

Verbetering type-1 diabetesbehandelingen door integratie anticipatiecomponent

Van reactief naar proactief

Naam:	Karlijn Slot
Studentnummer:	S3339122
Datum:	15-07-2020
Cursus:	Metabole regulatie research
Begeleider:	Prof. Dr. A.J.W. Scheurink
Instituut:	Rijksuniversiteit Groningen

Inhoudsopgave

Abstract	2
Inleiding	3
Type-1 diabetes mellitus: symptomen en complicaties	5
De kwaliteit van leven	6
Standaardbehandeling.....	7
Zelfcontrole bloedglucoseconcentratie.....	7
Insulinepen en -pomp.....	8
Kwaliteit van leven	10
Glucosehuishouding	11
Insuline en glucagon.....	13
Het autonome zenuwstelsel.....	15
Maag-darmhormonen	15
Adrenaline	16
Anticipatie.....	16
Toekomstige behandelingen	18
Discussie	20
Integratie anticipatiecomponent: een nieuwe behandeling.....	20
Referenties.....	22

Abstract

De pancreas bevat insuline-producerende β -cellen in de eilandjes van Langerhans. De β -cellen zijn defect in type-1 diabetes mellitus (T1DM) patiënten. T1DM onderzoek focust op behandelingen werkende via insulinetoediening. Het gebruik van *feedback*mechanismen in T1DM-behandelingen zorgt voor een significante verslechtering van de kwaliteit van leven van de patiënten. De kwaliteit van leven kan worden verbeterd door de anticipatiecomponent toe te voegen. Het doel van deze scriptie is het aantonen van het belang van integratie van de anticipatiecomponent in toekomstige T1DM-behandelingen. T1DM is een veel voorkomende ziekte en het verbeteren van behandelingen is hierdoor belangrijk en maatschappelijk relevant. De kwaliteit van leven van T1DM-patiënten wordt belemmerd door te hoge en te lage bloedglucoseconcentraties, respectievelijk een hyperglycemie (hyper) en hypoglycemie (hypo). Hypers en hypo's kenmerken zich door verschillende symptomen en kunnen leiden tot lange-termijn complicaties. De huidige standaardbehandeling om hypo's en hypers in te perken omvat zelfcontrole met behulp van de vingerprik en insulinetoediening via een insulinepen of -pomp, waar verschillende fysieke en emotionele belemmeringen aan vast zitten. Verschillende aspecten van de glucosehuishouding worden genegeerd binnen de behandeling: alleen insuline lijkt belangrijk genoeg, terwijl ook glucagon, het autonome zenuwstelsel, maag-darmhormonen en anticipatie een belangrijke rol spelen. Met name laatstgenoemde blijkt van significant belang gedurende glucoseregulatie, maar wordt tot op heden nauwelijks doorgevoerd in behandelingen. Het *hybrid closed loop system*, de artificiële pancreas en de bihormonale pancreas zijn behandelingen die het dichtst bij integratie van anticipatie in de buurt komen. Volledige focus op anticipatie is er echter niet. Een nieuwe T1DM-behandeling zal zich focussen op anticipatie, waarbij fysiologische data van de patiënt zal worden verzameld en opgeslagen op een smartphone. Verschillende activiteiten worden gemonitord en gelinkt aan de bloedglucoseconcentratie en insuline/glucagonafgifte, zodat het apparaat kan anticiperen op de omgeving en de patiënt hier vrij van is. Er zitten verschillende voor- en nadelen aan dit concept, maar deze nieuwe behandeling geeft genoeg input om de kwaliteit van leven van T1DM-patiënten aanzienlijk te verbeteren. Al met al is anticipatie belangrijk binnen de bloedglucosehomeostase en dit moet in T1DM-behandelingen niet meer worden genegeerd, maar geïntegreerd.

Inleiding

Het menselijk lichaam bevat vele organen met elk een eigen functie, zoals de pancreas. De pancreas bevindt zich in de buikholte en bestaat onder andere uit een endocrien gedeelte. In dit deel bevinden zich de eilandjes van Langerhans, waar zich insuline-producerende β -cellen bevinden. Insuline is een hormoon dat glucose, dat in het bloed terechtkomt na een maaltijd, in weefsels op kan nemen. Op deze manier wordt een daling van de bloedglucoseconcentratie verzorgd (Williams et al., 2013). De ziekte type-1 diabetes mellitus (T1DM) ontstaat wanneer er geen insuline meer vrijgemaakt wordt uit de β -cellen.

De oorzaak van T1DM is onduidelijk, maar onderzoeken naar de ziekte en bijbehorende behandelingen worden al jaren uitgevoerd. Genetica, verhoogde auto-immuniteit, virale infecties, dieet-/voedingsfactoren en vitamine-D deficiënties zijn opgeworpen als mogelijke bijdragers in de ontwikkeling van T1DM, maar zekerheid is er niet (Pearce, 2014; Simon et al., 2010; Forouhi et al., 2019). De afgelopen decennia zijn echter vele onderzoeken uitgevoerd met de focus op T1DM en de bijbehorende behandelingen. Sinds 1889 is het duidelijk dat de pancreas de hoofdrol speelt in de pathogenese van diabetes, in 1923 werd insuline geïsoleerd en sindsdien is insulinetherapie de standaardbehandeling (Nothman, 1954; Singh et al., 2010). De standaardbehandeling bestaat uit het toedienen van insuline-injecties of het dragen van een insulinepompje. Daarnaast hoort de zelfcontrole van de bloedglucoseconcentratie middels vingerprikken of gebruik van sensoren bij deze standaardbehandeling, waarover in verdere hoofdstukken wordt uitgeweid. De focus van de standaardbehandeling ligt enkel op insulinetoediening.

Insulinetoediening werkt via *feedback*mechanismen: de huidige bloedglucoseconcentratie wordt gemonitord, zodat verschillende vormen van regulatie deze concentratie kunnen modificeren wanneer nodig (Bogart, 1980; Kraegen et al., 1973). Insulinetoediening als reactie op de bloedglucoseconcentratie is de enige vorm van regulatie dat in huidige behandelingen van T1DM-patiënten mogelijk is. Gezien de patiënt reageert op een gemeten bloedglucoseconcentratie, is deze te laat met het voorkomen van veranderingen in deze concentratie. De patiënt voert de zelfcontrole uit en reageert op verhogingen met insulinetoediening, maar de bloedglucoseconcentratie kan op dat moment al aan het dalen of aan het stijgen zijn. Daarnaast is er sprake van een vertraging. Tijdens gebruik van sensoren wordt de glucoseconcentratie in de interstitiële vloeistof gemeten. De interstitiële vloeistof (ISV) meet een vertraging ten opzichte van de daadwerkelijke bloedglucoseconcentratie. De vertraging is de tijd die nodig is voor glucose om te bewegen van de bloedbaan naar de ISV-ruimte (Sinha et al., 2017). Huidige behandelingen omvatten dus vele nadelen, welke ontstaan aangezien alle huidige behandelingen werken via reactie. De behandelingen omvatten op dit moment dus enkel *feedback*mechanismen met bijbehorende nadelen.

Het gebruik van *feedback*mechanismen in T1DM-behandelingen zorgt voor een significante verslechtering van de kwaliteit van leven van de patiënten. Complicaties en verschillende symptomen als gevolg van lage en hoge bloedglucoseconcentraties kunnen ontstaan op zowel emotioneel als fysiek gebied. Zo kunnen complicaties en symptomen leiden tot een verslechtering van de kwaliteit van leven op de korte en/of lange termijn. Ook heeft de behandeling, zoals het regelmatig injecteren en constant waakzaam zijn, een negatieve invloed op de kwaliteit van leven. In huidige behandelingen worden enkel *feedback*mechanismen gebruikt, waardoor de kwaliteit van leven afneemt en de focus niet op de patiënt en de kwaliteit van leven ligt: verbetering van behandelingen is noodzaak.

De behandeling kan verbeterd worden door het toevoegen van de anticipatiecomponent. Anticipatie vormt de basis van alle fysiologische processen in het lichaam. De mens anticipeert binnen het lichaam op gebeurtenissen en zorgt zo voor behoud van evenwicht in verschillende processen. In het geval van bloedglucoseregulatie, anticipeert de mens op verschillende gebeurtenissen, zoals het sensorisch waarnemen van eten; het ondernemen van fysieke activiteit en het slapengaan. Door te anticiperen op gebeurtenissen, is het gezonde lichaam proactief bezig met hormoontoediening en blijft de bloedglucoseconcentratie binnen het gewenste bereik van 4 tot 9 mmol/L (Gerich, 2000). In huidige behandelingen voor T1DM-patiënten wordt deze component genegeerd: insuline wordt als reactie op verandering in bloedglucoseconcentraties toegediend, terwijl dit moet worden toegediend voordat deze verandering plaatsvindt. Problemen die ontstaan als gevolg van het *feedback*mechanisme, zoals complicaties en de verslechtering van kwaliteit van leven, worden met behulp van anticipatie verminderd en voorkomen. Het is van belang anticipatie aan de behandeling toe te voegen en hiermee de T1DM-behandeling significant te verbeteren.

Het doel van deze scriptie is het aantonen van het belang van integratie van de anticipatiecomponent in toekomstige T1DM-behandelingen. De hypothese is dat de anticipatiecomponent niet wordt geïntegreerd in huidige behandelingen, maar wel geïntegreerd moet worden om T1DM-behandelingen en de kwaliteit van leven van T1DM-patiënten te verbeteren. Het is noodzakelijk dit belang aan te tonen en de anticipatiecomponent te integreren, gezien kwaliteit van leven van T1DM-patiënten moet verbeteren en integratie van anticipatie hier mogelijkheden voor biedt. Daarnaast komt T1DM frequent voor (Diabetesfonds, z.d.) en de verbetering van de behandeling door integratie van anticipatie is dus relevant om te onderzoeken. Er zal een overzicht gegeven worden van relevante kennis betreffende glucosehuishouding, anticipatie en huidige behandelmethoden zodat toekomstige behandelingen vanuit een nieuwe invalshoek kunnen worden bekeken. Er zal daarnaast focus liggen op de kwaliteit van leven van de patiënt en de invloed van huidige behandelingen hierop. Ook worden de voor- en nadelen van huidige behandelingen en een nieuwe, anticipatie-inclusieve behandeling beschreven.

