

Belgisch Diabetes Register

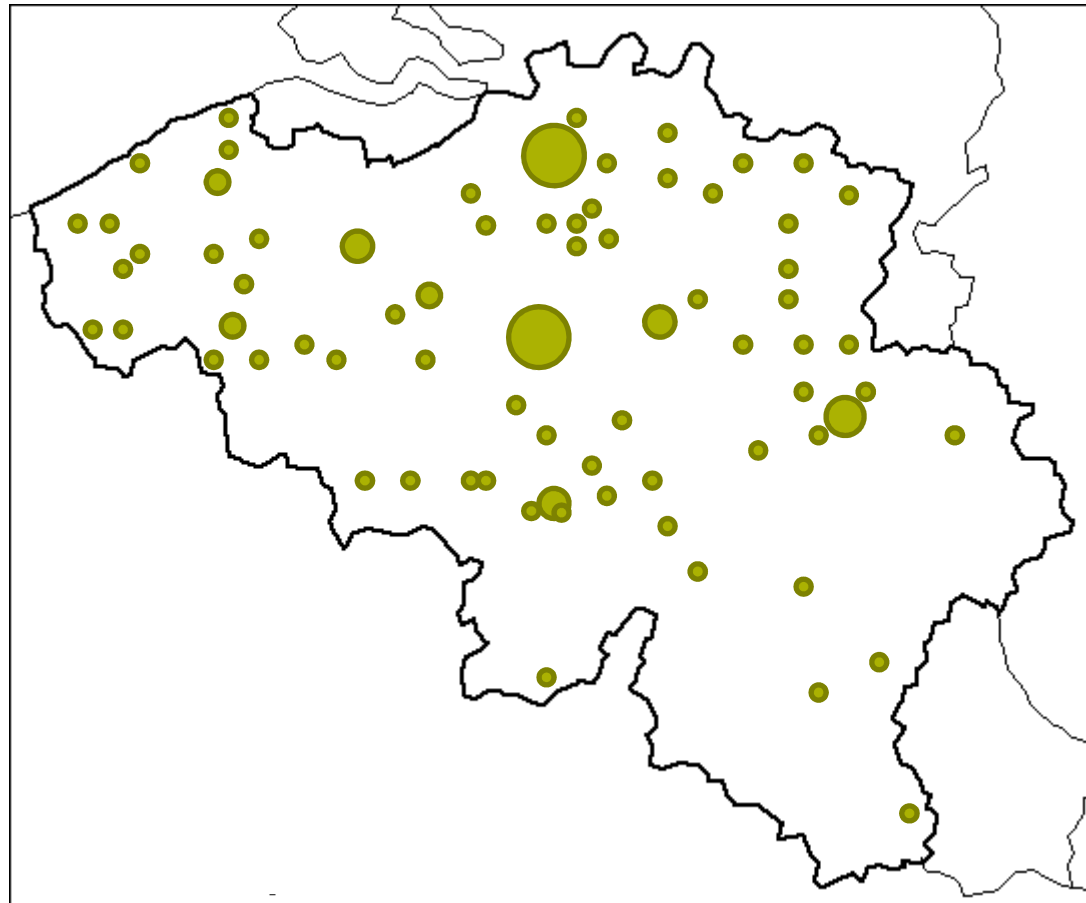
Erfelijkheid en diabetes

Belang van het Belgisch Diabetes Register Screening naar risico op type 1 diabetes

Dr. Olivier Costa

Belgisch Diabetes Register

Samenwerking van meer dan 200 artsen en onderzoekers werkzaam in meer dan 100 centra over gans België.



Doelstellingen

PREVENTIE VAN DIABETES EN COMPLICATIES

- **jaarlijks aantal nieuwe gevallen van diabetes (0-39 jaar)**
- **genetische, hormonale en immunologische merkers**
- **identificatie van risicopersonen**
- **preventiestudies bij patiënten en verwanten**
- **informatie**

Belgisch Diabetes Register: registratie

DIABETESPATIENTEN

- jonger dan 40 jaar
- ALLE vormen van diabetes
- diagnose minder dan 18 maand geleden
- woonachtig in België

VERWANTEN

- jonger dan 40 jaar
- ouder, broer/zus of kind van een type 1 diabetespatiënt
- woonachtig in België

Informatie + toestemming + BDR dossier + bloedafname

- bij diagnose en nadien jaarlijks
- door de diabetoloog

- 4 bloedafnames
- opvolging in functie van de resultaten
- bloedtransfusiecentrum of conventiecentrum in de buurt

