UNIVERSITY OF TWENTE.

Faculty of Technical Medicine

Post-prandiale glucoserespons van insuline-afhankelijke patiënten met Diabetes mellitus type 2

Een individuele benadering op de behandeling

Technisch Geneeskundige Opdracht
21 juni 2021

Auteurs
Joris Harbers s1932640
Marije Huberts s2098636
Eline van Rooy s2097338
Anita Ruiter s2109409

Klinisch begeleiders
MSc. T. Urgert (technisch geneeskundige)
Prof. Dr. G.D. Laverman (internist/nefroloog)

Technisch begeleiders
MSc. N. Den Braber (technische geneeskundige)
Dr. Ir. B.J.F. van Beijnum (associate professor)

Proces begeleiders
BSc. K. van der Tak
Drs. R.M. Krol

Technical Medical Centre
University of Twente
Hallenweg 5
7522 NH Enschede
Nederland

VOORWOORD

Voor u ligt het onderzoek 'Post-prandiale glucoserespons van insuline-afhankelijke patiënten met Diabetes mellitus type 2'. Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van Ziekenhuisgroep Twente om meer kennis te vergaren over post-prandiale glucosepieken van Diabetes mellitus type 2-patiënten bij een *real-life* dataset. Het is een scriptie ter afronding van de bachelorstudie Technische Geneeskunde aan de Universiteit Twente, in opdracht van MSc. T. Urgert namens de afdeling Interne Geneeskunde van Ziekenhuisgroep Twente. We hebben ons in de periode half april 2021 tot en met eind juni 2021 met plezier ingezet voor dit onderzoek en het verslag afgerond.

Samen met onze dagelijkse begeleiders, MSc. T. Urgert en MSc. N. den Braber, hebben we de vraagstelling vanuit Ziekenhuisgroep Twente getransleerd naar een onderzoeksvraag. Vanuit hier zijn we aan de slag gegaan met de dataset inladen in Matlab R2021a, waarna we de data hebben geanalyseerd. Tijdens dit proces stonden T. Urgert en N. den Braber altijd klaar om vragen te beantwoorden. Wij willen hen graag bedanken voor de enthousiaste betrokkenheid bij het onderzoek, het meedenken wanneer wij vastliepen en de inzet die zij toonden om ons zo goed mogelijk te begeleiden.

Daarnaast willen we graag onze klinische begeleider, prof. dr. G.D. Laverman vanuit Ziekenhuisgroep Twente, en onze technische begeleider, dr. ir. B.J.F. van Beijnum vanuit Universiteit Twente, bedanken voor hun hulp bij het brainstormen, het beantwoorden van inhoudelijke vragen en het geven van feedback op ons onderzoek. Onze dank gaat voornamelijk uit naar de geboden hulp en feedback tijdens de analysefase van ons onderzoek.

Tevens willen wij onze procesbegeleider, Kim van der Tak, bedanken voor haar betrokkenheid bij ons proces. We zijn dankbaar voor de hulp, tips en inzichten die zij heeft geboden tijdens ons samenwerkingsproces. Dankzij de prettige sfeer en betrokkenheid tijdens onze bijeenkomsten hebben wij ons tijdens deze afronding van de bachelor kunnen ontwikkelen op persoonlijk vlak.

Tot slot willen wij graag de mensen bedanken die ons te hulp zijn geschoten met Matlab R2021a. Zo stond onze technische begeleider N. den Braber dagelijks klaar om ons in korte tijd weer op weg te helpen. Ook gaat onze dank uit naar vrienden en huisgenoten die zich hebben verdiept in ons Matlab-script om hulp te bieden wanneer dat nodig was.

Wij wensen u veel leesplezier toe.

Joris Harbers,
Marije Huberts,
Eline van Rooy,
Anita Ruiter.

Enschede, 21 juni 2021

SAMENVATTING

Achtergrond Insuline-afhankelijke Diabetes mellitus type 2 (T2DM)-patiënten hebben op de lange termijn een verhoogde kans op cardiovasculaire aandoeningen ten gevolge van een oscillerend bloedglucosegniveau. De berekening van de insulinetoediening om oscillatie tegen te gaan, wordt op dit moment uitgevoerd aan de hand van de koolhydraatinsulineratio (KIR), de glycemische index (GI), de glycemische lading (GL) en de insulinegevoeligheidsfactor. Met behulp van deze berekeningen wordt nog niet altijd de juiste hoeveelheid insuline toegediend. Deze berekeningen zijn namelijk gebaseerd op algemene populatiegegevens en niet op de individuele patiënt. Voor het handhaven van een normoglycemie is daarom inzicht nodig in de factoren die van invloed zijn op de post-prandiale glucoserespons (PPGR), om uiteindelijk tot een individuele benadering voor de patiënt te komen.

Methode Dit onderzoek is gebaseerd op *real-life* data van achttien insuline-afhankelijke T2DM-patiënten en literatuuronderzoek. Allereerst is geanalyseerd in welke mate patiënten hun glucosewaarden kunnen reguleren aan de hand van de *coefficient of variation* (CV) en de *Time in Range* (TIR). Vervolgens is onderzoek gedaan naar een aantal kenmerken van de glucoserespons, zoals de piekhoogte, stijgtijd, aantal mono- en bifasen en de richtingscoëfficiënt. Tot slot zijn factoren onderzocht die volgens de literatuur invloed kunnen hebben op de PPGR, zoals het aantal stappen, de patiëntenkarakteristieken, de hoeveelheid toegediende insuline en de voedingswaarden van de gegeten maaltijden.

Resultaten Van alle patiënten voldoet 66,7% niet aan de TIR-streefwaarde. Verder is vooral in de ochtend sprake van een sterke stijging van de post-prandiale glucoserespons. Ook blijkt dat bij het bepalen van de insulinedosering patiënten rekening houden met het preprandiale glucoseniveau. Factoren die in de dataset van invloed zijn op de PPGR zijn het aantal genuttigde koolhydraten, het preprandiale glucoseniveau, de insulinetoediening en het *Dawn*-effect

Conclusie Geconcludeerd kan worden dat patiënten op dit moment hun bloedglucoseniveau slecht kunnen reguleren. Verschillende factoren zijn van invloed op de PPGR. Een aanbeveling voor vervolgonderzoek is het onderzoeken van meer factoren die van invloed zijn op de PPGR. Deze factoren kunnen vervolgens samen met de genuttigde koolhydraten en het preprandiale glucoseniveau verwerkt worden in een individuele benadering.

INHOUDSOPGAVE

Voorwoord **ii**

Samenvatting **iii**

Afkortingen **vi**

1 Inleiding **1**

2 Achtergrond **2**
2.1 Fysiologie van insuline . . . 2
2.2 Behandeling Diabetes mellitus type 2 . . . 3
2.3 Berekening insulinedosering . . . 4
2.3.1 De koolhydraatinsulineratio . . . 4
2.3.2 De glycemische index en glycemische lading . . . 5
2.3.3 Insulinegevoeligheidsfactor . . . 5
2.4 De post-prandiale glucoserespons . . . 5
2.5 Oscillerend bloedglucose . . . 6
2.6 Analyse van de post-prandiale glucoserespons . . . 7

3 Methode **8**
3.1 Dataverzameling . . . 8
3.2 Data analyse . . . 9
3.2.1 CV, TBR, TIR, TAR en standaarddeviatie van glucosewaarden . . . 9
3.2.2 Relatie tussen patiëntenkarakteristieken en zowel TIR als standaarddeviatie glucosewaarden . . . 9
3.2.3 Piekhoogte en stijgtijd . . . 10
3.2.4 Mono- en bifasen . . . 10
3.2.5 De richtingscoëfficiënt van de PPGR . . . 11
3.2.6 Stappen . . . 11
3.2.7 Insuline afstemming . . . 11
3.2.8 KIR . . . 12
3.3 Validiteit en betrouwbaarheid . . . 12
3.3.1 Interne validiteit . . . 12
3.3.2 Externe validiteit . . . 13
3.3.3 Betrouwbaarheid . . . 13

4 Resultaten **14**
4.1 Patiëntenkarakteristieken . . . 14
4.2 CV, TBR, TIR en TAR . . . 14
4.3 Patiëntenkenkarakteristieken . . . 16
4.4 Piekhoogte en stijgtijd . . . 16
4.5 Mono- en bifasen . . . 17
4.6 De richtingscoëfficiënt . . . 17
4.7 Stappen . . . 17
4.8 Insuline afstemming . . . 18
4.9 KIR . . . 21

5 Discussie **22**
5.1 Algemene beperkingen . . . 22
5.2 Data-analyse . . . 23
5.2.1 CV, TBR, TIR en TAR . . . 23
5.2.2 Patiëntenkarakteristieken en factoren . . . 23
5.2.3 Piekhoogte en stijgtijd . . . 24
5.2.4 Mono- en bifasen . . . 26
5.2.5 Richtingscoëfficiënt . . . 26
5.2.6 Tijd tussen maaltijd en insuline . . . 27
5.2.7 Stappen . . . 28
5.2.8 Insuline afstemming . . . 28
5.2.9 KIR . . . 30

6 Conclusie **32**

7 Aanbevelingen **33**

Bibliografie **38**

A Figuren achtergrond **39**

B Data management plan **41**
B.1 Data verzameling . . . 41
B.2 Data opslag en beveiliging . . . 41
B.3 Data overdracht . . . 41

C Figuren **42**
C.1 Vast insulineschema . . . 42
C.2 Variabel insulineschema . . . 44

D Tabellen **48**

E Tabellen lineaire regressie **50**
E.1 Patiënt 10 . . . 50
E.2 Patiënt 12 . . . 50

Afkortingen

AUC area under the curve. 5, 7

BMI Body Mass Index. 8, 9

CF correctiefactor. 5

CV coefficient of variation. iii–v, 6, 9, 14, 15, 23, 32

DM Diabetes mellitus. 1, 5, 6, 8, 9, 14, 27

GI glycemische index. iii, 4–6

GL glycemische lading. iii, 4–6

HbA1c hemoglobine A1c. 6–8, 23, 30

iAUC incremental area under the curve. 7

KIR koolhydraatinsulineratio. iii–v, 4, 5, 11, 12, 30

PPGR post-prandiale glucoserespons. iii, iv, 1, 5–7, 10, 11, 13, 22, 24–30, 32, 33

T1DM Diabetes mellitus type 1. 1

T2DM Diabetes mellitus type 2. ii–iv, 1–3, 5–8, 12, 13, 15, 22, 24–27, 30, 32, 33

TAR Time above Range. iv, v, 9, 10, 14, 15, 23, 32

TBR Time below Range. iv, v, 9, 10, 14, 15, 23, 32

TIR Time in Range. iii–v, 7, 9–11, 14–17, 23, 26, 29, 32

ZGT Ziekenhuisgroep Twente. 8, 41

1 INLEIDING

In 2019 hadden naar schatting 1,1 miljoen mensen in Nederland Diabetes mellitus (DM). Hiervan heeft ongeveer 91% Diabetes mellitus type 2 (T2DM). [1] Bij DM is sprake van een verhoogd bloedglucoseniveau en een verminderd koolhydraat-, vet- en eiwitmetabolisme. [2] DM wordt onderverdeeld in twee typen: Diabetes mellitus type 1 (T1DM), ook wel insuline-deficiënte DM, en T2DM, ook wel insuline-resistente DM. Dit onderzoek is gericht op T2DM-patiënten. T2DM wordt veroorzaakt door een verminderde insulinesensitiviteit. Hierbij kan de insulinesecretie ook afnemen. [3] Risicofactoren voor het ontstaan van T2DM zijn overgewicht, een ongezond eetpatroon en/of te weinig beweging, mogelijk in combinatie met een erfelijke aanleg. [4]

Bij T2DM-patiënten wordt gestreefd om het bloedglucoseniveau tussen de 3,9 en 10 mmol/L (normoglycemie) te houden. [5, 6] In een gevorderd stadium van deze ziekte is toediening van exogeen insuline nodig. Een juiste insulinedosering is belangrijk om de glucosewaarden goed te reguleren en zo hypo- en hyperglycemieën te voorkomen. De hoeveelheid toe te dienen insuline wordt bepaald aan de hand van de koolhydraatinsulineratio, de glycemische index, de glycemische lading en de insulinegevoeligheidsfactor. [7, 8, 9] Met behulp van deze berekeningen wordt nog niet altijd de juiste hoeveelheid insuline toegediend. Het is een uitdaging om de insulinedosering aan te passen aan de hoeveelheid koolhydraten die patiënten nuttigen, waardoor nog vaak post-prandiale glucosepieken ontstaan. Deze leiden, net als de hypo- en hyperglycemieën, tot complicaties. [10] Op de korte termijn is dit met name osmotische diurese en op de lange termijn macrovasculaire complicaties, wat resulteert in een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. [3, 10] De oorzaak hiervan is een proces van versnelde atherosclerose in deze groep patiënten. [11] Het vermoeden is daarom dat controle van de bloedglucosespiegel leidt tot vermindering van macrovasculaire complicaties.

Het is dus van belang dat T2DM-patiënten met het toedienen van insuline een normoglycemie handhaven. De juiste insulinedosering bepalen is echter lastig, omdat de factoren die invloed hebben op de post-prandiale glucoserespons (PPGR) per individu verschillen. Hierdoor wordt voor de insulinedosering uitgegaan van een algemene berekening, waarin alleen de genuttigde koolhydraten meegenomen worden. Inzicht in deze factoren zal bijdragen aan de bepaling van de juiste insulinedosering, zodat post-prandiale glucosepieken voorkomen worden. De onderzoeksvraag van deze studie luidt daarom als volgt:

"In hoeverre zijn insuline-afhankelijke Diabetes mellitus type 2 patiënten in staat om post-prandiale glucosepieken te voorkomen en hoe kan dit geoptimaliseerd worden met een individuele benadering op basis van factoren die van invloed zijn op de post-prandiale glucoserespons?"

Gedurende dit onderzoek wordt antwoord gegeven op de volgende deelvragen:

1. In welke mate zijn insuline-afhankelijke T2DM-patiënten in staat om hun bloedglucoseniveau te reguleren?
2. Hoe ziet de optimale post-prandiale glucoserespons eruit?
3. Welke factoren zijn van invloed op de post-prandiale glucosrespons?
4. Op welke manier kunnen de factoren verwerkt worden in een geïndividualiseerde benadering voor optimalisatie van de post-prandiale glucoserespons?

2 ACHTERGROND

In dit hoofdstuk wordt meer achtergrondinformatie gegeven, wat als basis voor dit onderzoek heeft gediend.

2.1 Fysiologie van insuline

Om de glucoserespons van insuline-afhankelijke T2DM-patiënten te begrijpen, is inzicht nodig in de werking van insuline. Insuline is een hormoon dat geproduceerd wordt in de pancreas. Vanuit daar wordt het afgegeven in het bloed waarna insuline naar de lever gaat. De lever zorgt voor afwisselende periodes van glucoseafgifte en -opslag. Bij een laag bloedglucosegehalte vormt de lever een bron van glucose door middel van gluconeogenese en glycogenolyse. Bij een hoog bloedglucosegehalte vormt de lever een opslagplaats voor glucose. De lever neemt dan glucose op uit de vena porta met behulp van insuline en vormt glycogeen. [12] Vervolgens zal het hoge insulinegehalte ook leiden tot glucoseopname in het vet en de spieren. [13] Op deze manier zorgt insuline voor regulatie van het bloedglucosegehalte.

