

## Genezing van diabetes type 1

**Wetenschappers werken hard aan oplossingen voor diabetes. De grote droom is dat het lichaam bij mensen met diabetes type 1 zelf weer insuline gaat aanmaken. Eén van de denkbare manieren is transplantatie van insulineproducerende cellen die insuline maken, in de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier. Daarin wordt steeds meer vooruitgang**

**geboekt. Niemand kan voorspellen of beloven wanneer die droom voor grotere groepen diabetespatiënten werkelijkheid wordt. Wel is er in de afgelopen tien jaar erg veel bereikt, ook in ander onderzoek naar genezing van diabetes type 1. We durven daarom te zeggen dat de oplossing in zicht begint te komen.**

### “Eilandjestransplantatie is een stap op weg naar nieuwe therapieën die diabetes kunnen genezen”



“We zetten in Leiden een structuur op zodat we ook in Nederland verder kunnen met eilandjestransplantatie. Eind 2007 is hier de eerste Nederlandse transplantatie uitgevoerd. In Amerika en in een aantal Europese landen gebeurt dat al vaker. In totaal hebben wereldwijd ongeveer 600 mensen met diabetes type 1 eilandjestransplantatie ondergaan. Voor sommige mensen met sterk wisselende bloedsuikerwaarden die vaak een hypoglykemie hebben (te lage bloedsuiker) en die niet voelen aankomen, is dit een goede optie, zo bleek uit die ervaringen. Bij een beperkte groep mensen met diabetes type 1 en ernstig nierfalen kunnen in Nederland alvleeskliertransplantaties verricht worden. Hoewel dit een zeer ingrijpende operatie is waarbij vaak niet alleen een donoralvleesklier maar ook een donornier

wordt getransplanteerd, is er een grote kans dat mensen genezen van hun diabetes en zichzelf geen insuline meer hoeven toe te dienen. Voor eilandjestransplantatie zijn ook donoralvleesklieren nodig maar in het laboratorium worden eerst de eilandjes van Langerhans gezuiverd uit de alvleesklier. Deze eilandjes worden vervolgens via een plastic slangetje in de lever gebracht waar ze zich nestelen en insuline gaan maken. Eilandjes transplanteren is dus een veel minder omvangrijke ingreep. Deze behandeling heeft een heel goed effect op de diabetesinstelling, met minder schommelingen van de bloedsuiker en hypoglykemieën treden nauwelijks meer op. Hoewel na enige jaren vaak weer een lage dosering langwerkend insuline nodig is, is de kwaliteit van leven voor deze groep mensen in belangrijke mate verbeterd.

Tijdens mijn verblijf in het centrum voor eilandjestransplantatie van het Joslin Diabetes Center in Boston in 2004-2005 heb ik ervaren hoe belangrijk deze behandeling voor mensen met diabetes kan zijn. Op dit moment is het dus nog niet zo dat eilandjestransplantatie tot langdurige genezing van diabetes leidt. Nog geen leven lang zonder insuline. Maar daar streven we wel naar. Juist daarom is het zo belangrijk om deze en andere vormen van celtransplantatie te verbeteren, waar nog veel onderzoek en geld voor nodig is.

We zetten in Leiden nu een orgaanbank op waar we eilandjes uit donoralvleesklieren isoleren. In Nederland kunnen wij de kwaliteit daarvan goed waarborgen, omdat we een heel goed eigen veiligheidssysteem hebben. Ons transplantatie

Dr. Eelco de Koning, endocrinoloog Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

februari 2008

programma bestaat uit een samenwerking tussen het LUMC en het UMC Groningen. Omdat het nog een experimentele behandeling betreft die niet door de ziektenkostenverzekeraars wordt betaald, is het een zeer kostbaar project om op te zetten. Het Leids Universitair Medisch Centrum financiert dit voor een belangrijk deel. Het Diabetes Fonds ondersteunt het project.

