



ONDERZOEK IN BEWEGING

naar betere uitkomsten
nu en genezing straks

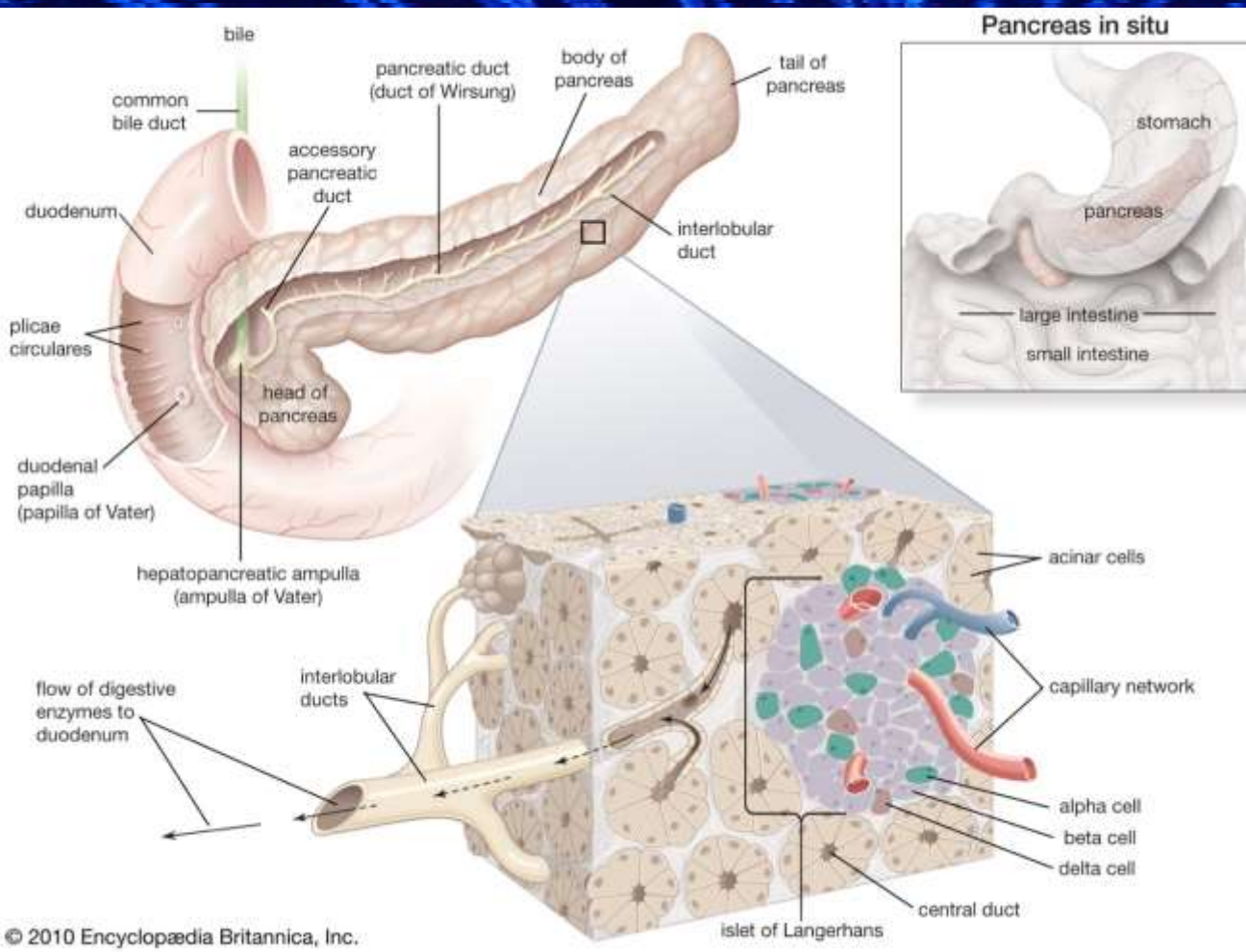
Henk-Jan Aanstoot, MD PhD
Medisch directeur,
Lid raad van bestuur

Deventer,
8 oktober 2019

Beweging naar: genezing en preventie

Maar voorlopig een 'technische genezing'

- Oorzaak T1D (deels) onbekend
- Ziektebeeld niet goed begrepen:
 - Niet erfelijk, vatbaarheid wel (immunologie)
 - Niet alle insuline (Beta)cellen zijn weg
 - Betacellen kunnen terugkomen
 - Autoimmunititeit is een gevolg, niet de primaire oorzaak
 - Primair defect in de insulinecel/betacel
 - *meerdere oorzaken zoals afleesvergissing, betacel'ziekte', virusinfecties, cel-stress*
 - *bij kinderen < 6 anders dan bij ouderen*



© 2010 Encyclopædia Britannica, Inc.

- ✓ beta cellen : 1-2% van pancreas (100g)
- ✓ 1 miljard betacellen (1gram)
- ✓ per betacel: 10 pgram insuline in 10.000 graduale
- ✓ 10mg insuline
- ✓ 1U = 0.03846mg
- ✓ 260E
- ✓ T1D = < 20% betacellen werken nog

