

Precision medicine bij diabetes: boeiende, maar uitdagende tijden



Frank Nobels, MD, PhD

endocrino-diabetologie

OLV Ziekenhuis, Aalst-Asse-Ninove

email: frank.nobels@olvz-aalst.be

Speaker disclaimer

F. Nobels received speakers and/or consultancy fees and/or has performed clinical studies,

and OLV Aalst has received research support

from companies that market glycemetic-lowering drugs and diabetes technology:

Abbott, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, GSK, Janssen, Johnson & Johnson, Eli Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, NovoNordisk, Roche, Sanofi.

precision medicine bij diabetes

- Wat is het?
- Wat weten we al, maar passen we onvoldoende toe?
- Wat is nieuw?
- Precision evidence based medicine

precision medicine:

wat is het?

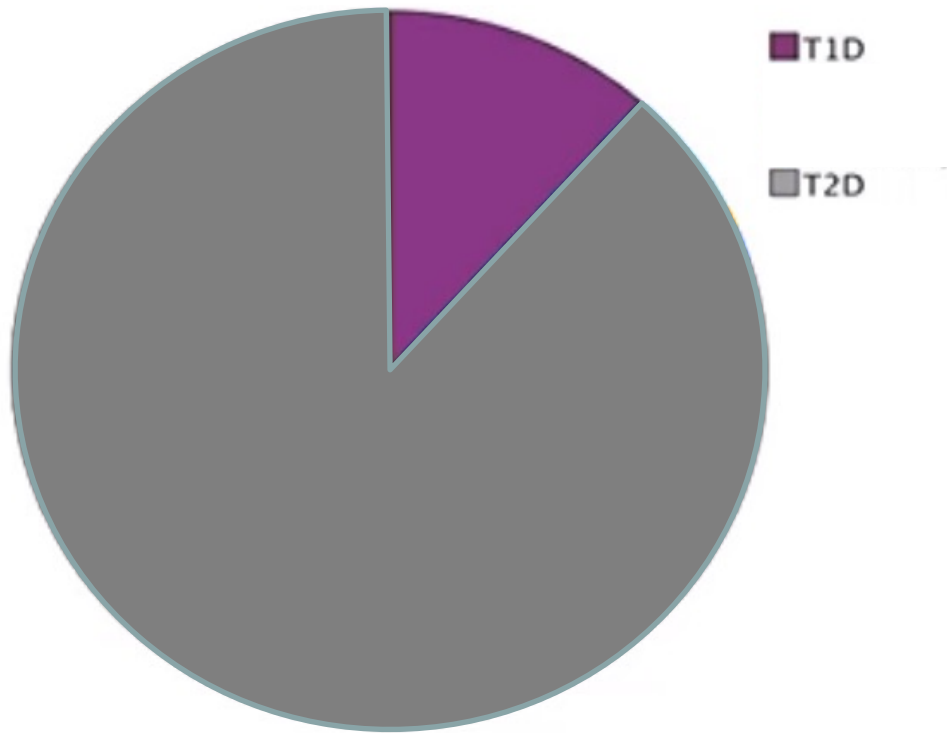
precision medicine: definitie

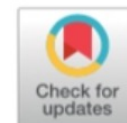
- de karakterisering van een aandoening verfijnen met behulp van informatie over iemands unieke biologie, omgeving en/of context
- grenzen verleggen door toepassing van nieuwe kennis / technieken (vnl. computer clustering, genetica)



precision diagnosis
precision prevention
precision treatment
precision prognosis
precision monitoring

diabetes: type 1, type 2

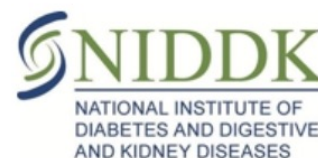


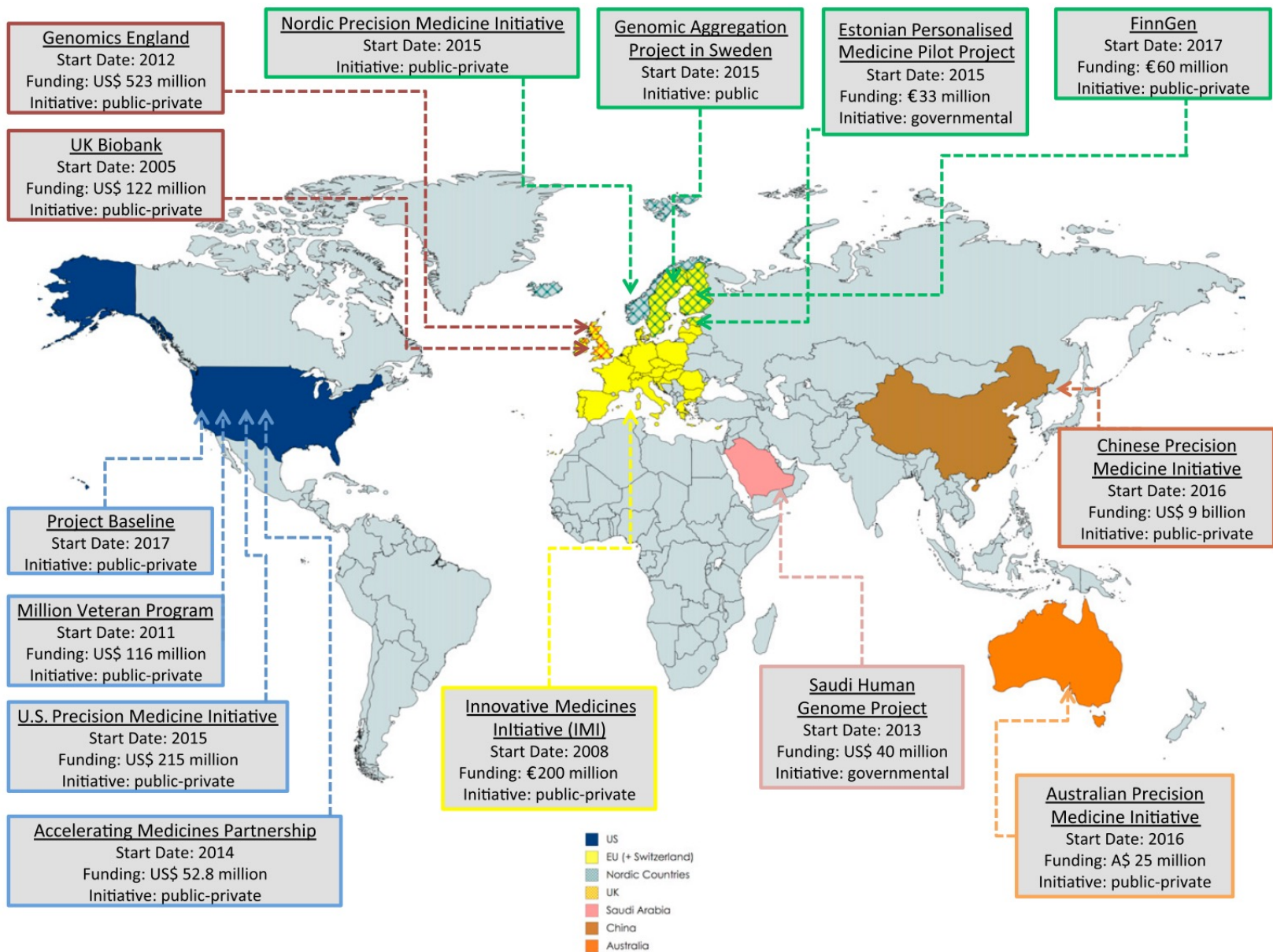


Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Wendy K. Chung,^{1,2} Karel Erion,³
Jose C. Florez,^{4,5,6,7,8} Andrew T. Hattersley,⁹
Marie-France Hivert,^{5,10} Christine G. Lee,¹¹
Mark I. McCarthy,^{12,13} John J. Nolan,¹⁴
Jill M. Norris,¹⁵ Ewan R. Pearson,¹⁶
Louis Philipson,^{17,18} Allison T. McElvaine,¹⁹
William T. Cefalu,¹¹ Stephen S. Rich,^{20,21}
and Paul W. Franks^{22,23}