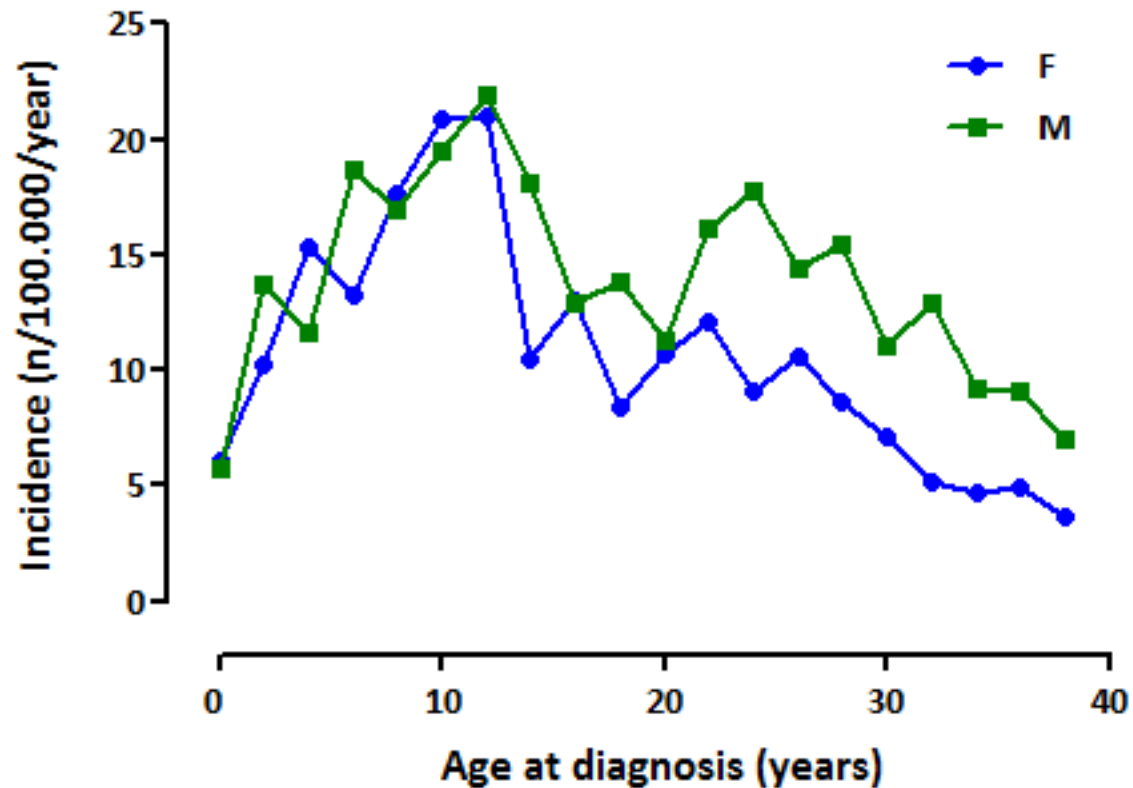
Type 1 diabetes in Antwerpen

Aantal nieuwe gevallen van type 1 diabetes (incidentie)

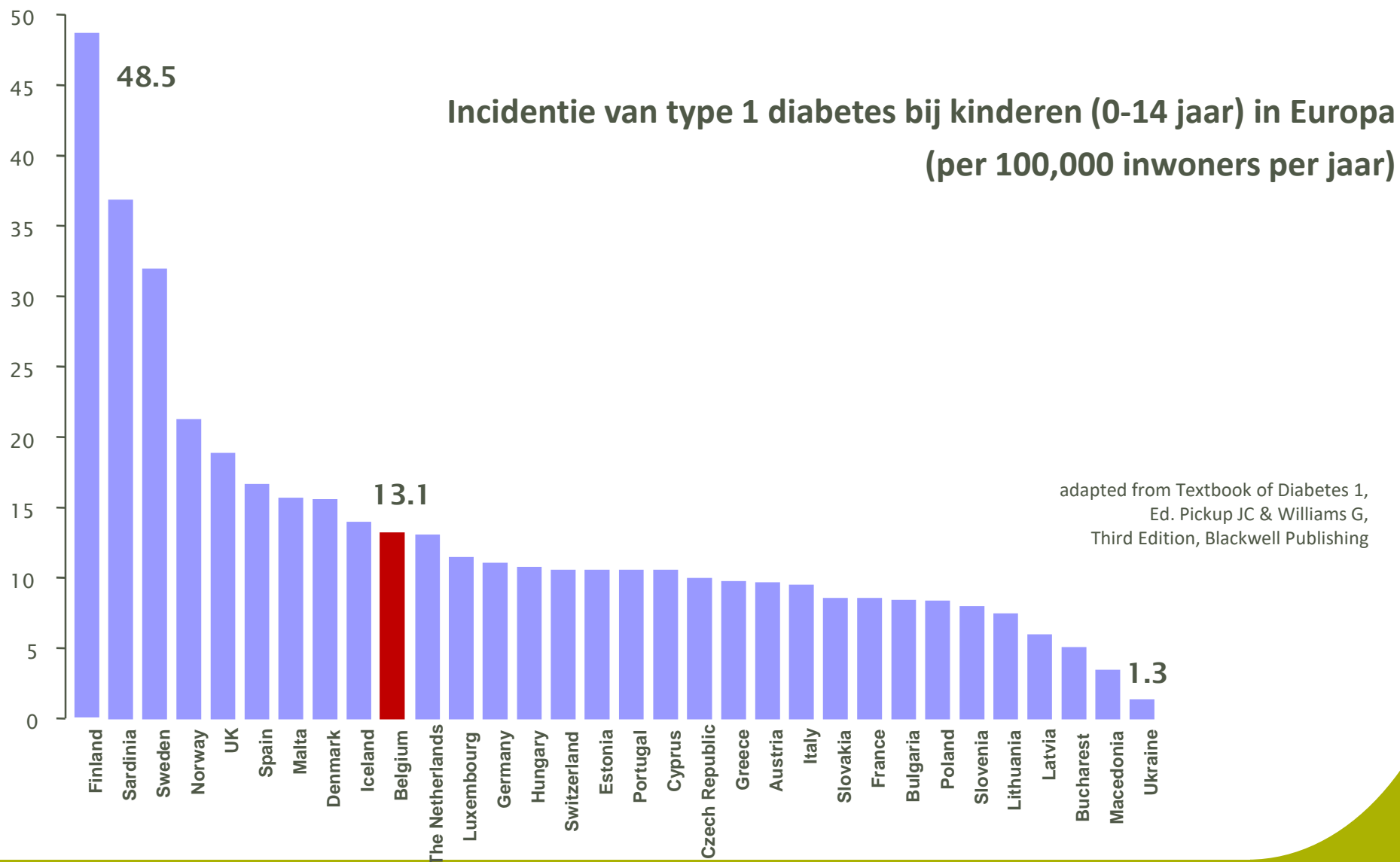
- periode 1989-2013

- arrondissement Antwerpen (>90% registratie, nodig)