Om inzicht te krijgen in de werking van insuline moet dieper ingegaan worden op de productie van insuline op celniveau. Insuline wordt geproduceerd in de β-cellen van de pancreas. Een streng mRNA codeert voor preproinsuline (figuur A.1, bijlage A). Het ribosoom synthetiseert verschillende peptidedomeinen in de volgorde B, C en A. Deze peptidedomeinen worden gesynthetiseerd als één streng in het endoplasmatisch reticulum en dit wordt proinsuline genoemd. Aan de trans-Golgi zijde beginnen proteases langzaam de streng te splitsen in twee delen. Hierbij wordt C-peptide gescheiden van het insulinemolecuul. Het insulinemolecuul bestaat dan uit twee peptides, A en B. Deze peptides zijn verbonden door twee disulfide verbindingen. C-peptide en insuline bevinden zich samen in een granule in de β-cel. Deze granule wordt gesecreteerd in het bloed. [3]

Voordat insuline aan zijn receptoren kan binden, moet eerst de secretie plaatsvinden. Hiervoor dient glucose de β-cel binnen te komen via GLUT2-transporters door middel van gefaciliteerde diffusie (figuur A.2, bijlage A). Eenmaal in de cel start glycolyse door de aanwezigheid van glucokinase en vindt oxidatie plaats via de citroenzuurcyclus. Deze processen zorgen voor een verhoging van de ATP-concentratie. Dit zorgt voor sluiting van de K^+ ATP-kanalen waardoor de β-cel depolariseert. Spanningsafhankelijke Ca^{2+}-kanalen in het plasmamembraan worden door deze depolarisatie geactiveerd, waardoor een hogere Ca^{2+}-concentratie in de cel ontstaat. Hierdoor activeert de Ca^{2+}-calmoduline fosforylering cascade, wat leidt tot secretie van de granules, met daarin insuline en C-peptide, naar de bloedbaan. [3, 14] Via de bloedbaan komt glucose vervolgens bij verschillende weefsels waar het zorgt voor meer glucoseopname. In de cellen van het perifere weefsel bindt insuline vervolgens aan de tyrosine kinase receptor (figuur A.3, bijlage A). Hierdoor worden tyrosine kinase domeinen actief. Zowel de binnenzijde van de receptor (β-zijde) en verschillende cytoplasmatische eiwitten, zoals de insuline-receptor substraten (IRS 1, 2, 3 en 4) en Src homology C terminus, fosforyleren. Aan de gefosforyleerde IRS-eiwitten kunnen verschillende effectoreiwitten binden en worden zo geactiveerd. De activatie van deze effectoreiwitten zorgt voor de activatie van verschillende pathways in de cel. Eén van deze pathways is de PI3K pathway. Dit zorgt voor activatie van de GLUT4-transporter van de cel waardoor glucose opgenomen kan worden. [3, 14, 15] Op deze wijze zorgt een toename van glucose in het bloed voor een verhoogde glucose opname in de lever en spier- en vetweefsel.

In het geval van T2DM is sprake van insulineresistentie. Dit kan komen door een defect in de receptor of in de post-receptor signalering. Er is echter nog weinig bekend over hoe en waar dit defect ontstaat. Insulineresistentie zorgt voor minder IRS-fosforylering, waardoor minder glucose kan worden opgenomen door de cel. Hierdoor blijft de bloedglucosewaarde hoog. Zo komt meer glucose binnen bij de β-cellen in de pancreas, waardoor meer insulinesecretie plaatsvindt. Deze verhoging van insuline kan in een deel van de T2DM-patiënten de insulineresistentie compenseren. In een meer gevorderd stadium van T2DM raken de β-cellen uitgeput en kunnen deze niet meer zoveel insuline maken als voorheen. In dat geval is toediening van exogeen insuline nodig om de bloedglucosewaarde onder controle te houden. [2, 3]

2.2 Behandeling Diabetes mellitus type 2

Voordat insuline wordt toegediend als behandeling bij T2DM-patiënten, worden eerst nog een aantal andere behandelingen geadviseerd. De totale behandeling heeft als doel om bij de patiënt een normoglycemie te handhaven. Hiervoor moet de bloedglucosewaarde tussen de 3,9 en 10 mmol/L blijven. [5, 6] Dit wordt bereikt door het voorkomen van hypo- en hyperglycemieën. Bij een hypoglycemie ligt de bloedglucosewaarde onder de 3,9 mmol/L en bij een hyperglycemie ligt deze boven de 10 mmol/L. [5]

De eerste stap in de behandeling van T2DM-patiënten is een leefstijladvies over gezonde voeding, voldoende beweging, afvallen bij overgewicht en stoppen met roken. Deze factoren spelen een belangrijke rol in het ontstaan en de progressie van T2DM. Als dit niet voldoende werkt, kan orale medicatie worden voorgeschreven om de bloedglucosewaarden te verlagen. De patiënt start met een basisdosis metformine. Dit remt de gluconeogenese in de lever en verbetert de insulinegevoeligheid. [11, 13, 16] Daarnaast zorgt dit medicijn voor een lichte daling van het cholesterol en verlaagt het mogelijk de mortaliteit en macrovasculaire diabetes gerelateerde morbiditeit. [16] De dosis metformine wordt steeds verder opgehoogd totdat een goed werkende dosis is bereikt. Als geen goed resultaat wordt behaald met de maximale dosering wordt een sulfonylureumderivaat toegevoegd. [13, 16, 17] Dit stimuleert de insulinesecretie van de β-cellen in de pancreas en zorgt voor een mogelijke vermindering van microvasculaire complicaties. [11, 16] Op deze wijze wordt in eerste instantie gepoogd om T2DM te behandelen.

Als orale medicatie geen adequate glucosecontrole geeft, is de volgende stap het subcutaan toedienen van insuline. [16, 17] Insuline-afhankelijke T2DM-patiënten kunnen zowel zelf insuline toedienen als (kortdurende) insuline toegediend krijgen via een insulinepomp. In dit onderzoek wordt gefocust op patiënten die zowel basale als bolus insuline gebruiken, ook wel het basaal bolusregime genoemd. Voordat een patiënt bij deze soorten insuline uitkomt, worden eerst nog andere manieren van insulinetoediening geprobeerd. In eerste instantie wordt gestart met het eenmaal daags toedienen van (middel)langwerkende insuline om de glucoseopname te bevorderen. [16] Dit is echter bij sommige patiënten niet voldoende. Bij hen is het nodig om vaker per dag insuline toe te dienen. Hierbij wordt gestreefd naar het zoveel mogelijk nabootsen van het fysiologische systeem. Dat houdt in dat een basaal niveau van insulinesecretie wordt bereikt met tweemaal daags mixinsuline of een basaal bolusregime. Mixinsuline is een combinatie van kort- en langwerkende insuline dat gelijktijdig toegediend wordt. Een basaal bolusregime houdt de (middel)langwerkende insulinedosering aan met daarbovenop drie korte insulinepieken die bereikt worden met het toedienen van kortwerkende insuline voor de maaltijden. Het basale insulineniveau zorgt ‘s nachts voor onderdrukking van gluconeogenese en overdag voor het beheersen van de glycemische regulatie. De kortwerkende insuline zorgt voor vermindering van de glucosepieken die ontstaan na de maaltijden.[11, 16] Het subcutaan toedienen van insuline zorgt zo dus voor het reguleren van het bloedglucose gehalte.

Zoals hierboven beschreven zijn er meerdere soorten insuline die worden toegediend. Binnen een soort insuline kan gevarieerd worden in de hoeveelheid insuline die wordt toegediend. In eerste instantie wordt een vaste hoeveelheid (middel)langwerkende insuline van tien eenheden geadviseerd aan de patiënt. Hierbij is het doel om een nuchtere glucosewaarde van 4,5 tot 8 mmol/L te bereiken. De patiënt past om de twee tot drie dagen de (middel)langwerkende insuline aan om deze waarde te bereiken. Dit aanpassen gebeurt aan de hand van *trial and error*. Zodra een patiënt overgaat op tweemaal daags mixinsuline wordt 80% van de hoeveelheid van het eenmaal daagse (middel)langwerkende regime genomen. Deze hoeveelheid wordt vervolgens verdeeld in twee doseringen. Tweederde van de hoeveelheid wordt voor het ontbijt toegediend en eenderde voor het avondeten. Hierbij wordt weer gestreefd naar een nuchtere bloedglucosewaarde van 4,5 tot 8 mmol/L. Daarnaast moet de post-prandiale glucosewaarde onder de 10 mmol/L blijven. [16] Wanneer van eenmaal daags insuline naar een basaal bolusregime wordt gegaan, wordt gestart met het toedienen van vier eenheden snelwerkende insuline vlak voor elke maaltijd. Deze dosis kan stapsgewijs met twee eenheden insuline verhoogd worden. Ook dit geschiedt op basis van trial and error. Bovendien kan van het tweemaal daags mixinsuline schema op het basaal bolusregime overgestapt worden. Hierbij wordt 80% van de totale dagdosis insuline genomen en deze hoeveelheid verdeeld over vier momenten op de dag. Voor de drie hoofdmaaltijden wordt telkens 20% snelwerkende insuline toegediend en voor de nacht 40% (middel)-langwerkende insuline. [16] De insulinedosering is dus verschillend per persoon.

2.3 Berekening insulinedosering

Zoals hierboven beschreven, wordt de insulinedosering op basis van schattingen gemaakt. Indien een patiënt al begonnen is met insulinetoediening kan de dosis ook op basis van berekeningen bepaald worden. Zowel bij het zelf toedienen van insuline als bij een insulinepomp moet de patiënt zelf de insulinedosis bepalen. Hierbij spelen verschillende factoren mee: de koolhydraat-insulineratio (KIR), de glycemische index (GI) en lading (GL) en de insulinegevoeligheidsfactor. Deze factoren worden in deze paragraaf toegelicht.

2.3.1 De koolhydraatinsulineratio

Op het moment dat de patiënt zelf de insulinedosering bepaalt, wordt gebruik gemaakt van de KIR. De KIR is de verhouding tussen de genuttigde koolhydraten en de daarvoor toegediende insuline. Dit wordt beïnvloed door de insulinegevoeligheid van een individu. [18] De KIR kan op twee manieren berekend worden. De eerste manier is om het aantal ingenomen koolhydraten te delen door het aantal eenheden kortdurende insuline dat is toegediend om de juiste bloedglucosewaarde te krijgen na de maaltijd. Deze ratio kan vervolgens gebruikt worden om de volgende keer het aantal eenheden kortdurende insuline te berekenen voor dezelfde maaltijd (bijvoorbeeld het ontbijt). Dit wordt berekend door het aantal ingenomen koolhydraten te delen door de berekende ratio. [7] De tweede manier om de KIR te berekenen is door een gestandaardiseerd gemiddeld aantal koolhydraten te delen door de totale dagelijkse dosis toegediende insuline. In de literatuur is discussie over de waarde van het gestandaardiseerde gemiddelde aantal koolhydraten. Uit een artikel van Nakamura et al. is gebleken dat de 300-500-400 regel toegepast kan worden. Deze regel houdt in dat de KIR-berekening voor het ontbijt 300, voor de lunch 500 en voor het diner 400 gedeeld door de totale dagelijkse dosis toegediende insuline is. Hier is echter nog meer onderzoek naar nodig. [18] De KIR helpt dus bij de berekening van de hoeveelheid toe te dienen insuline en kan aan de hand van twee verschillende methodes bepaald worden door een patiënt.

2.3.2 De glycemische index en glycemische lading

Naast het tellen van de koolhydraten kan ook de GI van de maaltijden bepaald worden. De GI en de GL zijn een betere voorspellende factor voor de PPGR dan alleen de hoeveelheid koolhydraten. [8] De GI geeft namelijk het effect van koolhydraten aan op de post-prandiale glucoseconcentratie. [19] Het is gedefinieerd als het oppervlak onder de grafiek van de glucoserespons na een maaltijd van 25 of 50 gram koolhydraten. Een veel gebruikte methode hiervoor is de *area under the curve* (AUC)-methode. De AUC wordt berekend wanneer een functie $y = f(x)$ integreerbaar en niet negatief is over een gesloten interval van $[a,b]$. In dat geval wordt de integraal van f berekend van a naar b. Zo wordt de volgende formule verkregen: $AUC = \int_a^b f(x)dx$. [20] De GI wordt berekend door de AUC van een etenswaar waarvan je de GI wilt weten te delen door de AUC van een bekende etenswaar met dezelfde hoeveelheid, bijvoorbeeld witbrood. [21]

Met behulp van de GI kan vervolgens de GL berekend worden door de GI te vermenigvuldigen met de hoeveelheid koolhydraten die gegeten wordt. [8] Met behulp van de GL kan het effect van het totaal aantal geconsumeerde koolhydraten op de PPGR voorspeld worden. Het is een maat voor het totale effect op het bloedglucoseniveau. [22] Uit systemische onderzoeken is gebleken dat zowel de GI als de GL beter de post-prandiale glucose- en insulineniveaus kunnen voorspellen dan alleen het tellen van de koolhydraten. [8, 23]

2.3.3 Insulinegevoeligheidsfactor

Naast de KIR, de GI en de GL heeft ook de insulinegevoeligheidsfactor invloed op de insulinedosering van een patiënt. Patiënten met T2DM ontwikkelen namelijk een verminderde insulinegevoeligheid, ook wel bekend als insulineresistentie. Dit treedt vooral op in de perifere weefsels en organen. [11] De insulinegevoeligheid kan berekend worden met de correctiefactor (CF). De CF geeft een indicatie voor de hoeveelheid extra eenheden insuline die nodig is om de glucosewaarde binnen twee tot vier uur weer naar de streefwaarde te brengen. De CF wordt berekend door een gestandaardiseerde waarde te delen door de totale dagelijkse dosis insuline. Adviezen voor de gestandaardiseerde waarden zijn 80, 90 of 100, maar hier is geen consensus in. Deze waarden geven de eenheid mmol/L/U aan de CF. [9] In het geval de CF 1,1 mmol/L/U is dan zal de bloedglucosewaarde met 1,1 mmol/L dalen zodra één extra eenheid insuline gebruikt wordt. De insulinegevoeligheidsfactor is dus een belangrijke factor bij de PPGR van een T2DM-patiënt en moet daarom meegenomen worden bij het bepalen van de juiste insulinedosering.

2.4 De post-prandiale glucoserespons

Met behulp van bovengenoemde berekeningen wordt nog niet altijd een adequate insulinedosis toegediend. Om een normoglycemie te handhaven is daarom inzicht nodig in de PPGR. Dit is de plasmaglucoseconcentratie na het nuttigen van een maaltijd. [24] Bij een persoon zonder DM ligt het nuchtere bloedglucose tussen de 3,9 en 6,1 mmol/L. Na het eten van een maaltijd begint de glucoseconcentratie na ongeveer 10 minuten te stijgen doordat de koolhydraten opgenomen worden. [24] Na 30 tot 60 minuten bereikt de plasmaglucoseconcentratie een piek, deze piek blijft vaak onder de 7,8 mmol/L. Na 2 tot 3 uur is de plasmaglucoseconcentratie weer teruggekeerd naar het preprandiale niveau. De opname van koolhydraten blijft echter wel 5 tot 6 uur na de maaltijd doorgaan. [24, 25] Door de PPGR in een gezonde situatie te begrijpen, kan meer inzicht worden verkregen in de glucoserespons na een maaltijd bij T2DM-patiënten.