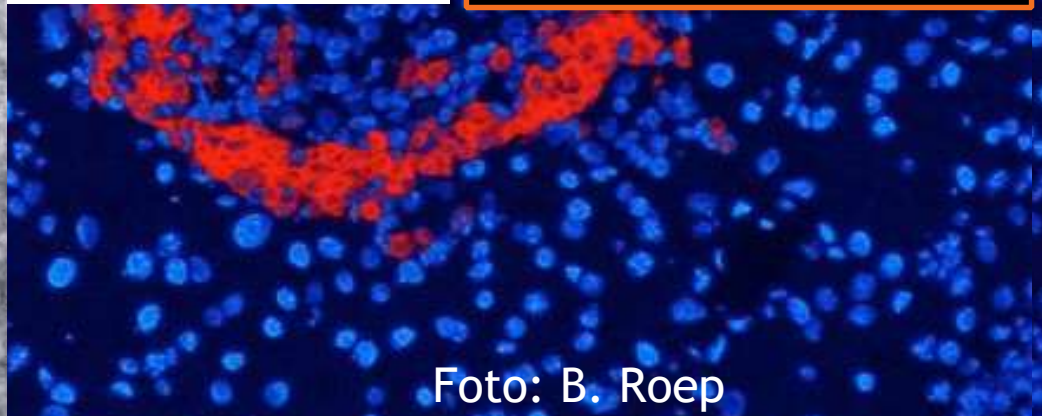
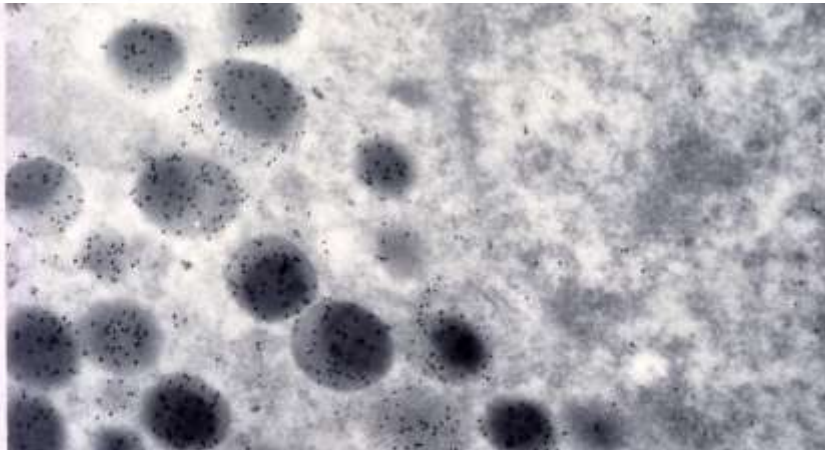
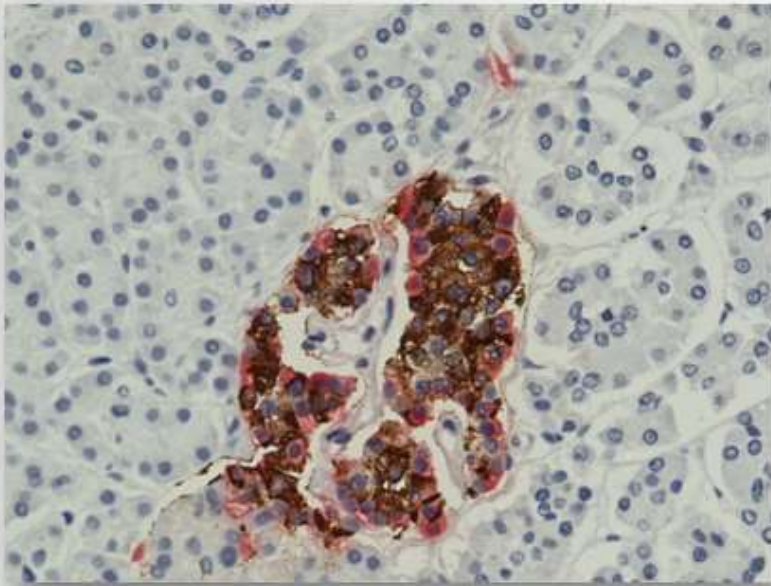
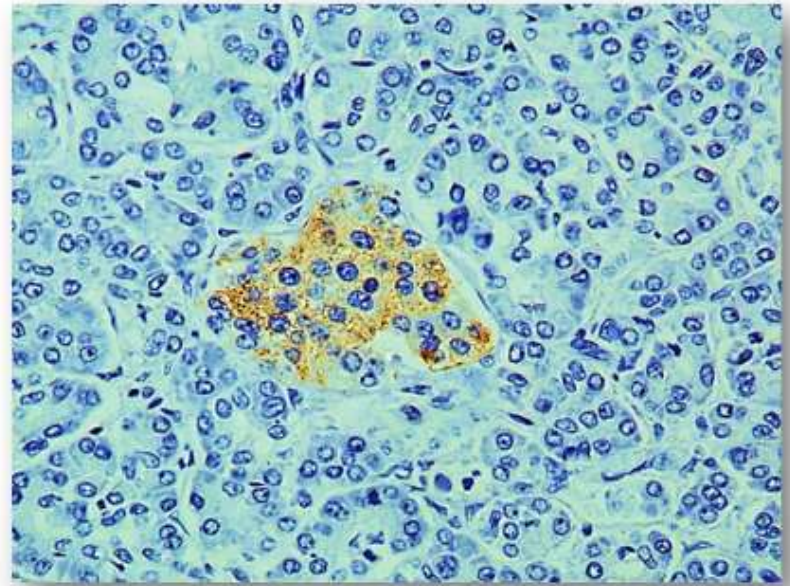


Foto: B. Roep

Some beta cells escape destruction during the progression of type 1 diabetes



82 years old; 50 years T1D (nPOD 6050)



79 years old; 56 years T1D (nPOD 6065)

nPOD study: JDRF
pancreasweefsel van (oor welke oorzaak dan ook)
overleden mensen met Type 1 diabetes

Niet alle beta cellen weg/dood: ondergedoken / 'winterslaap'?

-maar in welke mate bij wie? Meetbaar?

nPOD (Atkinson)

Pancreas 6038

www.jdrfnpod.org

'onderduikers'
'winterslapers'