- 11.9 nieuwe patiënten per 100,000 inwoners per jaar

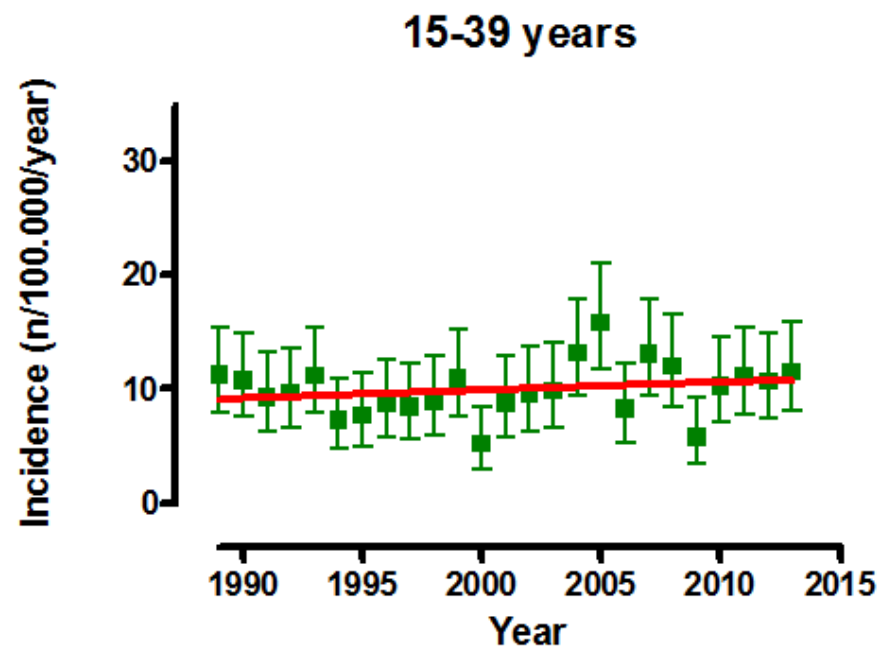
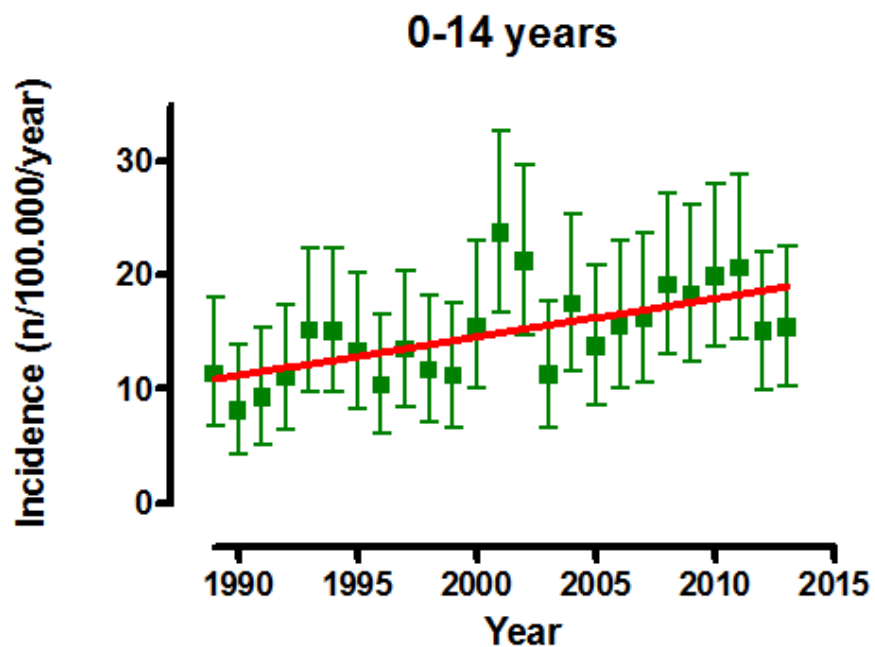


Type 1 diabetes in Europa (0-14 jaar)



adapted from Textbook of Diabetes 1,
Ed. Pickup JC & Williams G,
Third Edition, Blackwell Publishing

Type 1 diabetes in Antwerpen (1989-2013)



Jaarlijkse toename

2.8%

Evolutie van type 1 diabetes

Evolutie van de leeftijd bij diagnose in België (1989-2013)

	89-93	94-98	99-03	04-08	09-13	p-waarde
n	263	237	269	322	307	

Evolutie van type 1 diabetes

Incidentie van T1D in kinderen (1990-1999)

Continent	Jaarlijkse toename (%)	p*
Afrika	3.0	0.029
Azië	4.0	<0.001
Europa	3.2	<0.001
Noord Amerika	5.3	<0.001
Zuid Amerika	5.3	<0.001
Oceanië	3.2	<0.001

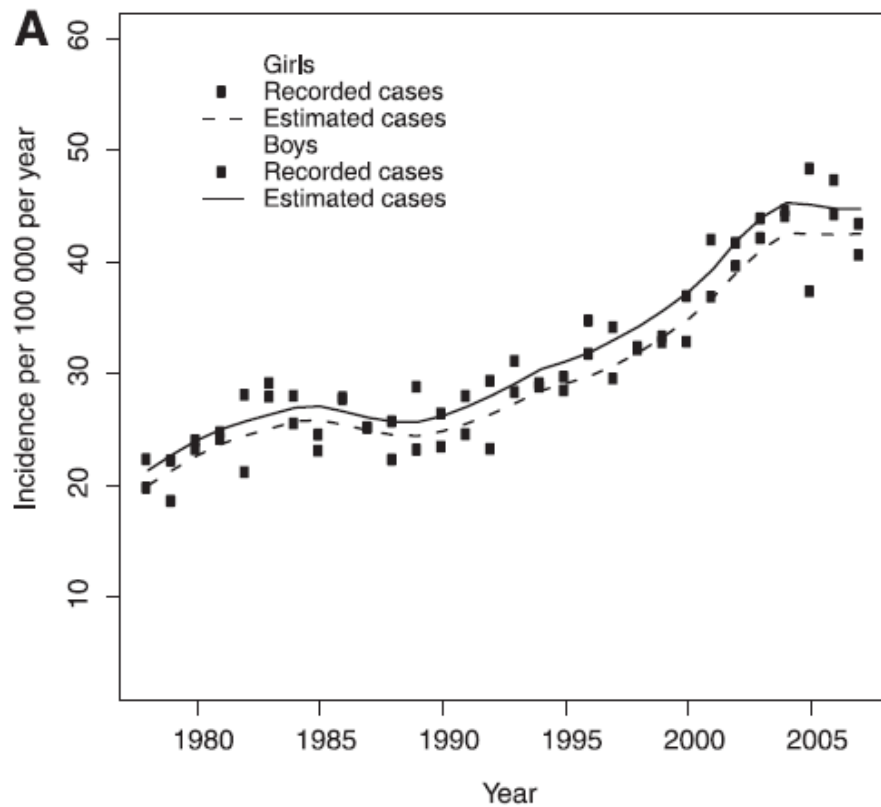
* p-value by Poisson regression analysis