Bij een T2DM-patiënt is de streefwaarde voor het nuchtere bloedglucose 4,5 tot 8 mmol/L en voor de maximale post-prandiale piek moet de bloedglucosewaarde lager zijn dan 10 mmol/L. [5, 16, 26] Bij deze patiënten vindt de post-prandiale piek later plaats dan in gezonde personen,

ongeveer 2 uur na de maaltijd. [26]

Na het nuttigen van een maaltijd ontstaat een PPGR. Deze respons kan monofasisch of bifasisch zijn. Een monofasische respons is een respons met een enkele piek 30 tot 90 minuten na de maaltijd. Deze wordt gevolgd door een daling groter dan of gelijk aan 0,25 mmol/L die 90 tot 120 minuten na de maaltijd plaatsvindt. Een bifasische respons is een respons met een dubbele piek. Een bifasische respons heeft een daling na de eerste piek, waarna een tweede stijging plaatsvindt die groter dan of gelijk is aan 0,25 mmol/L. Per patiënt verschilt het aantal mono- en bifasen. Uit onderzoek blijkt dat patiënten met voornamelijk monofasen een verhoogde insulineresistentie en verlaagde β-cel functie hebben ten opzichte van patiënten met voornamelijk bifasen. Dit betekent dat patiënten met een bifasische respons hun plasmaglucoseconcentratie sneller naar het pre-prandiale niveau kunnen brengen. Op deze manier zegt de vorm van de respons dus iets over de insulineresistentie van een T2DM-patiënt. [27]

De vorm van de PPGR hangt van veel verschillende factoren af. Ten eerste hebben hormonen een grote invloed op de PPGR. Van belang hierbij is de mate van insulinesecretie, werking van insuline, glucagon suppressie, glucagon werking en secretie van incretines. [25] Verder wordt de glucoserespons bepaald door de hoeveelheid genuttigde koolhydraten en de GI en GL. [26, 28] Ook spelen onder andere de eiwit- en vetinname, de snelheid en mate van vertering, het prep-randiale glucoseniveau, de insulinegevoeligheid en de mate van beweging een rol. Ten slotte zijn het tijdstip, de hoeveelheid en samenstelling van de maaltijd van belang. [24]

2.5 Oscillerend bloedglucose

Om de mate van glucoseregulatie in beeld te brengen, wordt momenteel in de kliniek het HbA1c gemeten. HbA1c is het percentage hemoglobine in het lichaam dat geglyceerd is. Het wordt gebruikt als maat voor het bloedglucosegehalte bij bloedglucosemonitoring, omdat het de gemiddelde plasmaglucosewaarde over de afgelopen 2 tot 3 maanden weergeeft. Het HbA1c is een makkelijke en relatief goedkope variabele om te meten. [29] Met behulp van deze waarde kan de diagnose DM gesteld worden. Wanneer het HbA1c namelijk gelijk aan of hoger is dan 48 mmol/mol is er sprake van DM. Ook is het een goede voorspellende factor voor DM-gerelateerde micro- en macrovasculaire complicaties: hoe lager het HbA1c, hoe lager het risico. [30] Bij DM-patiënten onder de 70 jaar is de streefwaarde van het HbA1c minder dan 53 mmol/mol om deze complicaties te voorkomen. [16] Het HbA1c geeft de oscillatie van de bloedglucose niet weer.

Uit onderzoek blijkt dat een oscillerend bloedglucose schadelijker is voor de endothele functie dan een constant hoog bloedglucoseniveau. [31] Een oscillerend bloedglucose is hierdoor een grotere risicofactor voor het ontstaan van cardiovasculaire complicaties in T2DM patiënten dan een constant hoog bloedglucoseniveau. [32]

Een maat voor het oscillerend bloedglucose is de *coefficient of variation* (CV). Aan de hand van de CV kan de mate van fluctuatie in het bloedglucoseniveau uitgedrukt worden. De CV is de ratio tussen de standaarddeviatie van de glucosewaarden en het gemiddelde van deze glucosewaarden. [33] Het percentage CV is daarnaast gecorreleerd aan het risico op een hypoglycemie. [34] Volgens D. Rodbard is de kans op hypoglycemie extreem laag als het percentage CV kleiner is dan 25%. [35]

Zoals eerder is beschreven wordt op dit moment het HbA1c gebruikt als voorspellende factor voor micro- en macrovasculaire complicaties. Echter, uit onderzoek blijkt dat DM-patiënten met een goed HbA1c niveau (<53 mmol/mol) nog steeds post-prandiale hyperglycemie ervaren

voor ongeveer 6 uur per dag. Het HbA1c en het nuchtere glucoseniveau zijn waarden die makkelijk te meten zijn, maar niet de prevalentie van post-prandiale glucosepieken weergeven. Deze post-prandiale pieken worden juist geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen. [36] Door het continu meten van de glucosespiegel bij patiënten ontstaat daarom een beter beeld van de bloedglucosespiegel dan het HbA1c. [5, 6]

Bij het continu meten van de bloedglucosespiegel kan de TIR van een T2DM-patiënt bepaald worden. Een hoge TIR wordt, op een nauwkeurigere manier dan de HbA1c, geassocieerd met een verlaagd risico op cardiovasculaire ziektes op de langere termijn. [5] De TIR is het percentage van de tijd dat de glucosewaarden van de patiënt tussen de 3,9 en 10 mmol/L liggen. Bij patiënten die continu hun bloedglucoseniveau meten, wordt gestreefd om meer dan 70% binnen de TIR-waarden te zitten. Dit wordt bereikt door de tijd boven en onder deze streefwaarden te minimaliseren. Het doel is om de bloedglucosewaarde minder dan 5% van de tijd (1 uur per dag) onder 3,9 mmol/L te houden en minder dan 25% (6 uur per dag) boven de 10 mmol/L. Dit doel moet echter geïndividualiseerd worden voor de persoonlijke behoeften en omstandigheden van de patiënt. Bij oudere patiënten die meer risico lopen, wordt bijvoorbeeld gestreefd om minder dan 1% van de tijd onder de range te zitten. Dit wordt dan gecompenseerd door meer dan 50% van de tijd binnen de range te zitten. Een patiënt mag dan dus meer hyperglycemieën krijgen om hypoglycemieën te voorkomen. [5, 6]

2.6 Analyse van de post-prandiale glucoserespons

Een veelgebruikte methode om de PPGR te analyseren is de AUC-methode. De AUC van de glucoserespons geeft een index voor de gehele glucoserespons na inname van glucose. [37] De AUC wordt vaak in aangepaste vorm gebruikt, namelijk met de *incremental* AUC (iAUC). [38] Hierbij wordt de AUC berekend aan de hand van een evenwichtswaarde. [39] De iAUC is echter niet representatief voor de gehele vorm van de curve. Zo heeft een etenswaar dat een snelle stijging en vervolgens een snelle daling in bloedglucose geeft dezelfde iAUC-waarde als een etenswaar dat geleidelijk een stijgende en dalende bloedglucose geeft. Het is belangrijk om juist wel het verloop van de PPGR te bestuderen omdat een oscillerende bloedglucoseniveau meer risico geeft op klinische complicaties.[38] Om de vorm van de curve representatief in beeld te brengen, kunnen de volgende eigenschappen geanalyseerd worden: piekhoogte, piektijd en stijgtijd. [40] Deze drie eigenschappen samen zorgen voor meer inzicht in de hoogte, lengte en steilheid van de post-prandiale glucosepieken.

3 METHODE

Dit onderzoek maakt gebruik van patiëntendata afkomstig van ZGT. Deze zijn verzameld in de periode april 2017 tot mei 2019. Per patiënt is gedurende deze periode een meting van meerdere dagen uitgevoerd, wat dit een dwarsdoorsnedeonderzoek maakt.

De opgestelde onderzoeksvraag en deelvragen voor dit onderzoek zijn te beantwoorden door gebruik te maken van kwantitatief exploratief onderzoek. Om tot de uiteindelijke resultaten te komen is literatuuronderzoek en een data-analyse uitgevoerd. In de data-analyse wordt gewerkt met cijfers en percentages. Vanwege deze reden is dit onderzoek te karakteriseren als een kwantitatief onderzoek. Daarnaast is dit onderzoek bedoeld om ideeën op te doen voor een individuele benadering voor de insulinedosering bij T2DM-patiënten. Dit maakt het onderzoek naast kwantitatief ook exploratief. [41]

Voor dit onderzoek is geen toestemming gevraagd aan de Medische Ethische Toetsingscommissie. Het onderzoek maakt namelijk gebruik van retrospectieve data dat binnen een reeds aangevraagde toestemming valt.

3.1 Dataverzameling

Dit onderzoek is gebaseerd op secundaire data van achttien insuline-afhankelijke T2DM-patiënten vanuit ZGT. De verzameling van de data heeft in de thuissituatie plaatsgevonden, wat het real-life data maakt. De volgende data is genoteerd van de patiënten:

- Continue glucosemonitoring met Freestyle Libre sensor
- Insulinedagboek
- Voedingsdagboek
- Aantal stappen gemeten met een Fitbit
- Algemene patiëntgegevens: HbA1c-waarde, geslacht, leeftijd, lengte, gewicht, Body Mass Index (BMI), buikomtrek, heupomtrek, vetpercentage, spierpercentage, bloeddruk, hartslag, duur DM, alcoholgebruik, aantal *pack years*, cholesterol, nierfunctie (eGFR), metformine gebruik, macro- en microcomplicaties.

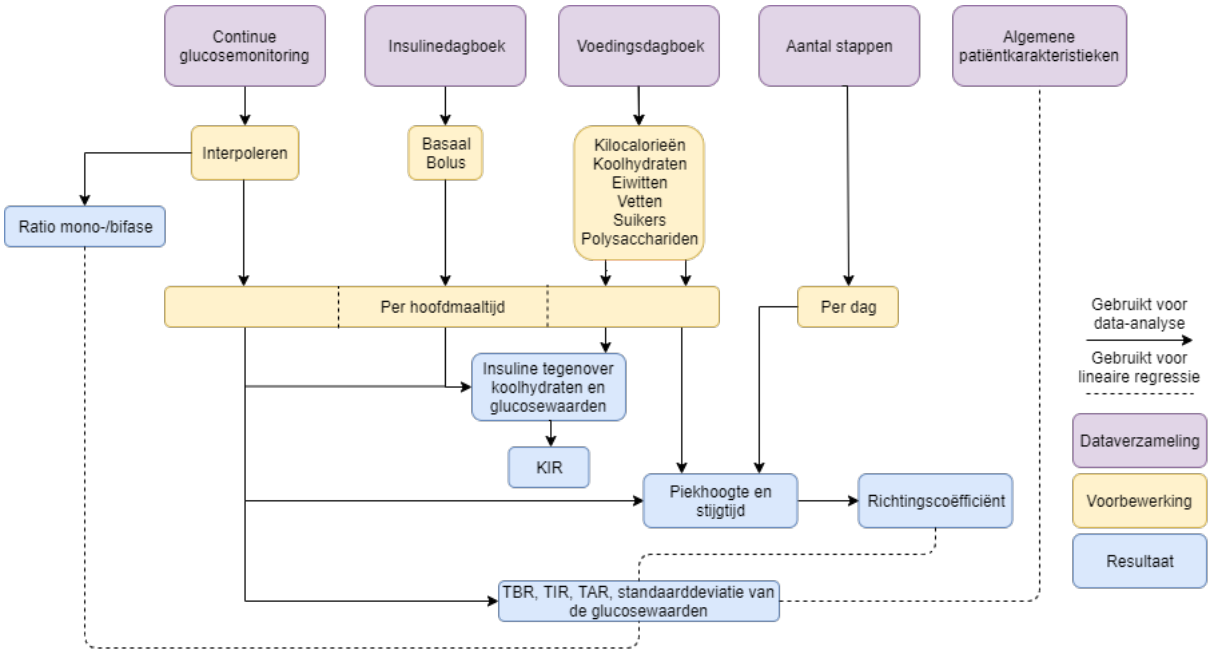
De patiënten hebben de data tussen de 4 en 13 dagen bijgehouden. De algemene patiëntgegevens zijn op de eerste dag van de dataverzameling genoteerd. Van de continue glucosemeting is elk kwartier een datapunt beschikbaar.

Bij het selecteren van de patiëntendata is gelet op het percentage gemeten glucosedata tijdens de meetperiode van de patiënt per dag. Patiënten zijn geïncludeerd wanneer 90% van de data per dag beschikbaar is voor minimaal 3 dagen. Daarnaast zijn alleen insuline-afhankelijke T2DM-patiënten geïncludeerd.

Meer informatie over de dataverzameling, opslag, beveiliging en overdracht is te vinden in het datamanagementplan, in bijlage B.

3.2 Data analyse

Met behulp van hoofdstuk 2 zijn de parameters bepaald die onderzocht worden om de onderzoeksvraag te beantwoorden. Dit zijn de volgende parameters: CV, TBR, TIR, TAR, standaarddeviatie van de glucosewaarden, patiëntenkarakteristieken, piekhoogte, stijgtijd, ratio mono-/bifase, richtingscoëfficiënt van de glucosewaarden, aantal stappen en insulinedosering. In figuur 3.1 zijn schematisch de stappen dataverzameling, voorbewerking en resultaten weergegeven.



Figuur 3.1: *Schematische weergave van de dataverzameling, voorbewerking en resultaten*

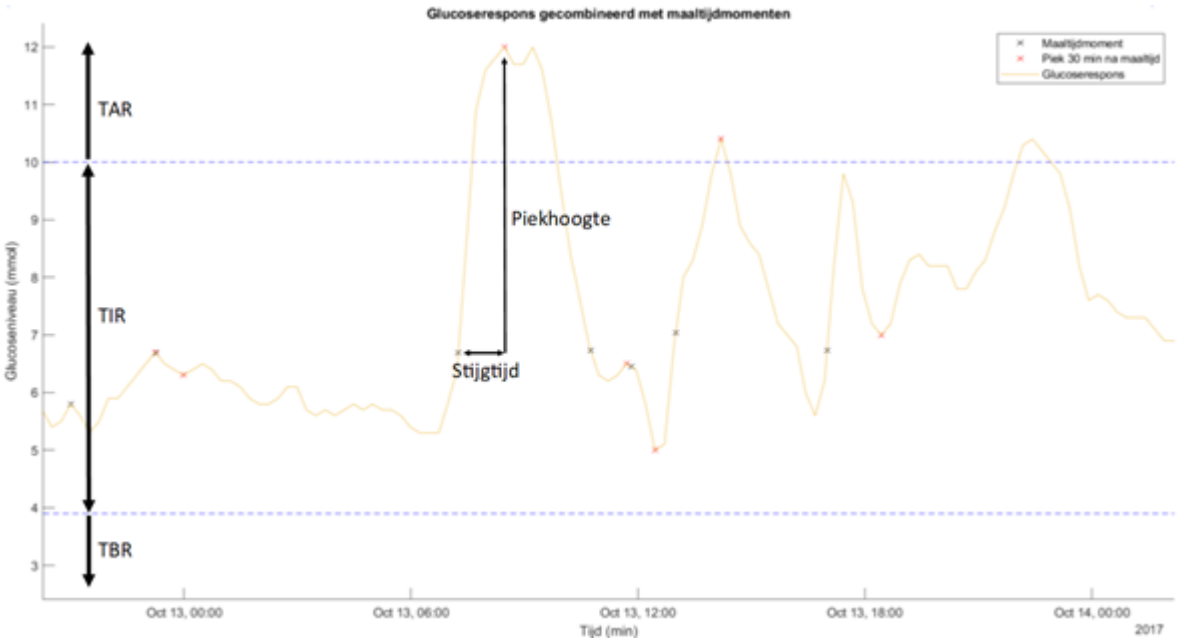
Na de dataverzameling is de data ingelezen en geanalyseerd aan de hand van Matlab, SPSS en Excel. In figuur 3.2 wordt een voorbeeld grafiek gegeven die de glucoserespons visualiseert. In deze figuur staan de definities gegeven van de TBR, TIR, TAR, piekhoogte en stijgtijd. Tijdens de voorbewerking zal deze grafiek aangevuld worden met de verzamelde data.

