



Prof. Chantal Mathieu



De pathogenese van diabetes type 1

Bij diabetes type 1 is het toedienen van insuline tot nog toe de hoeksteen van de behandeling. De motivatie bij onderzoekers is echter groot om in te grijpen op de pathogenese van deze ziekte, waarvan de diagnose in de helft van de gevallen wordt gesteld bij personen jonger dan 18 jaar. Wat weten we momenteel over de manier waarop diabetes type 1 ontstaat? En welke aangrijpingspunten biedt dit proces?

Lange tijd werd de pathogenese van diabetes type 1 weggezet als een incidentele vernietiging van de bètacellen door het immuunsysteem. Recente gegevens tonen aan dat er meer aan de hand is.

Kwetsbare bètacele

“In autopsiemateriaal afkomstig van patiënten met diabetes type 1 zijn inderdaad gecollabeerde eilandjes van Langerhans aanwezig, waaruit de bètacellen grotendeels of volledig verdwe-

nen zijn”, schetst prof. Chantal Mathieu (diensthoofd endocrinologie, UZ Leuven). “Daarnaast bevatten de eilandjes een inflammatoir infiltraat – men spreekt van insulitis (ontsteking van de eilandjes). Omdat in het infiltraat onder-

andere T-lymfocyten worden aangetroffen die specifiek zijn voor de antigenen van de bètacele, gaat men ervan uit dat het ontstekingsproces gerelateerd is aan een auto-immune reactie.”

“Maar we denken intussen dat de bètacele niet zomaar een onschuldig of passief slachtoffer is van dit auto-immune proces”, vervolgt ze. “Aan de kant van de pancreas zijn er immers in een vroeg stadium opmerkelijke vaststellingen. Zo hebben patiënten met diabetes type 1, nog vóór de ziekte ontluikt, gemiddeld een kleinere pancreas in vergelijking met de algemene bevolking. Hetzelfde geldt voor familieleden van patiënten met diabetes type 1, ook als die zelf geen diabetes type 1 hebben.”

De bètacele is overigens een hooggespecialiseerde cel en daarom bijzonder kwetsbaar. Als ze geconfronteerd wordt met infectieuze (virussen) of metabole

stress, is het risico groot dat ze ofwel acuut afsterft, ofwel in een langzame apoptose gaat, waarbij ze chemokines afscheidt en afwijkende eiwitten synthetiseert. De immuuncellen die door de chemokines worden aangetrokken, komen aldus in aanraking met eiwitten die niet als lichaamseigen worden herkend, en zullen de bètacellen vernietigen. Chantal Mathieu: “Uit diermodellen blijkt bovendien dat de bètacellen van een dier dat diabetes type 1 ontwikkelt, kwetsbaarder zijn dan die van de controlepopulatie. De hypothese is dat dit misschien ook het geval is bij personen die diabetes type 1 ontwikkelen, maar dat blijft te bewijzen.”

Genetisch én omgevingsgebonden

Onderzoek heeft aangetoond dat de predispositie tot diabetes type 1, althans gedeeltelijk, berust op genetische factoren. Tot op heden vermeldt de literatuur meer dan honderdvijftig genloci die met deze predispositie verband houden. Het belangrijkste aandeel van de genetische predispositie ligt bij de genen die coderen voor de HLA-klasse-II-eiwitten.

Deze eiwitten bevinden zich aan het membraanoppervlak van antigeenpresterende cellen en zijn verantwoordelijk voor het aanbieden van antigenen aan de T-lymfocyten van het immuunsysteem. Eén van die HLA-klasse-II-eiwitten is HLA-DR. Personen bij wie het HLA-DR-eiwit de vorm aanneemt van HLA-DR3 of HLA-DR4, hebben een verhoogd risico op diabetes type 1. “Dat geldt tenminste voor het Kaukasische ras”, duidt prof. Mathieu. “Bij Japanners bijvoorbeeld zijn andere HLA-klasse-II-eiwitten voorbeschikkend.”

Het hebben van nauwe verwanten met diabetes type 1 verhoogt iemands risico om zelf de ziekte te krijgen, los van het HLA-DR-serotype. De kans op diabetes type 1 bedraagt in de algemene bevolking 4 op 1.000. Als men naast heeft met diabetes type 1, kan dat stijgen tot 4 op 100. Het hebben van een relevant HLA-DR-serotype doet het risico nog verder stijgen.

Niet alleen genetische factoren zijn in het spel. De incidentie van diabetes type 1 in West-Europa neemt de jongste decennia vrij snel toe, vooral bij kinderen jonger dan vijf jaar. De incidentiecurve stijgt te snel om door genetische factoren te kunnen worden verklaard.

Chantal Mathieu: “Het ziet er dus naar uit dat omgevingsfactoren eveneens een rol spelen. We denken daarbij aan virussen, voedingsfactoren, overgewicht (met metabole stress uitgeoefend op de bètacellen) en verschuivingen in het darmmicrobioom.”