DiaMond Project Group,
Diabetic Medicine 2006

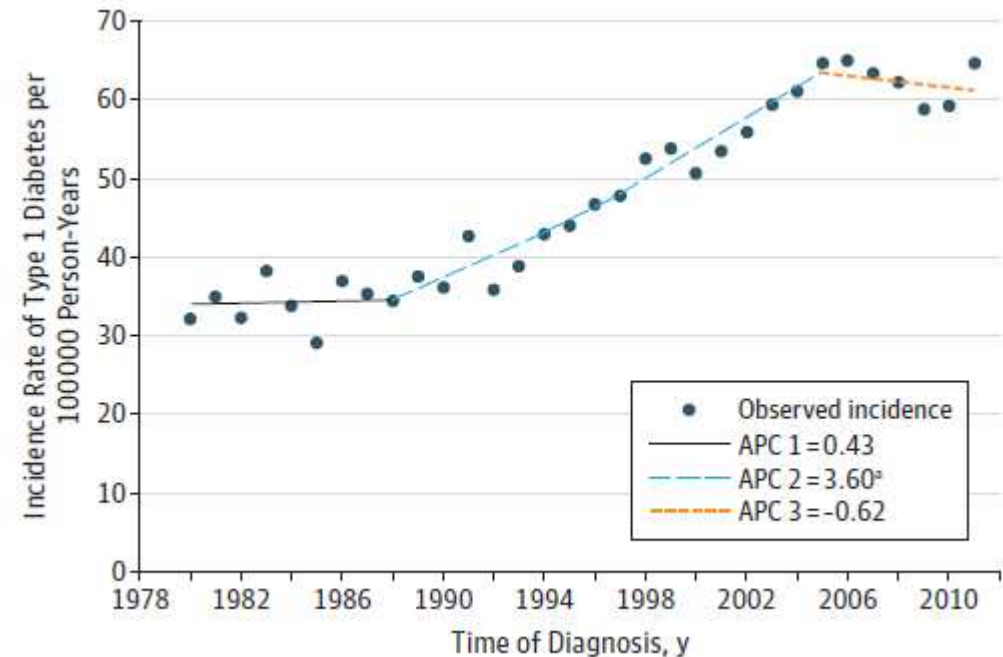
Evolutie van type 1 diabetes

Incidentie van T1D in kinderen

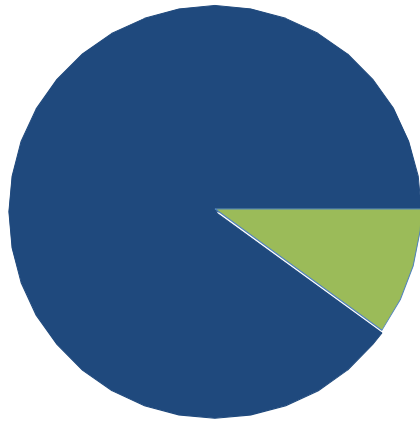
Zweden



Finland

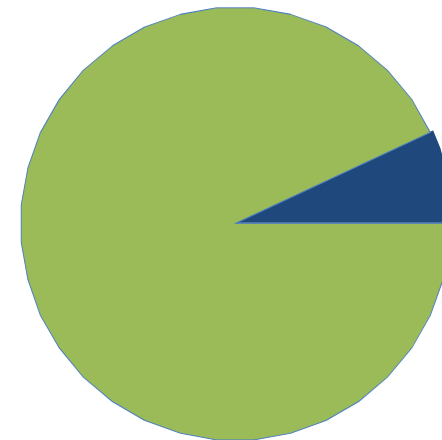


Biologische markers: genetische markers



Mucoviscidose
Huntington
Hemofilie...

Erfelijke component

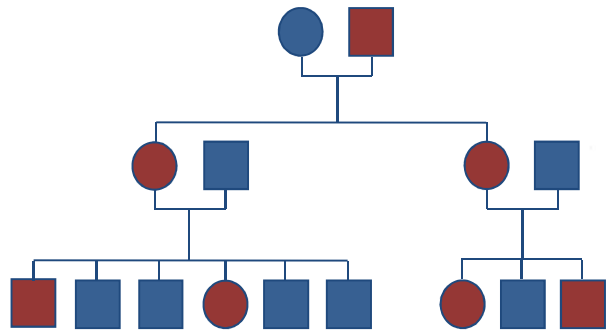


Infectieziekten

Omgevingscomponent



Biologische markers: genetische markers



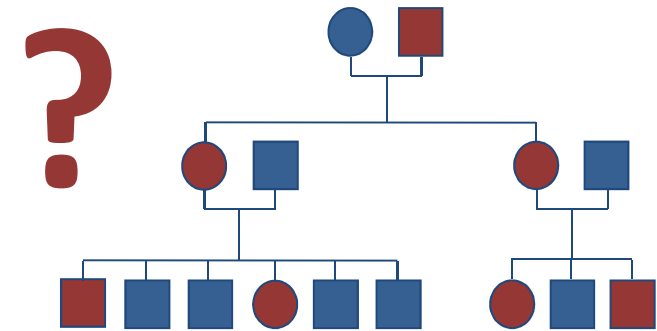
**Monogene vormen
van diabetes**



MODY
Neonatale diabetes
Mitochondriale diabetes



Augustin Moench



**Polygene
aandoeningen**



Type 1 diabetes
Type 2 diabetes

Erfelijkheid van diabetes

Geschatte frequentie van type 1 en type 2 diabetes in de bevolking en bij verwanten van een patiënt

	Type 1	Type 2
Algemene bevolking	~ 0.4%	~ 4%
Verwanten van een patiënt		
• identieke tweelingen	30-50%	90-100%
• niet-identieke tweelingen	10-30%	10-40%
• broers en zussen	7%	10-30%
• ouders	3%	10-30%
• kinderen	5%	10-30%