Type-1 diabetes mellitus: symptomen en complicaties

T1DM is een vaak voorkomende ziekte in Nederland: 1.2 miljoen Nederlanders zijn gediagnosticeerd met diabetes, waarvan 10% met type-1 diabetes mellitus (Diabetesfonds, z.d., a; Diabetesfonds, z.d., b). T1DM is een auto-immuunziekte: de β -cellen van T1DM-patiënten zijn vernietigd door antilichamen van het eigen immuunsysteem. T1DM is daarnaast een chronische ziekte. De β -cellen zijn blijvend beschadigd en zullen insuline niet meer aanmaken en/of afgeven (Ferretti et al., 2016; Pearce, 2014). Om dit defect aan te pakken, is een behandeling noodzakelijk.

Huidige behandelingen zijn gefocust op *feedback*processen. Patiënten moeten in de behandeling continu de bloedglucoseconcentratie reguleren met behulp van zelfcontrole en insulinetoediening, zodat een hypoglycemie (hypo) en/of hyperglycemie (hyper) voorkomen kan worden. Hypo's en hypers zijn respectievelijk bloedglucoseconcentraties onder en boven het gewenste bereik van 4-9 mmol/L (Gerich, 2000). Op de korte termijn kunnen verschillende symptomen als gevolg van hypo's en hypers ontstaan.

Tijdens een hypo komen verschillende symptomen aan de orde die variëren in intensiteit. Het ervaren van trillen, zweten, hartkloppingen, duizeligheid, hoofdpijn en honger zijn frequente klachten (Diabetesfonds, z.d., c). Ook een coma als gevolg van een hypo komt vaak voor. Hypo's kunnen verschillende oorzaken hebben, zoals een te hoge toediening van insuline of sport/beweging. Als reactie op beweging (spiercontractie van actieve spieren) versnelt de opname van glucose in myocyten om uitputting van glucose in de spier te voorkomen (Wahren et al., 1971; Glade et al., 2015). Direct sporten na een maaltijd leidt dus tot een drastische daling van de bloedglucoseconcentratie, aangezien glucose eerst teniet werd gedaan middels insulinetoediening. Het gevolg is een hypoglycemie.

Tijdens een hyper komen andere symptomen aan de orde. Het diuretisch effect komt vaak voor: de patiënt scheidt overmatig water uit (polyurie). Om het tekort aan vocht aan te vullen, zal de patiënt overmatig drinken (polydipsie). Ook kan er honger optreden (polyfagie), gezien de cellen te weinig brandstof hebben om volledig te functioneren. Glucose kan namelijk niet opgenomen worden door de weefsels vanwege het insulinetekort (Guthrie et al., 2004). De frequentie en intensiteit van symptomen kunnen, net als bij de hypo, per patiënt verschillen. Tijdens een hyper is het van belang om snel insuline toe te dienen om bloedverzuring door ketonvorming te voorkomen. Deze ketoacidose is vaak de oorzaak van een diabetes-gerelateerd coma of de dood (Guthrie et al., 2004). De juiste hoeveelheid insuline toedienen is dus cruciaal om complicaties en volgende hypers of hypo's te voorkomen

Naast problemen op de korte termijn, kan het gebruik van *feedback*mechanismen in behandelingen ook leiden tot problemen op de lange termijn. Het is van belang bloedglucoseconcentraties binnen het bereik te houden gedurende lange periodes om complicaties te voorkomen. De complicaties die kunnen optreden zijn veelvoudig, ook als de insulinebehandeling is gestart. Ze variëren van microvasculaire problemen als retinopathie, nefropathie en neuropathie tot macrovasculaire obstakels binnen het cardiovasculaire systeem. Een verhoogde mate en lange duur van blootstelling aan hypo's en hypers vergroten de kans op complicaties (Guthrie et al., 2004; Williams et al., 2013; Gerich, 2000; Melendez-Ramirez et al., 2010).

Mijn diagnose en kwaliteit van leven

Ik behoor ook tot de genoemde 10% patiënten met T1DM. Ik kreeg deze diagnose in 2002, toen ik 3 jaar oud was. Helaas ben ik erg lastig in te stellen, waardoor hypo's en hypers regelmatig voorkomen, met alle bijbehorende symptomen. Emotionele en fysieke lasten zijn gelinkt aan elkaar: als mijn lichaam opgeeft tijdens een hypo of hyper dan word ik hier tegelijkertijd boos, moedeloos en soms angstig van. De benoemde symptomen ervaar ik zelf in hoge mate, voornamelijk polyurie en polydipsie. Ook is nadenken over complexe materie tijdens het studeren met een hypo of hyper lastig en slaat ook hier vermoeidheid toe. Daarnaast ervaar ik ook verzuring van de spieren, wat bewegen en sporten moeilijk maakt tijdens een hyper.

De kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven van T1DM-patiënten kan enorm verslechteren op zowel emotioneel als lichamelijk gebied door huidige behandelingen gericht op *feedback*mechanismen. Als gevolg van een niet-adequate behandeling, kunnen veelvoudig hypo's en hypers ontstaan. De symptomen variëren in intensiteit en mate tussen patiënten, maar oefenen wel een verslechtering uit op de kwaliteit van leven. Daarnaast kan de nasleep van hypo's en hypers ook de kwaliteit van leven belemmeren. Tijdens een hypo is de patiënt niet direct in staat handelingen uit te voeren wat hij wel wil doen (zoals sporten), wat als emotioneel zwaar kan worden ervaren. Ook kunnen hypo's leiden tot fysieke vermoeidheid. De symptomen leiden tot een significante verslechtering van de kwaliteit van leven van de patiënt op de korte termijn. Op de lange termijn kan frequente ervaring van hypo's en hypers leiden tot eerdergenoemde complicaties. De complicaties leiden ook tot een verslechtering van de kwaliteit van leven en kunnen zelfs een dodelijke afloop hebben.

Standaardbehandeling

De verbetering van de kwaliteit van leven van T1DM-patiënten moet de focus zijn van de diabetesbehandeling. De focus van huidige behandelingen ligt daarentegen enkel op het principe 'insulinetoediening': het lichaam kan dit immers zelf niet meer (Vaddiraju et al., 2010). Meedenkvermogen van de patiënt is vereist om hoge variabiliteit van de bloedglucoseconcentratie te voorkomen. Variatie in bloedglucoseconcentratie omvat het ontstaan van een hypo of hyper meerdere keren per dag of zelfs per uur. De variabiliteit van de bloedglucoseconcentratie moet voorkomen worden om eventuele opkomst van schade aan het brein en eerder genoemde complicaties te verminderen (Gerich, 2000).

Doctoren hanteren het HbA1c om inzicht te krijgen in de bloedglucoseregulatie van de patiënt, maar dit is niet accuraat genoeg om de variabiliteit van de bloedglucoseconcentratie te bepalen. Het HbA1c-percentage is een controlegemiddelde van de bloedglucoseconcentratie over 2-3 maand en dient ter indicatie van de bloedglucoseconcentratie van de patiënt. De aanbevelingen zijn dat dit percentage zich tussen 6% en 7.5% moet bevinden om complicaties zoveel mogelijk te voorkomen (Day et al., 2009). Echter, het HbA1c is een gemiddelde: de variabiliteit van de bloedglucoseconcentratie wordt niet bekeken. De variabiliteit is echter een belangrijke maatstaf om opkomst van eventuele complicaties te voorspellen. Doctoren zouden een verbeterde indicatie van de variabiliteit kunnen krijgen door de *time in range (TIR)* te meten. *TIR* is het percentage van de tijd waarin de bloedglucoseconcentratie zich binnen het gewenste bereik bevindt (Beck et al., 2019). *TIR* is een controle dat rekening houdt met de variabiliteit van de bloedglucoseconcentraties en moet ingezet worden om de standaardbehandeling te verbeteren en doctoren een beter overzicht te geven.

Zelfcontrole bloedglucoseconcentratie

De huidige standaardbehandeling is gebaseerd op onder andere zelfcontrole van de bloedglucoseconcentratie met behulp van de vingerprik. Na de diagnose start het vingerprikken direct: de patiënt dient eenheden insuline toe als reactie op de gemeten bloedglucoseconcentratie. Er worden meer insuline-eenheden toegediend als de bloedglucoseconcentratie boven het gewenste bereik valt, gezien de bloedglucoseconcentratie meerdere concentraties moet dalen om weer binnen de range van 4 tot 9 mmol/L te komen (Gerich, 2000). Het is belangrijk de bloedglucoseconcentratie frequent te testen om de kans op hypo's en hypers met bijbehorende symptomen te verkleinen.

De standaard bloedglucosetest wordt uitgevoerd met behulp van een klein naaldje in een vingerpriktoestel en zorgt voor een accurate meting van de bloedglucoseconcentratie. Het toestel wordt aangespannen, op de vinger geplaatst en met een druk op de knop maakt het naaldje een kleine perforatie in de huid. Wanneer de bloeddruppel vrijkomt, wordt deze op een teststrip geplaatst. De strip zit in een bloedglucosemeter en meet de bloedglucoseconcentratie op dat tijdstip. Een nadeel van deze techniek is dat de patiënt op één tijdstip van de dag de bloedglucose weet en geen trend kan volgen. Het is daardoor onduidelijk hoe de bloedglucoseconcentratie in het verleden was of hoe het zich verder zal ontwikkelen in de toekomst. Het wordt daarom aangeraden meermaals per dag te prikken om een accuraat overzicht te verkrijgen. Uit onderzoek onder T1DM-patiënten

blijkt dat frequent uitvoeren van de vingerprik vervelend is. De oorzaak van deze klacht zou kunnen liggen bij het feit dat deze test regelmatig zorgt voor pijn in en uiteindelijk verharding van de vingertoppen (Yum et al., 1999; Oppel et al., 2019). Ondanks verschillende nadelen is de vingerprik tot op heden essentieel in de standaardbehandeling.

