zal de beoordeling ervan dus met name door jouw lay-out bepaald worden.

De 'jonge' onderzoekers van de Beatrix Kinderkliniek uit de jaren 1995-1999. En één moet de laatste zijn .... Aline, Femke, Marion, Marlies, Martin en Peter, sommigen een beetje uit het oog, maar zeker niet uit het hart. Bedankt voor de prettige en stimulerende tijd samen.

Alle medewerkers van de Beatrix Kinderkliniek, Groningen en de Isala Klinieken, locatie Sophia, Zwolle waarmee ik op prettige wijze samenwerk of heb mogen samenwerken. Jullie zorgen ervoor dat ik meestal fluitend aan het werk ga!

Vrienden en familie. Onderzoek doen is leuk, maar gelukkig zijn er nog zoveel andere zaken buiten het ziekenhuis. Jullie zijn degenen die deze zaken leuk, boeiend en spannend maken. Het leven is (meestal) leuk en uitdagend en daarom het genieten waard. Jullie geven me de mogelijkheid om volop van het leven te genieten. Bedankt! Jessica, het grootste deel van dit proefschrift heb je van dichtbij meegemaakt, maar soms scheiden wegen zich. Je hebt me altijd gesteund en gestimuleerd waarvoor de dank niet in woorden uit te drukken is. Bert, ik vind het erg fijn vind dat je mijn paranimf wilt zijn. Je onvoorwaardelijke vriendschap, humor en koppigheid zijn niet meer weg te denken uit mijn leven. Lieve Rogier, als broer(tje) heb je me altijd gesteund. Je laat me zien dat je met enthousiasme en gedrevenheid mensen voor je kunt winnen en dat het belangrijk is de dingen te doen zoals je zelf denkt dat het goed is zonder teveel naar anderen te kijken.

Lieve papa en mama. Trots ben ik op het feit dat ik een product ben van jullie genen en jullie opvoeding. Jullie hebben zorg gedragen voor een veilige en onbezorgde omgeving, waarin jullie Rogier en mij de kans hebben geboden ons te ontwikkelen tot wie we nu zijn, door een voorbeeld te geven, door de voorwaarden te creëren en bepaalde keuzes te stimuleren. Ik bewonder jullie energie, enthousiasme, optimisme, relativiseringsvermogen en de kunst het leven te nemen en daar juist volop van te genieten. Heel veel dank voor alles!

Lieve Martine. Soms lopen dingen in het leven zoals ze lopen. Dat wij elkaar tegen zijn gekomen en dat we nu uiteindelijk samen zijn, kan niet alleen op toeval berusten. Je geeft me zoveel energie en kracht dat ik (bijna) de hele wereld aan kan. Je hebt me ook de energie gegeven dit proefschrift af te ronden. Je enthousiasme, je kunst om van (kleine) zaken te genieten, maar vooral de vrolijkheid en liefde die je uitstraalt maken je uniek. En ik ben blij dat ik met zo'n uniek iemand mag samenleven!

Jan Peter Rake, Groningen, 11 juli 2003

---

## Curriculum vitae

Jan Peter Rake werd op 21 augustus 1968 geboren te Groningen, als oudste zoon van Heleen Rake-Welbergen en Jan Rake. Hij bezocht de Gemeentelijke Scholen Gemeenschap te Emmen, waar hij in 1986 zijn VWO diploma behaalde. Vervolgens begon hij met de studie Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit van Groningen. In 1991 werd het doctoraal examen gehaald en in 1994 het artsexamen. Aansluitend werd onder leiding van Dr GPA Smit, hoofd afdeling Metabole Ziekten van de Beatrix Kinderkliniek, Academisch Ziekenhuis Groningen, per oktober 1994 begonnen aan het opzetten en uitvoeren van de Europese Studie naar Glycogeenstapelingsziekte type I (ESGSD I). Samen met Dr G Visser, kinderarts Metabole Ziekten (thans Universitair Medisch Centrum Utrecht) werkte hij aan de ESGSD I en aan een aantal andere studies betreffende Glycogeenstapelingsziekte type I, die zijn beschreven in dit proefschrift en in het proefschrift van Gepke Visser. Gedurende de eerste jaren wisselden onderzoek en patiëntenzorg voor de afdeling Metabole Ziekten elkaar af. Vanaf 1997 werd onderzoek afgewisseld met de opleiding tot kinderarts in de Beatrix Kinderkliniek te Groningen (opleider Prof PJJ Sauer) en in de Isala klinieken, locatie Sophia, te Zwolle (opleider Dr W Baerts). Per juli 2002 werd gestart met een fellowship Metabole Ziekten. Per 1 januari 2003 vond registratie als kinderarts plaats. Jan Peter woont samen met Martine Platje aan de Ernst Casimirlaan 15 te Groningen. Er zijn nog geen kinderen.

## Publications

- Visser G, Herwig J, **Rake JP**, Niezen-Koning KE, Verhoeven AJ, Smit GP (1998) Neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1c. *J Inherit Metab Dis* 21:227-231
- Visser G, Logt van de F, Reijngoud DJ, Niezen-Koning KE, **Rake JP**, Smit GPA (1998) Haarverlies als kenmerkend verschijnsel voor biotinidasedeficientie. *Tijdschr Kindergeneeskunde* 66:90-92
- Rake JP**, ten Berge AM, Verlind E, Visser G, Niezen-Koning KE, Buys CH, Smit GP, Scheffer H (1999) Glycogen storage disease type Ia: four novel mutations (175delGG, R170X, G266V and V338F) identified. Online citation: mutation in brief (1998) #220. *Hum Mutat* 13:173
- Rake JP**, Huismans D, Visser G, Piers DA, Smit GP (1999) Osteopenia in glycogen storage disease type I. *BIMDG Newsletter* Spring:27-31
- Rake JP**, ten Berge AM, Visser G, Verlind E, Niezen-Koning KE, Buys CH, Smit GP, Scheffer H (2000) Identification of a novel mutation (867delA) in the glucose-6-phosphatase gene in two sibs with glycogen storage disease type Ia with different phenotypes. Online citation: mutation in brief (1999) #304. *Hum Mutat* 15:381
- Rake JP**, ten Berge AM, Visser G, Verlind E, Niezen-Koning KE, Buys CHCM, Smit GP, Scheffer H (2000) Glycogen storage disease type Ia: recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flowchart. *Eur J Pediatr* 159:322-330
- Rake JP**, van Spronsen FJ, Visser G, Ruitenbeek W, Schweizer JJ, Bijleveld CM, Peeters PM, de Jong KP, Slooff MJ, Reijngoud DJ, Niezen-Koning KE, Smit GP (2000) End-stage liver disease as the only consequence of a mitochondrial respiratory chain deficiency: no contra-indication for liver transplantation. *Eur J Pediatr* 159:523-526