

# Voorspellen hoe ziek je wordt

**Binnen het megaproject PREDICt speuren onderzoekers van het LUMC naar biomarkers voor diabetes mellitus. Ze hopen daarmee het verloop van de ziekte op een betrouwbare manier te kunnen voorspellen.**

*Door Els van den Brink, gepubliceerd in Cicero op 19 december 2009*

Als het aan de onderzoekers van PREDICt ligt, kun je over een aantal jaar bij drogist en apotheek niet alleen testen kopen voor zwangerschap en cholesterol, maar ook voor diabetes (suikerziekte). En dan niet zomaar een simpele suikertest, maar een test die kan aangeven of iemand later diabetes zal ontwikkelen én of hierbij ook ernstige complicaties, zoals een hartinfarct of aderverkalking, zullen optreden. Dat is in ieder geval wat de betrokken onderzoekers, afkomstig van zestien bedrijven en acht universitaire onderzoekscentra, waaronder het LUMC, voor ogen staat. Een jaar na de start van het project is het onderzoek hiervoor in volle gang.

## **Sterfgeval**

"Diabetes mellitus is een epidemie die steeds ernstiger vormen aanneemt", stelt professor dr. Jan Smit (Endocrinologie). In 2000 waren er wereldwijd zo'n 175 miljoen diabetespatiënten; in 2025 zullen dat er naar verwachting 300 miljoen zijn. De meerderheid van hen heeft diabetes type 2, ook wel ouderdomsdiabetes genoemd. Tegenwoordig klopt die benaming eigenlijk niet meer, omdat de ziekte steeds meer voorkomt bij jongere mensen. Patiënten met diabetes type 1 kunnen vaak van jongst af aan geen insuline aanmaken door een niet-functionerende alvleesklier. Patiënten met diabetes type 2 maken te weinig insuline aan en zijn bovendien minder gevoelig voor dit hormoon. Hierdoor blijft er te veel suiker in het bloed. De kans op diabetes type 2 wordt versterkt door factoren zoals overgewicht, weinig lichaamsbeweging en een hoge bloeddruk. "Bij diabetes type 2 is het probleem dat je heel veel patiënten moet behandelen om één sterfgeval te voorkomen", zegt Smit. "Het is namelijk niet goed te voorspellen welke patiënten echt baat hebben bij een specifieke behandeling. Overgewicht is bijvoorbeeld een risicofactor, maar hooguit 15 procent van de mensen met overgewicht ontwikkelt uiteindelijk ook diabetes, en maar een deel daarvan krijgt last van ernstige complicaties."

## **Handen ineen**

"We zijn daarom op zoek naar biomarkers waarmee we op een goedkope en betrouwbare manier een risicoschatting kunnen maken voor de ontwikkeling van diabetes", vertelt Smit. Biomarkers zijn stofjes in het bloed of de urine die snel en eenvoudig gemeten kunnen worden. De uitslag van die meting geeft indicatie geeft van een bepaalde afwijking, in dit geval diabetes en de daarmee samenhangende complicaties.

De zoektocht naar biomarkers voor diabetes is een te grote uitdaging voor een enkel onderzoekscentrum. Smit en zijn collega's besloten daarom de handen ineen te slaan met alle diabetesafdelingen van de verschillende medische centra in Nederland. Dat resulteerde uiteindelijk in het project PREDICt, wat staat voor *PRediction and Early Diagnosis of Diabetes and Diabetes-related Cardiovascular Complications*. Het project kreeg van de overheid een subsidie van zeventien miljoen euro, waarvan een aanzienlijk gedeelte besteed mag worden binnen het LUMC. Hier wordt samengewerkt met de afdelingen Nierziekten, Radiologie, Cardiologie, Epidemiologie en Biofarmaceutische Wetenschappen.

## **Verrassende ontdekkingen**

"Het zoeken naar biomarkers kan op twee manieren", legt Smit uit. "Bij de eerste manier werk je vanuit een bepaalde hypothese. Bij de tweede manier breng je patiëntengroepen die alle ziektestadia vertegenwoordigen met moderne beeldvorming in kaart en analyseer je alle metabolieten, oftewel alle kleine moleculen die in de cellen voorkomen. Je hoopt dan voor sommige metabolieten afwijkende waarden te vinden, waardoor ze mogelijk kunnen fungeren als biomarker. Een dergelijke brede aanpak kan nuttig zijn als het lastig is om verschillende factoren te ontrafelen." Terwijl de verschillende deelprojecten van PREDICt zijn gebaseerd op beide manieren van onderzoek, is het LUMC vooral betrokken bij onderzoek op basis van de brede aanpak. Dr. Ingrid Jazet (Algemene Interne Geneeskunde)