Insulinepen en -pomp

Een ander essentieel onderdeel van de standaardbehandeling is insulinetoediening. Sinds de isolatie van insuline in 1923 zijn er verschillende manieren van toediening ontwikkeld. De eerste mogelijkheid was insulinetoediening met behulp van een flacon insuline en een injectiespuit. De insuline werd opgezogen en geïnjecteerd in de patiënt, wat problemen met zich meebracht zoals pijn en een hoog risico op fouten in de dosis. Deze fouten leidden tot ongewenste hypo's en hypers. Rond het jaar 1980 werd de insulinepen ontdekt en deze wordt hedendaags ingezet gedurende de behandeling van T1DM-patiënten. In dit systeem is nog steeds sprake van een insulineampul en een naald. Deze zijn gecombineerd tot één systeem in tegenstelling tot de naald-flacon strategie (Mithal et al., 2014). De handeling van toedienen blijft hetzelfde: een huidplooi (van buik/been) wordt opgepakt met de ene hand en de naald wordt geïnjecteerd met de andere hand. De insuline wordt toegediend en de naald wordt vervolgens verwijderd (Whittaker, 1952). Ondanks dezelfde handeling, zijn er vernieuwingen in de insulinepen ten opzichte van de naald-flacon strategie. Tijdens gebruik van de insulinepen worden wegwerpnaaldjes gebruikt, wat deze behandeling meer hygiënisch maakt ten opzichte van de eerste strategie. Ook is er sprake van een doseerknop: de juiste insuline-eenheid kan door draaiende bewegingen ingesteld worden. Een duwende beweging op de knop resulteert in het toedienen van insuline. De insulinepen verhoogt het gebruikersgemak ten opzichte van de naald-flacon strategie, echter zijn meerdere injecties per dag nodig om de bloedglucoseconcentratie stabiel te houden (Brinkman, 2017).

De insulinebehandeling is daarnaast een dynamisch proces en kenmerkt zich niet tot één enkel regime. Conventionele insulinetherapie omvat een tweedaags injectieregime en is vaak de eerste insulinebehandeling van patiënten (Brinkman, 2017). Tijdens deze behandeling wordt een standaardinsuline gecombineerd met een *neutral protamine Hagedorn (NPH)* insuline. Deze behandeling leidt echter tot fluctuaties tussen hypo's en hypers (Brinkman, 2017). Een verbeterd regime blijkt tegenwoordig de gouden standaard te zijn: een injectieschema waarvan 50% van de totale insulinedosis wordt toegediend om glucose in maaltijden teniet te doen. De overige 50% wordt

gebruikt als basaal-insuline om de bloedglucoseconcentratie constant te houden (Brinkman, 2017). De injectiebehandelingen kunnen dus variëren in omvang en distributie van insuline.

Mijn insulinerégime

Na mijn diagnose startte ik met het tweedaags injectieregime. Na enkele jaren bleek ik nog niet goed ingesteld: ik ervaarde enorme fluctuaties, wat mij belemmerde als klein kind in dagelijkse bezigheden als buitenspelen en meedoen op school. Al snel wisselde ik naar een vierdaags injectieregime. Er waren momenten waarop ik de injecties niet meer wilde zetten: mentaal is T1DM niet makkelijk, maar fysiek ook niet. Verschillende spuitplekken ontstonden op mijn benen en buik vanwege de injecties. Bovendien gaf deze behandeling geen gewenst resultaat: ik fluctueerde nog steeds enorm. T1DM leidt dus zowel emotioneel als fysiek tot een verslechtering van de kwaliteit van leven.

Naast insuline-injecties, zijn *continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)* behandelingen een mogelijkheid voor insuline-behandeling. De *CSII* behandeling, beter bekend als de insulinepomp, werd in 1983 geïntroduceerd. Sindsdien groeit het aantal patiënten met een insulinepomp aanzienlijk. De insulinepomp werkt met twee variaties in insulineafgifte en bootst de gouden standaard na: er is basaal-insuline dat zorgt voor het constant houden van de bloedglucoseconcentratie en er is een bolus (insulinetoediening) dat wordt uitgevoerd voor de maaltijd. Een voordeel van de *CSII* behandelingen is dat er meer functies mogelijk zijn vergeleken met insuline-injecties. Het is mogelijk insuline stop te zetten voor bepaalde tijd, ingebouwde bolus-berekeningen uit te voeren en basaal-insulinesnelheden aan te passen tijdens bijvoorbeeld sport (Schiel, 2003; Nimri et al., 2020). Elke pomp bevat deze vormen van regulatie (Mithal et al., 2014; Nimri et al., 2020).

Insulinepompen zijn beschikbaar in verschillende varianten: de conventionele insulinepomp of de *patchpomp*. De conventionele insulinepomp geeft insuline af via een canule welke onderhuids is ingebracht. De canule loopt via een slangetje naar een toestel dat de patiënt aan het lichaam bij zich draagt. De patiënt kan door middel van dit toestel de insulinetoediening reguleren (Nimri et al., 2020; Schiel, 2003). Een groot nadeel van dit pompsysteem is het slangetje dat bevestigd is aan de canule en het toestel, waardoor het toestel altijd aan het lichaam gedragen moet worden. Een andere optie is de *patchpomp*, welke bestaat uit twee via draadloze communicatie verbonden componenten: een pomp inclusief insulinereservoir, welke via een korte canule subcutaan is bevestigd, en een bijbehorende (draadloze) afstandsbediening. Via de afstandsbediening is het mogelijk eenheden insuline toe te dienen als bolus; de basaal-insuline dient de pomp zelfstandig elk uur toe. Beide pompjes zorgen voor een insuline-afgifte welke meer op de gezonde fysiologische respons lijkt en laten ook een verbeterde bloedglucoseregulatie zien in vergelijking tot gebruik van de insulinepen (Luijf et al., 2013; Thrailkill et al., 2011). De insulinepomp lijkt dus de perfecte behandeling voor T1DM-patiënten.

Mijn insulinepomp

De insulinepomp klonk als muziek in mijn oren vergeleken met het injectieregime. Echter, ik wilde niet met een slangetje letterlijk aan mijn diabetes vastzitten. Ik koos voor een patchpomp. In mijn opzicht heeft de insulinepomp mijn kwaliteit van leven verbeterd: ik ben van twaalf naalden in mijn huid per drie dagen naar één per drie dagen gegaan, bloedglucosetest niet meegerekend. Ook bleken de extra functies handig in het dagelijks leven.

Kwaliteit van leven

De huidige behandelingen zorgen voor een verslechtering van de kwaliteit van leven op fysiek gebied. In het geval van een insulinepomp is er continu een apparaat op de huid aanwezig, wat als nadeel ervaren kan worden en de patiënt kan belemmeren in het dagelijks leven. Ook bevatten alle componenten van de standaardbehandeling naalden, wat fysiek als heftig kan worden ervaren door T1DM-patiënten. In het geval van de gouden standaard zijn meerdere insuline-injecties per dag nodig om fluctuaties van de bloedglucoseconcentratie te verminderen. Insulinebehandeling is echter noodzakelijk om de variabiliteit van bloedglucoseconcentraties te vermijden en zo de kans op mogelijke symptomen en complicaties te verminderen. Het is een vicieuze cirkel: meer injecties leidt tot een betere regulatie maar een vermindering van de kwaliteit van leven fysiek gezien, terwijl minder injecties kunnen leiden tot een verslechterde bloedglucoseregulatie en een verhoogde kans op complicaties, wat ook leidt tot een vermindering van de kwaliteit van leven.

Ook op emotioneel vlak kan een verslechtering van de kwaliteit van leven ontstaan. Er rust bijvoorbeeld een grote druk op de patiënt de bloedglucose streng te reguleren om zo binnen het gewenste bereik te blijven en een goed HbA1c te krijgen. Daarnaast moet de patiënt enorm anticiperen tijdens de behandeling, gezien de insuline-bolus en bijbehorende eenheden door de patiënt zelf uitgevoerd en berekend moeten worden. Tevens moet er rekening gehouden worden met verschillende parameters, zoals beweging, dag-/nachtritmes en glucoseconcentraties in maaltijden, welke allen invloed uitoefenen op de reactie van het lichaam op de toegediende insuline. De huidige behandelingen zijn nog te veel op de anticipatiekracht van de patiënt gericht, terwijl machines dit gemakkelijk kunnen overnemen. Machines moeten gaan anticiperen op activiteiten om zo de bloedglucoseconcentratie op peil te houden en fluctuaties te voorkomen die met de standaardbehandeling aanwezig zijn. De kwaliteit van leven zal hierdoor toenemen. De standaardbehandeling van dit moment moet dus niet het eindstadium zijn van de ontwikkeling en verbetering van T1DM-behandelingen. De focus ligt hedendaags te veel enkel op insulinetoediening. Naast de afwezigheid van insuline, blijkt dus goede regulatie van de glucosehuishouding met behulp van juiste behandelingen ook een van de grote problemen bij T1DM-patiënten.

Glucosehuishouding

Glucose is een essentiële voedingsstof dat zorgt voor het functioneren van cellen in het menselijk lichaam, zowel bij gezonde mensen als T1DM-patiënten. Organen bestaan uit verschillende glucose-afhankelijke cellen. De bloedglucoseconcentratie moet binnen het bereik van 4 tot 9 mmol/L gehouden worden om deze cellen werkend te houden: er is sprake van een evenwicht, ook wel 'glucosehomeostase'. Het lichaam maakt hiervoor gebruik van een *feedback*mechanisme (Gerich, 2000; Bogart, 1980; Kraegen et al., 1973). Het vrijmaken van insuline uit de β -cellen van de endocriene pancreas is hier een voorbeeld van. In T1DM-patiënten werkt deze vrijmaking niet meer: de gehele monitoring moet worden uitgevoerd door de patiënt. Betrouwbare regulatie en een goede meting van de bloedglucoseconcentratie zijn essentieel en worden uitgevoerd met behulp van verschillende apparaten (Gerich, 2000; Williams et al., 2013).

Het monitoren van de bloedglucoseconcentratie is mogelijk met behulp van de vingerprik, maar verschillende nadelen als pijn en afwezigheid van een continue trend hebben geleid tot ontwikkeling van andere systemen. Inschattingen van de bloedglucoseconcentratie kunnen gemaakt worden met behulp van het *continue glucose monitoring (CGM)* of het *flash glucose monitoring (FGM)* systeem. Beide systemen zijn mogelijk als onderdeel van de standaardbehandeling en proberen de continue glucosemonitoring van het 'normale' lichaam na te bootsen.

