

European association for the study of diabetes, Stockholm, 20-24 september 2010

Recente gegevens over de pathogenie van diabetes type 1

Philippe Mauclet

Medi-Sfeer, 4-24 november 2010, nummer 362, pg. 29-31

De incidentie van diabetes type 1 bij kinderen blijft stijgen in de industrielanden. Identificatie van de factoren die betrokken zijn bij de preklinische fase is bepalend omdat op het ogenblik van de klinische diagnose de meeste insulineproducerende cellen hun functionele capaciteit verloren zijn. Een stand van zaken.

Zoals Mikael Knip (Helsinki, Finland) uitlegde naar aanleiding van het laatste congres van de European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Stockholm, zijn er steeds meer kinderen met diabetes type 1; tegelijk wordt de aandoening op steeds lagere leeftijd vastgesteld. Deze evolutie zou zich moeten doorzetten, wat zou betekenen dat in 2020 kinderen jonger dan vijf jaar de groep zullen vormen waarin het aantal nieuw gediagnosticeerde gevallen van diabetes type 1 het grootst is (Figuur 1) ⁽¹⁾. Volgens Mikael Knip wijst dit erop dat de geïndustrialiseerde landen worden blootgesteld aan een verhoogde diabetogene druk, die niet enkel kan worden verklaard door het feit dat de diagnose vroeger wordt gesteld.

Genetica verklaart niet alles

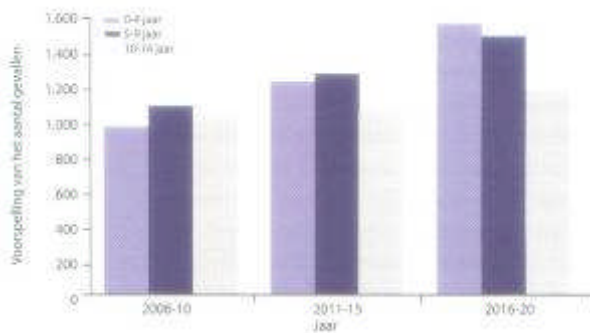
Op genetisch vlak wordt de vatbaarheid voor de ziekte voornamelijk bepaald door de H LA-genen van het Major Histocompatibility Complex (MHC) op de korte arm van chromosoom 6. In recent onderzoek werden een veertigtal andere, niet-HLA-genen geïdentificeerd, die eveneens bijdragen tot de genetische vatbaarheid voor de ziekte maar waarvan de invloed duidelijk minder groot is. "Het lijkt geen twijfel dat genetische factoren een rol spelen in de pathogenie van diabetes type 1, maar slechts 10% van de voorbeschikte personen (met genetische aanleg) zullen ook een klinische vorm van diabetes type 1 ontwikkelen", aldus Mikael Knip.

De preklinische fase is cruciaal

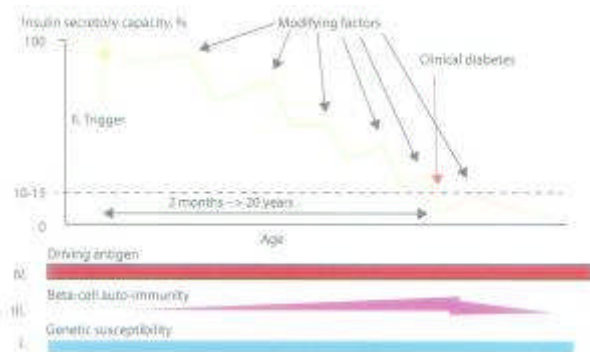
Wanneer een persoon klinische symptomen van de ziekte vertoont, bedraagt het aantal functionele insulineproducerende cellen nog nauwelijks 20% (Figuur 2). Er is dus sprake van een belangrijke preklinische fase; hoe snel deze fase evolueert, kan sterk verschillen van persoon tot persoon. De snelste evolutie die Mikael Knip ooit heeft gezien, was bij een baby, bij wie auto-antilichamen werden gevonden op 10 maanden en symptomen van de ziekte opdoken op 12 maanden. In het traagst evoluerende geval dat hij ooit zag, zat er ongeveer dertig jaar tussen het verschijnen van autoantilichamen en het opduiken van de symptomen.