We beginnen met mensen met diabetes type 1 die in het verleden al een gecombineerde nier-alvleeskliertransplantatie hebben gehad maar bij wie de getransplanteerde alvleesklier om verschillende redenen niet meer werkt. Zij gebruiken al afweeronderdrukkende medicijnen, die ook nodig zijn na een eilandjestransplantatie.

Uiteindelijk willen we deze behandeling geschikt maken voor grotere groepen mensen met diabetes maar daarvoor is nog een heleboel onderzoek nodig. Daarom zoeken we naar nieuwe methoden om meer insulineproducerende cellen uit donoralvleesklieren te halen. Want met de huidige technieken hebben we vaak meerdere donoralvleesklieren nodig om één patiënt goed te behandelen. Tevens richten we ons op technieken om de voorlopercellen van insulineproducerende cellen te laten delen zodat we uiteindelijk meer cellen krijgen om te transplanteren.

Verder moeten er betere medicijnen met minder bijwerkingen worden ontwikkeld om de eigen afweer te remmen. Na transplantatie heeft het lichaam namelijk niet alleen de neiging om de donoreilandjes (cellen van een ander) af te stoten zoals dat altijd bij een orgaantransplantatie het geval is, maar ook kan de oorspronkelijke oorzaak van diabetes type 1 weer de kop opsteken waarbij het eigen lichaam de insulineproducerende cellen aanvalt. Dat moet ook na de transplantatie onderdrukt worden, willen de nieuwe eilandjes intact blijven.

Eilandjestransplantatie is een stap op weg naar nieuwe therapieën die diabetes kunnen genezen. Dit zie ik als een belangrijke taak voor de academische centra. Zodat patiënten met diabetes in Nederland snel kunnen profiteren van de therapie zodra die gangbaarder is.”

## Voorbeelden van lopend onderzoek naar celtransplantatie

**Deze projecten zijn mede mogelijk gemaakt dankzij de steun van donateurs van het Diabetes Fonds.**

### Het afweersysteem bijsturen

Diabetes type 1 ontstaat doordat het lichaam een fout maakt. Het afweersysteem vernietigt per ongeluk de insulineproducerende cellen in de alvleesklier, in de eilandjes van Langerhans. Zodra er weer een nieuwe insulinecel probeert te groeien, valt het afweersysteem deze weer aan. Het is de uitdaging om het afweersysteem bij te sturen, opdat het nieuwe insulineproducerende cellen met rust laat. Daar werkt bijvoorbeeld dr. Bart Roep met zijn team in het LUMC aan, deels met steun van het Diabetes Fonds. Hij ontdekte al veel belangrijke puzzelstukjes van het afweersysteem en ontving er 4 belangrijke prijzen voor. Hij probeert nu om bepaalde afweercellen opnieuw 'op te voeden' en dan terug te zetten in het lichaam.

Het onderzoeksteam doet daarnaast belangrijk kennis op. Er is aangetoond dat eilandjes met succes kunnen worden getransplanteerd. De volgende stap is om daarbij de zware anti-afstotingsmedicijnen te verminderen, die voor ernstige gezondheidsproblemen kunnen zorgen (kans op infecties en kanker). Het is bekend dat niet iedereen die zware middelen

nodig heeft. Maar wie wel en wie niet? Momenteel wordt een nieuw middel onderzocht dat specifiek alleen bepaalde cellen van het afweersysteem uitschakelt en niet het hele immuunsysteem plat legt.

### Eilandjes transplanteren met een magneet

Het nadeel van de huidige methode van eilandjestransplantatie is dat de resultaten wisselend en onvoorspelbaar zijn. Meestal zijn er zo'n drie donoren nodig voor één transplantatie, wat de kans op afstoting van de cellen vergroot. Bovendien is er een groot tekort aan donoren. Onderzoekers hebben een techniek bedacht waarmee ze alle benodigde eilandjes uit één donoralvleesklier kunnen halen. Hun methode: ze spoelen de alvleesklier eerst door met ijzeroxidekristalletjes en voegen een bepaald synthetisch eiwit toe. Eenvoudig gezegd kunnen de eilandjes nu met een magneet worden verwijderd. De grote vraag is of deze methode, die is onderzocht bij dieren, ook werkt bij mensen. Dat onderzoekt men in het laboratorium met menselijke alvleesklieren die zijn afgewezen voor transplantatie.