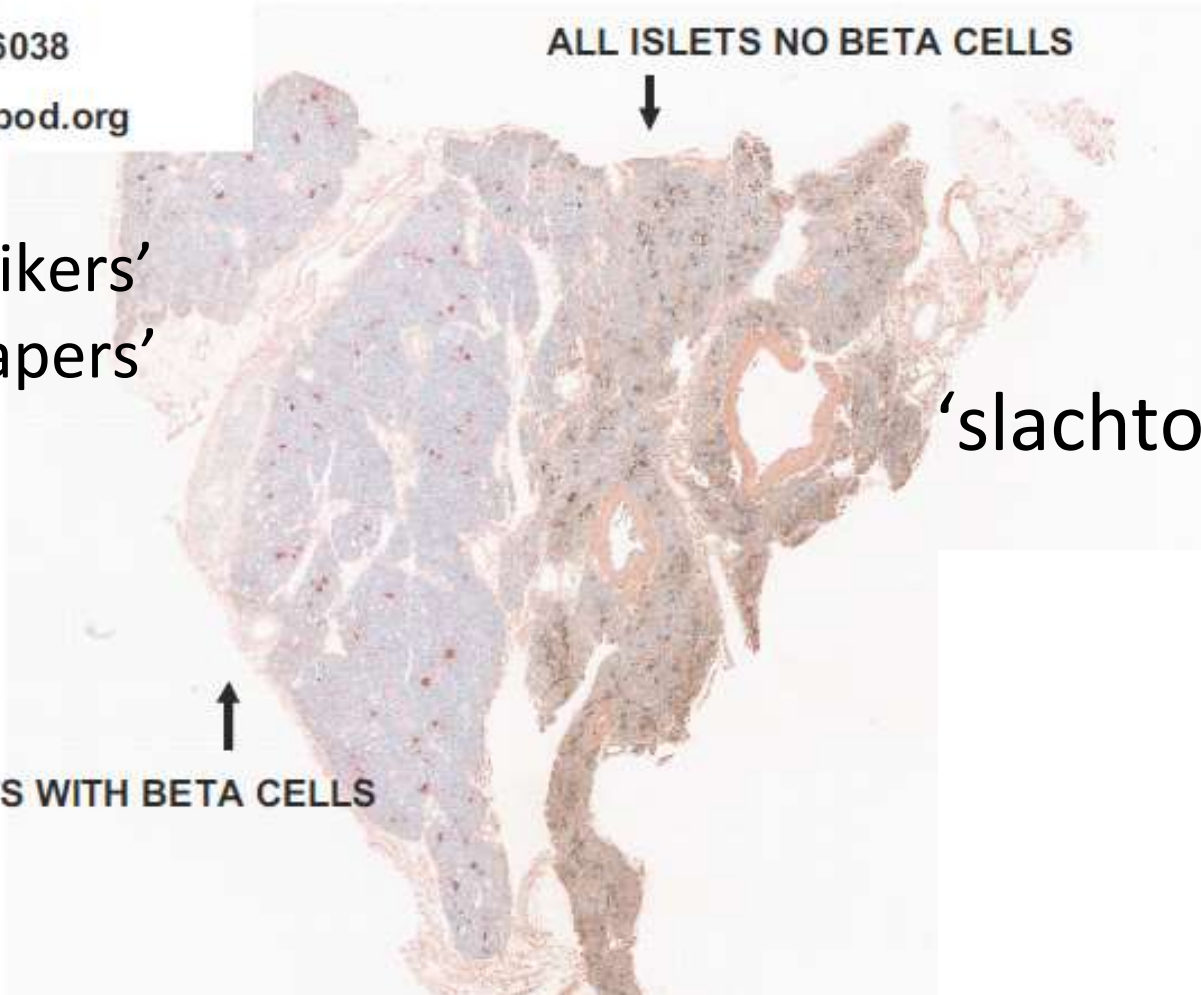
ALL ISLETS NO BETA CELLS



'slachtoffers'



ALL ISLETS WITH BETA CELLS



Er blijft (minimale) insulineproductie bestaan bij type 1 diabetes ... en die is nuttig!

Diabetes 59:2846-2853, 2010

Residual Insulin Production and Pancreatic β -Cell Turnover After 50 Years of Diabetes: Joslin Medalist Study

Hillary A. Keenan,^{1,2} Jennifer K. Sun,^{1,3,4} Jared Levine,^{1,2} Alessandro Doria,^{1,2} Lloyd P. Aiello,^{1,3,4}
George Eisenbarth,⁵ Susan Bonner-Weir,^{1,2} and George L. King^{1,2}

C-PEPTIDE



meer c-peptide= minder hypos/hypers =minder complicaties
behoud van c-peptide/beta cellen
regeling, eerste jaar, ingrijpen in het ziekteproces

Stel dat je de nog aanwezige /slapende betacellen weer 'aan' kunt zetten:

- Vallen de afweercellen dan ook die cellen aan?

Stel dat je kunt meten of die afweercellen nog aan

- Dan is het onderzoek naar verscheidenheid = stageren van immunologie, betacellen, insulinesysteem therapie instellen:

sommige mensen het 'opneffen' van de autoimmuunreactie tot andere ziektes leidt leidt:

- Dan moet je meer weten over iemands afweer

- **Verscheidenheid van type 1 diabetes**

- Onderzoek naar het stoppen van type 1 diabetes bij diagnose en later tijdens de ziekte
- Onderzoek om de ziektebehandeling te verbeteren door zoeken van verschillen en bijzonderheden
- Voorspellen wie diabetes krijgt?

- **Verscheidenheid in de spreekkamer: behandeling verbeteren**

- pomp/sensor/‘computer’
- vroegtijdige detectie van schade (lang voor er complicaties zijn)
- nieuwe middelen naast insuline
- Psychologische impact van type 1 diabetes verminderen

Diabeter: Onderzoek naar verscheidenheid

● Verscheidenheid van type 1 diabetes

- Onderzoek naar het stoppen van type 1 diabetes bij diagnose en later tijdens de ziekte
- Onderzoek om de ziektebehandeling te verbeteren door zoeken van verschillen en bijzonderheden
- Voorspellen wie diabetes krijgt?

● Technieken om de behandeling te verbeteren beter te maken en goed te gebruiken

- pomp/sensor/‘computer’
- vroegtijdige detectie van schade (lang voor er complicaties zijn)
- nieuwe middelen naast insuline
- Psychologische impact van type 1 diabetes verminderen

Niet alleen t.a.v. de oorzaak: Verscheidenheid en vroegtijdige schade

- **Indien regeling (HbA1c) niet goed: ‘eerder oud’**
 - effect op levensverwachting en ziektes/complicaties
- **Glucoseschommelingen zijn niet goed voor je bloedvaten (hypo= hyper)**
 - Time-in-range: tijd dat je glucose tussen 3.9-10 mmol/l zit
- **Kan al vroeg starten**
 - na gemiddeld 6 jaar meetbaar
 - herstel mogelijk
 - de een gevoeliger dan de ander
 - opsporen van risico en schade
 - regeling, eerste jaar, time-in-range