Het *CGM* systeem bestaat uit verschillende onderdelen en heeft voordelen ten opzichte van de vingerprik. Het gehele *CGM* systeem is draadloos, bevindt zich voornamelijk op de buik en bestaat uit drie componenten. De eerste component is een glucosesensor welke zich subcutaan bevindt in de interstitiële vloeistof. De sensor zit verbonden aan een canule, waardoor een continue meting mogelijk is. Er hoeft hierdoor minder frequent in de vingers geprikt te worden. De tweede component is een zender dat in communicatie staat met de sensor om de gemeten glucoseconcentratie om te schakelen naar zichtbare data met behulp van algoritmes. De derde component, de ontvanger, is een display waarop de zichtbare data af te lezen is (Mombaerts et al., 2015; Vaddiraju et al., 2010). Bluetooth verzorgt het signaal waarmee de zender contact maakt met het ontvangende apparaat. Het display kan dus zowel een aparte ontvanger als een smartphone zijn. De bloedglucoseconcentratie is waar te nemen als een grafiek, waardoor bloedglucosefluctuaties zichtbaar gemaakt kunnen worden. De trend kan gemakkelijk gevolgd worden. Daarnaast kan een maximale en minimale bloedglucosewaarde worden ingesteld op de ontvanger, zodat het apparaat een alarm geeft wanneer de bloedglucoseconcentratie buiten het gewenste bereik valt (Mombaerts et al., 2015; Oppel et al., 2019; Bode et al., 2004). Vanwege dit alarm, kan de patiënt snel ingrijpen tijdens het ontstaan van een hypo- of hyperglycemie en bijbehorende symptomen voorkomen. Voorbeelden van twee verschillende *CGM* systemen zijn te zien in figuur 1. Het *CGM* systeem laat voordelen zien ten opzichte van de vingerprik, maar ook dit systeem kan leiden tot problemen.



Figuur 1. Een deel van de huidige, beschikbare CGMs.

Aangepast van: Lu, J.Y., Bao, Y. (2018) Introduction of Continuous Glucose Monitoring Technology. In: Jia W. (eds) Continuous Glucose Monitoring. Springer, Singapore

Het CGM systeem heeft ook nadelen. Naast de drie eerder benoemde componenten is het ingebouwde kalibratiealgoritme noodzakelijk. Het kalibratiealgoritme vergelijkt bloedglucosemetingen, welke dienen als kalibratie, met het signaal gemeten door het CGM systeem. Het is dus noodzakelijk enkele keren per dag de vingerprik uit te voeren. Het CGM systeem lijkt op het eerste gezicht geheel vingerprikvrij, maar is dit niet. Een ander nadeel is de accuraatheid van het systeem. Het is mogelijk dat er geen overeenkomst tussen de gemeten glucoseconcentratie van de sensor en de gekalibreerde waarde is, wat leidt tot errormeldingen en systeemfalen (Mombaerts et al., 2015). De sensor bevindt zich in de ISV, welke een vertraging van de daadwerkelijke bloedglucoseconcentratie meet. De vertraging is de tijd die nodig is voor glucose om te bewegen van de bloedbaan naar de ISV-ruimte (Sinha et al., 2017). De CGM laat altijd een vertraagde glucoseconcentratie zien ten opzichte van de daadwerkelijke bloedglucoseconcentratie en kan zo voor problemen zorgen.

Mijn CGM systeem

Mijn CGM blijft maximaal 10 dagen zitten op mijn buik. Wanneer het maximum aantal dagen is bereikt, wordt het gehele systeem verwijderd en een nieuwe geplaatst. Het CGM systeem geeft verlichting ten opzichte van de vingerprik: er is geen noodzaak om minstens 4 keer per dag in de vinger te prikken. In plaats van minstens 40 prikken per tien dagen, is er maar een naald welke tien dagen blijft zitten. Daarnaast hoef ik niet altijd een aparte ontvanger mee te dragen: mijn trend is af te lezen op mijn telefoon.

Het *FGM* systeem is een alternatief voor het *CGM* systeem en kan ook gebruikt worden in de standaardbehandeling. Kalibratie is niet nodig in het *FGM* systeem. Andere voordelen zijn de lange draagduur en lage kosten: het systeem blijft tot 14 dagen op het lichaam en is goedkoper dan het *CGM* systeem. Echter, data van eerdere bloedglucosetrends blijven maar 14 dagen zichtbaar, waardoor het aanpassen van insulinetoediening lastig kan zijn aan een trend die regelmatig terugkomt. Nog een minpunt van het *FGM* systeem is dat alarmering niet mogelijk is. Enkele patiënten zijn echter niet meer gevoelig voor de alarmen van *CGMs* en zijn daardoor juist positief over de *FGM* (Dover et al., 2017; Garg et al., 2017). Ook dit systeem omvat zowel voor- als nadelen.

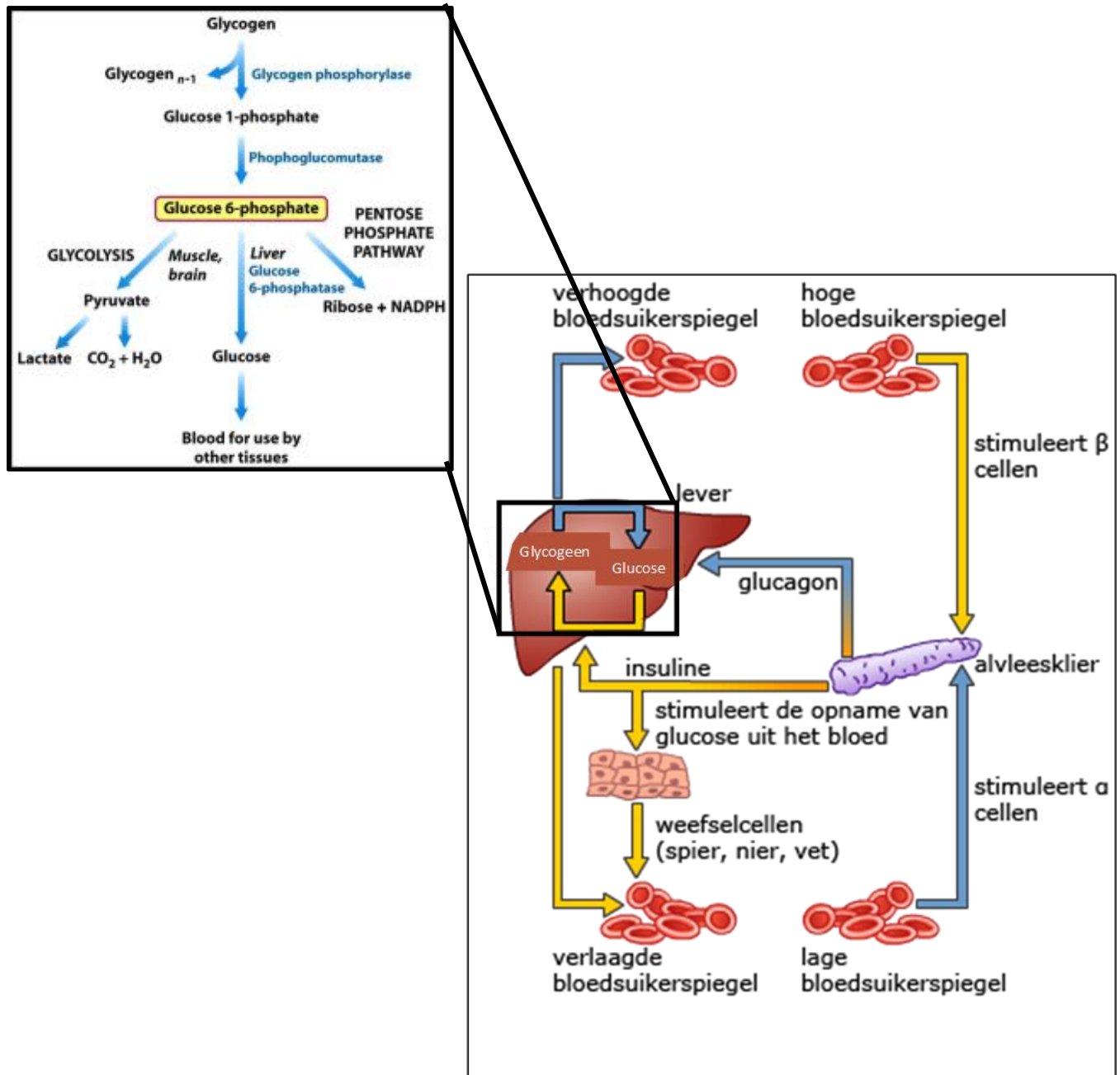
De *CGM* en *FGM* systemen verbeteren de kwaliteit van leven van T1DM-patiënten aanzienlijk ten opzichte van de vingerprik, maar het nabootsen van de continue glucosemonitoring in gezonde mensen blijkt in theorie gemakkelijker dan in de praktijk. De glucosehomeostase hangt namelijk niet alleen af van de glucosemonitoring: verschillende regulatiemechanismen zijn essentieel. Insuline en glucagon zijn de meest relevante en betrokken hormonen voor het behoud van de glucosehomeostase (Williams et al., 2013). Daarnaast spelen ook het autonome zenuwstelsel, de maag-darmhormonen en adrenaline een belangrijke rol.