## Genezing van diabetes type 1

### Beenmergcellen als reparatieploeg

Kunnen cellen uit beenmerg een rol spelen in de reparatie en het gezond houden van beschadigde bètacellen in de eilandjes van Langerhans? De onderzoekers zagen dat wanneer een stukje van de alvleesklier uitvalt door beschadiging, de rest van de alvleesklier weer groeit. Er ontstaan dan ook nieuwe eilandjes van Langerhans. In het nieuwe stuk vonden ze extra veel cellen uit het beenmerg. Ook werden dergelijke cellen vaak rondom eilandjes van Langerhans en bij de afvoerbuizen van de alvleesklier gevonden.

### Nieuwe insulineproducerende cellen

Het zou ideaal zijn als mensen met diabetes type 1 nieuwe insulineproducerende cellen kunnen krijgen. Onderzoekers proberen die cellen te maken van neutrale stamcellen uit de navelstreng (na de geboorte verzameld) of uit beenmerg van volwassenen. Stamcellen zijn cellen die nog van alles kunnen worden. Daarvoor gebruiken ze een geavanceerde techniek waarbij met behulp van een virus genen worden geactiveerd of juist gedeactiveerd die van belang zijn voor de ontwikkeling tot een insulineproducerende cel. Die nieuwe cellen kunnen wellicht worden aangezet tot vermeerdering buiten het lichaam om voldoende cellen te krijgen voor transplantatie. Het voordeel van cellen uit beenmerg is dat ze niet als lichaamsvreemd afgestoten worden wanneer ze zijn terugge-transplanteerd.

### Camouflage van getransplanteerde eilandjes

Hoe kun je de overlevingskans van getransplanteerde eilandjes van Langerhans verbeteren? Onderzoekers kijken naar de eigenschappen van bepaalde virussen die in staat zijn om na infectie onzichtbaar te blijven voor het afweersysteem. Zoals het herpesvirus, van de bekende koortslip, waarmee iemand zijn hele leven besmet blijft en dat zo nu en dan de kop op steekt. De viruscellen 'ontsnappen' aan opsporing door het afweersysteem met behulp van bepaalde eiwitten die de afweer onderdrukken, zoals men onlangs ontdekte. Kan dit idee worden afgekeken voor de te transplanteren eilandjes om ze op die manier te beschermen tegen afstoting?

## Nieuwe ontdekkingen

Sinds het jaar 2000 is al veel ontdekt: om te beginnen dat ook diabetespatiënten nog steeds nieuwe bètacellen aanmaken. Alleen worden die door de bestaande afweervergisting telkens opnieuw vernietigd. Onderzoekers hebben nu geleerd hoe ze dat afweerproces in theorie kunnen stoppen. Dus los van de vraag wanneer en hoe eilandjestransplantatie voor meer mensen beschikbaar komt, levert het onderzoek daaromheen ontdekkingen op die van onschatbare waarde zijn. Onderzoekers leren namelijk ook dingen over hoe diabetes type 1 op andere manieren zou kunnen genezen.