De glucosesensor is geen gadget,
maar bittere noodzaak

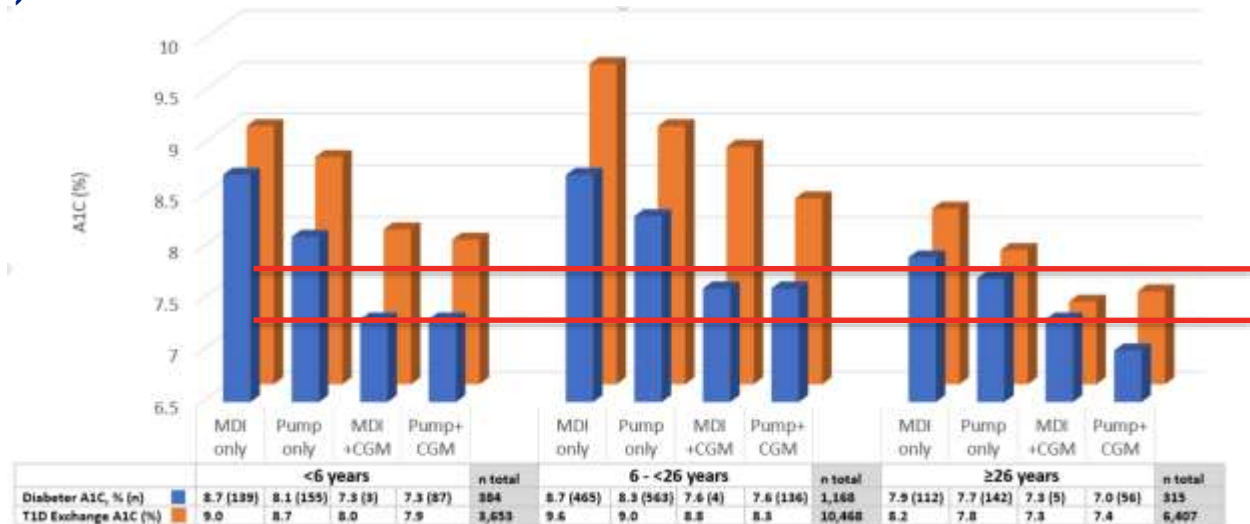
49.997 ondertekeningen

De glucosesensor is essentieel voor mensen met type 1 diabetes (T1D). Het biedt een betere gezondheid en kwaliteit van leven, minder complicaties, en veiliger werken, slapen en sporten. De vergoeding van de sensor (FGM/CGM) moet uitgebreid worden voor iedereen met T1D. IDDEMI steunt deze petitie.



Onderzoek en goede regeling!

- Indien regeling (HbA1c) niet goed: ‘eerder oud’
 - effect op levensverwachting en ziektes/complicaties
- Glucoseschommelingen zijn niet goed voor je bloedvaten (hypo= hyper)
 - Time-in-range: tijd dat je glucose tussen 3.9-10 mmol/l zit
- T1Diabetes regelen is niet eenvoudig: Glucoseregelen is moeilijk en moet altijd
 - Wereldwijd haalt slechts 1 op de 3 een glucoseregeling die je (bijna) uit die gevarenzone haalt (HbA1c < 7.0% = 53 mmol/mol; richtlijndoelen)
 - Bij Diabeter:



Diabeter: Onderzoek naar verscheidenheid

● Verscheidenheid van type 1 diabetes

- Onderzoek naar het stoppen van type 1 diabetes bij diagnose en later tijdens de ziekte
- Onderzoek om de ziektebehandeling te verbeteren door zoeken van verschillen en bijzonderheden
- Voorspellen wie diabetes krijgt?

● Technieken om de behandeling te verbeteren beter te maken en goed te gebruiken

- pomp/sensor/‘computer’: UITKOMSTEN
- vroegtijdige detectie van schade (lang voor er complicaties zijn)
- nieuwe middelen naast insuline
- Psychologische impact van type 1 diabetes verminderen

Evaluating outcomes: Technology and Care



LOOPERS!!!!



OpenAPS / Nightscout

9.7 →
-0.1 mmol/L

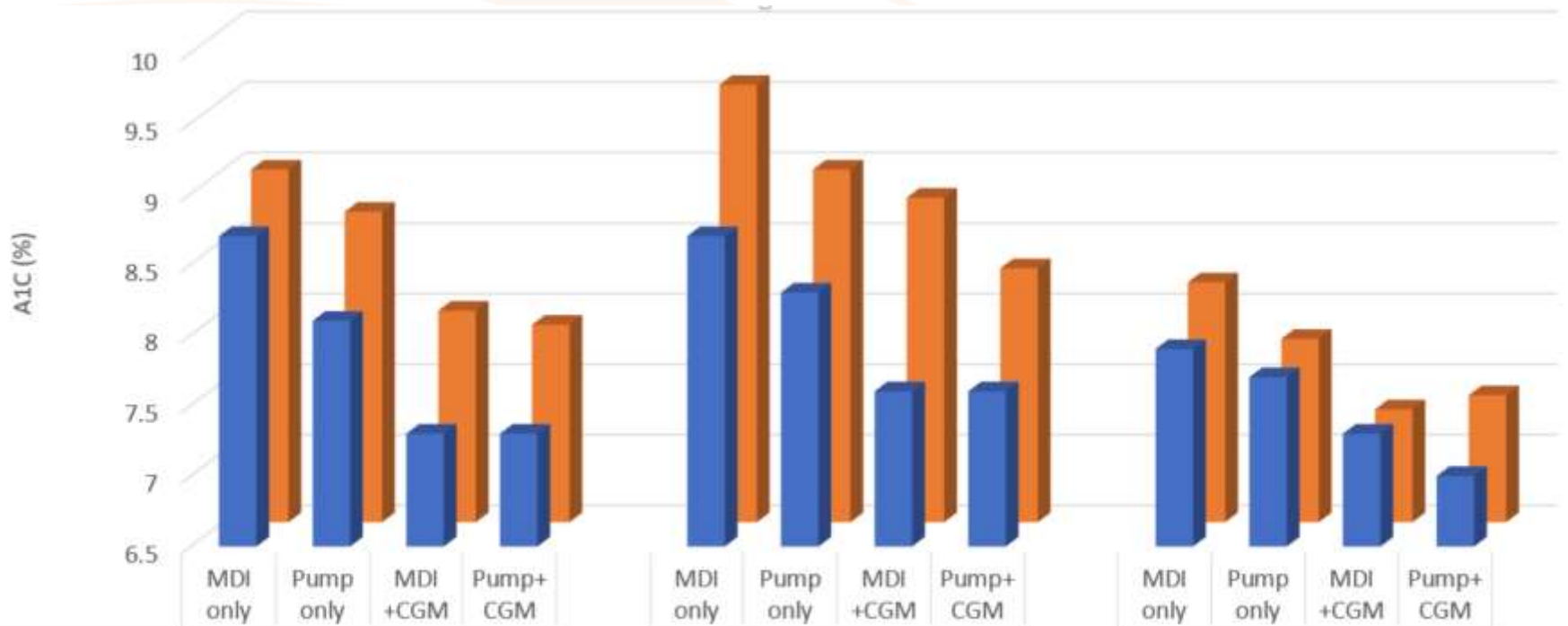


‘Technische genezing’