Insuline en glucagon

Insuline is een hormoon betrokken bij verscheidene functies binnen vetmetabolisme, eiwitsynthese, celgroei en -differentiatie, maar de hoofdfunctie van insuline ligt binnen het glucosemetabolisme. Insuline wordt afgegeven als reactie op de bloedglucoseconcentratie: wanneer deze stijgt vanwege glucose dat het lichaam binnenkomt, moet insuline worden vrijgemaakt om de glucoseconcentratie binnen het gewenste bereik te houden (Ogawa et al., 1998). De vrijmaking en afgifte van insuline omvat verschillende stappen. Een inactief eiwit, *preproinsulin*, wordt gevormd in de β -cellen van de eilandjes van Langerhans. Een protease zorgt vervolgens voor het knippen van dit eiwit naar *proinsulin*. *Proinsulin* wordt vrijgemaakt en omgezet naar insuline zodra de bloedglucoseconcentratie stijgt. Het actieve insuline hecht aan de α -*subunit* van de insulinereceptor dat zich op verschillende cellen bevindt. Dit extracellulaire signaal wordt via verschillende *messenger* eiwitten omgezet naar een intracellulair signaal. Een cascade van reacties resulteert in verandering van genexpressie in de cel, wat resulteert in de activatie van glucosetransporters en glycogeensynthese. Glucose wordt vervolgens opgenomen en opgeslagen in de weefsels (Williams et al., 2013; Ogawa et al., 1998; Pessin et al., 2000). De opname van glucose in de weefsels met behulp van actief insuline zorgt ervoor dat de bloedglucoseconcentratie daalt, zoals te zien in figuur 2.

De bloedglucoseconcentratie kan zodanig dalen dat het risico op een hypoglycemie groot is, wat leidt tot glucagonuitscheiding, zoals te zien in figuur 2. Glucagon is een hormoon dat wordt uitgescheiden door de α -cellen in de eilandjes van Langerhans. De functie van glucagon is het remmen van insuline-geïnitieerde glucoseopname waardoor de bloedglucoseconcentratie zal stijgen. Ook leidt glucagonuitscheiding tot glycogenolyse en gluconeogenese in de lever. Op deze manier komt meer glucose beschikbaar in het bloed (Verberne et al., 2016; Williams et al., 2013; Gerich, 2000). Tijdens glycogenolyse wordt glycogeen afgebroken tot glucose-6-fosfaat met behulp van verschillende eiwitten. Ook tijdens de gluconeogenese wordt glucose-6-fosfaat gevormd: glucose-6-fosfaat wordt opgebouwd met behulp van beschikbare componenten, zoals aminozuren. Het

gevormde glucose-6-fosfaat kan omgezet worden naar glucose en zo de bloedglucoseconcentratie verhogen (Gerich, 2000). De glucagonrespons is niet meer aanwezig bij T1DM-patiënten: 5 jaar na de diagnose is deze al verdwenen. Toch blijkt deze respons een belangrijk onderdeel van de 1e-lijnmonitoring van de bloedglucosehomeostase (Verberne et al., 2016).



Figuur 2. De invloed van glucagon en insuline op de bloedglucosehomeostase.

Aangepast van: "Alveesklier (pancreas)", door Studio Biologie. Geraadpleegd van https://www.studiobiologie.nl/KB2/H12_02/index2d.html.

Aangepast van: "Glycogen Metabolism", door Stryer, L., Tymoczko, J. L., & Berg, J. M. (2002). Biochemistry 5th ed Freeman. WH and Company, 41.

Het autonome zenuwstelsel

De 1^e-lijnmonitoring van bloedglucoseconcentraties met behulp van insuline en glucagon wordt gemonitord door het autonome zenuwstelsel. Het zenuwstelsel wordt verdeeld in het centrale zenuwstelsel (brein, hersenstam, ruggenmerg) en het perifere zenuwstelsel. Van laatstgenoemde is het autonome zenuwstelsel een sub-regio. Het autonome zenuwstelsel is opgedeeld in onder andere het parasympatische zenuwstelsel en het sympathische zenuwstelsel.

Zowel het parasympatische als het sympathische zenuwstelsel zijn betrokken bij de monitoring van het menselijk lichaam, maar omvatten beide een andere functie. Waar het parasympatische zenuwstelsel hoofdzakelijk actief is wanneer het lichaam in rust is, bereidt het sympathische zenuwstelsel het lichaam voor op een eventuele *fight-or-flight* respons. Het lichaam ervaart weinig *stress/exercise* en de verteringsprocessen zijn in activiteit verhoogd wanneer de parasympaticus actief is en het tegenovergestelde vindt plaats wanneer de sympathicus actief is. Beide onderdelen van het autonome zenuwstelsel werken nauw samen en zijn van belang tijdens de afgifte van insuline (Titus et al., 2007; Buijs et al., 2001).

De parasympaticus en sympathicus staan onder monitoring van het brein en reguleren op deze manier de insulineafgifte (Titus et al., 2007; Buijs et al., 2001). In het brein bevinden zich op verschillende plaatsen neuronen. De neuronen zijn onderdeel van zowel de parasympaticus als de sympathicus en overlappen: beide zenuwstelsels worden geactiveerd door deze neuronen. De signalen vanuit neuronen worden doorgegeven met behulp van axonen. De axonen projecteren op verschillende organen en innervieren de organen. De pancreas is hier een voorbeeld van. Vanwege de overlap van neuronen in het brein is er sprake van een hechte gezamenlijke regulatie van de *outflow*trajecten richting de pancreas. Het autonome zenuwstelsel is op deze manier inderdaad gelinkt aan glucosehomeostase in de gezonde mens en zorgt zo voor de afgifte van de juiste hormonen (Buijs et al., 2001; Love et al., 2007).

Maag-darmhormonen

Naast de insuline-glucagon*feedback* en neurale component dragen ook de maag-darmhormonen bij aan glucosehomeostase. De term *enteroinsular axis* wordt gebruikt om dit samenspel tussen voeding (insuline-glucagonregulatie), zenuwstelsel en hormonen te beschrijven. De term omvat alle factoren die insulinesecretie na een maaltijd kunnen modifieren, verhogen of verlagen (Creutzfeldt et al., 1992).

Maag-darmhormonen modifieren insuline- en glucagonafgifte tijdens glucosehomeostase. Een verhoogde insulinesecretie is geobserveerd wanneer men glucose oraal toedient in vergelijking tot intraveneus toegediende glucose. Oraal ingenomen glucose passeert het maag-darmkanaal, in tegenstelling tot intraveneus toegediende glucose. Er is dus bewijs dat maag-darmhormonen betrokken zijn gedurende glucosehomeostase en invloed hebben op insulineafgifte. De specifieke hormonen worden incretinehormonen genoemd en de verhoogde insulinesecretie als reactie op de aanwezigheid van glucose in het maag-darmkanaal heet het incretine-effect (Creutzfeldt et al., 1992). *Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)* en *glucagon-like peptide 1 (GLP-1)* dragen hoofdzakelijk bij aan het incretine-effect. *GIP* wordt afgegeven door K-cellen in het duodenum en

jejunum van de darm, terwijl *GLP-1* wordt afgegeven door L-cellen in het distale deel van de darm (Heijboer et al., 2006). Beide soorten cellen reageren na de maaltijd op een verhoging van glucose in de darm, wat zorgt voor een verhoogde insulinesecretie en behoud van de glucosehomeostase (Creutzfeldt et al., 1992).

Verhoogde insulineafgifte is niet de enige maag-darmregulatie. *GLP-1* zorgt voor een remming van glucagonsecretie uit de α -cellen. *GIP* heeft hier geen invloed op (Ranganath, 2008). Maag-darmhormonen, voornamelijk *GIP* en *GLP-1*, zijn dus betrokken bij het behoud van glucosehomeostase.

Adrenaline

Buiten de insuline-glucagon*feedback*, neurale en hormonale component, zorgt adrenalinesecretie en -monitoring ook voor behoud van de glucosehomeostase (Weir et al., 1990). Enkele presympathische neuronen projecteren via axonen op het bijniermerg en verkrijgen input van zowel centrale als perifere neuronen. De input kan informatie bevatten over het ontstaan van bijvoorbeeld een hypoglycemie. Als reactie wordt naast glucagon uit de pancreas, ook adrenaline vrijgemaakt. Adrenaline wordt afgegeven vanuit het bijniermerg en zorgt voor het onderdrukken van de insulineafgifte; het stimuleren van gluconeogenese in de lever en het activeren van glycogenolyse in skeletspieren en lever. Ook de adrenalinerespons wordt gemonitord door het brein (Verberne et al., 2016). Adrenalinesecretie zorgt met behulp van neurale input voor het behoud van glucosehomeostase.

Al deze processen leiden tot behoud van de glucosehomeostase, maar functioneren voornamelijk via *feedback*mechanismen. Insuline wordt pas afgegeven als reactie op een verhoogde bloedglucoseconcentratie; incretinehormonen worden afgegeven als glucose in het maag-darmkanaal terechtkomt en adrenalinesecretie ontstaat wanneer een hypoglycemie al aanwezig is. Gezonde mensen ervaren echter geen hypo's/hypers zoals T1DM-patiënten en blijven binnen het gewenste bereik (Gerich, 2000). Er moet naast *feedback* een proces zijn dat doet aan voorspelling van de bloedglucoseconcentratie en tijdige regulatie verzorgt.

Anticipatie

Het voorspellen van en anticiperen op gebeurtenissen ligt in de menselijke aard, zowel bewust als onbewust. Voorspellingen zijn gebaseerd op geheugen en gewaarwording (Mossbridge et al., 2012; Cariani, 2017). Op basis van een gezichtsuitdrukking of emotie voorspelt men hoe het gaat met een ander. Aan de hand van de kleur van de lucht voorspelt men of er onweer komt. De mens verwerkt dus, bewust of onbewust, gebeurtenissen uit het verleden welke vervolgens bijdragen aan het aansturen en vertonen van juist gedrag in een toekomstige gebeurtenis (Staiger et al., 2017; Cariani, 2017). De menselijke omgeving staat op deze manier in lijn met het lichaam. Ook binnen het menselijk lichaam vinden voortdurend voorspellingen plaats. De mens anticipeert in het lichaam op gebeurtenissen en zorgt zo voor behoud van homeostase. Om te kunnen anticiperen, is gevoel van tijd essentieel: circadiane ritmiek. In dieren blijkt de circadiane ritmiek te helpen met het voorspellen van tijden waarop voedsel en water verkrijgbaar zijn (Schulkin, 2003). Anticipatie hangt ook in mensen af van circadiane ritmiek (Qian et al., 2016).