Dr. Bart Roep, immunoloog en onderzoeker in het LUMC:

## Er komt een nieuwe generatie therapieën die verder gaan dan symptoombestrijding



“Onlangs hebben we voor het eerst - na uitgebreid vooronderzoek - een eiwit van de insulineproducerende eilandjes van Langerhans ingespoten bij mensen met diabetes type 1 om het ziekteproces te stoppen. Ook hier was het resultaat dat de vernietiging van de insulineproducerende cellen door het afweersysteem wordt geremd. Dat is verrassend, want net als bij het vaccin in Zweden gaat het om eiwitten die juist een rol spelen bij het ontstaan van diabetes. Maar in plaats van dat ze de diabetes erger maken, blijken ze het natuurlijke regelmechanisme van het lichaam te activeren waardoor diabetes wordt afgeremd. Een spannende tijd is nu aangebroken: er komt een nieuwe generatie van therapieën. Eerst konden we alleen de symptomen van diabetes behandelen, door insuline in te spuiten. Nu kunnen we beginnen met het ingrijpen in de oorzaken van diabetes. Deze nieuwe behandelingen zijn op dit moment nog niet beschikbaar. Wel is er in 2006 een landelijk platform opgericht waardoor de nieuwe middelen ook in Nederland getest kunnen gaan worden – vooralsnog alleen bij mensen die dan pas net diabetes hebben.”

Zo zijn er in 2005 en 2006 al belangrijke resultaten geboekt met het afremmen van diabetes type 1 bij mensen die de ziekte pas hebben: onderzoekers ontdekten dat een behandeling met bepaalde antistoffen (CD3-antilichamen) in een vroeg stadium van diabetes de verdere afbraak van insulineproducerende cellen kan afremmen. Daardoor kan het lichaam zelf nog insuline produceren en zijn er minder insuline-injecties nodig.

Er is ook minder kans op ernstige hyper- of hypoglykemie, waardoor er minder gevaar is voor langetermijneffecten van diabetes. Dit onderzoek sluit aan op ontdekkingen die Leidse onderzoekers deden: zij typeerden precies welk deel van het afweersysteem diabetes type 1 veroorzaakt. Verder wordt in Zweden een soort vaccin ontwikkeld voor mensen die nog niet zo lang diabetes type 1 hebben.

### Wat is diabetes?

Diabetes mellitus is de officiële naam voor suikerziekte. Er zijn verschillende soorten: diabetes type 1 (ook wel ten onrechte 'jeugddiabetes') en type 2 diabetes, ook wel 'ouderdomsziekte' genoemd, maar dat woord klopt niet meer omdat jonge mensen en zelfs kinderen diabetes type 2 krijgen. En omgekeerd kunnen volwassen mensen tot op hoge leeftijd diabetes type 1 krijgen.

Bij diabetes heeft het lichaam moeite om de bloedsuikerspiegel in balans te houden. De bloedsuiker, officieel bloedglucose, loopt veel te hoog op. Dat komt doordat het hormoon insuline, dat de bloedsuikerspiegel regelt, zijn werk niet meer goed kan doen. Dat kan komen doordat het lichaam zelf geen insuline meer aanmaakt (diabetes type 1) of doordat het lichaam steeds minder insuline aanmaakt en steeds minder gevoelig voor insuline wordt (diabetes type 2).

Een hoge bloedsuiker is op den duur schadelijk voor het hele lichaam. Daarom is goede behandeling belangrijk. Dat betekent insuline spuiten of medicijnen slikken die de bloedsuiker verlagen. Naast problemen met de bloedsuiker heeft iemand met diabetes type 2 meestal ook een onregelde vetstofwisseling en hoge bloeddruk. Diabetes is vaak goed te behandelen, maar gaat nooit meer over.

Het middel vertraagt de afbraak van insulineproducerende cellen. Daardoor hoeft iemand minder insuline te spuiten. Dat maakt de kans op hypo's en complicaties op langere termijn kleiner. De eerste testresultaten zijn bemoedigend en het middel wordt nu verder onderzocht, ook om te kijken hoe lang het blijft werken.

Sinds kort denkt men dat bacteriën in de darm een rol spelen bij het ontstaan van diabetes type 1. Nederlandse onder-

zoekers gaan na of bepaalde voeding en antibiotica de bacteriën in de darm kunnen veranderen. Om het ontstaan van diabetes type 1 mogelijk te vertragen of te voorkomen.