Diabetes Care 2020;43:1617–1635 | <https://doi.org/10.2337/dci20-0022>

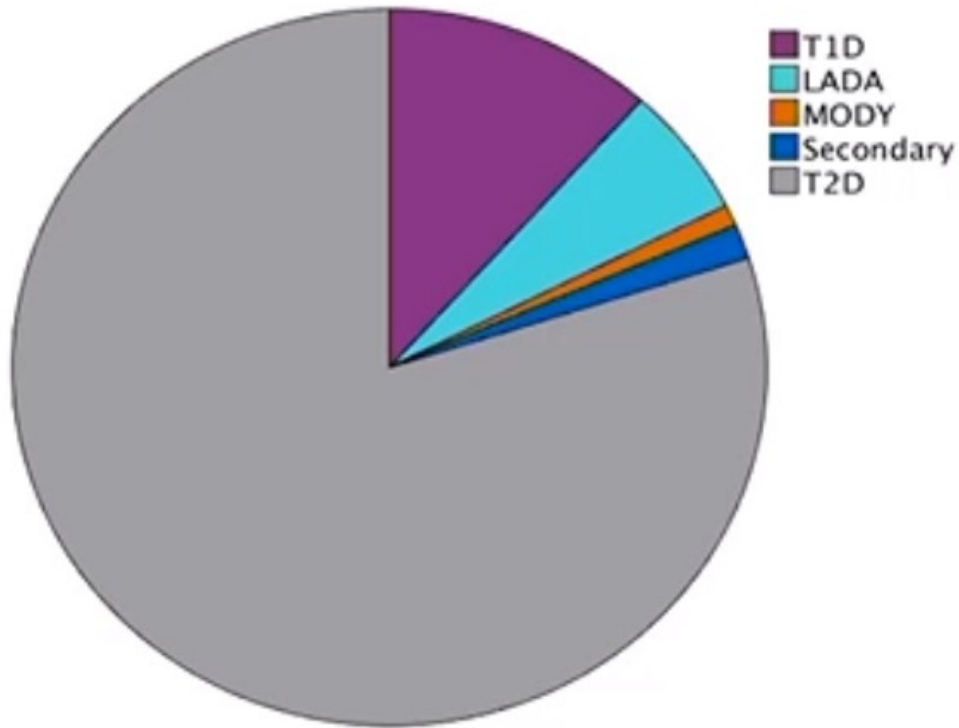




precision medicine:

**wat weten we al,
maar passen we onvoldoende toe?**

diabetes: meer dan type 1 en 2



casus

- 45 j
- obees, bourgondiër
- type 2 diabetes sinds 42 j leeftijd
- behandeld met metformine en sulfonylureum
- verwezen omwille van hoge glycemieën (rond 300 mg/dl), maar redelijke HbA1c waarden (7,0-7,5%)
- grootvader type 2 diabetes



casus

- 45 j
- obees, bourgondiër
- type 2 diabetes sinds 42 j leeftijd
- behandeld met metformine en sulfonylureum
- verwezen omwille van hoge glycemieën (rond 300 mg/dl), maar redelijke HbA1c waarden (7,0-7,5%)
- grootvader type 2 diabetes



casus

DM door chronische pancreatitis, ethyrische levercirrhose

- lab toont argumenten voor leverlijden
(macrocytose, lichte thrombopenie, ASAT en γ GT $\uparrow$, ferritine $\uparrow$)
- geeft toe veel te drinken
- Echo: levercirrhose, grote milt, atrofische pancreas met calcificaties
- gastroscopie: portale hypertensie
- C-peptide 0,5 nmol/l bij glyc 310 mg/dl

juiste diagnose: veel implicaties

- diabetes
 - A1c vals laag door portale hypertensie (splenomegalie, fragiele GI mucosa)
 - insulinopeen, R/insuline als veilig mogelijk
 - oppassen voor hypo's (misschien ook minder goede werking van α -cellen)
 - relatieve contraïndicatie voor DPP4-i en GLP1-RA (voorzichtigheidsprincipe)
 - iets voorzichtiger met SGLT2-i (cave DKA bij insulinopenie)
- overige behandeling
 - begeleiden naar alcoholstop
 - β -blokkers voor portale hypertensie (cave aanvoelen van hypo's)
 - screening voor hepatocellulair ca

casus

- 44j, sinds 41 j leeftijd bekend met T2D,
± toevallig vastgesteld nav moeheid
- bij diagnose: glyc 230, HbA1c 8.5%
G 80 kg, L 1.75m, BMI 26.1
- nle nierfunctie, nle BD, geen dyslipidemie