Circadiane ritmiek en verschillende gedragsfactoren helpen het anticipatiesysteem de bloedglucosehomeostase te behouden. In een onderzoek werden mensen onthouden van slaap in de uren dat de personen normaalgesproken zouden slapen. Een verhoging van de bloedglucoseconcentratie werd geobserveerd, wat duidt op aanwezigheid van circadiane regulatie tijdens behoud van de bloedglucosehomeostase. Naast circadiane ritmiek oefenen ook gedragsfactoren invloed uit op anticipatie en indirect op de glucosehomeostase. Het voedingvastpatroon van het individu is een gedragsfactor (Schulkin, 2003; Qian et al., 2016). Voeding is noodzakelijk om het lichaam van glucose te voorzien zodat het kan functioneren, maar brengt het interne milieu ook in een mate van disbalans. De glucosehomeostase wordt verstoord (Woods, 1991).

Tijdens verstoring van de glucosehomeostase werken de *feedback*processen van de *enteroinsular axis* de verstoring tegen, maar ook anticipatie reguleert de homeostase. In ratten wordt de insulinerespons geactiveerd voordat glucose in het bloed detecteerbaar is. Glucose is nog niet aanwezig in het bloed, dus van een *feedback*proces is geen sprake. Anticipatie verzorgt dus een deel van de glucoseregulatie in ratten. Het anticipatiemechanisme zorgt voor de verhoging van insuline voordat glucose detecteerbaar is in het bloed, ook wel de *cephalic insulin response* of *early insulin response (EIR)* genoemd (Steffens, 1976).

De *EIR* is een vorm van anticipatie en wordt getriggerd door sensorische ervaring van voedsel. Visuele ervaring of ruiken van voedsel is voldoende voor het brein om de pancreas via het autonome zenuwstelsel aan te sturen (Louis—Sylvestre, 1976; Woods, 1991). Insulineafgifte leidt tot een daling van de bloedglucoseconcentratie. Ratten zijn zich bewust van deze daling en starten op tijd een maaltijd zodat een hypoglycemie voorkomen wordt (Steffens, 1969). In onderzoek waren verhoogde bloedglucoseconcentraties na een maaltijd zichtbaar, zowel wanneer de ratten *ad libitum* toegang tot voedsel kregen als na een voedselinname na een 24-uurs voedseldeprivatie. In enkele gevallen werd voeding van ratten voorkomen, maar het dier heeft wel op dit voedsel geanticipeerd. Een significante afname van de bloedglucoseconcentratie was hierdoor zichtbaar. Naast de reactieve processen blijkt dus ook anticipatie in de vorm van de *EIR* van belang in de glucoseregulatie (Steffens, 1969).

Naast de *EIR* speelt glucagon een belangrijke rol tijdens anticipatie. Tijdens anticipatie op voedsel is een lage glucagonconcentratie geconstateerd bij ratten. De verlaging in glucagonconcentratie kan een trigger zijn voor het starten van eetgedrag. Er is sprake van een actieve rol van glucagon in de uren voor een maaltijd (Davidson et al., 1999).

Net als bij ratten, is bij mensen de anticipatiecomponent in de vorm van de *EIR* een belangrijk mechanisme om glucosehomeostase te behouden. De nervus vagus, een zenuw van het autonome zenuwstelsel, wordt tijdens het denken aan eten geactiveerd. Een verhoogde speekselproductie, maagzuursecretie en endocriene insulineafgifte zijn de gevolgen. Het lichaam leert zo anticiperen op een opkomend obstakel, in dit geval voeding, om zo de glucosehomeostase behouden. Het lichaam werkt op deze manier dus niet reactief, maar proactief (Teff et al., 1996; Smeets et al., 2010).

Het anticiperen op voeding is belangrijk, maar wat als er geen anticipatie mogelijk is? Er is onderzoek gedaan door Steffens (1976) naar het vermijden van de anticipatiecomponent door middel van voedselinfusie via een maagcanule. Het sensorisch vermogen van de rat was hierdoor uitgeschakeld. De maagcanule en een hartcanule waren geplaatst. Koolhydraatrijk en -arm voedsel

werd de ratten te eten gegeven of via de maagcanule toegediend. In het laatste geval sliepen ze, zodat er geen sensorische monitoring was. De hartcanule diende voor het verkrijgen van bloedmonsters, waardoor de bloedglucoseconcentratie en insulineconcentratie werden bepaald. De *EIR* ontstond wanneer het voedsel werd gegeten, maar bleek niet detecteerbaar wanneer het voedsel werd toegediend via de maagcanule. In het laatste geval werd de insuline pas later afgegeven en de bloedglucosewaarden waren hierdoor significant verhoogd in vergelijking tot de *EIR*. Het sensorisch ervaren van eten, oftewel anticipatie op voedsel, geeft behoud voor de glucosehomeostase (Steffens, 1976).

Verlies van de anticipatiecomponent leidt tot verhoging van de bloedglucoseconcentraties in ratten, maar is het mogelijk dat mensen geen anticipatiecomponent hebben voor de glucosehomeostase? Het antwoord blijkt simpel: T1DM-patiënten lijken dit anticipatiemechanisme te missen. Het lichaam van een T1DM-patiënt houdt geen rekening met de *EIR*, simpelweg omdat de endocriene pancreas niet (optimaal) functioneert. Huidige T1DM-behandelingen proberen de anticipatiecomponent na te bootsen. Vlak voor de maaltijd start, wordt een kleine hoeveelheid insuline toegediend, zodat een piek in bloedglucoseconcentratie wordt voorkomen. Een verbeterde glucosecontrole is het resultaat. Anticipatie zorgt dus voor behoud van glucosehomeostase (Regazzi et al., 2016).

Toekomstige behandelingen

Anticipatie is een belangrijke component voor behoud van glucosehomeostase, maar in huidige behandelingen wordt dit genegeerd. Huidige behandelingen zijn voornamelijk gebaseerd op een klein deel van de reactieve regulatie. Daarnaast wordt er veel verwacht van het anticipatievermogen van de patiënt. Apparaten en machines zouden anticipatie kunnen overnemen van de patiënt, waardoor emotionele problemen van patiënten weggenomen worden en de kwaliteit van leven verbeterd wordt.

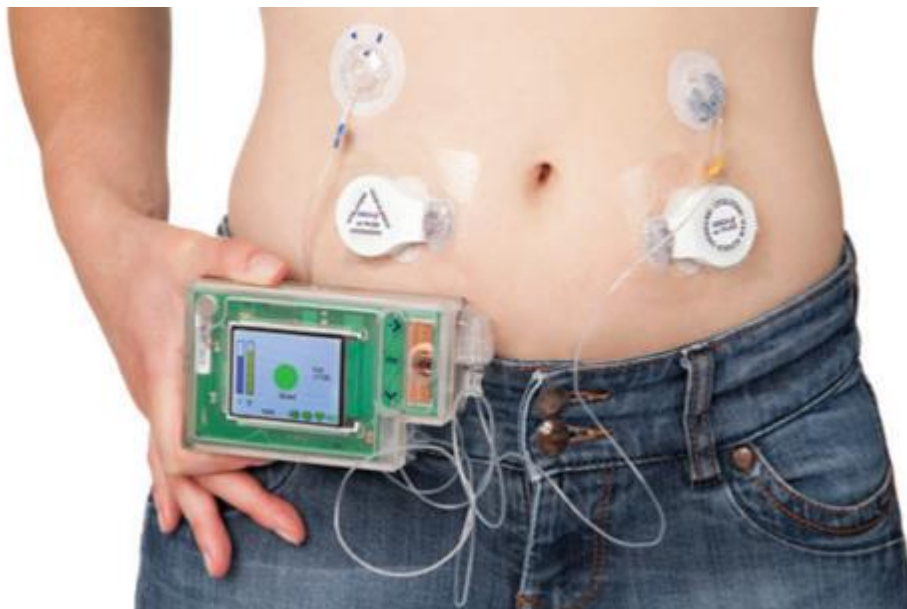
Een recente ontwikkeling dat het dichtst bij anticipatie komt, is het koppelen van de *CSII* behandeling aan het *CGM* systeem in de vorm van een *hybrid closed loop system*, artificiële pancreas (AP) of bihormonale pancreas (BP). In het eerstgenoemde systeem worden de gemeten glucosewaarden van het *CGM* systeem via een controlealgoritme aan de insuliepomp gekoppeld. De patiënt moet nog steeds zelf reageren en anticiperen door te bolussen voor een maaltijd: de machine neemt niet de gehele monitoring over. Het hybride systeem reguleert alleen de basaal-insuline autonoom. De combinatie zou voor verbetering van de bloedglucosewaarden en een vermindering van hypo's zorgen (Nijhoff et al., 2018; Thabit et al., 2016).

De ontwikkeling van een variant van het *hybrid closed loop system*, de artificiële pancreas, is in volle gang. Een combinatie van de *CSII* behandeling en het *CGM* systeem wordt gevormd en speelt niet alleen in op basaal-insuline: het systeem reageert ook op variabiliteit in glucoseconcentraties als er gesport of gegeten wordt. De patiënt hoeft niet meer te anticiperen op lichamelijke activiteit of voeding (Nijhoff et al., 2018). De anticipatiecomponent wordt deels overgenomen en kan bestaan dankzij verschillende algoritmes. De algoritmes zijn *model-predictive control (MPC)* en *proportional-integral-derivative control (PID)*. Het *MPC* algoritme werkt proactief en voorspelt glucosewaarden in

afwachting van het verlagende insuline-effect of in afwachting van maaltijden/sport. *PID* algoritmes werken reactief: ze reageren op de geobserveerde glucoselevels en zijn minder goed uitgerust voor proactieve regulatie (Elleri et al., 2011). De algoritmes vormen samen de AP. De artificiële pancreas laat voordelen zien: een verbeterde gemiddelde glucoseconcentratie en een hoger *TIR* (Ramli et al., 2019).