Puzzelstukjes bij elkaar

Al deze gegevens vloeien samen in een scenario dat het optreden van diabetes type 1 kan verklaren. De eerste vermoedelijke stap is een externe prikkel, zoals een virale infectie of een andere oorzaak van inflammatie. De (genetisch voorbeschikte?) bètaceel sterft daardoor af of produceert afwijkende eiwitten. Die

In INNODIA lopen studies om bij mensen die net de ziekte kregen de verdere destructie van de bètacellen tegen te gaan

worden opgepikt door antigeenpresterende cellen (bijvoorbeeld macrofagen), die mogelijk uit hoofde van hun bijzondere HLA-DR-serotype op een specifieke manier functioneren. De antigeenpresterende cellen activeren T-lymfocyten, waardoor nog meer immuuncellen worden gestimuleerd. Hierdoor ontstaat een vicieuze cirkel, die leidt tot de massale vernietiging van de bètacellen. “Allicht doorlopen we allemaal weleens zo’n proces van bètaceleschade”, aldus prof. Mathieu. “Maar in de context van een normaal immuunsysteem wordt die vicieuze cirkel gedempt door regulatorcellen. Hier verwijs ik naar een factor die ik nog niet had genoemd: bij diermodellen voor diabetes type 1 zijn multipale afwijkingen van het immuunsysteem beschreven, die ook de regulatorcellen betreffen. Het ziet er dus naar uit dat de pathogenese van diabetes type 1 neerkomt op een dodelijke dialoog tussen verschillende factoren, waarbij niet alleen het immuunsysteem, maar ook de bètaceel een hoofdrol speelt.”

Ingrijpen op de pathogenese

Inzichten uit het onderzoek bieden de mogelijkheid diabetes type 1 zeer vroegtijdig op te sporen, lang voor er hyperglycemie optreedt. De geactiveerde T-lymfocyten zetten immers ook de B-lymfocyten van het immuunsysteem aan het werk. Die produceren antistoffen gericht tegen eiwitten van de bètaceel. De antilichamen zijn niet pathogeen – in tegenstelling tot de T-lymfocyten beschadigen ze de bètacellen niet. Wel kan men ze in het bloed doseren, zodat ze optreden als ‘verklikkers’ om bij de eerstegraadsverwanten van patiënten met diabetes type 1 een verhoogd risico op te sporen om zelf de aandoening te ontwikkelen. Afhankelijk van het soort antistoffen zal het gaan om een verhoging van het risico met 50 tot 80% over een tijdspanne van vijf jaar.

Een tweede opsporingsmethode betreft de neonat, bij wie men met een hielprik speurt naar bepaalde genetische kenmerken. Bij kinderen die drager blijken van relevante genetische varianten, stelt men een follow-up in om het optreden van antistoffen zo snel mogelijk te kunnen detecteren. Op dit ogenblik loopt in België de Frederik-studie, die zal nagaan wat bij dragers van genetische varianten precies het risico is dat ze antilichamen ontwikkelen. Dit brengt ons naadloos bij de mogelijkheden om op de pathogenese in te grijpen, want er is ook een studie aan de gang die zeer jonge dragers van relevante genvarianten behandelt met probiotica genaamd SINTIA, om het risico op het ontstaan van antilichamen te beïnvloeden via een verschuiving in het microbioom.

Tegelijk loopt in België en in heel Europa het INNODIA-project, waarbij men bij eerstegraadsverwanten van mensen met diabetes type 1 zoekt naar antistoffen. Als die er zijn, worden de betrokkenen opgevolgd om te kijken wanneer ze diabetes type 1 ontwikkelen. Studies om de ziekte tegen te houden zullen eerstdaags starten. Verder lopen in INNODIA studies om bij mensen die net de ziekte kregen de verdere destructie van de bètacellen tegen te gaan. In de MELD-ATG-studie test men antithymocyten-globuline in lage doses. Deze antiglobuline wordt in hoge doses al decennialang gebruikt om afstotingsreacties bij transplantpatiënten tegen te gaan. Een andere studie (VER-A-T1D) test of het anti-aritmicum verapamil de

bètaceel kan versterken, omdat dit middel inwerkt op een eiwit van de bètaceel.

“Ten slotte nog graag een uitdrukkelijke oproep tot de collega’s”, concludeert prof. Mathieu. “Op het ogenblik dat je als clinicus type 1 diabetes diagnoseert, blijft nog zo’n 30% à 40% van het oorspronkelijke contingent aan bètacellen gevrijwaard. Wij kunnen nu iets ondernemen om te proberen die te redden. Het gaat hier om een medische urgentie. De universitaire ziekenhuizen van de KU Leuven, de VUB, de Universiteit Antwerpen, de ULB en de UCL bieden op dit ogenblik studies aan voor nieuw gediagnosticeerde patiënten met diabetes type 1, waarbij geprobeerd wordt de ziekte in haar evolutie te stoppen. Ik verwijs hierbij graag naar de website van INNODIA (www.innodia.eu) en het Belgisch Diabetes Register (www.bdronline.be).”



Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel bent u vertrouwd met:

- » Wat men ziet op autopsiemateriaal van de pancreas bij patiënten met diabetes type 1.
- » De rol van de bètaceel bij de pathogenese van diabetes type 1.
- » De genetische component bij de pathogenese van diabetes type 1.
- » De omgevingscomponent bij de pathogenese van diabetes type 1.
- » De mogelijkheid om (de predispositie tot) diabetes type 1 vroegtijdig op te sporen.
- » Het feit dat studies lopen om de predispositie tot diabetes type 1 vroegtijdig op te sporen en de evolutie van de ziekte af te remmen.
- » Universiteiten en websites waar u zich kan informeren voor mogelijke doorverwijzing van patiënten.