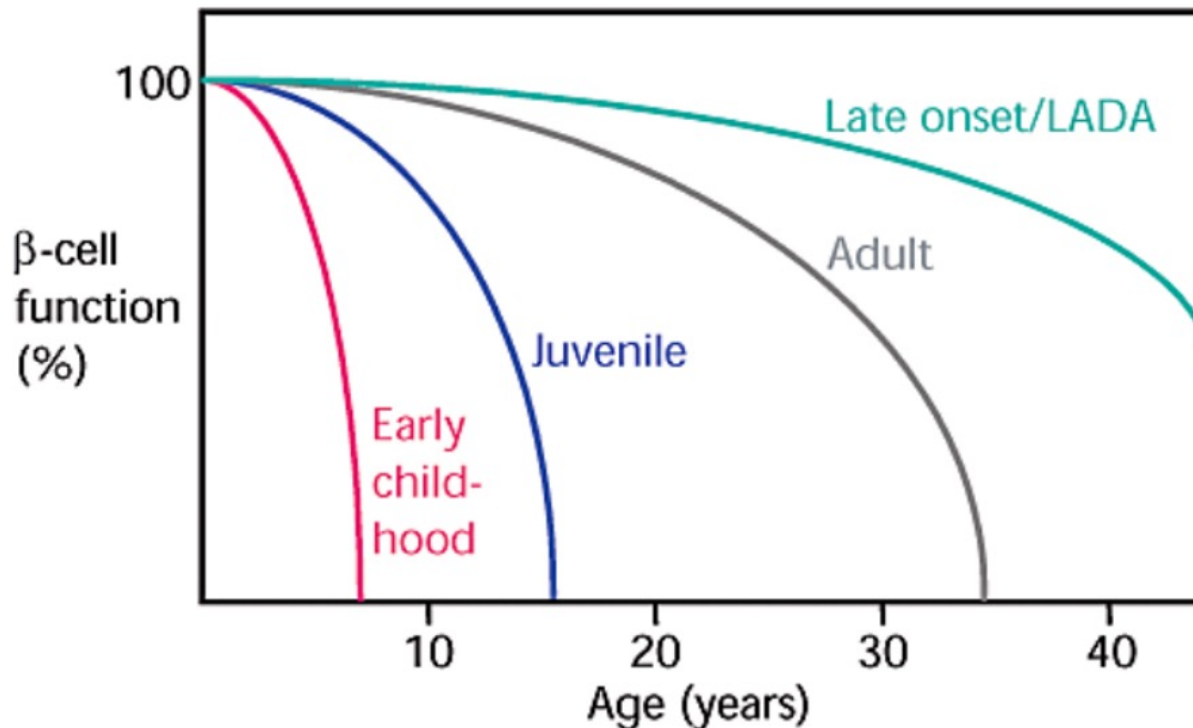
casus

- 44j, sinds 41 j leeftijd bekend met T2D, ± toevallig vastgesteld nav moeheid
- bij diagnose: glyc 230, HbA1c 8.5%
G 80 kg, L 1.75m, BMI 26.1
- nle nierfunctie, nle BD, geen dyslipidemie
- geen diabetes in familie
- met dieet en metformine: HbA1c 6.3%, G 75 kg
- vermagering, moe
HbA1c ↑, moeilijk < 7% te houden, ondanks toevoegen van SU



LADA: latent autoimmune diabetes in adults

- C-peptide 0,4 nmol/l, glyc 225 mg/dl
anti-GAD65 AI 60 (duidelijk pos)
- trage vorm van type 1 DM



juiste diagnose: veel implicaties



- geen SU: doen betacellen sneller uitblussen
- voorzichtig met SGLT2i: gevaar ketoacidose
- zal sneller evolueren naar insulinenood (cave bij acute infecties)
- hoog risico op microvasculaire complicaties (zoals bij T1D)

casus



- 37j, diëtist, sportief, niet obees
- DM sinds 24j lft
diagnose nav bloedname voor moeheid
- Cpeptide nl, antilichamen tegen beta-cellen: neg
- R/4 insuline injecties /d
- familiaal: DM2 op relatief jonge leeftijd bij vader, paternele tante (beiden eerst OAD, later insuline), zwDM bij enige zuster

MODY

Maturity-Onset Diabetes of the Young 'ouderdomsdiabetes bij jonge mensen'

MODY type	Gen	Relatieve frequentie	Leeftijd diagnose	Behandeling	Geassocieerde pathologie	Diabetes-complicaties
MODY 1	HNF4 α	5 %	jongvolwassene	dieet, SU insuline	macrosomie neonatale hyperglycemie	frequent
MODY 2	glucokinase	20-50 %	baby, tiener	dieet, beweging		zelden
MODY 3	HNF1 α	20-50 %	tiener	dieet, SU insuline		frequent
MODY 4	PDX1	<1 %	boreling jongvolwassene	orale antidiabetica		?
MODY 5	HNF1 β	5 %	baby, tiener	orale antidiabetica	renale cysten nierlijden	?
MODY 6	NEUROD1	zeer zeldzaam	jongvolwassene	insuline		?
MODY 7	KLF1	zeer zeldzaam	jongvolwassene	?		?
MODY 8	CEL	zeer zeldzaam	jongvolwassene	?	exocrien pancreaslijden	?
MODY 9	PAX4	zeer zeldzaam	jongvolwassene	?		?
MODY 10	insuline	zeer zeldzaam	jongvolwassene	?		?
MODY 11	BLK	zeer zeldzaam	jongvolwassene	?		?



autosomaal dominant: mutaties in genen die te maken hebben met meten van glucose, synthese of release van insuline, aanleg van beta-cellen of verdediging tegen schade