Naast het hybride systeem en de AP, biedt de toekomst een BP: een *CGM* gecombineerd met infusie van zowel insuline als glucagon. Laatstgenoemde wordt ingezet om de kans op hypo's te verminderen (Ramli et al., 2019). Een goed uitgewerkte versie wordt gepresenteerd door Blauw en collega's (2016) als te zien in figuur 3. De *CSII* behandeling, het *CGM* systeem, het insuline- en glucagonreservoir en het controlealgoritme zijn toegevoegd aan één toestel welke aan de broeksboord te bevestigen is. Het toestel zit via twee slangetjes verbonden aan de subcutaan ingebrachte naaldjes welke dienen voor insuline- en glucagon afgifte. Twee draadloze transmitters van het *CGM* systeem zijn ook op de buik bevestigd: de een verzorgt back-up data als de eerste sensor faalt. De bihormonale pancreas blijkt betere glucosemonitoring te verzorgen dan intensieve *CSII*-therapie. De BP is net zo veilig als insulinepomptherapie. Een groot nadeel is echter de vier benodigde injecties om de onderdelen van het *CGM* systeem en de insuline- en glucagonpomp te plaatsen. Daarnaast is volledig autonome insulineafgifte nog in de testfase (Blauw et al., 2016).

De afgelopen jaren heeft onderzoek naar de behandelingen voor T1DM-patiënten niet stilgestaan en zijn er verbeterde opties bijgekomen. Het probleem is dat geen enkele behandeling tot nu toe heeft gefocust op de volledige anticipatiecomponent van de glucosehomeostase.



Figuur 3. De bihormonale pancreas.

Herdruckt van: Blauw, H., Van Bon, A. C., Koops, R., DeVries, J. H., & PCDIAB consortium. (2016). Performance and safety of an integrated bihormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18(7), 671-677.

Discussie

Het doel van deze scriptie was het aantonen van het belang van integratie van de anticipatiecomponent in toekomstige T1DM-behandelingen. De hypothese was dat de anticipatiecomponent niet wordt geïntegreerd in huidige behandelingen, maar wel geïntegreerd moet worden om T1DM-behandelingen en de kwaliteit van leven van T1DM-patiënten te verbeteren. De resultaten ondersteunen de hypothese. In huidige en toekomstige behandelingen wordt de anticipatiecomponent niet geïntegreerd, terwijl dit een belangrijke component blijkt te zijn in het menselijk lichaam voor behoud van de bloedglucosehomeostase. Op dit moment moet de patiënt zelf anticiperen, waardoor er veel druk ontstaat op de patiënt. Daarnaast leiden de symptomen van hypo's/hypers en complicaties als gevolg van slechte behandeling tot een verslechtering van de kwaliteit van leven. Als de anticipatiecomponent in de behandeling wordt doorgevoerd, zal de kwaliteit van leven van T1DM-patiënten significant kan verbeteren, aangezien de druk op de patiënt wegvalt en symptomen/complicaties worden vermeden vanwege juiste regulatie.

Integratie anticipatiecomponent: een nieuwe behandeling

De anticipatiecomponent kan met behulp van huidige technologieën worden geïntegreerd in behandelingen. Op dit moment is met behulp van mobiele applicaties en eventuele extra's (vb. horloges of *smartbands*) fysiologische informatie over het lichaam van de mens te verkrijgen. Er zijn mogelijkheden tot monitoring van lichamelijke activiteit, hartfrequentie, bloeddruk, urine, ECG's en EEG's (Gaglani et al., 2014; Ferng et al., 2017). Fysiologische data van de patiënt zal verzameld en opgeslagen worden op een smartphone, wat zal dienen als algehele computer. Een voordeel is de toegankelijkheid van de smartphone: patiënten hoeven geen extra apparaat te leren kennen of mee te dragen. De verkregen data, variërend van trainingszwaarte en -tijden tot voedings- en slaappatronen, zal elke dag getrackt worden. Het grote nadeel is de garantie van de veiligheid van persoonlijke data. Echter, dit systeem inclusief opgeslagen data heeft de potentie de kwaliteit van leven en de gezondheid van patiënten zodanig te verbeteren, dat deze trade-off te overwegen valt na uitvoerig testen.

De verkregen en opgeslagen fysiologische data zullen worden gebruikt om het ritme van leven van de patiënt aan te geven. Het ritme zal worden ingezet om op bepaalde tijden de insuline- en glucagonafgifte te moduleren, zoals voor de maaltijd, voor het slapengaan/opstaan of voor het starten van sport. De mens sport echter niet elke dag en heeft niet elke dag hetzelfde eetpatroon. Een oplossing voor dit probleem is het starten van de behandeling met behulp van sensoren voor een maand. De patiënt zal verschillende sensoren dragen om inzicht te krijgen in dagelijkse bezigheden. De fysiologische data zal worden opgeslagen op de smartphone. Insuline- en glucagonafgifte kunnen afgesteld worden door verschillende trends te vinden in de fysiologische data en dus de dagelijkse bezigheden. Na deze 'opstartmaand' zal de patiënt fysiologische data kunnen meten met de smartphone. De patiënt hoeft nu enkel data te bevestigen op de smartphone. De patiënt zal zelf de verkregen data (slaaptijden, eetschema en sportschema) moeten checken als de monitoring van deze processen via de sensoren van de smartphone onvoldoende blijkt te zijn. Op deze manier wordt de smartphone steeds 'slimmer' en reageert het makkelijker op veranderingen in gedrag.

Naast fysiologische data als voeding zullen ook bloedglucoseconcentraties continu gemeten worden in de 'opstartmaand'. Zo leert de smartphone bepaalde bloedglucoseconcentraties, -stijgingen en -dalingen te verbinden met activiteiten. De smartphone verbindt vervolgens de activiteiten van de mens met afgestemde glucagon- en insulineafgifte. De verbinding tussen gemeten bloedglucoseconcentraties en afgifte van hormonen geschiedt met behulp van verschillende algoritmes, waaronder de bekende *MPC* en *PID* variant. Een voordeel is dat er geen vertraging tussen de interstitiële vloeistof en de bloedglucosewaarden gemeten zal worden, omdat de bloedglucosewaarden worden voorspeld en vergeleken met de norm.

Het inbouwen van een bloedglucoseconcentratienorm is essentieel zodat het anticipatiemechanisme kan werken richting bloedglucoseconcentraties binnen een gewenst bereik. Stijgingen en dalingen binnen het gewenste bereik en voorspellingen van eerdere data (zoals voedingstijden en sporttijden) leiden tot de juiste insuline- en/of glucagonafgifte. De behandeling zal dus respectievelijk zowel reactie als proactieve regulatie omvatten.

De reactieve en proactieve regulatie van deze potentiële behandeling heeft verschillende voordelen. De afgifte van hormonen zal plaatsvinden met behulp van een apparaatje met reservoir voor insuline en glucagon, welke wordt geplaatst op de buik en subcutaan in verbinding staat met de patiënt. Aangezien dit een enkel apparaat is, verbetert dit de kwaliteit van leven aanzienlijk voor T1DM-patiënten. Er is geen sprake meer van vingerprikken, verschillende naalden in de buik en extreme hypo's en hypers. De kans op complicaties wordt hierdoor verminderd. Naar alle waarschijnlijkheid zal het apparaat na enkele dagen vervangen moeten worden in verband met hygiëne en afstoting. Echter, dit is één enkel apparaat welke één naald omvat: er hoeft minder frequent geïnjecteerd te worden in vergelijking met huidige behandelingen. Daarnaast lijdt de patiënt weinig emotionele schade: de grote druk op de patiënt om de bloedglucoseregulatie op peil te houden zal verdwijnen. Daarnaast zal de emotionele en fysieke schade ook verminderen; er is een verminderde kans op hypo's en hypers en daardoor op complicaties en comorbiditeiten. Ook zal het systeem makkelijk in gebruik zijn vergeleken bij huidige behandelingen. Het systeem laat dus daadwerkelijke progressie zien in het verbeteren van de kwaliteit van leven van T1DM-patiënten.

Naast een verhoogd gebruikersgemak en verbeterde kwaliteit van leven, laat het systeem ook financiële voordelen zien. Verzekeraars hoeven minder te betalen voor patiënten die een ernstige comorbiditeit ontwikkelen als gevolg van ernstige complicaties, omdat het systeem anticipeert op activiteiten en zo hypo's en hypers voorkomt. Een ander voordeel is dat de *EIR* beter nagebootst kan worden vergeleken met standaard insulinetherapie, gezien anticipatie op gedrag in deze toekomstige behandeling wordt meegenomen. Uitvoerig testen en zorgen dat juiste algoritmes aanwezig zijn is een must wel een must.

Concluderend toont deze scriptie het belang aan van integratie van de anticipatiecomponent in toekomstige T1DM-behandelingen, inclusief een potentiële T1DM-behandeling waarin anticipatie is geïntegreerd. De nieuwe behandeling geeft veel input om de kwaliteit van leven van T1DM-patiënten aanzienlijk te verbeteren. Het is belangrijk de behandeling te veranderen van reactief naar proactief: anticipatie moet in T1DM-behandelingen niet meer worden genegeerd, maar geïntegreerd.