3.2.1 CV, TBR, TIR, TAR en standaarddeviatie van glucosewaarden

Allereerst worden de CV en de standaarddeviatie van de glucosewaarden berekend. Om de TBR, TIR en TAR te bepalen, zijn alle punten geselecteerd die onder de 3,9 mmol/L liggen (hypoglycemie) en boven de 10 mmol/L liggen (hyperglycemie). Vervolgens is de TBR en de TAR berekend als percentage van het totaal aantal punten. Met deze percentages kon de TIR berekend worden. Vervolgens zijn van al deze klinische parameters het gemiddelde, de standaarddeviatie en de mediaan over alle patiënten berekend. Deze uitkomsten worden visueel gepresenteerd door twee staafdiagrammen.

3.2.2 Relatie tussen patiëntenkarakteristieken en zowel TIR als standaarddeviatie glucosewaarden

Voor de karakteristieken leeftijd, BMI, duur DM, alcoholgebruik, rookgedrag en metformine gebruik zijn lineaire regressies uitgevoerd. Hierbij is eerst de TIR als afhankelijke variabele en vervolgens de standaarddeviatie van de glucosewaarden als afhankelijke variabele genomen. De uitkomsten hiervan zijn genoteerd in een tabel, waarbij de determinatiecoëfficiënt, t-waarde en p-waarde van de TIR zijn berekend. Aansluitend is de correlatie tussen de TIR en de standaarddeviatie van de glucosewaarden berekend.



Figuur 3.2: *Voorbeeld glucoserespons van patiënt 3 waarbij de maaltijdmomenten en de eerste piek vanaf een halfuur na de maaltijd aangegeven zijn met kruisjes. In de grafiek zijn de definities van de TBR, TIR, TAR, piekhoogte en stijgtijd schematisch toegevoegd.*

3.2.3 Piekhoogte en stijgtijd

De piekhoogte en stijgtijd zijn berekend als maat voor de PPGR (figuur 3.2). De piekhoogte is gedefinieerd als het verschil tussen de preprandiale glucosewaarde en de piekglucosewaarde ten minste een half uur na een maaltijdmoment. Een half uur is aangehouden, gezien de glucoseconcentratie pas na tien minuten stijgt en om detectie van een piek van een eerder maaltijdmoment te voorkomen. [24] De stijgtijd is bepaald als de tijd tussen het begin van de maaltijd en de tijd van de piekglucosewaarde.

Voor de analyse wordt eerst de stijgtijd onderzocht. Hiervoor wordt het gemiddelde, de mediaan en de standaarddeviatie genomen over alle hoofdmaaltijdmomenten en apart over het ontbijt, de lunch en het diner. Alle tussendoortjes worden weggelaten, gezien de patiënten alleen insuline toedienen voor een hoofdmaaltijdmoment. Het gemiddelde, de mediaan en de standaarddeviatie zijn vervolgens genoteerd in een tabel.

Vervolgens is met behulp van een lineaire regressie gekeken naar de negatieve en de positieve piekhoogte. De onafhankelijke variabelen waren de verschillende voedingswaarden, namelijk kilocalorieën, koolhydraten, eiwitten, vetten, suikers en polysachariden. Deze zijn allen los bekeken. Daarnaast is onderscheid gemaakt tussen het ontbijt, de lunch en het diner. De resultaten zijn genoteerd in een tabel.

3.2.4 Mono- en bifasen

Opvolgend is gekeken naar het aantal mono- en bifasische PPGR'en. Bij de analyse lag de focus op het aantonen van een verband tussen de ratio mono- en bifasen en de TIR. Gewerkt is met de variabelen monofase, bifase en geen piek. Het aantal pieken is geteld binnen 3 uur na de maaltijd. Met de variabelen monofase en bifase wordt vervolgens de ratio mono-/bifase berekend. Deze ratio is uitgezet tegen de TIR in een spreidingsdiagram. Zo kon worden onderzocht of de ratio mono-/bifase een verband heeft met de TIR-waarden. Naast het spreidingsdiagram is ook een

lineaire regressie uitgevoerd. Deze lineaire regressie gaf aan of de ratio mono-/bifase de TIR kan verklaren.

3.2.5 De richtingscoëfficiënt van de PPGR

De richtingscoëfficiënt van de PPGR is berekend met behulp van de stijgtijd en de piekhoogte. De helling van de piek kon bepaald worden door de piekhoogte te delen door de stijgtijd, waarbij de stijgtijd in uren uitgedrukt is. Vervolgens is de gemiddelde richtingscoëfficiënt per hoofdmaaltijd en per patiënt berekend. Naast de gemiddelden zijn ook de standaarddeviaties berekend. De uitkomsten zijn verwerkt in een tabel. Aansluitend is een lineaire regressie uitgevoerd. Hierbij werd onderzocht of de richtingscoëfficiënt verklaard kon worden door de TIR en de koolhydraten. Hierbij is gekozen voor de TIR, omdat dit aangeeft hoe goed patiënten hun bloedglucose kunnen reguleren. Daarnaast is gekozen voor de koolhydraten, omdat deze voedingswaarde meegenomen wordt in de berekening van de KIR. [18]

3.2.6 Stappen

Met het aantal gelopen stappen door de patiënt zijn twee spreidingsdiagrammen gemaakt, waarbij de stappen per dag uitgezet zijn tegen de gemiddelde positieve en negatieve piekhoogte per dag. Dit wordt allereerst gedaan voor patiënt 2. In het geval geen verband gevonden wordt, zal de analyse alleen voor deze patiënt plaatsvinden. Ook wordt dan geen lineaire regressie uitgevoerd.

3.2.7 Insuline afstemming

Om de insuline afstemming van patiënten in beeld te brengen, zijn spreidingsdiagrammen gemaakt. Hierbij is de hoeveelheid toegediende insuline uitgezet tegen het aantal genuttigde koolhydraten en de hoeveelheid toegediende insuline is uitgezet tegen het glucoseniveau. Deze spreidingsdiagrammen zijn per patiënt gemaakt. Bij patiënten met een vast insulineschema werd verwacht dat de spreidingsdiagrammen alleen horizontale lijnen laten zien, omdat deze patiënten de insuline niet afstemmen op de hoeveelheid genuttigde koolhydraten en het glucoseniveau. Deze analyse is daarom voor de patiënten met een vast schema alleen voor twee patiënten uitgevoerd, namelijk patiënten 2 en 8. In de dataset zijn vijf patiënten met een variabel insulineschema waarvan de insulinedoseringen bekend zijn. Dit zijn de volgende patiënten: 7, 9, 14, 16 en 18. De analyse is op al deze vijf patiënten uitgevoerd.

In het spreidingsdiagram is, naast het aantonen van een verband, het ook van belang om per punt te weten wat het gevolg is van de insulinetoediening. Zo kan onderzocht worden of het gewenste effect (normoglycemie) bereikt wordt. Hiervoor is van elk hoofdmaaltijdmoment de bijbehorende post-prandiale piek onderzocht. Aan de hand van de piekhoogte van die piek zijn de punten van het spreidingsdiagram ingedeeld in zes categorieën:

1. De stijging van het glucoseniveau na de maaltijd is minder dan 3 mmol/L en er is geen sprake van een hypo- of hyperglycemie.
2. De stijging van het glucoseniveau na de maaltijd is minder dan 3 mmol/L, maar er is sprake van een hyperglycemie.
3. De stijging van het glucoseniveau na de maaltijd is minder dan 3 mmol/L, maar er is sprake van een hypoglycemie.
4. De stijging van het glucoseniveau na de maaltijd is meer dan 3 mmol/L, maar er is geen sprake van een hypo- of hyperglycemie.
5. De stijging van het glucoseniveau na de maaltijd is meer dan 3 mmol/L en er is sprake van een hyperglycemie.
6. De stijging van het glucoseniveau na de maaltijd is meer dan 3 mmol/L en er is sprake van een hypoglycemie.

Vervolgens zijn deze categorieën als verschillende kleuren, respectievelijk groen, geel, oranje, rood, paars en zwart, in het spreidingsdiagram weergegeven. Daarna zijn in de spreidingsdiagrammen twee trendlijnen toegevoegd. De eerste trendlijn is een grijze lijn, gebaseerd op alle punten in het spreidingsdiagram, en de tweede trendlijn is een groene lijn, gebaseerd op alleen de groene punten. Bij de trendlijnen zijn ook de formules weergegeven. Ook is het percentage groene punten ten opzichte van het totaal en het percentage paarse en zwarte punten ten opzichte van het totaal berekend. Het percentage groene punten geeft goede insulineregulatie weer en het percentage paarse en zwarte punten geeft slechte regulatie weer.

3.2.8 KIR

Aan de hand van bovenstaande beschreven trendlijnen in de spreidingsdiagrammen, waarbij de toegediende insulinedosis wordt uitgezet tegen de genuttigde koolhydraten, is de KIR gecontroleerd voor patiënten 9 en 18. Patiënt 9 en 18 hebben beide een variabel insulineschema, zodat de standaardformule van de KIR onderzocht kon worden. [7]

Allereerst is aan de hand van de formules van de trendlijnen berekend hoeveel eenheden insuline toegediend moeten worden als honderd gram koolhydraten gegeten wordt. Dit is vervolgens vergeleken met de standaardformule van de KIR. Om met deze formule de toegediende eenheden insuline te berekenen, is de gemiddelde KIR van de patiënt berekend. Vervolgens is de KIR ook gecontroleerd door één bepaalde koolhydraatwaarde van de patiënt te pakken. Hierbij is gekeken naar een waarde die vaker voorkomt. Bij patiënt 9 werd daarom de waarde 23,52 gram koolhydraten genomen. Ter controle werd ook de waarde 176,405 gram koolhydraten genomen. Bij patiënt 18 werd de waarde 27,61 gram koolhydraten genomen en ter controle de waarde 81,59 gram. Aan de hand van de formules is nogmaals berekend hoeveel eenheden insuline dan toegediend moeten worden. Deze uitkomst is vervolgens vergeleken met de daadwerkelijk toegediende eenheden insuline zoals genoteerd in de dataset.

3.3 Validiteit en betrouwbaarheid

Naast het type onderzoek en het verloop van het onderzoek zijn ook de betrouwbaarheid en validiteit van het onderzoek belangrijk.

3.3.1 Interne validiteit

Om de interne validiteit van het onderzoek hoog te houden, wordt gelet op informatiebias en selectiebias. Informatiebias ontstaat door meetfouten. [41] In dit onderzoek is de informatiebias beperkt door gebruik te maken van gestandaardiseerde meetinstrumenten, met name de continue glucosemonitor. Daarnaast zijn patiënten nadrukkelijk gevraagd om hun insuline- en voedingsdagboek zo precies mogelijk bij te houden. Selectiebias ontstaat door foute selectie van de patiënten of selectieuitval van patiënten. [41] In dit onderzoek is dit voorkomen door duidelijke inclusie- en exclusiecriteria te stellen. Hierdoor wordt alleen gekeken naar insulineafhankelijke T2DM-patiënten en wordt alleen de patiëntendata meegenomen met meer dan 90% beschikbare data per dag voor ten minste 3 dagen. Er is echter deels sprake van selectiebias, omdat de toegediende eenheden insuline voor de meeste patiënten met een insulinepomp niet bekend zijn. Hierdoor worden deze patiënten in sommige onderdelen van het onderzoek niet meegenomen.

3.3.2 Externe validiteit

Daarnaast is het van belang om de externe validiteit van dit onderzoek hoog te houden. Externe validiteit houdt in dat de conclusies uit dit onderzoek ook van toepassing zijn op een andere populatie dan de onderzochte populatie. Hierbij staan generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten en representativiteit van de onderzoekspopulatie centraal. Strikte criteria bevorderen de homogeniteit in de onderzoekspopulatie en leiden tot goed interpreteerbare bevindingen. [41] In dit onderzoek worden alleen insuline-afhankelijke T2DM-patiënten geïncludeerd. Dit zorgt ervoor dat alleen naar een bepaalde populatie van de T2DM-patiënten gekeken wordt. Aangezien in dit onderzoek de factoren die van invloed zijn op de PPGR in een thuissituatie worden onderzocht, kunnen geen concrete exclusiecriteria gesteld worden. Dit maakt de onderzoekspopulatie echter representatief voor de gehele populatie.

3.3.3 Betrouwbaarheid

Naast validiteit is betrouwbaarheid van het onderzoek belangrijk. Een onderzoek is betrouwbaar als bij herhaling van de onderzoeksopzet dezelfde resultaten worden behaald. De mate van betrouwbaarheid berust op de steekproefomvang en spreiding.[41] Voor dit onderzoek is data beschikbaar van in totaal achttien patiënten. Voor sommige onderdelen is een deel hiervan geëxcludeerd, omdat data mist. Al met al is er dus geen sprake van een grote onderzoekspopulatie waardoor de betrouwbaarheid te wensen over zal laten.

4 RESULTATEN

In dit hoofdstuk worden de resultaten van de data-analyse gepresenteerd.

4.1 Patiëntenkarakteristieken

In tabel 4.1 zijn de beschrijvende patiëntenkarakteristieken voor iedere individuele patiënt weergegeven.

Tabel 4.1: *Beschrijvende populatiekarakteristieken*

Patiënt-nummer	Geslacht	Leef-tijd	BMI	Duur DM	Alcohol	Pack-years	Metfor-mine	Vast schema	Insuline-pomp
1	Man	67	30,04326	15	8	34	1	1	0
2	Man	68	25	30	35	14	1	1	0
3	Man	48	31,7424	9	2	0	1	1	0
4	Vrouw	67	33,56401	26	3	0	1	1	0
5	Man	73	28,55463	0	0	8	1	1	0
6	Vrouw	78	28,959	12	0	0	0	1	0
7	Man	63	27,4406	15	24	6	1	0	0
8	Vrouw	67	41,00987	9	0	59	0	1	0
9	Man	72	26,57313	35	56	53	0	0	0
10	Vrouw	70	33,42516	39	8	20	1	0	1
11	Vrouw	70	35,92684	25	0	1	0	0*	0
12	Vrouw	56	29,75274	24	0	0	1	1	0
13	Man	72	32,03858	8	0	22	0	0	1
14	Man	80	27,63605	20	64	30	0	0	0
15	Man	71	23,62029	15	52	15	1	0	1
16	Vrouw	68	33,94931	18	24	39	0	0	0
17	Vrouw	63	34,31252	4	26	0	1	0	1
18	Man	76	32,77051	30	29	-	1	0	1

*Patiënt heeft geen vast insuline bolusschema, maar dosering is niet goed genoteerd.

4.2 CV, TBR, TIR en TAR

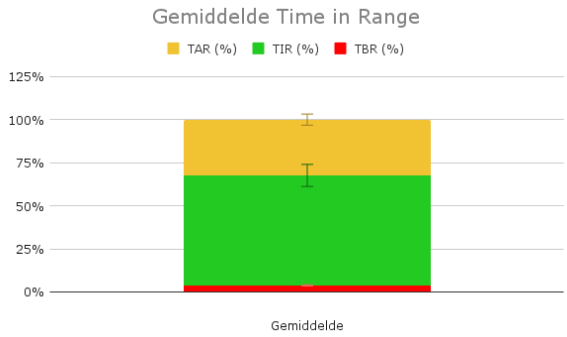
In tabel 4.2 zijn de waarden van de CV, TBR, TIR en TAR per patiënt te vinden. Ook staat in deze tabel de standaarddeviatie van de glucosewaarden per patiënt. Figuur 4.1 geeft de gemiddelde TBR-, TIR- en TAR-waarden voor alle patiënten weer, inclusief de standaarddeviatie van deze waarden. Figuur 4.2 geeft voor iedere individuele patiënt de TBR-, TIR- en TAR-waarden.