Preventie van type 1 diabetes

Aantal betacellen

Merkers

Preventie

100%

erfelijke voorbeschiktheid

HLA-DQ

omgeving



uitlokkende factoren
vermijden

10-100%

verborgen ziekteproces

Antilichamen
Hormonen



vele weken,
maanden of jaren

ziekteproces
afremmen of stoppen

10-40%

klinische openbaring

Glycemie
HbA1c



10 à 20 jaar

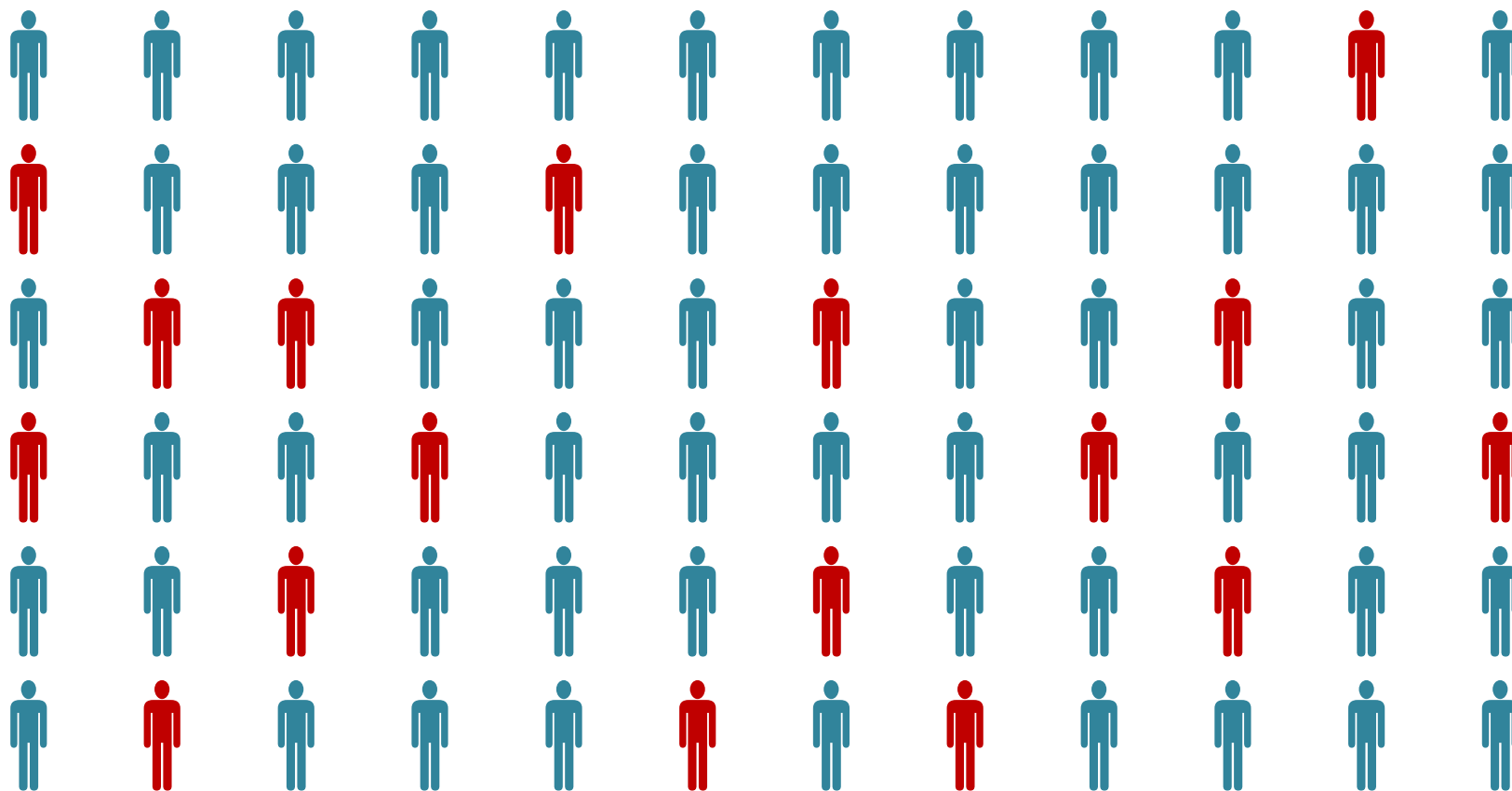
bewaren of vervangen
van de overblijvende
betacellen