Op het ogenblik dat de klinische symptomen van diabetes type 1 verschijnen, bedraagt het aantal cellen dat insuline kan produceren nog nauwelijks 20%.

Figuur 1: Voorspelling van het aantal nieuw gediagnosticeerde kinderen met diabetes type 1 (Finland, 2006-2020), volgens leeftijdsgroep ⁽¹⁾.



Figuur 2: Pathogenese van diabetes type 1.



Dit benadrukt het belang van prospectieve cohortstudies, vanaf de geboorte. Op het ogenblik van de klinische diagnose heeft de ziekte al enorm veel terrein gewonnen. De preklinische fase kan extreem vroeg beginnen; vaak verschijnt al auto-immuniteit in het eerste levensjaar ⁽²⁾.

In de preklinische fase spelen veel factoren een rol; bovendien beïnvloeden deze factoren elkaar ook onderling. Naast genetische aanleg is er waarschijnlijk ook sprake van een uitlokkende factor en van een antigen dat het auto-immuniteitsproces stuurt.

Potentiële infectieuze factor

De verschijning van de klinische symptomen van diabetes type 1 lijkt in zekere mate seizoensgebonden te zijn: de symptomen worden vaker voor het eerst vastgesteld in de herfst en de winter en minder in de lente en de zomer. Ook in het verschijnen van auto-antilichamen zit variatie: het komt vaker voor in de tweede helft van het jaar. De intensiteit van de piek varieert overigens ook van jaar tot jaar. Deze vaststellingen wijzen erop dat de blootstelling aan de uitlokkende factor schommelt naargelang de tijd van het jaar.

Dit wekte onze interesse op voor de mogelijke rol van een infectieuze factor, en meer in het bijzonder enterovirusinfectie. Ijännrot et al. stelden vast dat de aanwezigheid van enterovirusRNA in het serum op de leeftijd van 0-6 maanden gepaard gaat met de ontwikkeling van auto-immuniteit ⁽³⁾ (Figuur 3). Jammer genoeg bestaan er meer dan 100 enterovirusserotypes. Die veroorzaken allemaal verschillende soorten en vaak weinig symptomatische infecties.

Voedingsantigenen

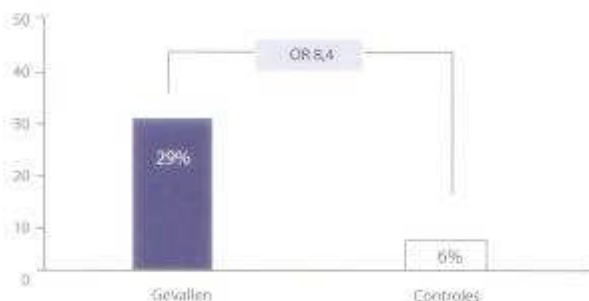
Van de verschillende soorten auto-antilichamen zijn antilichamen tegen insuline vaak de eerste die verschijnen. Sommigen hebben dan ook de hypothese geopperd dat de blootstelling aan koemelk, die insuline van runderen bevat, tijdens de eerste levensjaren een auto-immunreactie kan uitlokken ⁽⁴⁾. Ze vergeleken de IgG-antilichamen ten opzichte van de insuline van runderen, waarvan de structuur zeer sterk verwant is aan die van humane insuline, bij kinderen die borstvoeding kregen en kinderen die zuigelingenmelk met koemelkeiwitten kregen vóór de leeftijd van 12 weken. Ze stelden een hogere concentratie antilichamen vast bij kinderen die op zeer jonge leeftijd werden blootgesteld aan koemelkeiwitten. Uit de follow-up bleek dat de antitilichamenconcentratie daalde en dat in beide groepen tolerantie optrad, behalve bij de kinderen die auto-immuniteit ontwikkelden. Ook de consumptie van koemelk later in de kindertijd zou een risicofactor kunnen zijn voor de ontwikkeling van auto-antilichamen en evolutie naar klinische diabetes type 1 ⁽⁵⁾.