Zoals in de achtergrond beschreven, geeft een CV kleiner dan of gelijk aan 25% een laag risico op hypoglycemie. In tabel 4.2 is te zien dat voor patiënten 5, 6, 8, 9, 11, 13 en 15 de CV kleiner of gelijk aan 25% is. Hiervan hebben de meeste patiënten een TBR van nagenoeg 0%, met uitzondering van patiënt 5. Deze patiënt heeft een TBR van 6%. De patiënten met een CV

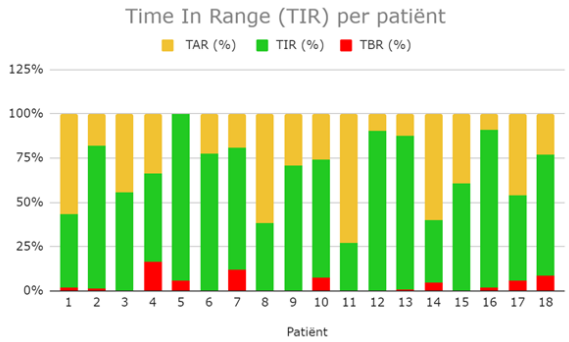
groter dan 30% hebben een relatief hoge TBR (>5%).

Tabel 4.2: *Percentages CV, TBR, TIR, TAR en standaarddeviatie van de glucosewaarden*

Patiëntnummer	CV (%)	TBR (%)	TIR (%)	TAR (%)	Standaarddeviatie glucosewaarden (mmol/L)
1	31	2	42	57	3.9
2	31	1	81	18	2.5
3	28	0	56	44	3.3
4	52	16	50	34	3.9
5	23	6	94	0	1.4
6	25	0	77	22	2.4
7	39	12	69	19	3.0
8	18	0	38	62	2.3
9	22	0	71	29	2.3
10	40	8	67	26	3.6
11	19	0	27	73	2.8
12	27	0	90	10	2.0
13	24	1	87	12	2.1
14	33	5	35	60	4.6
15	24	0	61	39	2.7
16	28	2	89	9	2.0
17	39	6	48	46	4.8
18	33	9	68	23	3.5
Gemiddelde	30	4	64	32	2.9
Standaarddeviatie	9	5	21	21	0.9
Mediaan	28	1	67	27	2.7



Figuur 4.1: *Gemiddelde Time in Range*



Figuur 4.2: *Time in Range per patiënt*

De TIR in figuur 4.2 geeft weer hoeveel procent van de tijd een patiënt normoglycemie behoudt. Het streven voor T2DM-patiënten is om een TIR-waarde hoger dan 70% te behalen. In het staafdiagram is te zien dat patiënten 1, 3, 4, 7, 8, 10, 11, 14, 15, 17 en 18 onder dit streven zitten. Dit betekent dat 61,1% van de patiënten niet voldoet aan de streefwaarde. Zoals in de achtergrond (hoofdstuk 2) beschreven, hebben bepaalde patiënten een andere streefwaarde. Dit zijn oudere patiënten die meer risico lopen op het moment van een hypoglycemie. Het doel voor deze patiënten is om een TIR-waarde boven de 50% te hebben, waarbij het percentage hypoglycemieën kleiner is dan 1%. Het staafdiagram geeft hier twee patiënten weer die aan deze streefwaarde voldoen: patiënt 3 en 15. Tabel 4.1, weergegeven in hoofdstuk 3, geeft de leeftijd

van deze patiënten weer, respectievelijk 48 en 71 jaar oud. Dit betekent dat patiënt 3 vanwege zijn leeftijd een TIR boven de 70% moet hebben, mits dit in overleg met de arts is afgesproken. Patiënt 15 zou hier, met inspraak van de arts, wel aan kunnen voldoen.

Naast het streven om de TIR boven de 70% te hebben, wordt volgens de NHG-richtlijnen ook geadviseerd om het percentage hypoglycemieën onder de 5% te houden. [6, 5] Met behulp van het staafdiagram is te zien dat patiënten 4, 5, 7, 10, 17 en 18 hier niet aan voldoen. Dit is 33,3% van de patiënten.

4.3 Patiëntenkenkarakteristieken

In onderstaande tabel 4.3 zijn de resultaten te vinden van de lineaire regressie waarbij de patiëntenkarakteristieken tegenover de TIR en de standaarddeviatie van de glucosewaarden geplaatst worden.

Tabel 4.3: *Lineaire regressie patiëntenkarakteristieken tegenover TIR en standaarddeviatie van de glucosewaarden*

	Determinatie-coëfficiënt TIR (%)	t-waarde TIR	p-waarde TIR	Determinatie-coëfficiënt standaard-deviatie (%)	t-waarde standaard-deviatie	p-waarde standaard-deviatie
Leeftijd	0	-0,041	0,967	0	-0,380	0,970
BMI	14,6	-1,653	0,118	1,1	0,431	0,672
Duur DM	0,1	-0,101	0,921	1,6	0,513	0,615
Alcohol	1,1	-0,416	0,683	8,2	1,199	0,248
Packyears	1,2	-0,423	0,679	2,4	-0,611	0,550
Metformine	1,8	0,535	0,600	7,1	1,108	0,284

Aansluitend is een correlatie uitgevoerd tussen de TIR en de standaarddeviatie van de glucosewaarden. De Pearson's r-waarde is -0,669 met een p-waarde van 0,002.

4.4 Piekhoogte en stijgtijd

Vervolgens zijn de piekhoogte en stijgtijd geanalyseerd De gemiddelde positieve piekhoogte, negatieve piekhoogte en stijgtijd zijn voor iedere patiënt bepaald voor het ontbijt, de lunch en het diner.

Eerst is de gemiddelde stijgtijd van alle patiënten bepaald. De resultaten hiervan zijn te vinden in tabel 4.4.

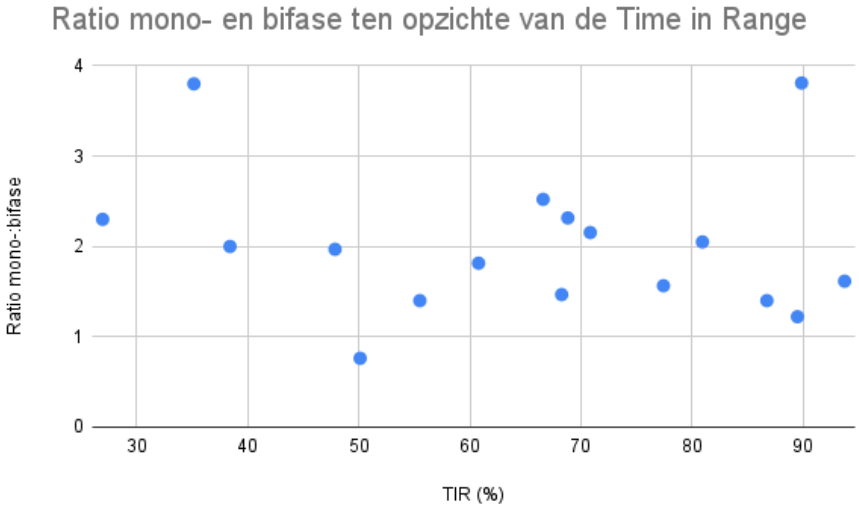
Tabel 4.4: *Gemiddelde stijgtijd van alle patiënten*

	Alle hoofd-maaltijden (h:mm:ss) (%)	Ontbijt (h:mm:ss)	Lunch (h:mm:ss)	Diner (h:mm:ss)
Gemiddelde	1:23:19	1:22:15	1:30:13	1:17:51
Mediaan	1:22:10	1:19:30	1:30:04	1:20:00
Standaarddeviatie	0:14:40	0:15:37	0:15:14	0:10:38

Aansluitend is de piekhoogte geanalyseerd aan de hand van een lineaire regressie. De resultaten zijn te vinden in tabel D.2, bijlage D.

4.5 Mono- en bifasen

In figuur 4.3 is een spreidingsdiagram te zien waarin de ratio mono-/bifase is uitgezet tegen de TIR. In dit spreidingsdiagram is geen verband zichtbaar. Daaropvolgend is een lineaire regressie uitgevoerd. Daaruit kwam een determinatiecoëfficiënt van 2,4% met een significantie van p = 0,550. Hieruit blijkt ook dat de ratio mono-/bifase geen verband heeft met de TIR.



Figuur 4.3: *Ratio mono- en bifase ten opzichte van de Time in Range*

4.6 De richtingscoëfficiënt

Tabel D.1 in bijlage D geeft de richtingscoëfficiënt van ieder hoofdmaaltijdmoment per patiënt weer. In deze tabel is te zien dat de meeste patiënten bij het ontbijt de hoogste richtingscoëfficiënt hebben. Bij patiënten 2, 8, 14 en 18 zorgt het ontbijt niet voor de hoogste afgeleide van de drie hoofdmaaltijden.

De resultaten van de lineaire regressie zijn in tabel 4.5 gegeven.

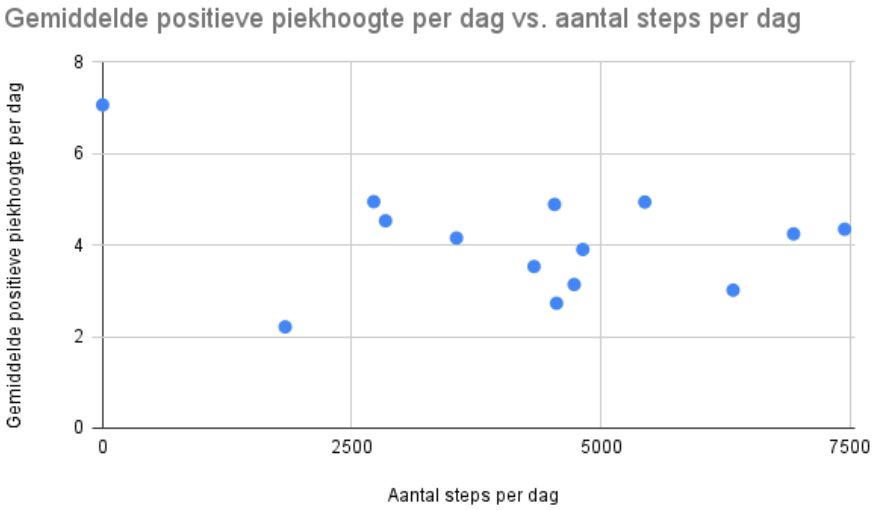
Tabel 4.5: *Lineaire regressie richtingscoëfficiënt*

	Correlatiecoëfficiënt (%)	Determinatiecoëfficiënt (%)	t-waarde	p-waarde
TIR	10,1	1,0	0,335	0,744
Koolhydraten	50,1	25,1	1,920	0,081

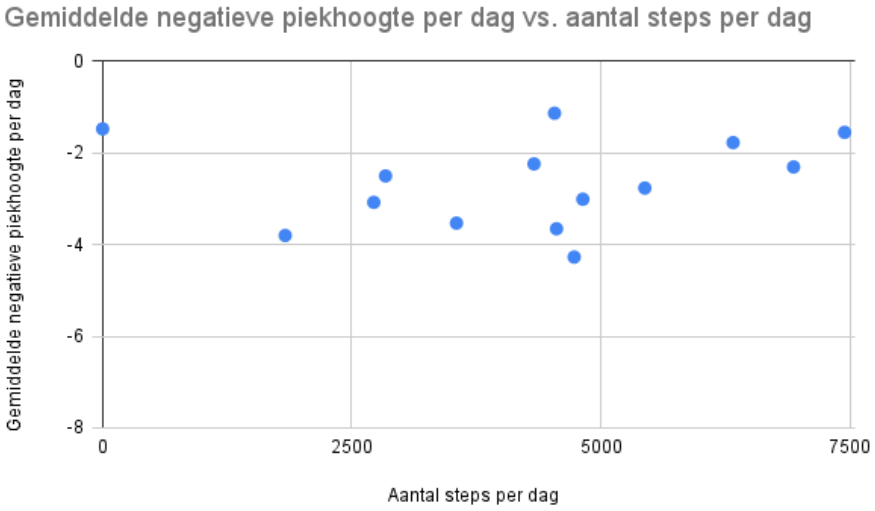
4.7 Stappen

Daaropvolgend is met behulp van spreidingsdiagrammen onderzocht of een verband tussen de gemiddelde positieve piekhoogte per dag, gemiddelde negatieve piekhoogte per dag en het aantal

stappen per dag bestaat. In figuur 4.4 en 4.5 zijn de spreidingsdiagrammen weergegeven voor patiënt 2. In deze spreidingsdiagrammen is geen verband zichtbaar.



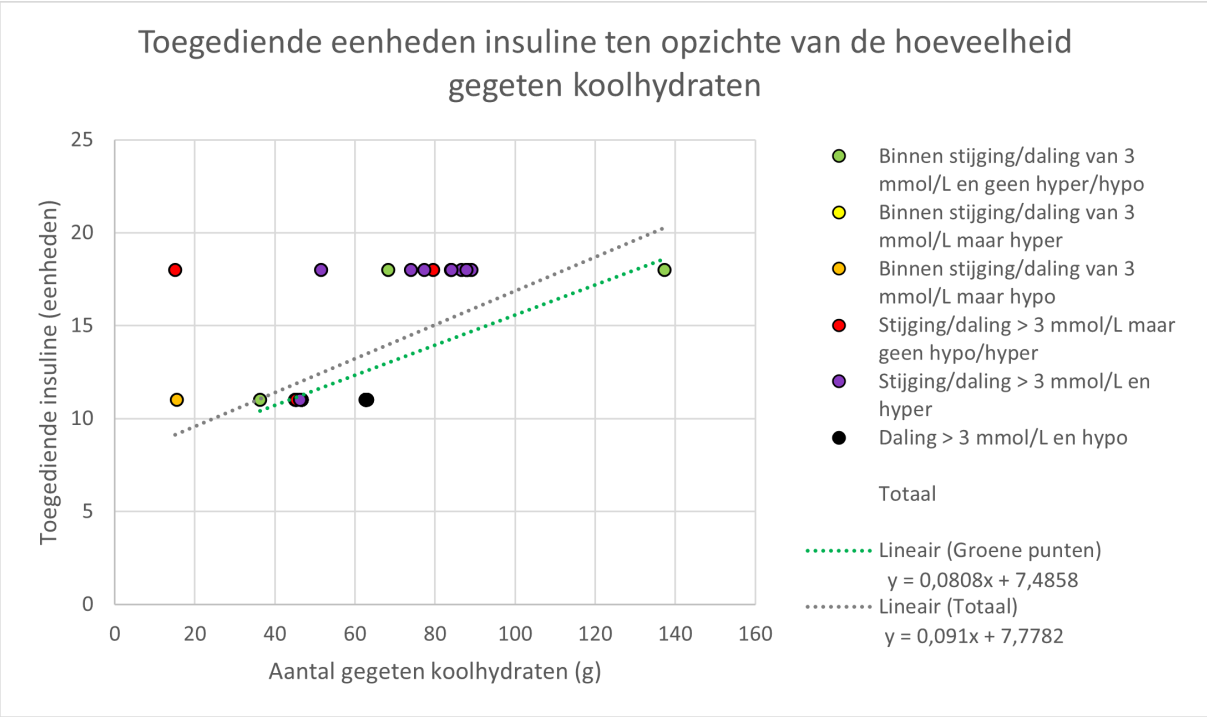
Figuur 4.4: *Gemiddelde positieve piekhoogte per dag vs. aantal steps per dag*