onderzocht hiervoor allereerst een groep van diabetespatiënten met overgewicht. Professor dr. Albert de Roos en dr. Hildo Lamb van de afdeling Radiologie, onderzochten de patiënten uitgebreid met behulp van verschillende innovatieve imagingtechnieken. Ze gebruikten bijvoorbeeld een onlangs ontwikkelde techniek om het vet in en rondom het hart te bekijken. Lamb: "Dit is heel lastig om te zien, omdat het gaat om relatief weinig materiaal, terwijl je te maken hebt met een beeld dat beweegt bij iedere ademhaling." Het lukte Lamb en De Roos om het beeld voor deze beweging te corrigeren en zo het vet bij het hart zichtbaar te maken. Hun technologie leverde soms verrassende ontdekkingen op. Een patiënt die in eerste instantie nog helemaal geen last leek te hebben van complicaties, bleek bijvoorbeeld toch al een klein infarct te hebben opgelopen in een van de kransslagaders rondom het hart.

### **Dieet**

Na het uitgebreide onderzoek ondergingen alle diabetespatiënten gedurende zestien weken een dieet. Na die periode waren ze niet alleen afgevallen, maar bleek ook de diabetes verdwenen te zijn. De onderzoekers hebben nu een serie monsters van deze patiënten voor en na hun dieet opgestuurd naar een speciaal bedrijf, eveneens deelnemer aan PREDICt, dat hierin alle metaboliëten zal analyseren, op zoek naar biomarkers.

Smit hoopt door dit onderzoek een link te kunnen leggen tussen de uitkomsten van de dure imaging technieken en een of meerdere biomarkers, die relatief eenvoudig en goedkoop gemeten kunnen worden. De onderzoekers zijn erg enthousiast over hun gecombineerde aanpak. De Roos: "We werken eigenlijk in een combinatie van basale wetenschap, radiologie en endocrinologie. Die driehoek is onze sleutel tot succes." Overigens zijn ook andere patiëntengroepen van belang voor PREDICt, zoals de door prof Frits Roosendaal geleide Nederlandse Epidemiologie van Obesitas studie (NEO-studie).

### **Kruisbestuiven**

Dr. Ko Willems van Dijk (Endocrinologie en Humane Genetica) is binnen PREDICt betrokken bij een van de andere deelprojecten. Hij vertelt: "Mijn inbreng in dit project zijn muismodellen. Daarin kunnen we namelijk specifieke interventies doen, die bij mensen niet mogelijk zijn, zoals een extra lang dieet, het uitschakelen van bepaalde genen of het kunstmatig opwekken van een hartinfarct. Zo kunnen we beter oorzaak en gevolg van elkaar onderscheiden. Ook bij deze muizen willen we alle metaboliëten analyseren en zoeken naar specifieke biomarkers. Uiteindelijk willen we op die manier een link leggen tussen de onderzoeksresultaten bij muizen en bij patiënten. Die twee kunnen elkaar kruisbestuiven." In een latere fase van het onderzoek zullen alle gevonden biomarkers gevalideerd worden in grootschalig onderzoek bij patiënten.

### **Ontnuchterend**

Of het megaproject inderdaad waardevolle biomarkers zal opleveren, moet blijken in de praktijk. "Je moet het begrip biomarker wel breed definiëren. Het kan zijn dat je uitkomt op een enkele biomarker, die je maar één keer hoeft te meten, maar je kan ook uitkomen op een serie metingen aan één biomarker of een combinatie van verschillende biomarkers", aldus Willems van Dijk. "Het is wel belangrijk dat de effecten van deze biomarkers duidelijk zijn. Je hebt weinig aan een biomarker die je vertelt dat de kans op diabetes is verhoogd van 40 naar 60 procent. Wat we zoeken zijn biomarkers waarmee we bijvoorbeeld met meer dan negentig procent zekerheid kunnen zeggen of iemand later diabetes, of daarmee samenhangende complicaties, zal ontwikkelen of niet." Smit vult aan: "Onderzoek naar biomarkers kan soms heel ontnuchterend werken, zeker als je uiteindelijk bekijkt wat de gezondheidswinst is die je ermee kunt bereiken. In het verleden zijn er biomarkers gevonden die heel prachtig leken, maar uiteindelijk geen meerwaarde hadden boven de traditionele suikertestjes. Maar met onze brede aanpak is de kans nu groter dat we iets vinden dat wel degelijk waarde heeft."