Deze vaststelling werd niet bevestigd maar uit waarnemingen die eerder dit jaar op de EASD werden voorgesteld, blijkt dat het concept toch nog niet volledig opzij geschoven is. Het betrof hier met name een prospectieve cohortstudie bij 6.069 kinderen met genetische aanleg, die vanaf de geboorte werden opgevolgd ⁽⁶⁾. De auto-antilichamenconcentraties van deze kinderen werden regelmatig gemeten en aan de familieleden werd gevraagd om verschillende keren een vragenlijst in te vullen over het dieet van de kinderen, de introductie van nieuwe soorten voedingsmiddelen en het moment waarop deze nieuwe voedingsmiddelen in het dieet werden geïntroduceerd. Het evaluatiecriterium was herhaalde positiviteit op ICA (antibodies against islet cells) en ten minste één ander antilichaam en/of het optreden van klinische diabetes type 1. De resultaten wezen uit dat de introductie van wortelgewassen vóór de leeftijd van 4 maanden op een onafhankelijke manier was geassocieerd met een verhoogde kans op auto-immuniteit.



Bepaalde antigenen of omgevingsfactoren kunnen het proces dus uitlokken. Maar waarschijnlijk spelen nog andere elementen een rol in de progressie naar klinische diabetes. Zo is gewag gemaakt van de rol van een versnelde groei of gewichtstoename, een eventueel vitamine D-tekort, het gastro-intestinale immuunsysteem of de impact van bepaalde toxische stoffen.

Figuur 3: Detectie van enterovirus-RNA in het serum tussen 0 en 6 maanden, geassocieerd met de ontwikkeling van auto-immuniteit ⁽³⁾.



Knip et al. analyseerden de evolutie van de lengte en het lichaamsgewicht van Finse kinderen over een periode van 12 jaar ⁽⁷⁾. Ze stelden een geleidelijke stijging van de antropometrische parameters vast alsook een positief verband tussen enerzijds lengte, gewicht en BMI en anderzijds

de incidentie van diabetes type 1. Hyppönen et al. stelden vast dat vitamine D-suppletie gepaard gaat met een daling van het risico op diabetes type 1 en menen dat een aangepaste vitamine D-aanvoer bij kinderen kan helpen om de verhoogde incidentie van de ziekte tegen te gaan ⁽⁸⁾.

Stofwisselingsprofiel en darmflora

Sommige recente onderzoeken, waarvan er enkele werden voorgesteld op de EASD, wijzen uit dat aan het verschijnen van auto-immuniteit veranderingen in het stofwisselingsprofiel voorafgaan. Deze veranderingen hebben betrekking op het metabolisme van vetten en aminozuren ^(9, 10).

Giongo et al. tot slot, stelden vast dat kinderen die diabetes type 1 ontwikkelen een afname van de diversiteit van hun darmflora vertonen ⁽¹¹⁾.

De introductie van wortelgewassen in de voeding van kinderen met genetische aanleg zou het risico op auto-immuniteit tegen bètacellen verhogen.

Referenties

1. Harjutsalo, et al. Lancet 2008;371:1777-82.
2. Kimpimáki T, et al. J Gin Endocrinol Metab 2002;87:4572-9.
3. LOnnrot M, et al. Diabetes 2000;49:1314-8.
4. Vaarata, et at. Diabetes 1999;48:1389-94.
5. Virtanen SM, et al. Diabetic Medicine 1998;15:730-8.
6. Virtanen SM, et al. EASD 2010, abstract 140.
7. Knip M, et al. Pediatr Diabetes 2008;9:46-90.
8. Hyppinen E, et al. Lancet 2001;358:1500-3.
9. Oresic M, et al. J Exp Med 2008;205:2975-84.
10. Pflueger M, et al. EASD 2010:abstract 261.
11. Giongo A, et al. ISME J 2010; in press.

De ontwikkeling van diabetes type 1 is het resultaat van een complexe wisselwerking tussen genetische, omgevings- en gastheergebonden factoren.