kunnen soms behandeld worden met OAD

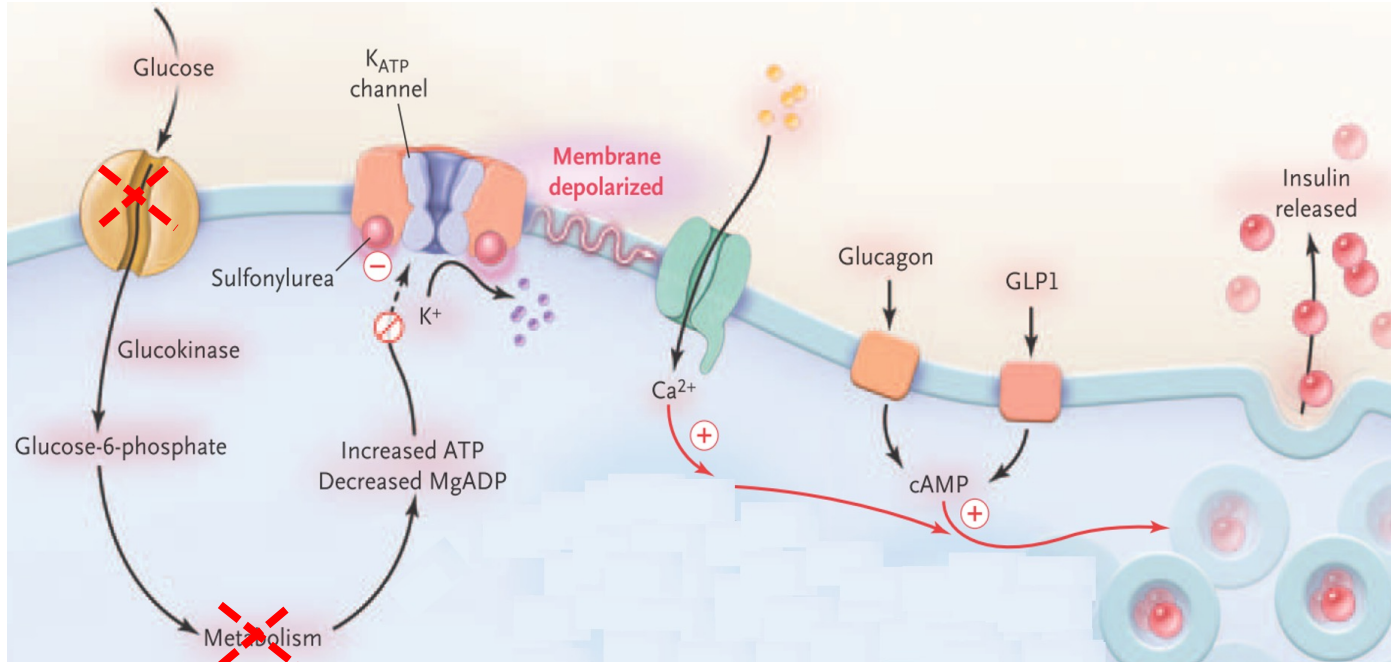


soms geassocieerde pathologie

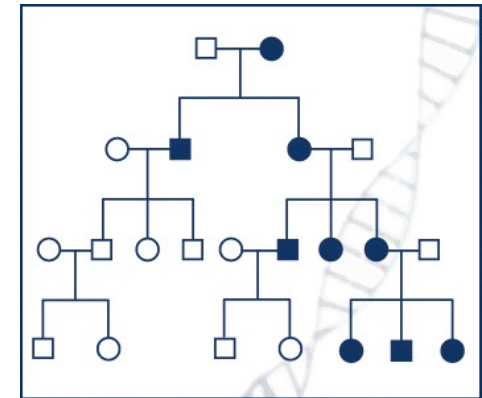
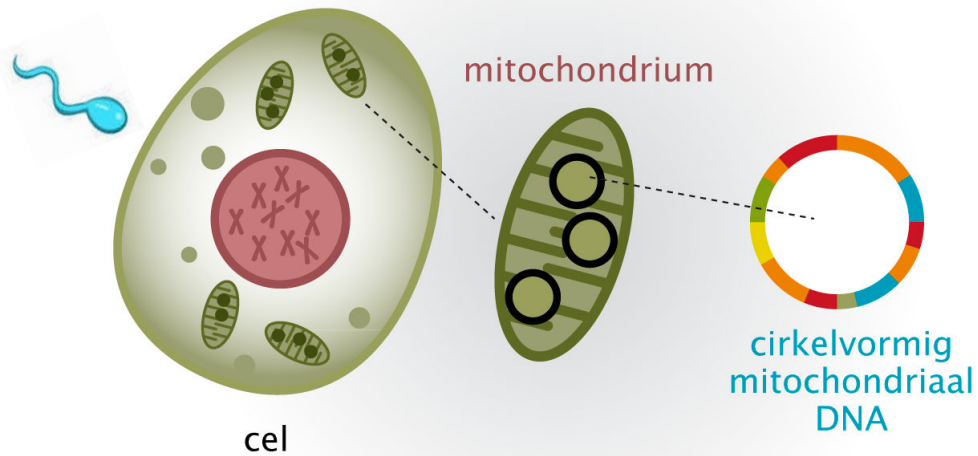
Van Crombrugge P, et al. VTD 2011;2:6-18
website BDR

HNF1a diabetes (MODY-3)

- heterozygote mutatie HNF1a gen (hepatic nuclear factor 1a)
- minder goede aanleg van 'glucosemeter' deel van β -cel (opname en metabolisme van glucose $\downarrow \rightarrow$ ATP-niveaus $\downarrow$)
- geen geassocieerde pathologie
- reageren zeer goed op lage dosis SU



mitochondriale diabetes



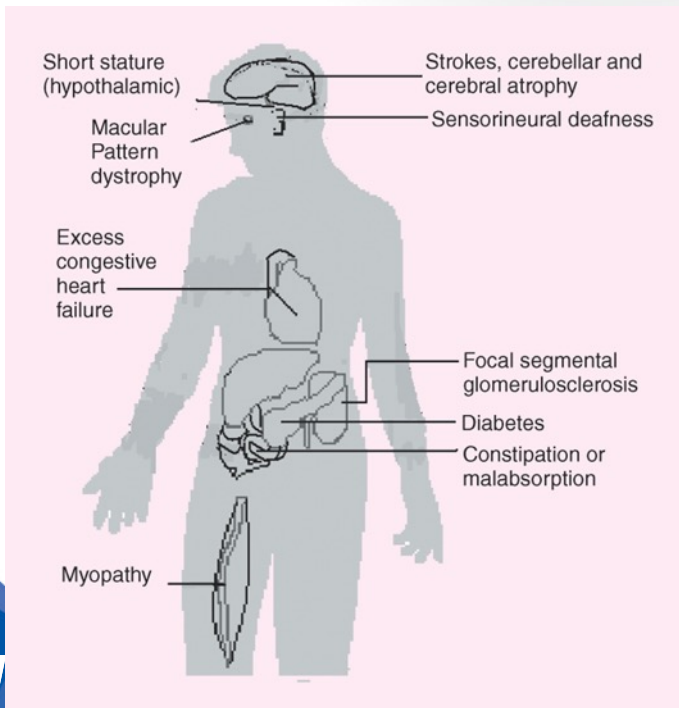
maternele overerving

symptomen in organen die veel energie verbruiken

variabel ziektebeeld

~ plaats van mutatie,

~ verspreiding van de aangetaste mitochondriën



Age at diagnosis (years)	26
Sex	☐ Male ☒ Female
Currently treated with insulin or tablets	☐ Yes ☒ No
Time to insulin treatment (if currently treated with insulin)	☒ Not currently treated with insulin ☐ Within 6 months of diagnosis ☐ Over 6 months after diagnosis
BMI (kg/m ²)	19.6
HbA1c (%) or	6.2
HbA1c mmol/mol	
Current Age (years)	26
Parent affected with diabetes	☒ Yes ☐ No
Ethnicity	☒ White ☐ Non-white
Other	☐ Renal cysts ☐ Deafness ☐ Partial lipodystrophy ☐ Severe Insulin Resistance in absence of obesity ☐ Severe obesity with other syndromic features
Calculate Reset	



MODY Probability Calculator



MODY Probability Calculator

MODY Results

Based on the clinical features entered into the calculator, the probability of your patient having MODY is

75.5% (a 1 in 1.3 chance of having MODY)

A diagnosis of MODY must be confirmed by molecular genetic diagnostic testing.

Diagnostic testing for MODY

Diagnostic request form

Further information on MODY

As your patient is within the first year following diagnosis, please note that the probability of MODY will change if the patient changes to requiring insulin treatment within the first 6 months.

The patient may benefit from islet autoantibody testing prior to diagnostic molecular genetic testing for MODY.

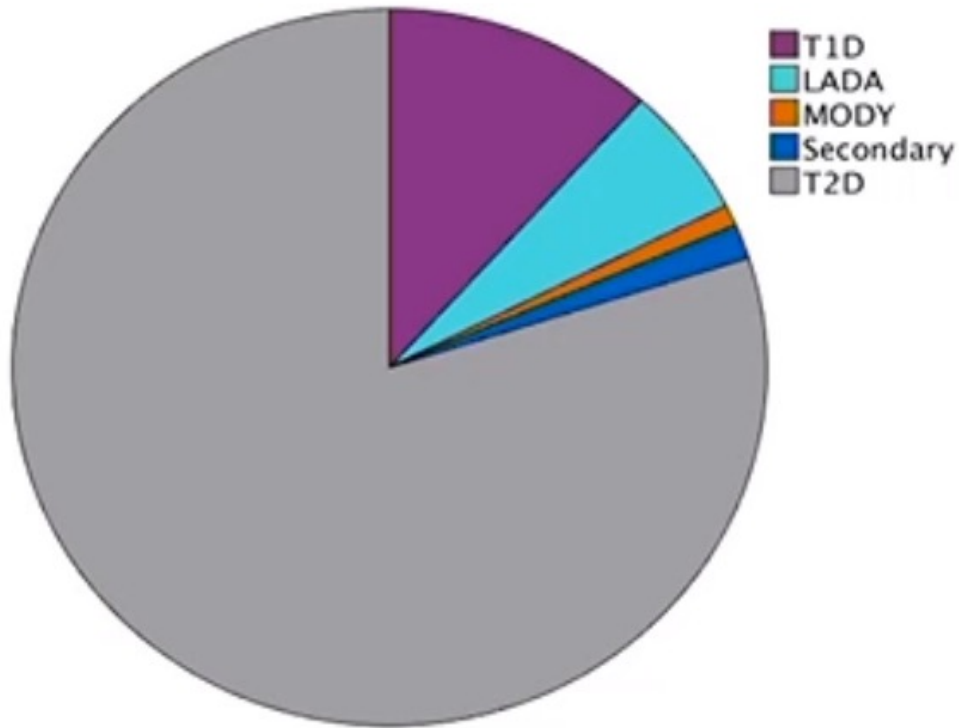
If the patient tests positive for islet autoantibodies, they will have a <1% chance of MODY.