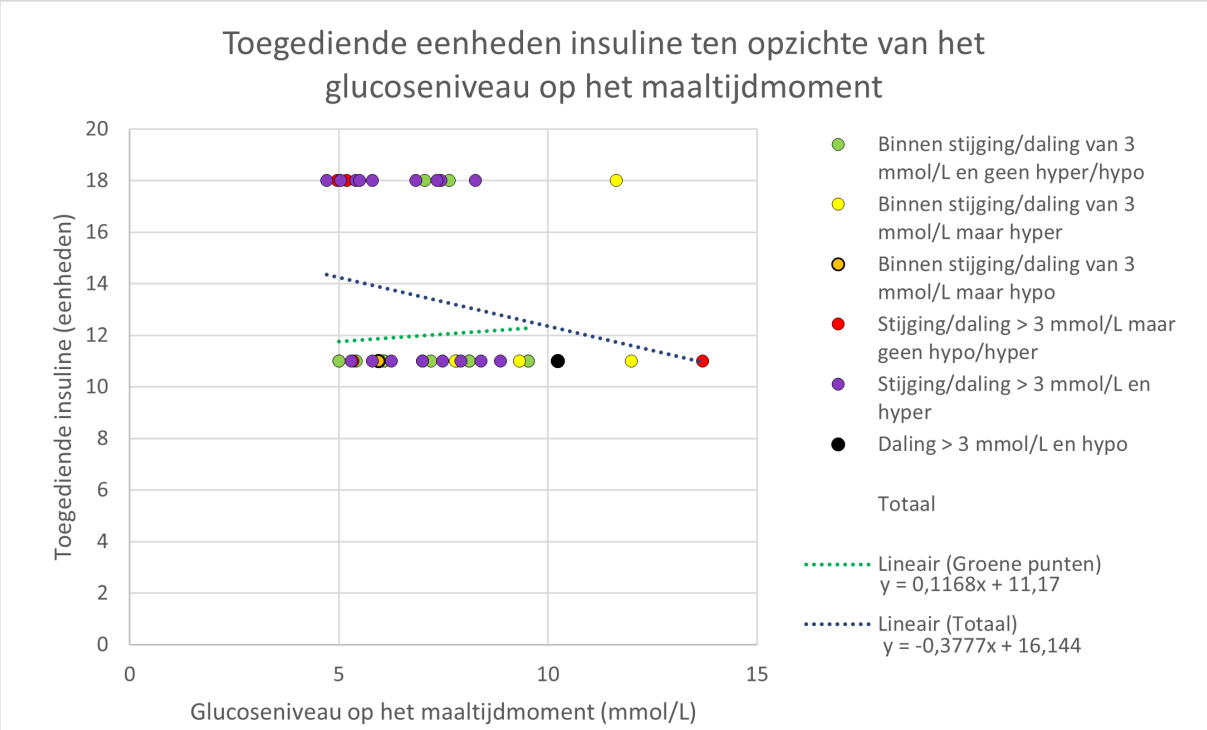
Figuur 4.5: *Gemiddelde negatieve piekhoogte per dag vs. aantal steps per dag*

4.8 Insuline afstemming

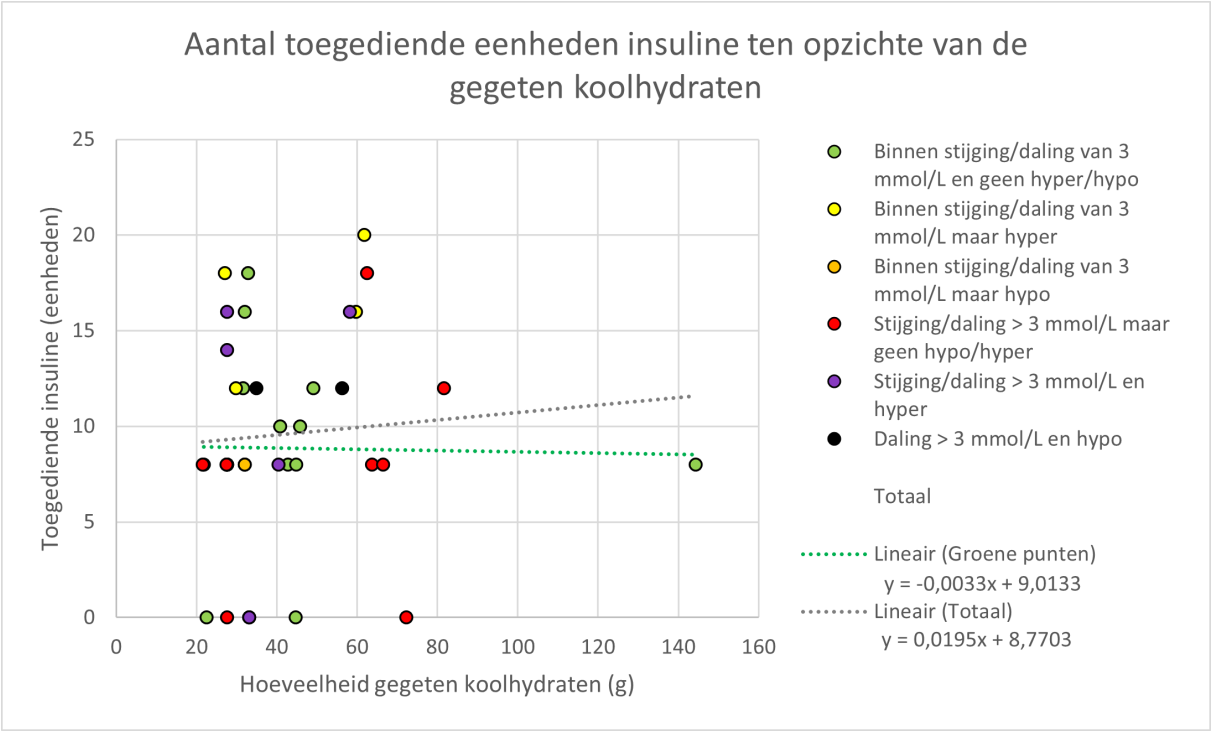
Ook is onderzoek gedaan naar de insulineregulatie. De hoeveelheid toegediende insuline is in spreidingsdiagrammen uitgezet tegen het aantal koolhydraten en het glucoseniveau op het moment van elke hoofdmaaltijd. In figuren 4.6 en 4.7 zijn de spreidingsdiagrammen voor patiënt 2 te zien. Deze patiënt heeft een vast insulineschema. In figuren 4.8 en 4.9 zijn de spreidingsdiagrammen voor patiënt 18 gegeven. Deze patiënt heeft een variabel insulineschema. In bijlage C zijn voor patiënten 7, 8, 9, 14 en 16 de spreidingsdiagrammen gepresenteerd.



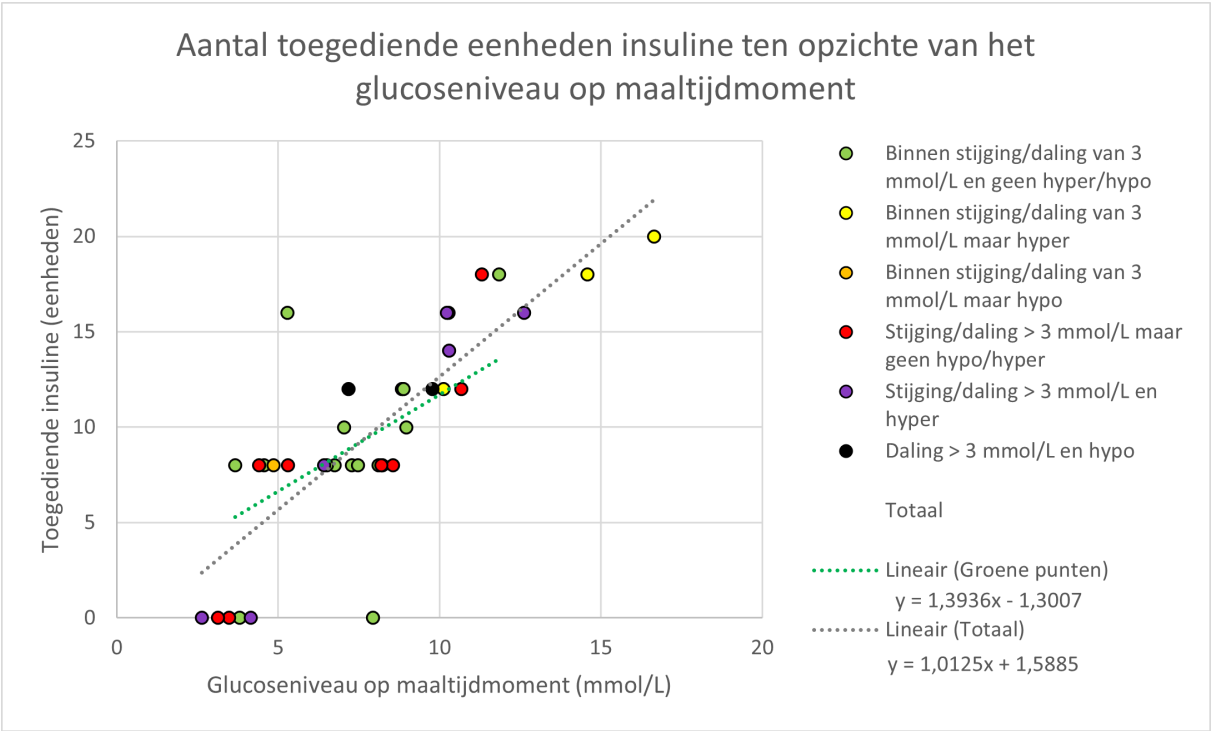
Figuur 4.6: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van de gegeten koolhydraten van patiënt 2*



Figuur 4.7: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van het glucoseniveau op maaltijdmoment van patiënt 2*



Figuur 4.8: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van de gegeten koolhydraten van patiënt 18*



Figuur 4.9: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van het glucoseniveau op maaltijdmoment van patiënt 18*

In tabel 4.6 worden de percentages van goede en slechte regulatie vanuit de spreidingsdiagrammen weergegeven. In de laatste kolom wordt het verschil tussen de percentages gegeven.

Tabel 4.6: *Percentages goede en slechte regulatie van de punten uit de spreidingsdiagrammen*

Patiënt	Insulineschema	Goede regulatie (%)	Slechte regulatie (%)	Verschil (%)
2	Vast	34	44	-10
7	Variabel	21	54	-33
8	Vast	21	26	-5
9	Variabel	34	34	0
14	Variabel	10	33	-23
16	Variabel	7	61	-54
18	Variabel	43	19	24

4.9 KIR

Aan de hand van bovenstaande spreidingsdiagrammen is de KIR gecontroleerd voor de patiënten 9 en 18, ter beantwoording van deelvraag 3. Aan de hand van de trendlijnen in deze spreidingsdiagrammen is de volgende berekening gemaakt, met als inputwaarde x = 100 g koolhydraten:

- De groene lijn geeft y = 17 eenheden insuline
- De grijze lijn geeft y = 24 eenheden insuline

Vervolgens is de gemiddelde KIR berekend. De uitkomst hiervan is 3,49. Het aantal eenheden toegediende insuline zou volgens de KIR dan 29 eenheden insuline zijn.

De tweede stap in deze controle is om de toegediende eenheden insuline te berekenen aan de hand van de trendlijnen bij 23,52 gram koolhydraten. De genoteerde eenheden insuline ligt tussen de 6 en 8 eenheden. De volgende berekeningen zijn gemaakt:

- De groene lijn geeft y = 11 eenheden
- De grijze lijn geeft y = 8 eenheden

Deze berekening is ook voor 176,41 gram koolhydraten gedaan. De genoteerde eenheden insuline hierbij is 42 eenheden. De volgende berekeningen zijn gemaakt:

- De groene lijn geeft y = 24 eenheden
- De grijze lijn geeft y = 41 eenheden

Deze berekeningen zijn ook voor patiënt 18 gemaakt. Bij 100 gram koolhydraten zijn de volgende resultaten behaald:

- De groene lijn geeft y = 9 eenheden
- De grijze lijn geeft y = 11 eenheden

De formule van KIR geeft 23 eenheden toegediende insuline.

Bij 27,61 gram koolhydraten heeft de patiënt 0 tot 16 eenheden insuline toegediende. De volgende berekeningen zijn gemaakt:

- De groene lijn geeft y = 9 eenheden
- De grijze lijn geeft y = 9 eenheden

Bij 81,59 gram koolhydraten heeft de patiënt 12 eenheden insuline toegediend. De volgende berekeningen zijn gemaakt:

- De groene lijn geeft y = 9 eenheden
- De grijze lijn geeft y = 10 eenheden

5 DISCUSSIE

In deze studie is sprake van een aantal beperkingen. Deze zullen in dit hoofdstuk behandeld worden. Ook worden in dit hoofdstuk de resultaten van de data-analyse besproken en vergeleken met de literatuur.

5.1 Algemene beperkingen

De eerste beperking van de dataset is de populatiegrootte. Dit onderzoek is uitgevoerd op een dataset van achttien patiënten. Echter, er zijn nog een aantal patiënten tijdens het onderzoek geëxcludeerd voor bepaalde onderdelen. Patiënt 1 is geëxcludeerd uit alle delen van het onderzoek waarbij de voeding als parameter genomen wordt. De voedingsgegevens van deze patiënt zijn namelijk niet uit te lezen met het geschreven Matlab-script. Ook zijn patiënten 10, 13, 15 en 17 geëxcludeerd uit de onderdelen van het onderzoek waarbij de insulinetoediening wordt onderzocht. Van deze patiënten zijn de insulinepompgegevens namelijk niet bekend. De kleine groep patiënten en het meermaals excluderen van patiënten resulteert in een dusdanig kleine groep patiënten dat het onderzoek niet representatief is voor alle insuline-afhankelijke T2DM-patiënten.

De eerste algemene beperking van de data-analyse heeft betrekking op het geschreven Matlab-script. Het geschreven Matlab-script leest alle data in en verwerkt dit. Het is niet altijd mogelijk geweest om alle uitkomsten van het Matlab-script te controleren, omdat bepaalde resultaten te veel datapunten bevatten. Het is bijvoorbeeld niet zeker of alle pieken na een maaltijd ook daadwerkelijk de pieken zijn die horen bij de betreffende maaltijd. Om dit te controleren moet alle data nauwkeurig met de hand doorlopen worden. Dit was echter niet mogelijk in dit onderzoek, vanwege de tijd en de methodiek. Het is mogelijk, met deze informatie in acht genomen, dat de methode waarbij alle data met de hand wordt doorlopen een meer adequate methode is voor dit onderzoek. Met de huidige methode is namelijk weinig onderzoek gedaan naar specifieke gevallen per individuele patiënt.

De volgende algemene beperking van het onderzoek is de ruis in de data. Het kan namelijk zijn dat verschillende PPGR'en invloed op elkaar hebben. Dit is het geval wanneer de maaltijdmomenten kort op elkaar zitten. Hierdoor zijn de afzonderlijke pieken niet goed meer te onderscheiden. Uiteraard is bij alle resultaten globaal gecontroleerd of het overeenkwam met de ingelezen data en de verwachte uitkomst. Echter, doordat niet elk punt afzonderlijk geanalyseerd is, zijn de resultaten minder betrouwbaar. Een andere oorzaak voor ruis is het gebruik van een real-life dataset. Op deze dataset zijn veel factoren van invloed. Als één enkele factor onderzocht wordt, kan het zijn dat de resultaten beïnvloed worden door de andere factoren. Om dit probleem op te lossen zou restrictie tijdens en/of voorafgaand aan het onderzoek een uitkomst zijn. Het voordeel van een real-life dataset is echter dat de data van een patiënt in zijn natuurlijke omgeving gemeten is. Dit in tegenstelling tot huidige studies waarbij patiënten vaak in het ziekenhuis onderzocht worden. [18]

De derde algemene beperking van dit onderzoek is het gebruik van subjectieve data. De patiënten moeten zelf de toegediende eenheden insuline, gegeten maaltijden en de daarbij behorende tijden opschrijven. Dit resulteert in subjectieve waarden die niet te controleren zijn. Het gebruik van deze data kan daarom een vertekend beeld geven van de werkelijkheid.