0-20%

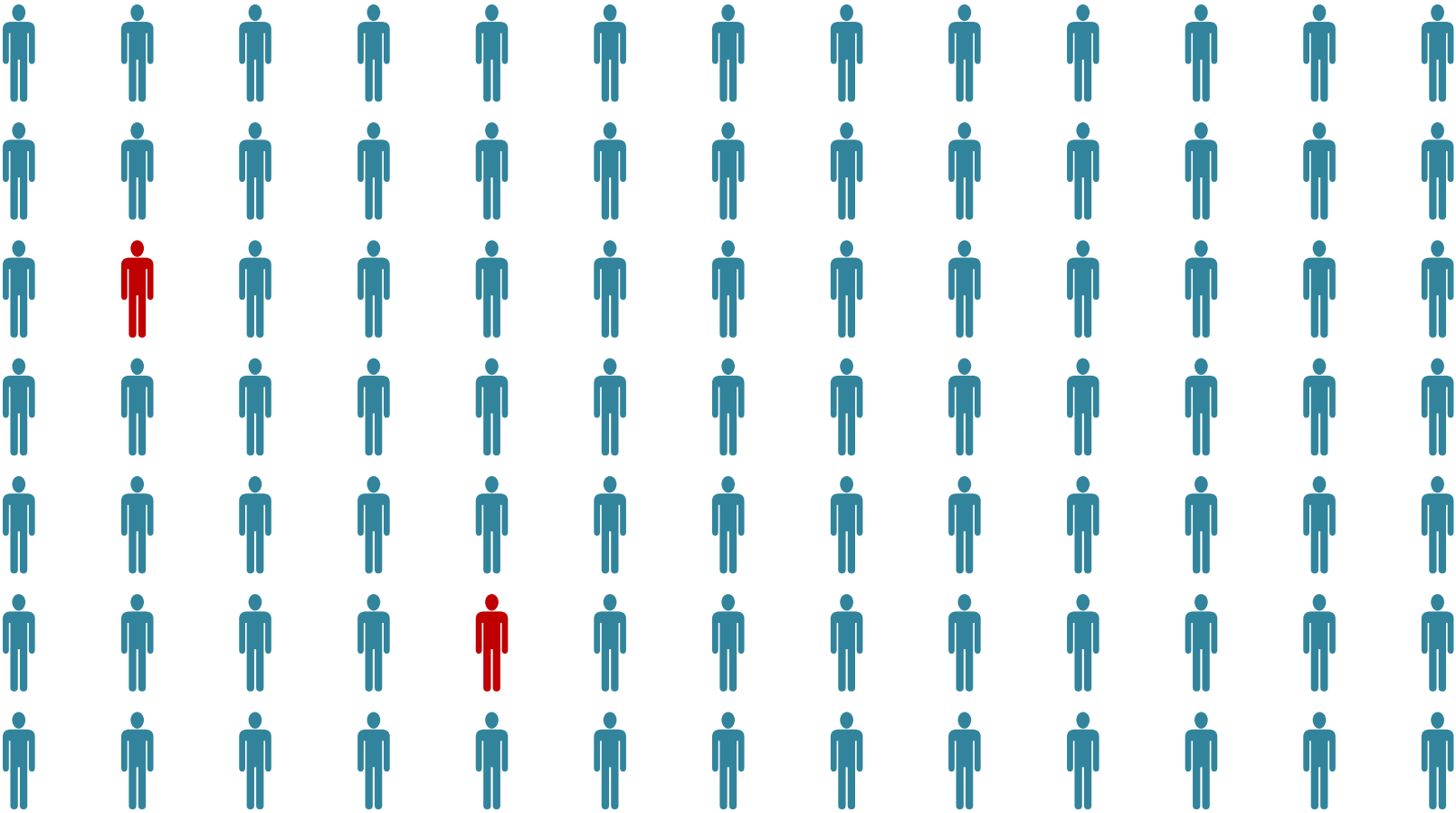
chronische verwickelingen

Glycemie
HbA1c

Frekwentie van diabetes 'risicogenen' bij personen met diabetes: ongeveer 25%

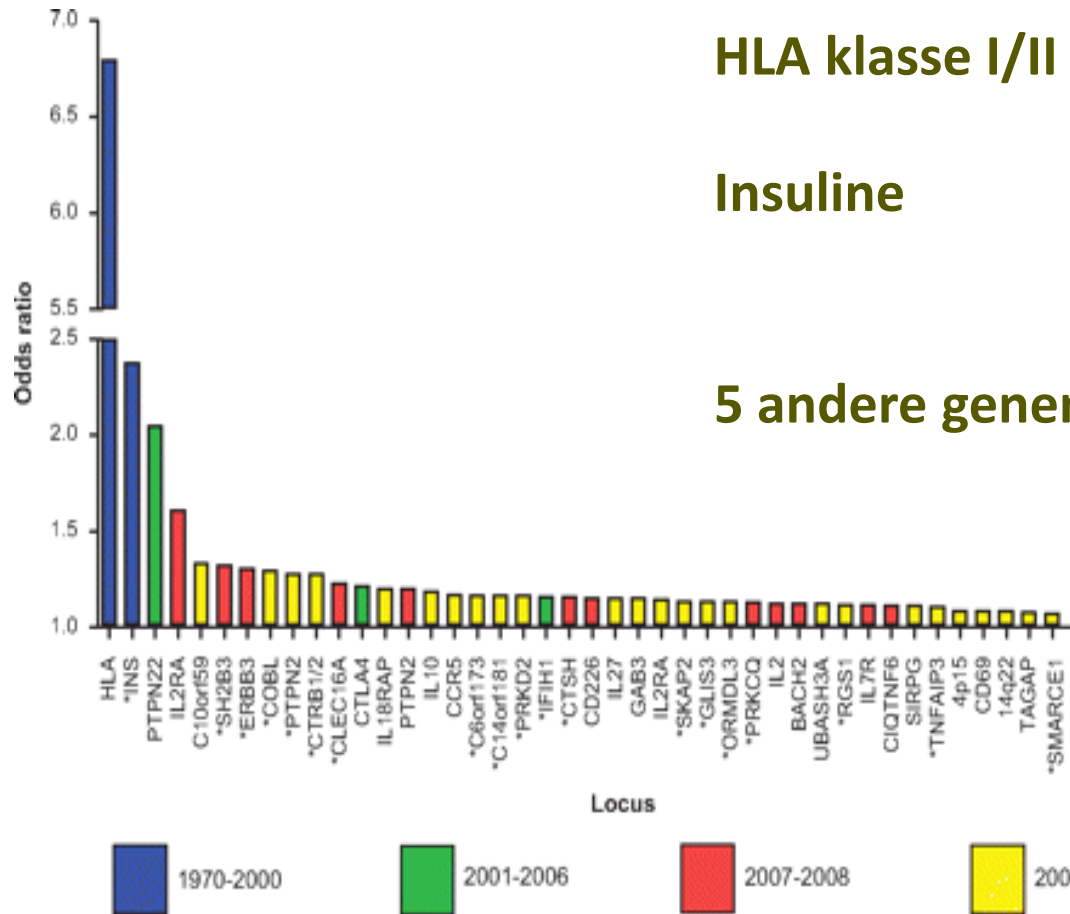


Frekwentie van diabetes 'risicogenen' bij willekeurige personen uit de algemene bevolking : ongeveer 3%