- **Pomp + Sensor + computer = AP (betacel)**
 - 1980-2012: ‘los van elkaar’
 - 2013: Sensor versterkte insulinepomp (SAP)
 - 2015: Hypopreventie/predictie:
 - 640G (Medtronic)
 - *Basal IQ (Tandem T:slim)*
 - *Horizon (Insulet/Omnipod)*
 - 2018: Hybrid closed loop
 - 670G
 - *Control IQ (Tandem T:slim)*
 - *Horizon (Insulet/Omnipod)*
 - 2019: ‘los van elkaar’ / officieel =>
 - (OpenAPS, Loop, AndroidAPS, Diabeloop)
- **AUTOMATISCHE BETACEL (alvleesklier)**
 - 780G, EOFlow, iLET, Inreda,



Toevoegen van techniek werkt



	<6 years				n total	6 - <26 years				n total	≥26 years				n total
Diabeter A1C, % (n)	8.7 (139)	8.1 (155)	7.3 (3)	7.3 (87)	384	8.7 (465)	8.3 (563)	7.6 (4)	7.6 (136)	1,168	7.9 (112)	7.7 (142)	7.3 (5)	7.0 (56)	315
T1D Exchange A1C (%)	9.0	8.7	8.0	7.9	3,653	9.6	9.0	8.8	8.3	10,468	8.2	7.8	7.3	7.4	6,407

Diabeter: Onderzoek naar verscheidenheid

- **Verscheidenheid van type 1 diabetes**

- Onderzoek naar het stoppen van type 1 diabetes bij diagnose en later tijdens de ziekte
- Onderzoek om de ziektebehandeling te verbeteren door zoeken van verschillen en bijzonderheden
- Voorspellen wie diabetes krijgt?

- **Technieken om de behandeling te verbeteren beter te maken en goed te gebruiken**

- pomp/sensor/‘computer’: UITKOMSTEN
- vroegtijdige detectie van schade (lang voor er complicaties zijn)
- nieuwe middelen naast insuline
- Psychologische impact van type 1 diabetes verminderen



tekening via Prof Karin Lange



1. **Contact** (ook telefonisch, uploads, email)
2. **Doelen:** met elkaar en realistisch
3. **Regie:** team (één boodschap) / *shared decision*



Psychologische impact van type 1 diabetes verminderen

• Angst, depressie en type 1 diabetes

- 150 tieners gevolgd
- Niet meer depressie, wel meer angsten
- Eerder meten en evt ondersteunen of verwijzen behandelen, ePsych



Linh Nguyen

• Verantwoordelijkheden van ouder >> kind

- 8-16 jaar, welke succesfactoren?
- Welke risico's zijn er? Adviezen aan ouders



Jori Aalders



• Doelconflict jong volwassenen

- keuzes elke dag 180-300 momenten!
- hoe gaan mensen hier mee om?

• Verscheidenheid: wie, wanneer, etc

- De rol van eerste jaar: begeleiding, Buddy's, contacten!



• Kwaliteit van leven: wat doet er voor MMD echt toe?

- Qualimeter: van HbA1c naar Ha, He, hoe gaat het er (echt) mee?



Per Winterdijk



Soren Skovlund



Prof Niels Eskjaer

Diabeter: onderzoek naar de verscheidenheid van type 1 diabetes

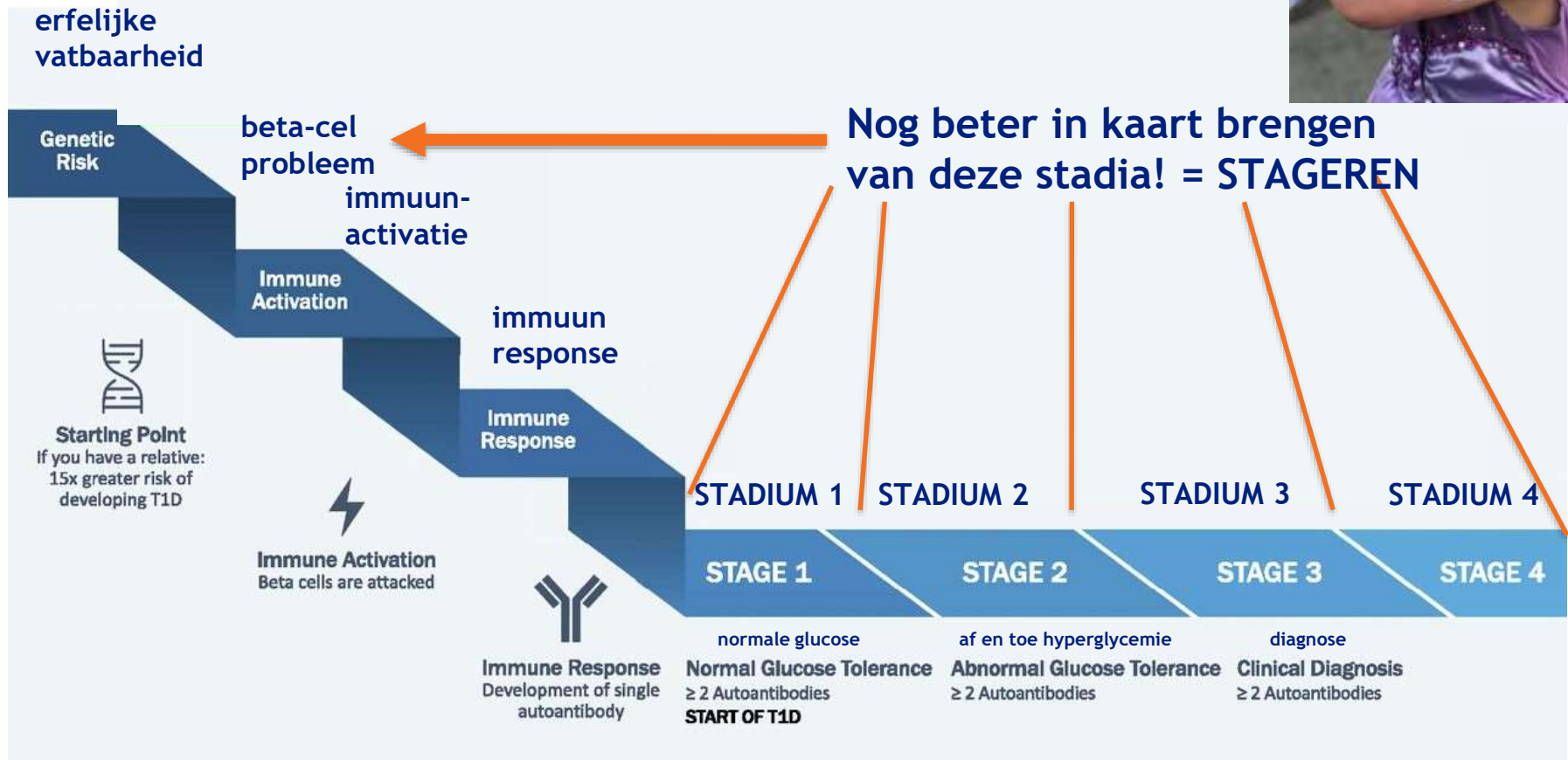
Want: hoe zit dat dan qua timing?,

De één is 4 de ander 40 jaar bij de diagnose?