Referenties

- Beck, R. W., Bergenstal, R. M., Riddlesworth, T. D., Kollman, C., Li, Z., Brown, A. S., & Close, K. L. (2019). Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*, 42(3), 400-405.
- Blauw, H., Van Bon, A. C., Koops, R., DeVries, J. H., & PCDIAB consortium. (2016). Performance and safety of an integrated bihormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18(7), 671-677.
- Bode, B., Gross, K., Rikalo, N., Schwartz, S., Wahl, T., Page, C., ... & Mastrototaro, J. (2004). Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes technology & therapeutics*, 6(2), 105-113.
- Bogart, D. H. (1980). Feedback, feedforward, and feedwithin: strategic information in systems. *Behavioral Science*, 25(4), 237-249.
- Brinkman, A. K. (2017). Management of type 1 diabetes. *Nursing Clinics*, 52(4), 499-511.
- Buijs, R. M., Chun, S. J., Nijijima, A., Romijn, H. J., & Nagai, K. (2001). Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake. *Journal of Comparative Neurology*, 431(4), 405-423.
- Cariani, P. (2017). Temporal memory traces as anticipatory mechanisms. In *Anticipation and Medicine* (pp. 105-136). Springer, Cham.
- Creutzfeldt, W., & Nauck, M. (1992). Gut hormones and diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism reviews*, 8(2), 149-177.
- Davidson, A. J., & Stephan, F. K. (1999). Plasma glucagon, glucose, insulin, and motilin in rats anticipating daily meals. *Physiology & behavior*, 66(2), 309-315.
- Day, C., & Bailey, C. J. (2009). HbA1c-changing units. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 9(3), 134-136.
- Diabetesfonds. (z.d., a). *Diabetes in cijfers*. Geraadpleegd op 06-07-2020, van <https://www.diabetesfonds.nl/over-diabetes/diabetes-in-het-algemeen/diabetes-in-cijfers>
- Diabetesfonds. (z.d., b). *Verschil tussen diabetes type 1 en 2*. Geraadpleegd op 06-07-2020, van <https://www.diabetesfonds.nl/over-diabetes/soorten-diabetes/verschil-tussen-diabetes-type-1-en-2>
- Diabetesfonds. (z.d., c) *Hypo's en hypens*. Geraadpleegd op 09-07-2020, van <https://www.diabetesfonds.nl/over-diabetes/dagelijks-leven/hypo-s-en-hypens>
- Dover, A. R., Stimson, R. H., Zammitt, N. N., & Gibb, F. W. (2017). Flash glucose monitoring improves outcomes in a type 1 diabetes clinic. *Journal of diabetes science and technology*, 11(2), 442-443.
- Elleri, D., Dunger, D. B., & Hovorka, R. (2011). Closed-loop insulin delivery for treatment of type 1 diabetes. *BMC medicine*, 9(1), 120.
- Ferng, A., Punwani, V., & Gaglani, S. (2017). The Role of MHealth and Wearables for Anticipation in Medicine. In *Anticipation and Medicine* (pp. 179-190). Springer, Cham.
- Ferretti, C., & La Cava, A. (2016). Adaptive immune regulation in autoimmune diabetes. *Autoimmunity reviews*, 15(3), 236-241.
- Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2019). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 47(1), 22-27.
- Gaglani, M. S. M., & Topol, E. J. (2014). iMedEd: the role of mobile health technologies in medical education. *Academic medicine: journal of the Association of American Medical Colleges*, 89(9), 1207.
- Garg, S. K., & Akturk, H. K. (2017). Flash glucose monitoring: the future is here.
- Gerich, J. E. (2000). Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2(6), 345-350.
- Glade, M. J., & Smith, K. (2015). A glance at... exercise and glucose uptake. *Nutrition*, 31(6), 893.

- Guthrie, R. A., & Guthrie, D. W. (2004). Pathophysiology of diabetes mellitus. *Critical care nursing quarterly*, 27(2), 113-125.
- Heijboer, A. C., Pijl, H., Van den Hoek, A. M., Havekes, L. M., Romijn, J. A., & Corssmit, E. P. M. (2006). Gut–brain axis: regulation of glucose metabolism. *Journal of neuroendocrinology*, 18(12), 883-894.
- Kraegen, E. W., & Lazarus, L. (1973). Feedback Control of Blood Glucose. *IFAC Proceedings Volumes*, 6(4), 470-474.
- Louis-Sylvestre, J. (1976). Preabsorptive insulin release and hypoglycemia in rats. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 230(1), 56-60.
- Love, J. A., Yi, E., & Smith, T. G. (2007). Autonomic pathways regulating pancreatic exocrine secretion. *Autonomic Neuroscience*, 133(1), 19-34.
- Lu, J.Y., Bao, Y. (2018) Introduction of Continuous Glucose Monitoring Technology. In: Jia W. (eds) *Continuous Glucose Monitoring*. Springer, Singapore
- Luijf, Y. M., Arnolds, S., Avogaro, A., Benesch, C., Bruttomesso, D., Farret, A., ... & DeVries, on behalf of the AP@ home consortium, J. H. (2013). Patch pump versus conventional pump: postprandial glycemic excursions and the influence of wear time. *Diabetes technology & therapeutics*, 15(7), 575-579.
- Melendez-Ramirez, L. Y., Richards, R. J., & Cefalu, W. T. (2010). Complications of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 39(3), 625-640.
- Mithal, A., Jevalikar, G., & Shah, P. (2014). *Insulin therapy : Current concepts*.
- Mombaerts, L., Thomas, F., Signal, M., Desai, T., & Chase, J. G. (2015). Continuous Glucose Monitoring: Using CGM to Guide Insulin Therapy Virtual Trials Results. *IFAC-PapersOnLine*, 48(20), 112-117.
- Mossbridge, J., Tressoldi, P. E., & Utts, J. (2012). Predictive physiological anticipation preceding seemingly unpredictable stimuli: a meta-analysis. *Frontiers in Psychology*, 3, 390.
- Nijhoff, M. F., & de Koning, E. J. (2018). Artificial Pancreas or Novel Beta-Cell Replacement Therapies: a Race for Optimal Glycemic Control?. *Current diabetes reports*, 18(11), 110.
- Nimri, R., Nir, J., & Phillip, M. (2020). Insulin Pump Therapy. *American Journal of Therapeutics*, 27(1), e30-e41.
- Nothman, M. M. (1954). The history of the discovery of pancreatic diabetes. *Bulletin of the History of Medicine*, 28, 272.
- Ogawa, W., Matozaki, T., & Kasuga, M. (1998). Role of binding proteins to IRS-1 in insulin signalling. In *Insulin Action* (pp. 13-22). Springer, Boston, MA.
- Oppel, E., Kamann, S., Reichl, F. X., & Högg, C. (2019). The Dexcom glucose monitoring system—An isobornyl acrylate-free alternative for diabetic patients. *Contact dermatitis*, 81(1), 32-36.
- Pearce, Z. (2014). *Type 1 Diabetes : Causes, Treatment and Potential Complications*. Nova Science Publishers, Inc.
- Pessin, J. E., & Saltiel, A. R. (2000). Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 106(2), 165-169.
- Qian, J., & Scheer, F. A. (2016). Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 27(5), 282-293.
- Ramli, R., Reddy, M., & Oliver, N. (2019). Artificial Pancreas: Current Progress and Future Outlook in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Drugs*, 1-13.
- Ranganath, L. R. (2008). The entero-insular axis: implications for human metabolism. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 46(1), 43-56
- Regazzi, R., Rodriguez-Trejo, A., & Jacovetti, C. (2016). Insulin secretion in health and disease: nutrients dictate the pace. *Proceedings of the Nutrition Society*, 75(1), 19-29.
- Schiel, R. (2003). Continuous subcutaneous insulin infusion in patients with diabetes mellitus. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 7(2), 232-237.

- Simon, B., Flood, J., & Jabbour, S. (2010). *Type 1 Diabetes in Adults*. Oxford American Endocrinology Library.
- Singh, M., Kumar, N., Sood, S., Makkar, B., & Arora, V. (2010). Historical Milestones in Diabetes. *Australasian Medical Journal (Online)*, 3(13), 860.
- Sinha, M., McKeon, K. M., Parker, S., Goergen, L. G., Zheng, H., El-Khatib, F. H., & Russell, S. J. (2017). A comparison of time delay in three continuous glucose monitors for adolescents and adults. *Journal of diabetes science and technology*, 11(6), 1132-1137.
- Smeets, P. A., Erkner, A., & De Graaf, C. (2010). Cephalic phase responses and appetite. *Nutrition Reviews*, 68(11), 643-655.
- Staiger, T. O., Kritek, P. A., Blakeney, E. L., Zierler, B. K., O'Brien, K., & Ehrmantraut, R. H. (2017). A conceptual framework for applying the anticipatory theory of complex systems to improve safety and quality in healthcare. In *Anticipation and Medicine* (pp. 31-40). Springer, Cham.
- Steffens, A. B. (1969). Bloodglucose and FFA levels in relation to the meal pattern in the normal rat and the ventromedial hypothalamic lesioned rat. *Physiology & Behavior*, 4(2), 215-225.
- Steffens, A. B. (1976). Influence of the oral cavity on insulin release in the rat. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 230(5), 1411-1415.
- Stryer, L., Tymoczko, J. L., & Berg, J. M. (2002). Biochemistry 5th ed Freeman. *WH and Company*, 41.
- Teff, K. L., & Engelman, K. (1996). Oral sensory stimulation improves glucose tolerance in humans: effects on insulin, C-peptide, and glucagon. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 270(6), R1371-R1379.
- Thabit, H., & Hovorka, R. (2016). Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*, 59(9), 1795-1805.
- Thraillkill, K. M., Moreau, C. S., Swearingen, C., Rettiganti, M., Edwards, K., Morales, A. E., ... & Fowlkes, J. L. (2011). Insulin pump therapy started at the time of diagnosis: effects on glycemic control and pancreatic beta cell function in type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 13(10), 1023-1030.
- Titus, A. M., Revest, P., & Shortland, P. (2007). The Nervous System, Basic Science and Clinical Conditions. *Philadelphia: Churchill Living-stone, al*, 76-81.
- Vaddiraju, S., Burgess, D. J., Tomazos, I., Jain, F. C., & Papadimitrakopoulos, F. (2010). Technologies for continuous glucose monitoring: current problems and future promises. *Journal of diabetes science and technology*, 4(6), 1540-1562.
- Verberne, A. J., Korim, W. S., Sabetghadam, A., & Llewellyn-Smith, I. J. (2016). Adrenaline: insights into its metabolic roles in hypoglycaemia and diabetes. *British journal of pharmacology*, 173(9), 1425-1437.
- Wahren, J., Felig, P., Ahlborg, G., & Jorfeldt, L. (1971). Glucose metabolism during leg exercise in man. *The Journal of clinical investigation*, 50(12), 2715-2725.
- Weir, G. C., & Bonner-Weir, S. (1990). Islets of Langerhans: the puzzle of intraislet interactions and their relevance to diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 85(4), 983-987.
- Studio Biologie (z.d.). Alvleesklier (pancreas). Geraadpleegd op 12-07-2020, van https://www.studiobiologie.nl/KB2/H12_02/index2d.html
- Whittaker, H. (1952). POINTS FROM LETTERS: Insulin Injections. *British medical journal*, 2(4796), 1259.
- Williams, D. B., & Johnson, C. C. (2013). *Glucose Uptake : Regulation, Signaling Pathways and Health Implications*. Nova Science Publishers, Inc.
- Woods, S. C. (1991). The eating paradox: how we tolerate food. *Psychological review*, 98(4), 488.

Yum, S. I., & Roe, J. (1999). Capillary blood sampling for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes technology & therapeutics*, 1(1), 29-37.