C-peptide testing is less useful in the first few years after diagnosis, unless the result is negative (i.e. <200pmol/L) which would indicate insulin deficiency and therefore a <1% chance of MODY.

Antibody testing

Reset

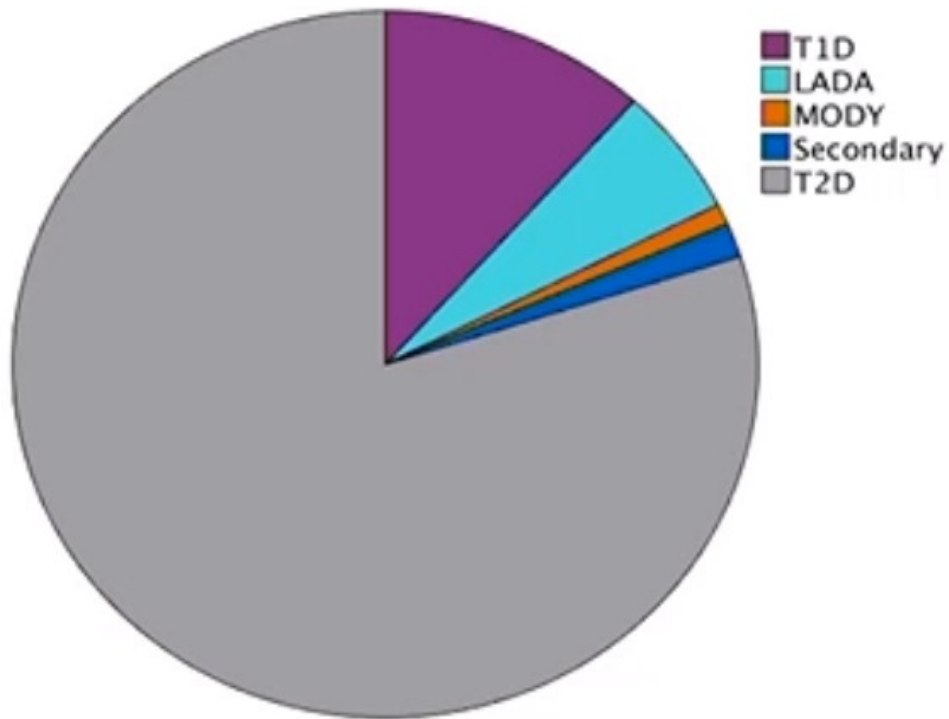
diabetes: meer dan type 1 en 2



precision medicine:

wat is nieuw?

niet alle type2's gelijk





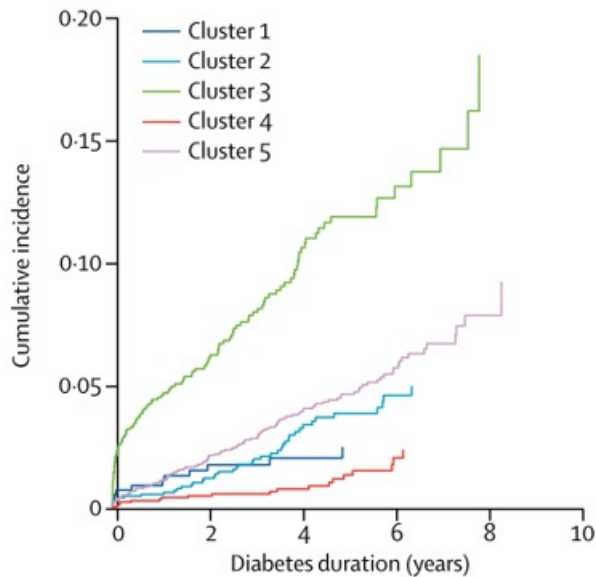
Adult-onset diabetes clusters based on the distribution of 6 variables

Patients with new-onset diabetes, N=14755

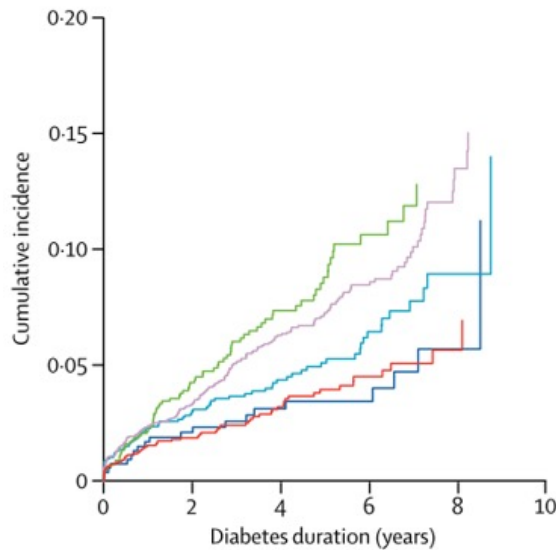
A1c, BMI, lft, HOMA2B ins sens, ins res, antiGAD65 Ab



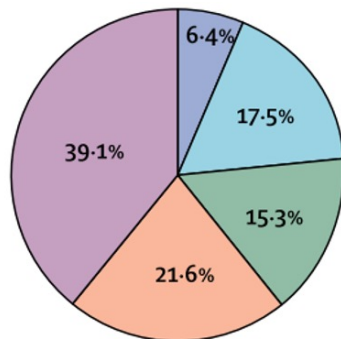
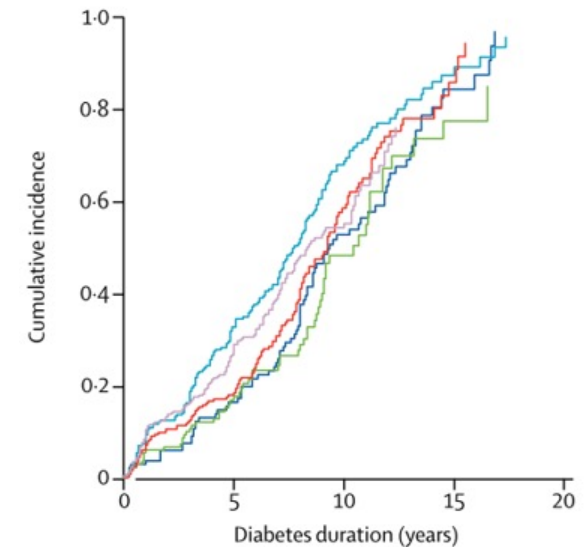
nephropathy



coronary events



retinopathy



- Cluster 1 (SAID)
- Cluster 2 (SIDD)
- Cluster 3 (SIRD)
- Cluster 4 (MOD)
- Cluster 5 (MARD)