De laatste beperking is dat in deze studie voornamelijk gemiddelde waarden zijn onderzocht. Zo zijn de gemiddelden van de TBR, TIR, TAR, piekhoogte, stijgtijd, de verhouding tussen het aantal mono- en bifasen en ten slotte de richtingscoëfficiënt per patiënt onderzocht. Door gebruik van gemiddelden worden mogelijke fluctuaties uit het zicht genomen. Zo gaat individuele data verloren, terwijl dit onderzoek juist naar een individuele benadering voor de bepaling van de insulinedosering toe wil.

In het kort zijn de kleine onderzoeksgroep, oncontroleerbaarheid van het Matlab-script, ruis in de data, subjectieve data en analyse van gemiddelde waarden de algemene beperkingen van het onderzoek. Verder in dit hoofdstuk worden de verkregen resultaten van de analyse per onderdeel besproken en vergeleken met de literatuur.

5.2 Data-analyse

5.2.1 CV, TBR, TIR en TAR

De verwachting was dat de CV gecorreleerd is aan de kans op een hypoglycemie. [34] Uit de resultaten is gebleken dat deze verwachting klopt bij de patiëntengroep van dit onderzoek, met uitzondering van patiënt 5. Deze patiënt heeft namelijk een TBR van 6% en een CV van 23%, terwijl de TBR-waarde dan dus onder de 5% moet zitten. Deze afwijking is echter minimaal en kan mogelijk verklaard worden doordat deze patiënt helemaal geen hyperglycemieën heeft. Verder valt op dat een deel van de patiënten een CV hoger dan 25% heeft, maar nog wel een TBR lager dan 5%. De vraag is daarom of de CV genoeg kan zeggen over de regulatie van hypoglycemieën.

Uit de resultaten van de TBR, TIR en TAR blijkt dat 66,6% van de patiënten hun bloedglucoseniveau slecht reguleert. Dit kan als antwoord op deelvraag 1 gesteld worden.

5.2.2 Patiëntenkarakteristieken en factoren

Een lineaire regressie tussen zowel de TIR en de patiëntenkarakteristieken als tussen de standaarddeviatie van de glucoserespons en de patiëntenkarakteristieken is uitgevoerd. Uit de resultaten blijkt dat geen enkele patiëntenkarakteristiek een significante verklaring geeft voor de TIR of de standaarddeviatie van de glucoserespons. De verwachting was dat een verband aanwezig zou zijn tussen de leeftijd en de TIR, doordat patiënten die ouder zijn een lagere streefwaarde voor de TIR hebben. [6] Alcohol zou volgens de literatuur ook invloed moeten hebben op de TIR. Dit komt doordat een grote hoeveelheid alcohol een negatieve invloed heeft op de glucosehuishouding. [42] Door de werking van metformine, namelijk het remmen van de glyconeogenese en de glycogenolyse en het verhogen van de insulinegevoeligheid, werd een verband verwacht tussen de TIR en het gebruik van metformine. [16] Volgens de literatuur heeft ook roken een negatieve invloed op de HbA1c-waarden, waardoor ook hier een significant resultaat werd verwacht in de regressie met de TIR. [43] Geen van deze resultaten voldoet dus aan de verwachting. Mogelijk komt dit door de kleine onderzoeksgroep en de real-life data, zoals in paragraaf 5.1 beschreven.

De Pearson-correlatie wees uit dat er een significante, maar middelmatige correlatie bestaat tussen de TIR en de standaarddeviatie van de glucosewaarden ($r = -0{,}669$; $p = 0{,}002$). Hieruit blijkt dat patiënten met een hoge TIR een lage standaarddeviatie van de glucosewaarden hebben. Deze middelmatige correlatie was ook de verwachting. Een hoge TIR houdt in dat weinig hypo- en hyperglycemieën hebben plaatsgevonden en er een grotere kans op weinig schommelingen is. Aan de andere kant kan het zijn dat een patiënt een lage TIR heeft, doordat de glucosewaarde

veel boven de 10 mmol/L is, maar dat de standaarddeviatie laag is. De middelmatige correlatie is dus in lijn met de verwachting.

Zoals genoemd in de achtergrond spelen veel factoren mee in de PPGR bij T2DM-patiënten. Veel van deze factoren zijn nog niet duidelijk, terwijl sommige al wel bekend zijn. Ter beantwoording van deelvraag 3 is een deel van deze factoren geanalyseerd in dit onderzoek. Dit zijn de patiëntenkarakteristieken, de koolhydraat inname, tijdstip van de maaltijd, het preprandiale glucoseniveau, de insuline toediening en het aantal stappen. Andere factoren moeten nog meer geanalyseerd worden in vervolgonderzoeken.

5.2.3 Piekhoogte en stijgtijd

Het tijdsinterval tussen het maaltijdmoment en het detecteren van de piek is op minimaal een half uur gezet. Het moment van de post-prandiale piek varieert echter, en kan ook eerder dan een half uur ontstaan. [24] Als dit het geval is, dan wordt die piek niet meegenomen. Het resultaat wat uit Matlab komt, zal dan dus gebaseerd zijn op een andere piek die wellicht niet meer bij dat specifieke maaltijdmoment hoort. Daarnaast moet hier ook de kanttekening gemaakt worden dat real-life data gebruikt wordt, en dat de ruis de mogelijke uitkomsten kan verstoren.

Vanuit literatuur is gebleken dat de PPGR tussen de 10 minuten en 3 uur ligt. [24] De verwachting is daarom dat de gemiddelde stijgtijd 1 uur en 25 minuten is. De gevonden gemiddelde stijgtijd is 1 uur en 23 minuten. De gevonden waarde komt dus overeen met de literatuur.

Uit de analyse van de piekhoogte kwam veelal een niet-significante determinatiecoëfficiënt lager dan 10%. Een aantal analyses gaven wel resultaat:

- 22,1% van de variantie in de positieve piekhoogte kan worden verklaard met het aantal gegeten koolhydraten tijdens het ontbijt. De regressiecoëfficiënt van de koolhydraten is 0,471 en nagenoeg significant ($t(15) = 2{,}066$; $p = 0{,}057$).
- 20,9% van de variantie in de positieve piekhoogte kan worden verklaard met het aantal gegeten polysachariden tijdens het ontbijt. De regressiecoëfficiënt van de polysachariden is 0,457 en nagenoeg significant ($t(15) = 1{,}990$; $p = 0{,}065$).
- 24,3% van de variantie in de negatieve piekhoogte kan worden verklaard met het aantal gegeten polysachariden tijdens het ontbijt. De regressiecoëfficiënt van de polysachariden is 0,493 en nagenoeg significant ($t(11) = -1{,}880$; $p = 0{,}087$).
- 19,6% van de variantie in de positieve piekhoogte kan worden verklaard met het aantal gegeten vetten tijdens de lunch. De regressiecoëfficiënt van de vetten is 0,443 en nagenoeg significant ($t(15) = -1{,}913$; $p = 0{,}075$).

Aan de hand van deze regressieanalyse kan geen concrete conclusie getrokken worden. De resultaten zijn namelijk niet significant, dit komt waarschijnlijk door de kleine onderzoekspopulatie zoals in paragraaf 5.1 al benoemd is. Hierdoor kan de determinatiecoëfficiënt niet met zekerheid aangenomen worden.

Daarnaast is de determinatiecoëfficiënt bij de meeste regressie-analyses kleiner dan 15%. Dit betekent dat de meeste voedingswaarden de piekhoogte niet kunnen verklaren. Dit werd van tevoren verwacht, omdat de onderzoekspopulatie bestaat uit insuline-afhankelijke T2DM-patiënten die insuline toedienen om een lage piekhoogte (kleiner dan 3 mmol/L) te krijgen na een maaltijd. [44] Op het moment dat de insuline juist toegediend wordt, zal geen verband gevonden worden tussen de voedingswaarden en de positieve en negatieve piekhoogte. Dit omdat een juiste hoeveelheid insuline de post-prandiale piek grotendeels zal voorkomen.

De resultaten die hierboven genoemd zijn en opvallen vanuit de lineaire regressie, tonen wel aan dat bepaalde voedingswaarden de positieve en/of negatieve piekhoogte kunnen verklaren. Bij deze resultaten is de significantie niet onder de 5%, maar zit deze wel dichtbij de 5%. Vanwege de kleine onderzoeksgroep is dit een voldoende resultaat. Dit is, zoals bovenstaand al beschreven, tegen de verwachting in. Dit betekent dat voor het ontbijt de koolhydraten en polysachariden meer invloed hebben op de PPGR dan de toegediende insuline. Voor de lunch zijn dit de vetten.

Bovenstaande analyse van de piekhoogte is gebaseerd op data van alle patiënten. De bovenstaande conclusie is daarom van toepassing op de patiëntengroep als geheel, maar hoeft niet te gelden voor elke individuele patiënt. In dit onderzoek wordt daarnaast onderzoek gedaan naar een individuele benadering voor het bepalen van de insulinedosering. Vanwege deze twee redenen is voor twee patiënten een lineaire regressie uitgevoerd om een verband aan te tonen tussen de piekhoogten en de voedingswaarden. In tabellen E.1 en E.2 in bijlage E zijn de resultaten van deze lineaire regressie te vinden voor patiënten 10 en 12. De lineaire regressie is uitgevoerd voor de hoofdmaaltijden apart en voor alle hoofdmaaltijden samen. Hierbij viel voor patiënt 10 op dat, bij alle hoofdmaaltijden samen, de kilocalorieën, koolhydraten en polysachariden de positieve piekhoogte kunnen verklaren. Bij het splitsen van de hoofdmaaltijden valt op dat voornamelijk bij het diner de voedingswaarden de positieve en negatieve piekhoogte kunnen verklaren. Dit geldt voor de koolhydraten, polysachariden, kilocalorieën en vetten. Voor patiënt 12 verklaren de voedingswaarden minder de positieve en negatieve piekhoogte. Alleen het diner toont verbanden aan tussen de positieve en negatieve piekhoogte en koolhydraten, eiwitten, suikers en polysachariden.

Ook bij deze analyse werd verwacht dat de voedingswaarden de positieve en negatieve piekhoogte niet zouden verklaren, vanwege het toedienen van insuline. In tegenstelling tot de eerste analyse waarbij alle patiënten bekeken werden, zijn in deze data-analyse meer verbanden aangetoond. Patiënt 10 heeft een insulinepomp waarmee de insuline gelijkmatiger toegediend wordt. Patiënt 12 heeft een vast insulineschema. Dit betekent dat deze patiënt voor elke maaltijd hetzelfde aantal eenheden insuline toedient. Aan de hand van deze informatie werd verwacht dat patiënt 10 de PPGR beter kan reguleren en daarmee bij deze lineaire regressie een minder aantal verklaringen zou tonen tussen de voedingswaarden en de positieve en negatieve piekhoogte dan patiënt 12.

Mogelijke verklaringen voor bovenstaand verschijnsel zijn het lage aantal vrijheidsgraden, het gebruik van real-life data en toeval. Vanwege het lage aantal vrijheidsgraden is de vraag of de conclusies die getrokken worden uit deze data-analyse betrouwbaar zijn. Daarnaast wordt gebruik gemaakt van real-life data. Dit zorgt voor ruis, zoals al eerder benoemd in deze discussie. De derde mogelijke verklaring is toeval. In deze data-analyse zijn maar twee van de achttien patiënten bekeken. De analyse die gedaan is, is namelijk zeer tijdsintensief en de omvang van de data is te klein om betrouwbare conclusies te trekken. Om de focus van dit onderzoek niet alleen op de piekhoogte te leggen, is daarom gekozen om slechts twee patiënten te analyseren. Daardoor is wel kans dat de resultaten die nu verkregen zijn, berusten op toeval. Wellicht als andere patiënten geanalyseerd waren dat de resultaten wel overeengekomen waren met de verwachting.

De analyse van de stijgtijd kan een antwoord geven op deelvraag 1. Vanuit de stijgtijd kan geconcludeerd worden dat de populatiegroep van dit onderzoek overeenkomt met insuline-afhankelijke T2DM-patiënten. Dit betekent dat deze populatiegroep de glucoserespons reguleert zoals de literatuur beschrijft. Vervolgens is, ter beantwoording van deelvraag 3, geconcludeerd dat de voedingswaarden de positieve en negatieve piekhoogte niet kunnen verklaren, met uitzondering van de koolhydraten en polysachariden tijdens het ontbijt en de vetten tijdens de lunch. Als dit per patiënt geanalyseerd wordt, valt juist op dat de genuttigde voedingswaarden tijdens het

diner de positieve en negatieve piekhoogten verklaren.

5.2.4 Mono- en bifasen

Uit de resultaten is gebleken dat de ratio van de mono- en bifasen niet in verband staat met de TIR. De verwachting was dat hoe hoger de ratio mono-/bifase zou zijn, hoe lager de TIR. Dit omdat de patiënten met voornamelijk monofasen ten opzichte van bifasen een verhoogde insulineresistentie en verlaagde β-cel functie hebben. [27] Hierdoor zal de insuline minder goed werken en dus verwacht worden dat het glucoseniveau minder goed gereguleerd zou worden. Uit onze resultaten blijkt dit verband niet. Mogelijk komt dit omdat de patiënten met meer monofasen dan bifasen al meer insuline toedienen vanwege de hogere insulineresistentie. Hierdoor kunnen ze toch eenzelfde TIR krijgen als patiënten die meer bifasen hebben en is er dus geen verband zichtbaar. Het zou nog interessant kunnen zijn of dit echt het geval is door te onderzoeken of een verband aanwezig is tussen de ratio mono-/bifasen en de totale hoeveelheden toegediende insuline.

Bij het bepalen van het aantal mono- en bifasische PPGR'en in Matlab wordt tegen een aantal beperkingen aangelopen. Ten eerste worden alleen de positieve pieken meegenomen in het aantal pieken na de maaltijd. Daarnaast is, zoals eerder benoemd, het niet zeker dat het script de juiste pieken bij de maaltijd kiest en dus het goede aantal pieken na de maaltijd kan bepalen. Ook kan het voorkomen dat het script helemaal geen piek pakt. Dit kan komen omdat er dan geen positieve piek zit binnen de 3 uur na de maaltijd of doordat de data van de glucoserespons voor een deel mist. Dit kan een vertekend beeld geven van de mono- en bifase gegevens. Tot slot wordt in de literatuur benoemd dat mono- en bifasen binnen 2 uur worden gemeten. [45] In dit onderzoek zijn de mono- en bifasen bepaald aan de hand van de glucosewaarden tot 3 uur na de maaltijd. Hier is voor gekozen omdat bij gezonde personen de plasmaglucoseconcentratie 2 tot 3 uur nodig heeft om weer terug te keren naar het preprandiale niveau. [25] Daarbovenop komt dat de post-prandiale piek bij T2DM-patiënten later optreedt dan bij gezonde personen, ongeveer 2 uur na de maaltijd. [26] Als voor de mono- en bifasen alleen de glucoserespons meegenomen zou worden tot 2 uur na de maaltijd, kan het zijn dat in sommige gevallen de piek nog niet eens bereikt is. Ook dit kan zorgen voor een vertekend beeld van de data.

Om een antwoord te formuleren op deelvraag 2 is nog meer onderzoek nodig. Uit het literatuuronderzoek blijkt wel dat patiënten met voornamelijk bifasische PPGR'en minder insulineresistentie en een betere β-cel functie hebben dan bij een voornamelijk monofasische. [27].