Begin 2008 meldden wetenschappers in Brussel dat er waarschijnlijk cellen in de alvleesklier zitten die met een trucje

kunnen worden aangespoord om uit te groeien tot bètacellen die insuline aanmaken. Als dat zo is, is het de kunst om die cellen veilig bij een diabetespatiënt weg te halen, om te vormen, te vermeerderen en weer terug te zetten.

### Veelgestelde vragen

#### Kan ik op een wachtlijst komen voor eilandjestransplantatie in Nederland?

Nee, dat is nu nog niet mogelijk. In dit stadium komen alleen mensen in aanmerking die hele specifieke medische omstandigheden hebben, zoals een eerdere orgaantransplantatie.

#### Kan een familielid eilandjes doneren?

Nee, helaas kunnen alleen van hersendode donoren eilandjes worden gebruikt.

#### Hoe ver staat het met de ontwikkeling van een kunstmatige alvleesklier?

Daar wordt hard aan gewerkt, maar het apparaat heeft nog problemen die eerst moeten worden opgelost. Het duurt dus nog zeker een paar jaar, maar een kunstmatige alvleesklier komt dichterbij. Het betreft een koppeling van een insulinepomp aan een metertje dat continu de glucose meet, waardoor de pomp zelf de benodigde insuline afgeeft. Dat komt dicht bij de natuurlijke manier waarop het lichaam de bloedsuikerspiegel regelt.

#### Er wordt toch ook gewerkt aan een implanteerbare pomp?

Ja, dat klopt. Het verschil met de kunstmatige alvleesklier is dat de pomp niet zelf glucose meet. Het is een insulinepompje dat onder de huid wordt aangebracht en insuline afgeeft aan de buikholte of in een ader. Tijdens experimenten bleek dat de pomp vier jaar of langer succesvol insuline kan afgeven. Het grootste probleem is verstopping van het buisje waar de insuline in zit, het apparaat moet dus nog wat verder worden verbeterd voordat het echt gebruikt kan gaan worden.

### Wat doet het Diabetes Fonds?

Diabetes is een verzamelnaam voor ingewikkelde ziekten die iemands leven ingrijpend veranderen. Hoe meer inzicht we hebben in het ontstaan en verloop van diabetes, des te meer aanknopingspunten voor behandeling er zijn. Daarvoor is wetenschappelijk onderzoek nodig en daarom is bijna 30 jaar geleden het Diabetes Fonds opgericht. Het fonds zamelt geld in om onderzoek naar diabetes mogelijk te maken, zoals onderzoek naar transplantatie van eilandjes van Langerhans.

Dankzij onderzoek weten we wat diabetes allemaal teweeg kan brengen in het lichaam. Daardoor zijn er steeds betere behandelingen voor allerlei gevolgen van diabetes zoals hart- en vaataandoeningen, nierproblemen, slechtiendheid en zenuwbeschade. Maar ook gebeurt er onderzoek naar manieren waarop kinderen en volwassenen beter kunnen leren omgaan met diabetes en hoe ze beter begeleid kunnen worden.

Een beperkt deel van onze inkomsten besteden we aan algemene voorlichting over diabetes.

### Help onderzoek naar diabetes een stapje verder!

Via onze website en nieuwsbrief blijft u op de hoogte van nieuws over diabetes en nieuwe behandelingen. Word donateur en ontvang bij minimaal 20 euro per jaar gratis de nieuwsbrief Dialoog. U steunt daarmee wetenschappelijk onderzoek naar betere behandelingen voor diabetes.

Meld u aan voor onze gratis digitale nieuwsbrief. Dat kan via [www.diabetesfonds.nl](http://www.diabetesfonds.nl)

Diabetes Fonds  
Stationsplein 139  
3818 LE Amersfoort  
Telefoon: (033) 462 20 55  
[info@diabetesfonds.nl](mailto:info@diabetesfonds.nl)  
[www.diabetesfonds.nl](http://www.diabetesfonds.nl)

Giro 5766