LADA Ab+
LADA Ab-
insuline resistentie ++
obees maar niet zo resistent
hoge leeftijd

bevestigd in verschillende populaties

Adult-onset diabetes clusters in different populations

De novo clustering

Dennis et al 2019 (UK)

Zou et al 2019 (US, China)

Tanabe et al 2020 (Japan)

Slieker et al 2021 (UK)

Fedotkina et al 2021 (Ukraine)

Euclidean distance from original cluster centers

Zaharia et al 2019 (Germany)

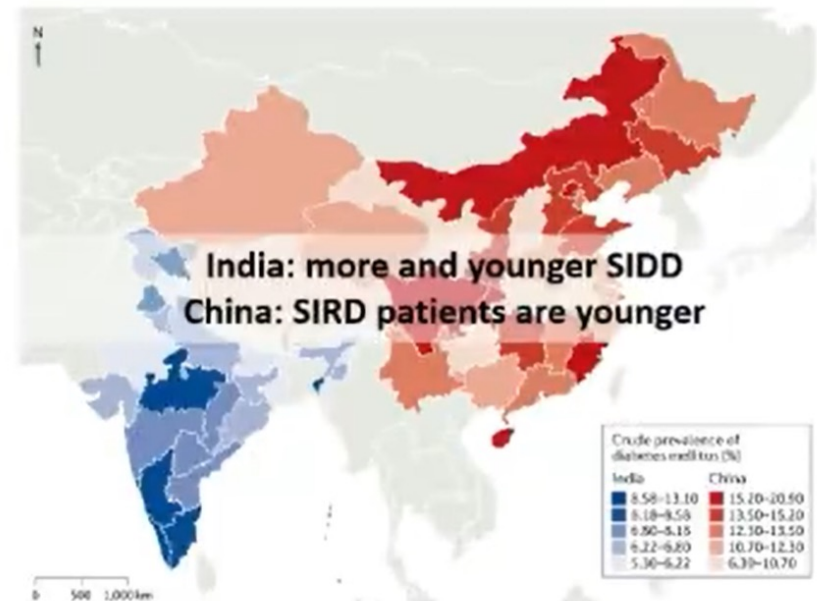
Bello-Chavola et al 2020 (Mexico)

Prasad et al 2021 (India)

Li et al 2021 (China)

Zou et al 2022 (China)

Pigeyre et al 2022 (ORIGIN, multi-ethnic)



Ke et al, Nat Rev Endocrin 2022

insuline resistente T2D

(severe insulin resistant diabetes, SIRD)

- 56 j, T2D, obees, metabool syndroom
- HbA1c 8,4% op MF en SU
- R/ stop SU, start basaal-bolus insuline
- HbA1c (%) 7.3 → 8,0 → 8,4
- ~~• geleidelijk opdrijven van insuline~~
- progressieve gewichtstoename

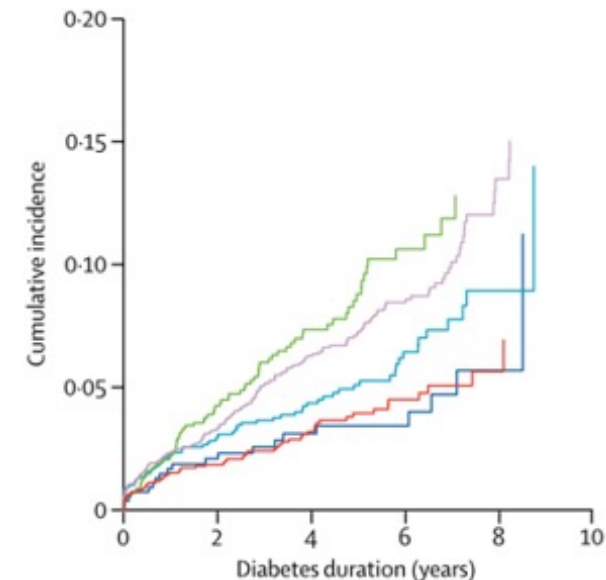
juiste aanpak:

- max. cv preventie
- levensstijl, vermageren (evt bariatric)
- max. gebruik van MF, SGLT2i, GLP1a
- SU, insuline zo veel mogelijk vermijden



C-peptide 1,5 nmol/l, glyc 243 mg/dl

coronary events



insulinopene T2D

(severe insulin deficient diabetes, SIDD)
(LADA-like)



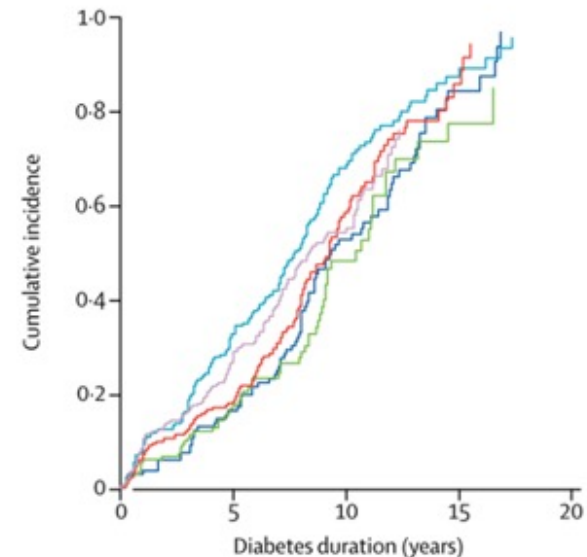
- 50 j, T2D, G 80 kg, L 1.75m, BMI 26.1
- HbA1c 8,4%, R/metformine
- HbA1c (%) 7.3 → 8,0 → 8,4
- progressieve vermagering
- ~~progressieve uitbreiding van orale antidiabetica~~