Bij de één makkelijke regeling, bij de ander altijd moeilijk

Bij de één snel problemen, bij de ander nooit

Bij de één blijvend autoimmunititeit, bij de ander 'rust'



Opzet Biomarkerstudie

Hoe zit het met nog aanwezige insuline? c-peptide?

Hoe zit het met immunologie?

Hoe zit het met ontstekingsstoffen?

Hoe zit het met de genetica?

Is er een 'footprint' van beta-cellen te vinden? RNA

Hoe zit het met andere hormonen (Glucagon, GLP-1)

- Observationele longitudinale cohortstudie
- Wie?
 - 600 patiënten 150 mensen 'c-peptidetest'
 - met 5 jaar of langer T1D
 - 16+
- Wat?
 - 3 jaar achtereenvolgend 2020
 - 1x per jaar nuchtere bloedafname + n. ochtendurine + vragenlijst



Ontbijtje na afloop

Nieuwe biomarkers zoeken

- **Autoimmuun reactie:**

- ‘streepjescode van de afweer’
- blijvende autoantistoffen als merker

- **microRNA/Biomarkers:**

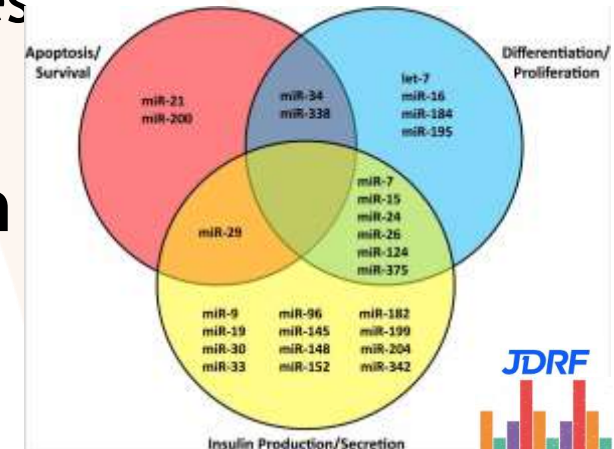
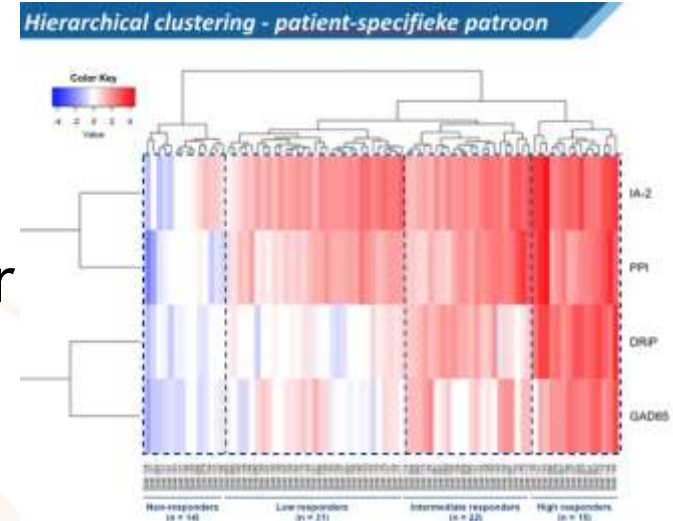
- ‘vingerafdruk’ van betacelstress
- ‘vingerafdruk’ van vroege complicaties



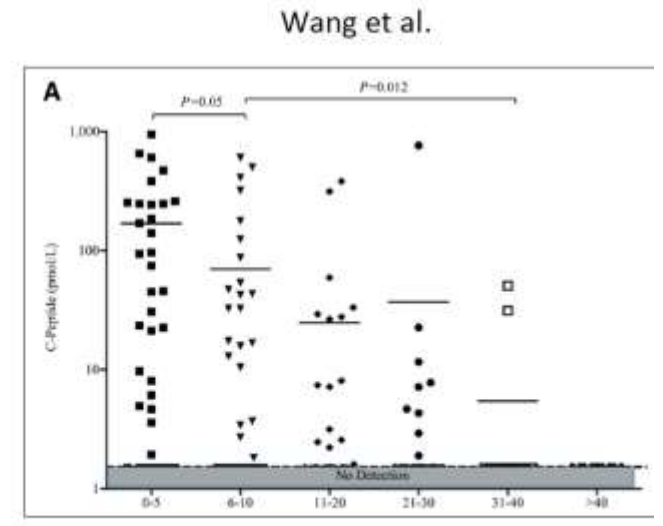
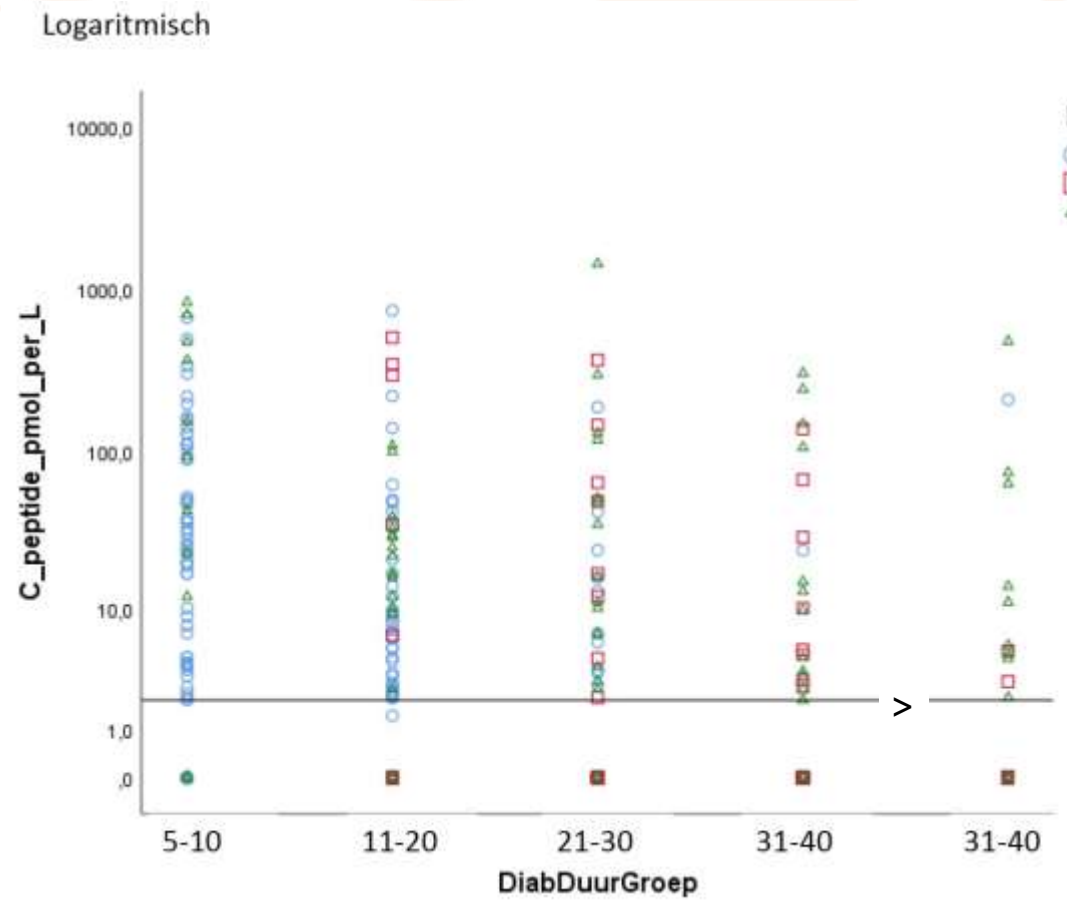
- **Genen die insulineaanmaak sturen**