Biologische merkers: genetische merkers

Associatie met risico op type 1 diabetes



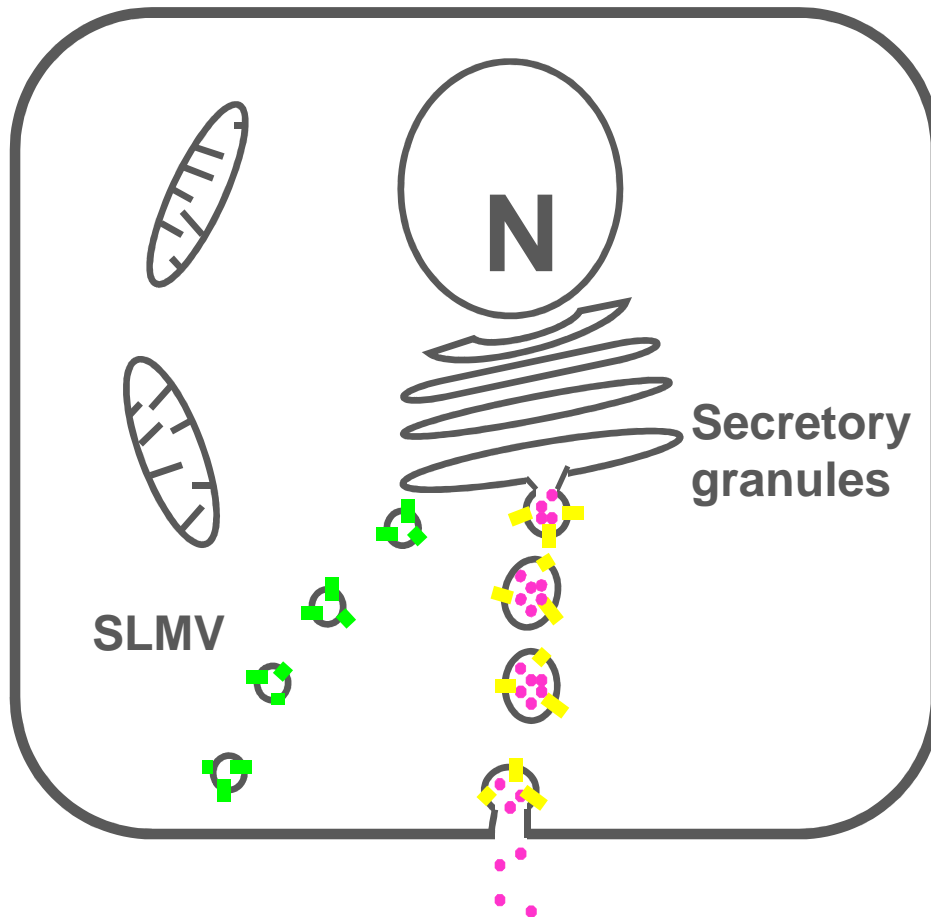
HLA klasse I/II 40% genetisch risico

Insuline best gekende van de niet-HLA genen

5 andere genen = bevestigd

Pociot et al. Diabetes 59:1561-1571, 2010

Immunologische markers



Antistoffen tegen
- eilandjescel componenten (ICA)
- specifieke doelwitten zoals

■ insuline (IAA)

■ glutamaat decarboxylase (GADA)

■ IA-2 tyrosine fosfatase (IA-2A)

■ IA-2beta (IA-2 β A)

■ Zink transporter 8 (ZnT8A)

Opvolging verwanten: rol van antistoffen

Broers/zussen Antistoffen	Diabetes binnen minder dan 5 jaar	Voorkomen
Afwezig	< 1%	> 90%
Aanwezig		
- anti-insuline, antiGAD of anti-eilandjes	< 20%	< 10%
- anti-IA-2 of anti-ZnT8	50%	< 3%



- risico varieert naargelang de aan- of afwezigheid van antistoffen
- risico varieert naargelang de soort antistof aanwezig
- risico kan variëren in de tijd: opvolging noodzakelijk

Opvolging verwanten: rol van genen

Broers/zussen
aanwezigheid van IA-2A/ZnT8A

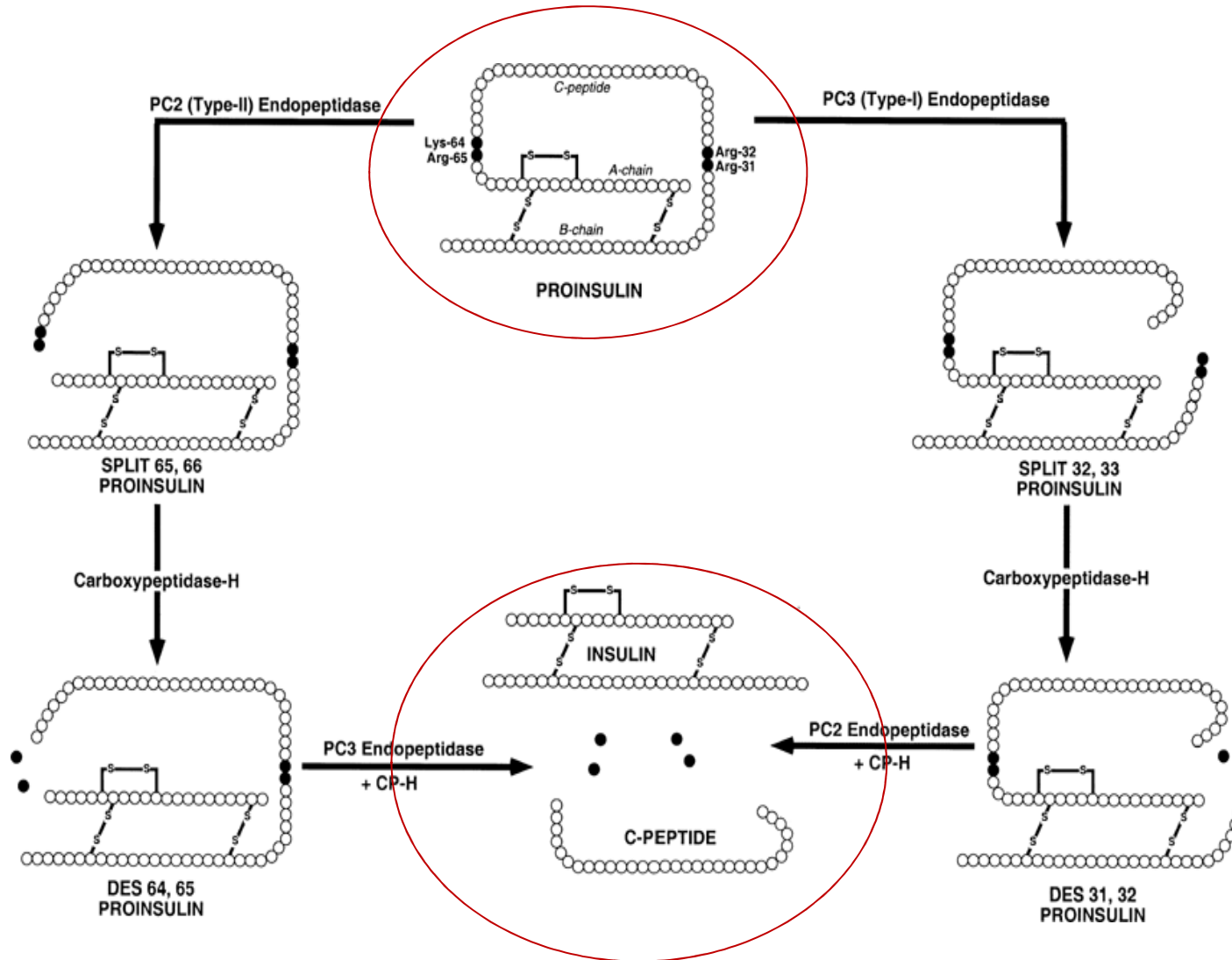
Diabetes binnen
minder dan 5 jaar

HLA-DQ risico genotype (*HLA-DQ2/DQ8*)