C-peptide 0,4 nmol/l, glyc 225 mg/dl
anti-GAD65 AI neg

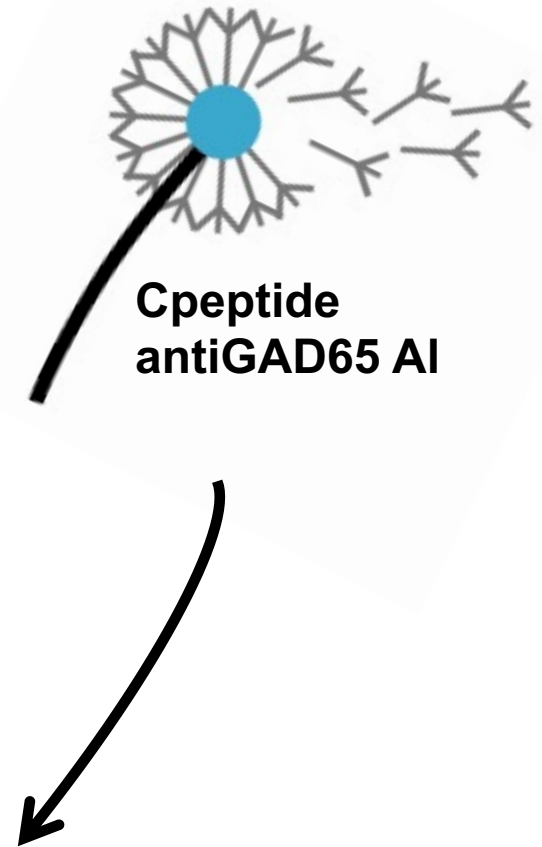
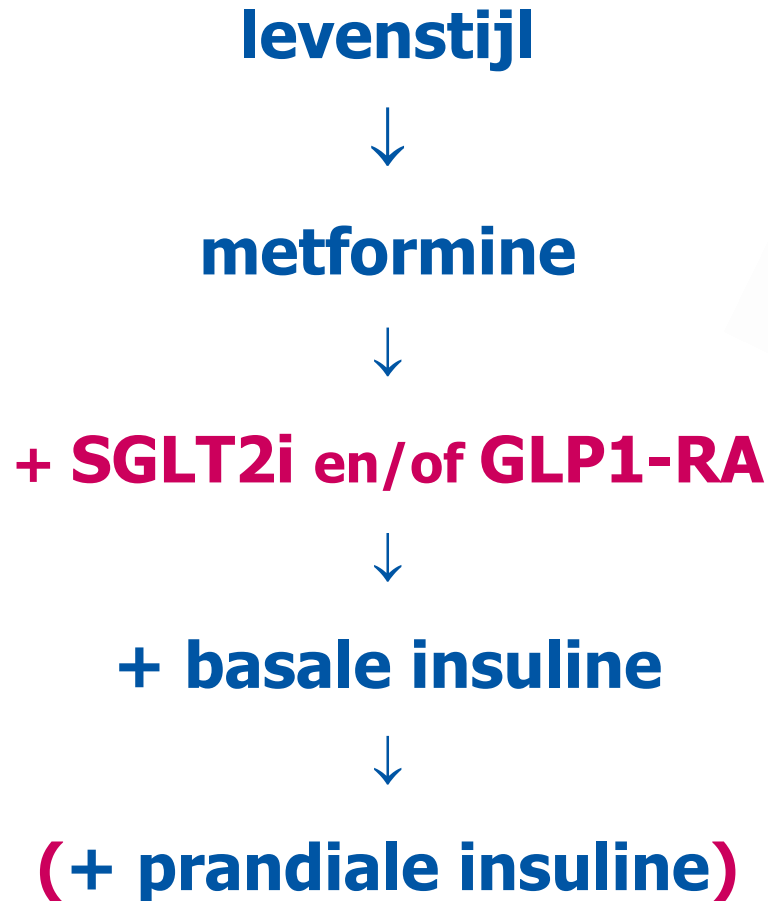
juiste aanpak:

- dosage van Cpeptide en antiGAD65 AI
- inschakelen van insuline
- focus op strikte HbA1c
- microvasculaire complicaties vermijden