- **Onstekingsmerkers bij :**

- allereerste processen betacel
- activiteit van de afweer bij bestaande diabetes
- rol in complicaties



C-peptide: logarithmic representation of fasting c-peptide levels of first study visit V0 in 550 of 609 participants versus disease duration (Beckman assay) and comparison with Wang study (adapted Mercodia assay) showing significant number of patients with > 31 year of duration and c-peptide



- **Verscheidenheid van type 1 diabetes**

- Onderzoek naar het stoppen van type 1 diabetes bij diagnose en later tijdens de ziekte
- Onderzoek om de ziektebehandeling te verbeteren door zoeken van verschillen en bijzonderheden
- Voorspellen wie diabetes krijgt?

- **Verscheidenheid in de spreekkamer: behandeling verbeteren**

- pomp/sensor/ 'computer'
- vroegtijdige detectie van schade (lang voor er complicaties zijn)
- nieuwe middelen naast insuline
- Psychologische impact van type 1 diabetes verminderen

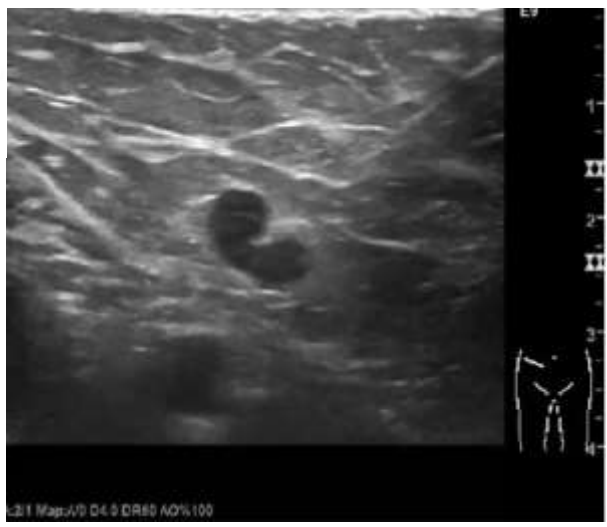
Immune intervention using tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetes



Negen deelnemers met specifieke kenmerken ('Liefst een negenling met diabetes')

- Zonder c-peptide, immunologisch/zorguitkomst 'identiek'
- **Diabeter Helden:**
 - Eerste fase studie: veiligheid !!
 - Immunologisch effect fase 2

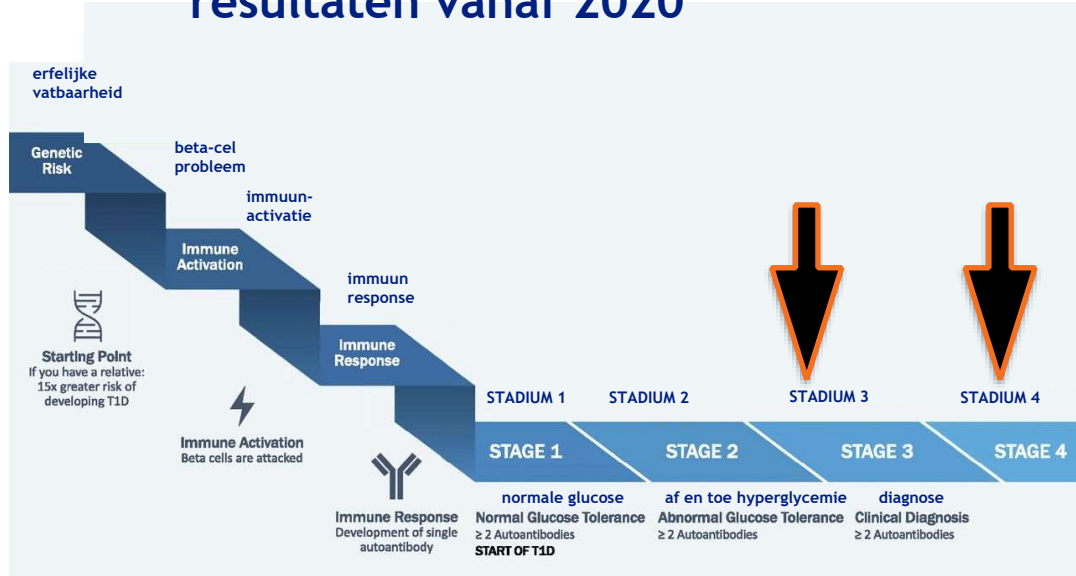
Vroegere interventie: eerste 6 maanden



- GAD65 vaccinatie
 - In lymfklier
- Afweer terug naar school
 - 2017-2019
- resultaten eind 2020-21



-injectie van een immuun-sturende stof
interleukine 2
lage dosis remt de 'kwade' cellen
2016-2019
resultaten vanaf 2020



Glucagon: 'HET VERGETEN HORMOON.....'