- niet opgespoord	50%
- aanwezig	84%
- afwezig	32%

 HLA-DQ risico genotype → versnelde evolutie naar diabetes

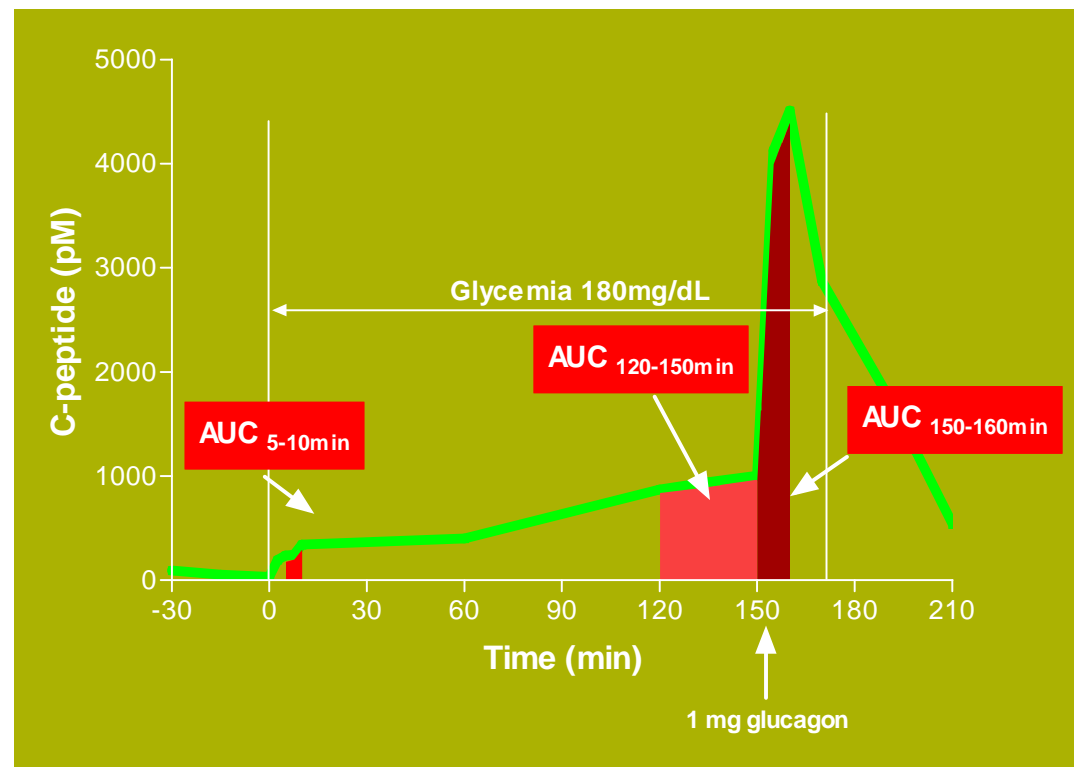
Opvolging verwanten: hormonen



Opvolging verwanten: rol van functionele markers

“Hyperglycemische clamptest”:

- analyse van C-peptide in bloed
- na stimulatie door glucose
 - fase I: minutes 5-10
 - fase II: minutes 120-150



Opvolging verwanten: samenvatting

Risico

LAAG

negatief voor
alle antilichamen

INTERMEDIAIR

positief voor
minstens 1
antilichaam
(niet IA-2A of ZnT8A)

HOOG

positief
voor IA-2A
en/of
ZnT8A

Frequentie	>90%	ongeveer 7%	1 à 2%
Risico op diabetes binnen de 5 jaar	< 1/100	ongeveer 1/15	> 1/2
Voorgestelde opvolging	bloedafname om de 4 jaar	jaarlijkse bloedafname of OGTT/clamp	OGTT/clamp of (prevention studie)
Inlichting over resultaten	na 4 bloedafnames	bij volgende bloedafname	zo snel mogelijk na controle bloedafname

Opvolging verwanten: preventiestudies

- reeds getest
 - nicotinamide (vit B3) in hoge dosis = niet preventief
 - insuline sc in lage dosis = niet preventief, nut aangetoond van clamp
- geen preventiestudie op dit ogenblik
- optie = antiCD3
 - gunstig effect bij pas-gediagnosticeerde patiënten (jong, nog voldoende C-peptide reserve)
 - antiCD3 te testen bij zeer hoog risico verwanten (IA-2A en/of Zn T8A positief en sterk verstoorde clamp)

Opvolging verwanten: waarom

Waarom screening naar risico:

- meer precieze bepaling van risico, globaal 10 maal meer risico dan algemene bevolking
 - 90% laag risico
 - 10% licht tot sterk verhoogd risico

Waarom meer gespecialiseerde testen doen (clamp/OGTT)

- eerste in rij voor deelname aan preventiestudie
- vroege diagnose, vaak enkel op basis van OGTT = hoe vroeger diagnose, hoe beter voor opvolging, betere HbA1c voor langere periode, minder kans op complicaties
- vermijden van ernstige symptomen bij diagnose (ketoacidose)

Conclusies: Belgisch Diabetes Register

Algemeen

- nationaal netwerk van diabetologen/pediaters en onderzoekers
- wetenschappelijk onderzoek: preventie en genezing van diabetes
- beveiligde en vertrouwelijke databank en biobank

Patiënten

- jaarlijks aantal nieuwe diabetespatiënten 0-39 jaar
- toename bij de kinderen

Eerstegraadsverwanten

- risico bepaling
- vanaf de geboorte (navelstrengbloed)
- bepaling van antistoffen, risico genotype en gespecialiseerde testen
- opvolging in functie van het risico
- (preventiestudie)



Bedankt voor uw aandacht

Vragen ?