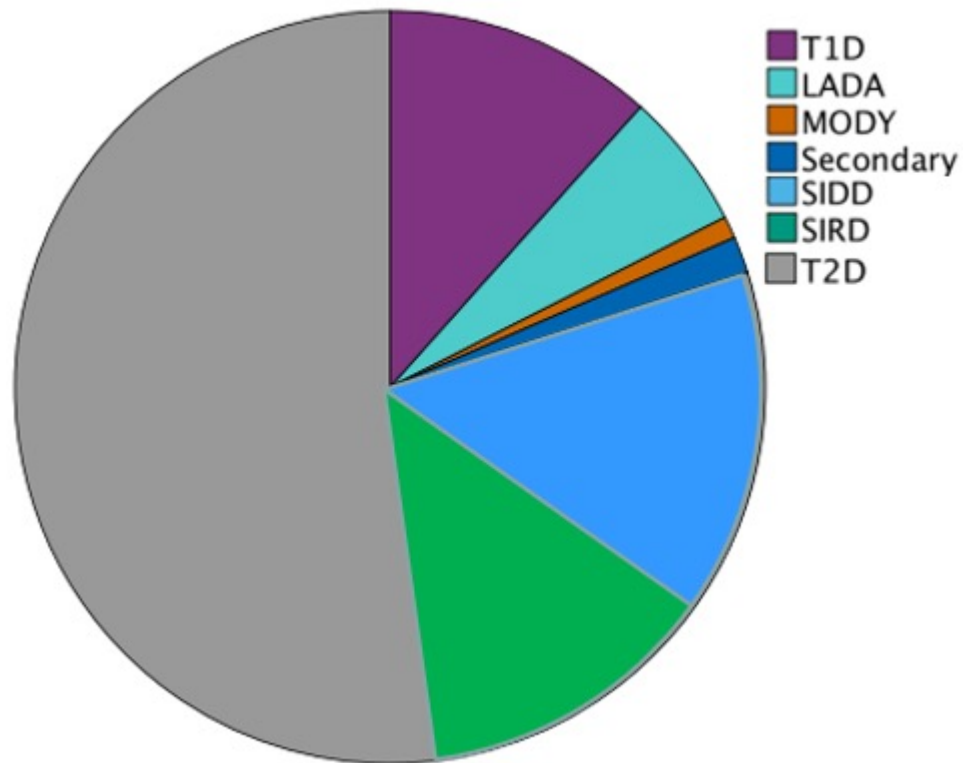
retinopathy



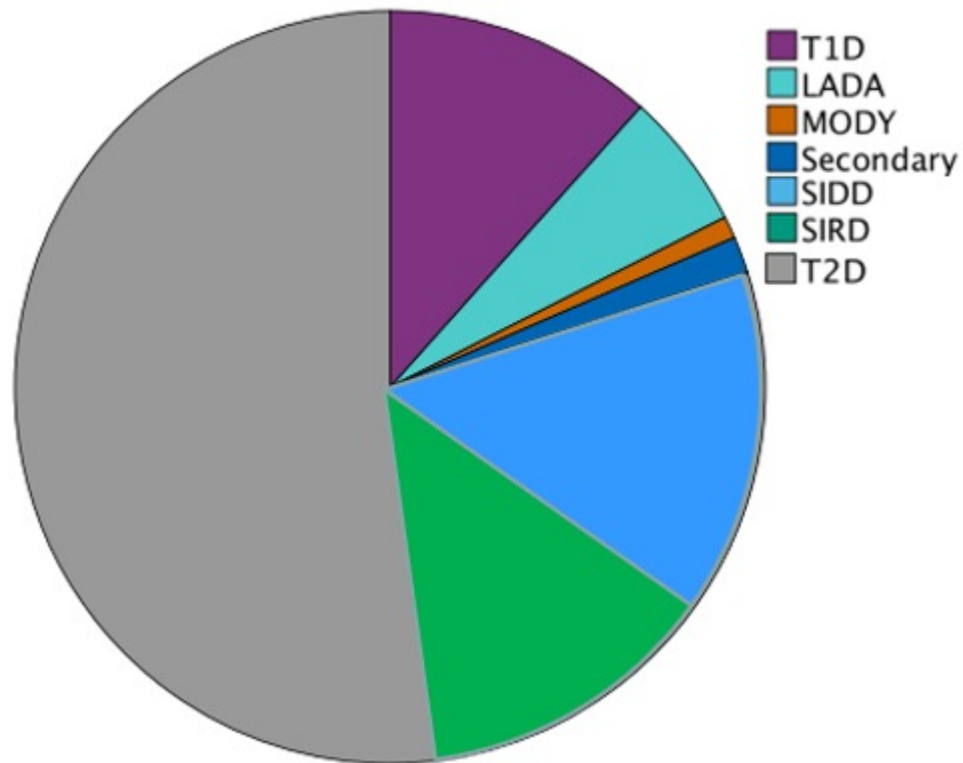
boeiende, maar uitdagende tijden



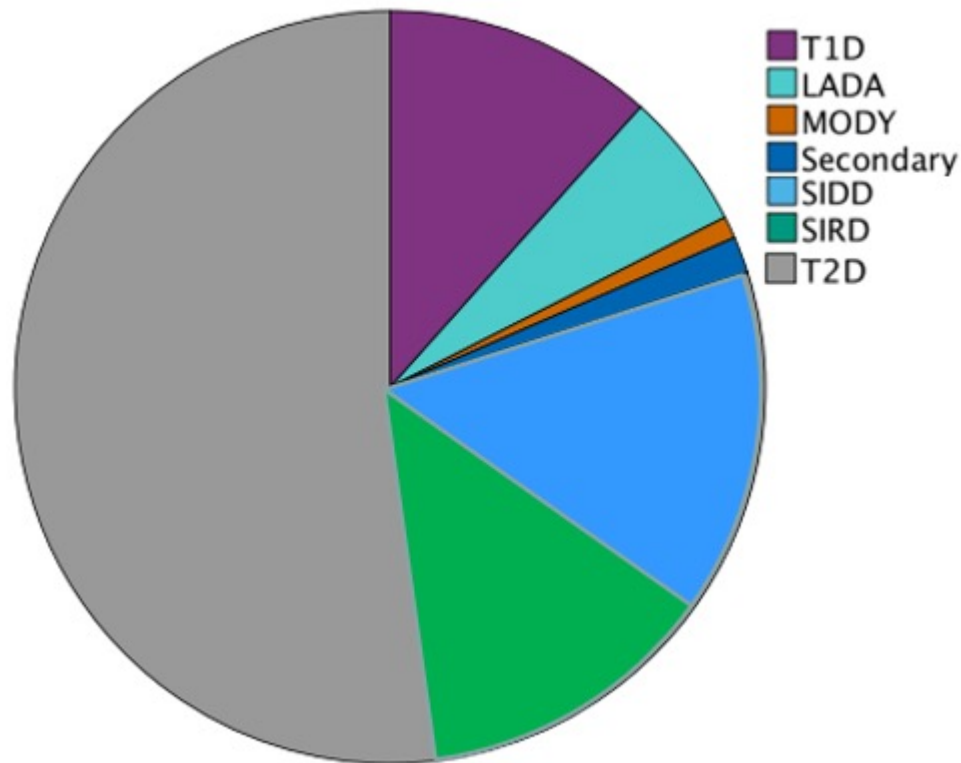
niet alle type2's gelijk



niet alle type2's gelijk



niet alle type2's gelijk



	C-pep (nmol/l)	GADA
LADA	$\geq 0.3 - \leq 0.7$	pos
SIDD	$\geq 0.3 - \leq 0.7$	neg
SIRD	> 1.2	
klassieke T2D		

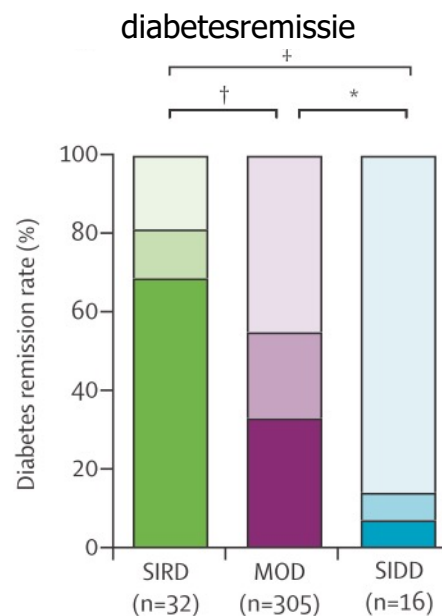
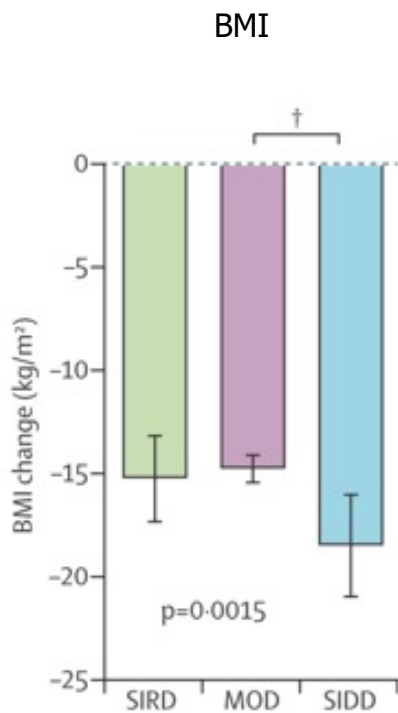
precision medicine:

evidence based

precision bariatric surgery

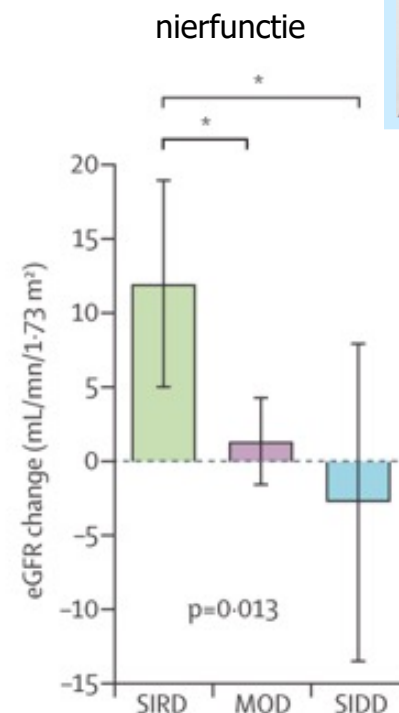


	Severe insulin-resistant diabetes (SIRD; n=34)	Mild obesity-related diabetes (MOD; n=314)	Severe insulin-deficient diabetes (SIDD; n=17)
Body-mass index, kg/m ²	47.3 (6.3)	47.7 (8.1)	40.4 (8.0)††
HbA _{1c} , %	6.7 (1.1)*	7.5 (1.5)	11.6 (1.2) ††
eGFR, mL/min per 1.73m ²	85.1 (25.1)*	98.2 (24.5)	106 (21.9)†



ABOS

- No remission
- Partial remission
- Complete remission



precision medicine:

besluiten

precision medicine bij diabetes

- meer dan type 1 en 2:

niet pluis gevoel als ...

- 'type 2' op jonge leeftijd en niet obees
- glycemie verbetert niet ondanks vermageren
- zeer sterk familiaal voorkomen
- rare symptomen

- niet alle type 2 gelijk:

zeker eens Cpeptide en antiGAD65 bepalen:

- severe insulin resistant diabetes (SIRD)
- LADA of severe insulin deficient diabetes (SIDD)

- implicaties voor behandeling, prognose, erfelijkheid

	C-pep (nmol/l)	GADA	HOMA2-B < 75%	HOMA2-IR
LADA	$\geq 0.3 - \leq 0.7$	pos	yes	
SIDD	$\geq 0.3 - \leq 0.7$	neg	yes	
SIRD	> 1.2			≥ 3
klassieke T2D				