- Glucagon: alfa cellen
- Alfa cellen zijn ongelukkig zonder (functionele) beta cellen
- insuline remt normaliter de glucagonproductie in de alfa cel
- Type1 diabetes= geen insuline= geen remming=> *HYPERGLUCAGONEMIE* (te veel) => HOOG!
- Nog meer na maaltijd.....
- Glucagon:
 - hoeveel? bij wie? welke middelen?
 - **GLP-1 bij type 1 studie**

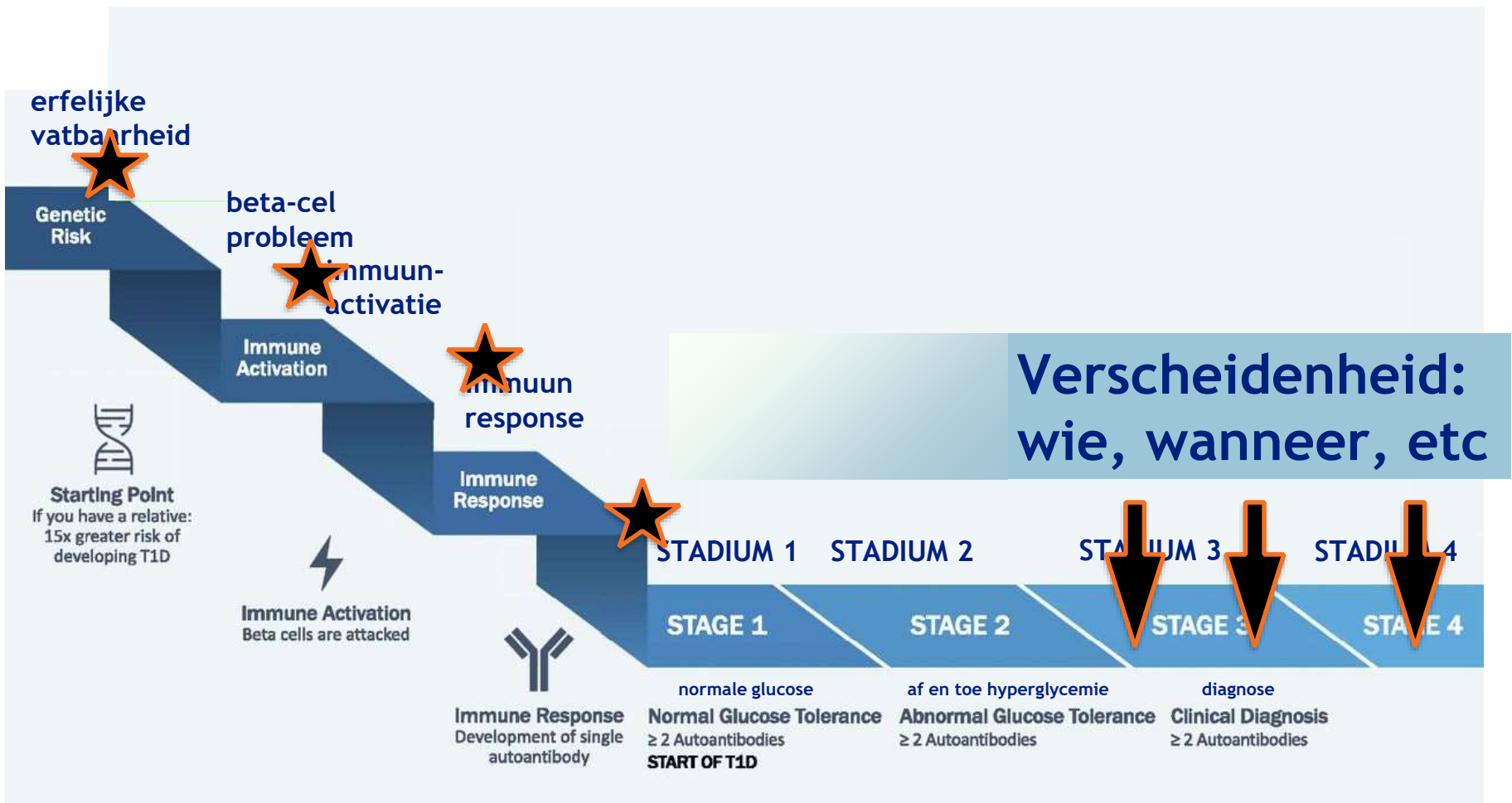


Nationaal diabetescentrum



Andere medicamenten bij type 1:

- SGTL-2 remmers
- GLP-1 analogen
- Huidige middelen eerder?
 - Bloeddruk (ACE)
 - Cholesterol (Statines, etc)
- Nieuwe insulines (analogen, smart-, ‘lever-zoekend’)
- **STUDIES**
 - Nieuwe diabetes:
 - ontstekingsremmers?!
 - Vaccinaties
 - Immunomodulatie
- Toekomstige diabetes
 - predictie en interventie / familiestudies



Kan het niet een beetje sneller????

Nu technische oplossing, op weg naar interventie (stop/vertraag) en uiteindelijk genezing



Beta-cell behoud: op weg naar genezing

- goede regeling
- pieken er uit
- factoren die we niet kennen/in de hand hebben:
 - immunologie
 - genen die insulinegevoeligheid bepalen/beïnvloeden
 - niet alle 'omgevingsfactoren'
- individuele diagnose en behandeling
- eerder met techniek starten

The Other Wall of Fame



Onze patiënten laten bij Diabeter op de 'Wall of Fame' hun gezicht, hun leven en hun kunnen zien. De raad van bestuur laat met deze 'Other wall of Fame' het gezicht van ons personeel zien en dankt hen voor hun geweldige inzet, vertrouwen, kennis en kunde!!!!



Prof Bruce Wolffenbuttel



Prof Andrew Patterson



Prof Emanuele Bosi



Prof Martin Gotthardt
Radboudumc



Prof Niels Eskjaer

of David Klatzmann

Prof Johnny Ludvigsson



Soren Skovlund