De progressie van het preklinische stadium naar een klinische vorm varieert van persoon tot persoon.

De verhoogde incidentie van de ziekte zou verband kunnen houden met veranderingen in de levensstijl als gevolg van de sociaaleconomische ontwikkeling in de industrielanden de voorbije decennia.

De mening van de expert: Georges Krzentowski (CHU Charleroi)

De incidentie van diabetes neemt toe voor zowel type 1 als type 2. Bovendien wordt type 1-diabetes op steeds jongere leeftijd gediagnosticeerd. De gegevens van de Belgian Diabetes Registry (www.bdronline.be) bevestigen duidelijk deze evolutie. Dat register is, tussen haakjes, een bijzonder kostbaar instrument. Het registreert alle patiënten jonger dan 40 die worden opgevolgd in Belgische universiteiten of diabetescentra, terwijl andere registers zich beperken tot kinderen en adolescenten.

Welke fysiopathologische mechanismen? De prevalentie van type 2-diabetes neemt toe met de prevalentie van obesitas. De stijging is vooral opmerkelijk in landen met een sterke groei, zoals China, waar de verbetering van de sociale omstandigheden leidt tot risicogedragingen op het vlak van voeding. Obesitas is echter niet de enige factor, want er zijn ook obese personen die geen

diabetes hebben. De ontwikkeling van type 2-diabetes is zowel verbonden aan obesitas als aan de insulineresistentie en een secretorisch deficit. Ook de rol van de genetische factoren is duidelijk gedocumenteerd. Op het ogenblik dat de klinische diagnose van de aandoening wordt gesteld, is helaas al ongeveer de helft van de bètacellen inactief.

Voor type 1-diabetes zijn de factoren die de stijging van de prevalentie kunnen verklaren minder duidelijk. Ook hier zou obesitas een rol kunnen spelen bij kinderen met aanleg voor diabetes: een verhoogde belasting van een genetisch gefragiliseerde pancreas, zou de ontwikkeling van de ziekte kunnen bevorderen. Toch is dit slechts één hypothese tussen vele andere, want ook virussen, toxische stoffen en voedingsantigenen worden met de vinger gewezen. Een complexe interactie tussen verschillende elementen is heel waarschijnlijk.

Welke vooruitzichten voor de preventie? De preklinische fase van type 1-diabetes kan worden geïdentificeerd met immunologische en genetische markers of met verschillende autoantistoffen. Het opsporen van deze markers wordt aanbevolen bij de eerstegraadsverwanten van een diabetespatiënt. Risicopersonen zouden nauwkeurig moeten worden opgevolgd, maar dat is niet zonder psychologische gevolgen: een positief resultaat, een teken dat de ziekte zich kan ontwikkelen, kan de personen zo'n angst inboezemen dat sommigen zich liever niet willen laten testen.

Naar de periode vóór de ontwikkeling van type 1-diabetes werd al heel wat onderzoek verricht. Dat is ook logisch als je weet dat op het ogenblik van de klinische diagnose amper 10 tot 20% van de bètacellen nog functioneel is. De lopende studies evalueren de efficiëntie van verschillende preventiemaatregelen, maar die situeren zich momenteel nog in het experimentele kader en niet in de dagelijkse praktijk. Ook de experts van de Belgian Diabetes Registry dragen actief hun steentje bij. De site die ze hebben ontworpen, biedt de zorgverstrekkers ook nu weer alle aanvullende informatie die ze maar kunnen wensen.

De opvolging van de eerstegraadsverwanten door serologie en de identificatie van de risicopersonen, zou echter slechts in 10% van de gevallen kunnen leiden tot preventiemaatregelen waarvan de efficiëntie lang niet zeker is. 90% van de gevallen van type 1-diabetes is immers sporadisch, buiten enige erfelijke context. Het moet gezegd dat onze kennis van de factoren die de ziekte ontketenen bij een individu met genetische aanleg, nog vrij veel lacunes bevat. Ze is nog veel te beperkt om specifieke voedingsaanbevelingen te formuleren die verder gaan dan de gebruikelijke tips voor voeding en levensstijl.