5.2.5 Richtingscoëfficiënt

Een eerste punt dat opviel bij analyse van de richtingscoëfficiënt is dat veel patiënten een hoge richtingscoëfficiënt hebben na het nuttigen van het ontbijt. Bij patiënt 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12 en 16 leidt het ontbijt zelfs tot de hoogste richtingscoëfficiënt van de drie hoofdmaaltijden. In de literatuur is geen informatie te vinden over richtingscoëfficiënten van de glucoserespons, omdat hier waarschijnlijk nog niet veel onderzoek naar gedaan is. Wel is te vinden dat een oscillerend glucoseniveau nadelig is. [31] Door het feit dat een erg fluctuerend glucoseniveau nadelig is, kan gesteld worden dat een lage richtingscoëfficiënt optimaal is voor een patiënt. Als de richtingscoëfficiënten namelijk hoger zijn, zullen de pieken steiler lopen en zal dus ook sprake zijn van grotere fluctuaties. De verkregen resultaten lopen niet in lijn met de verwachting. De verwachting was namelijk dat het diner voor de sterkste stijging van de glucoserespons zou zorgen doordat tijdens deze maaltijd doorgaans de meeste koolhydraten en/of kilocalorieën genuttigd worden.

Een mogelijke verklaring voor de hoge richtingscoëfficiënt na het ontbijt is dat patiënten 's ochtends wakker worden met een laag bloedglucoseniveau, waarna ze vervolgens een grotere maaltijd gaan eten of minder insuline gaan spuiten. Dit kan voortkomen uit angst om een hypoglycemie te krijgen. Uit verschillende artikelen blijkt namelijk dat deze angst speelt onder DM-patiënten. [46, 47] Uit onderzoek blijkt dat deze angst leidt tot een slechte regulatie van het bloedglucosegehalte. [47] Ook bij het meelopen op de polikliniek Interne Geneeskunde werden verschillende DM-patiënten gezien die uitspraken een angst voor hypoglycemieën ontwikkeld te hebben.

Een andere verklaring voor de hoge richtingscoëfficiënt na het ontbijt is het Dawn-effect. [26] Het Dawn-effect houdt in dat periodes van hyperglycemie optreden in de tijd tussen middernacht en het ontbijt. Soms houdt dit effect ook tot na het ontbijt aan. [48, 49] Het Dawn-effect veroorzaakt een verhoging van het bloedglucoseniveau gedurende de dag, wat resulteert in een slechtere glycemische controle.

Om te kijken of de verkregen waarden voor de richtingscoëfficiënten betrouwbaar waren, is de standaarddeviatie berekend. Het gemiddelde van deze standaarddeviaties is 1,4 (0,4-3,6). Het gemiddelde van alle richtingscoëfficiënten is 2,4. Dit betekent dat de afwijking relatief groot is, wat het resultaat minder betrouwbaar maakt. Daarnaast is onderzocht of het aantal genuttigde koolhydraten een verklarende factor is voor de richtingscoëfficiënt. Dit is gedaan met behulp van lineaire regressie. De determinatiecoëfficiënt is hierbij 50,1% en p=0,081. Deze p-waarde is niet significant, maar dit komt mede doordat de onderzoeksgroep zo klein is. Wanneer deze p-waarde wel als significant beschouwd wordt, kan het aantal genuttigde koolhydraten als verklarende factor voor de richtingscoëfficiënt worden gezien. Dit is in lijn met de hypothese, omdat koolhydraten als de belangrijkste factor in het ontstaan van de glucoserespons worden beschouwd. [26] Ook uit de analyse van de piekhoogte bleek dat tijdens het ontbijt de koolhydraten en polysachariden een grote invloed hebben op de PPGR.

Aan de hand van deze analyse kan een aanbeveling gegeven worden. Dit is namelijk dat in de kliniek meer winst kan worden behaald op het gebied van glucoseregulatie tijdens het ontbijt. Allereerst kan aandacht worden besteed aan de angst voor hypoglycemieën door patiënten beter te informeren over hoe deze te voorkomen zijn en patiënten te helpen de angst te verminderen. [47] Ook kan meer informatie verschaft worden over het Dawn effect en kan onderzocht worden in welke mate patiënten dit effect ervaren. Vervolgens kan hier ook rekening mee gehouden worden in de berekening van de insulinedosis. In de insulinedosis kan ten slotte ook rekening gehouden worden met de invloed van koolhydraten en polysachariden van het ontbijt op de PPGR. Op deze manier zou de richtingscoëfficiënt van de glucoserespons in T2DM-patiënten verlaagd kunnen worden, wat dus leidt tot een minder sterk stijgend en dalend bloedglucoseniveau.

5.2.6 Tijd tussen maaltijd en insuline

De tijd tussen het inspuiten van insuline en het eten van een maaltijd is berekend. Een groot deel van de patiënten heeft het moment van insuline spuiten niet genoteerd. Voor dit deel van de patiënten is aangenomen dat het tijdstip van insuline spuiten hetzelfde is als het maaltijdmoment. Doordat dit een vertekend beeld zou kunnen geven van de werkelijkheid, zijn deze patiënten niet meegenomen in dit deel van de analyse.

Uit de analyse blijkt dat patiënten erg variëren in het tijdstip dat zij insuline spuiten. Echter, het advies dat de arts aan de patiënten heeft gegeven, is bij ons niet bekend. Hierdoor kan niet nagegaan worden of patiënten insuline spuiten volgens het advies.

De patiënten in de onderzoeksgroep maken allen gebruik van snelwerkende insuline tijdens het bolussen. De verschillende kortwerkende insulines zijn insuline aspart, insuline lispro en insuline glulisine. Deze snelwerkende insulines werken binnen tien tot dertig minuten na toediening. [50, 51, 52, 53, 54] Hierdoor is het mogelijk om deze insuline kort voor de maaltijd, tegelijkertijd met de maaltijd of zelfs kort na de maaltijd toe te dienen. [53] Snelwerkende insuline wordt gewoonlijk binnen tien minuten voor de maaltijd ingespoten. Echter, er kan meer rekening gehouden worden met wat daadwerkelijk gegeten is wanneer een patiënt na de maaltijd insuline spuit. [53] Het spuiten van insuline kort na de maaltijd wordt dan ook aanbevolen aan patiënten die na het eten van de maaltijd zekerder zijn van wat zij gegeten hebben. [54]

Concluderend kan gesteld worden dat patiënten niet consequent insuline spuiten ten opzichte van de maaltijd. Het advies van de arts is niet beschikbaar, dus is het niet duidelijk in hoeverre patiënten zich aan het advies hebben gehouden. Doordat in de literatuur weinig duidelijkheid wordt gegeven over het beste moment waarop insuline kan worden toegediend, blijkt dit in de praktijk ook vaak op verschillende tijden te gebeuren. [54] Meer kennis over het beste tijdstip van insulinetoediening is nodig om meer duidelijkheid hierover te kunnen geven aan patiënten en om zo uiteindelijk tot een betere PPGR te kunnen komen. [53]

5.2.7 Stappen

In de spreidingsdiagrammen van de stappen is geen verband te zien. De verwachting was dat er wel een verband in zou zitten, aangezien beweging zorgt voor een betere insulinegevoeligheid. [55]

In de analyse wordt nu niet meegenomen hoe lang een patiënt beweegt, op welk moment van de dag dit is en hoe intensief de activiteit is. Dit heeft echter wel invloed op de insulinegevoeligheid. In de huidige analyse wordt het aantal stappen over de hele dag gebruikt, waardoor de invloed van de stappen niet goed geanalyseerd kan worden. In vervolgonderzoek zou onderzocht kunnen worden of en hoe stappen invloed hebben op de insulinegevoeligheid door te kijken naar het aantal stappen per moment en de daaropvolgende glucoserespons. Ook kan onderzoek gedaan worden naar de bouts (momenten waarop ten minste 9 minuten lang meer dan 91 stappen per minuut worden gezet) en de bijbehorende glucoserespons.

Tot slot is er maar voor één patiënt geanalyseerd, wat ervoor zorgt dat de resultaten op toeval zouden kunnen berusten. Oftewel, de resultaten zijn niet betrouwbaar en er kan dus geen conclusie uit getrokken worden.

5.2.8 Insuline afstemming

Aan de hand van de resultaten van de spreidingsdiagrammen in combinatie met de percentages gerelateerd aan de kleurcodes kan onderzocht worden hoe goed patiënten hun insulinedosering bepalen. Ook kan worden onderzocht of de toegediende insuline, de koolhydraatinname en het glucoseniveau op het maaltijdmoment factoren zijn die van invloed zijn op de PPGR.

De spreidingsdiagrammen van de patiënten met een vast schema liggen niet langs een lineaire lijn, maar langs horizontale lijnen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat het aantal toegediende eenheden insuline niet in verband staat met de hoeveelheid gegeten koolhydraten of de waarde van het bloedglucoseniveau. Dit is in lijn met de verwachting, aangezien zij hun insulinedosering niet afstemmen op hun maaltijden of glucoseniveau. Ook met betrekking tot de kleurcodes is geen verband te zien bij deze patiëntengroep. Deze spreidingsdiagrammen zijn echter wel maar

voor twee patiënten met kleurcodes uitgewerkt, waardoor het resultaat niet volledig betrouwbaar is.

Bij de patiënten die zelf hun insulinedosering bepalen zit meer variatie tussen de spreidingsdiagrammen. Zo is bij de patiënten 9, 14 en 18 te zien dat de punten redelijk langs een lineaire lijn liggen. Wat hierbij opvalt is dat bij patiënt 9 de punten uit het koolhydraat-insuline diagram het mooist op één lijn liggen, terwijl bij de patiënten 14 en 18 dit meer geldt voor het spreidingsdiagram van het glucoseniveau. Dit zou dus betekenen dat deze patiënten hun eenheden toe te dienen insuline goed aanpassen aan de hoeveelheid koolhydraten die ze eten of hun preprandiale glucoseniveau, maar dat ze één van de twee zwaarder laten meewegen. Deze patiënten hebben respectievelijk een TIR van 71%, 35% en 68%. Voor patiënt 9 wordt dus bevestigd dat hij zijn bloedglucose goed reguleert. Patiënt 18 reguleert redelijk, maar patiënt 14 doet het slecht. Hierbij valt op dat patiënt 14 het volgens zijn spreidingsdiagram goed lijkt te doen, maar dat de TIR dit tegenspreekt. Mogelijk zou hij bij het bepalen van de toe te dienen insuline per maaltijd de koolhydraatinname zwaarder moeten laten meewegen dan het glucoseniveau. Patiënt 18 heeft daarentegen ook het zwaartepunt liggen bij zijn glucoseniveau en dit leidt wel tot een prima TIR. Het blijkt dus dat de wegingsfactor voor het afstemmen van de insulinedosering op het glucoseniveau en de koolhydraatinname per patiënt verschilt.

Verder valt op dat bij patiënt 7 in het spreidingsdiagram de punten net als bij de patiënten met een vast schema langs horizontale lijnen liggen. Dit kan verklaard worden doordat deze patiënt relatief weinig eenheden insuline toedient en dus te weinig variatie in de data zit om een duidelijk verband op te leveren. Bij de patiënten 7 en 16 is vrijwel geen lineair verband te zien. Dit zou betekenen dat deze patiënten hun insuline minder goed afstemmen op de hoeveelheid gegeten koolhydraten en het glucoseniveau op het maaltijdmoment. Verwacht wordt dat deze patiënten dan ook minder goed hun glucose kunnen reguleren. Echter, ze hebben een TIR van respectievelijk 69% en 89%, wat toch duidt op een goede regulatie. Bij de patiënten die zelf hun insulinedosering bepalen lijkt bij sommige patiënten enigszins een verband te zijn met betrekking tot de kleurcodes, maar deze is niet overtuigend.

Aan de hand van de percentages goede en slechte punten in de spreidingsdiagrammen is te zien dat veel patiënten meer slecht gereguleerde punten hebben dan goed gereguleerde. Alleen patiënt 9 en en 18 hebben evenveel of meer goed gereguleerde punten. Dit zijn patiënten met een variabel schema, waarvan de spreidingsdiagrammen ook al een lineair verband lieten zien. Verwacht wordt dat hoe beter de patiënten hun insulinedosering afstemmen op de gegeten maaltijd en het glucoseniveau, hoe beter ze ook hun glucose reguleren. Als dit echter wordt vergeleken met de eerder bepaalde TIR gaat dit niet op. De patiënten 9 en 18 hebben namelijk een TIR van respectievelijk 71% en 68%. Deze zijn (redelijk) goed, maar aan de hand van de spreidingsdiagrammen en de berekende percentages van de goed en slecht gereguleerde punten wordt verwacht dat deze patiënten het beter doen dan andere patiënten, zoals patiënt 16. Patiënt 16 heeft daarentegen een TIR van 89%. Oftewel de afstemming van de insuline is niet als enige factor betrokken om de uiteindelijke glucoserespons te verklaren. Wat opvalt bij de percentages goed en slecht gereguleerde punten van de patiënten met een vast schema is dat bij hen het verschil ertussen kleiner is. Echter, omdat deze percentages niet voor alle patiënten met een vast schema bepaald zijn kunnen geen harde conclusies uit de resultaten worden getrokken.

Een discussiepunt bij de kleurcodes is dat de geel en oranje gekleurde stippen voornamelijk worden bepaald doordat de patiënt op het moment van eten al een hoge of lage glucosewaarde heeft waardoor de PPGR ook een hypo- of hyperglycemie wordt. Niet doordat de piekhoogte ook echt hoog is. Dit kan leiden tot een vertekend beeld van de kleurcodes.

Het resultaat dat de patiënten met een variabel schema het niet per definitie beter doen dan die met een vast schema is ook te vinden in de literatuur. Zo is een studie uitgevoerd waarbij T2DM-patiënten startten met een insulinebehandeling. Een deel van de groep gebruikte hiervoor een toedieningsschema bepaald door een simpel algoritme dat wekelijks werd bijgesteld. Het andere deel van de groep kreeg een KIR waarmee ze hun insuline afstemden op basis van de hoeveelheid gegeten koolhydraten. Hieruit blijkt dat de patiënten die hun koolhydraten tellen minder insuline toedienen, wat wijst op een betere afstemming. Het wekelijks afstemmen van het vaste insulineschema was even effectief als het afstemmen op de gegeten koolhydraten met betrekking tot de HbA1c. [56] In dit onderzoek is geen sprake van wekelijkse afstemming van de insulinetoediening van de patiëntengroep die volgens een vast insulineschema toedient. De uitkomsten van de studie kunnen daardoor niet volledig representatief zijn aan dit onderzoek.

Uit de spreidingsdiagrammen kan geconcludeerd worden dat van de meeste patiënten die zelf hun toe te dienen insuline eenheden bepalen de hoeveelheid insuline beter is afgestemd op de gegeten koolhydraten en het glucoseniveau op het maaltijdmoment dan van de patiënten die volgens een vast schema insuline toedienen. Dit is in lijn met de verwachting. Echter, het blijkt dat dit niet de garantie geeft dat deze patiënten hun bloedglucoseniveau ook beter reguleren. Al met al is gebleken dat met name de patiënten 9 en 18 hun insuline goed afstemmen, wat resulteert in een (redelijk) goede regulatie van de PPGR. Bij de overige patiënten is hun PPGR vaker slecht gereguleerd dan goed, wat duidt op matige regulatie. Als antwoord op deelvraag 1 kan dus gesteld worden dat de patiënten over het geheel hun post-prandiale pieken matig reguleren, wat resulteert in een matige regulatie van het glucoseniveau. Als antwoord op deelvraag 3 kan gesteld worden dat het lijkt dat de factoren insuline, koolhydraatinname en het bloedglucoseniveau van invloed zijn op de PPGR, maar dat voor elke patiënt andere verhoudingen gelden in welke mate deze meetellen.

5.2.9 KIR

In de data-analyse van de KIR ligt de focus voornamelijk op een ruwe benadering. In deze analyse is globaal onderzoek gedaan naar twee patiënten om te kijken hoe de formules, die zijn opgesteld bij de data-analyse (zie paragraaf 5.2.8), overeenkomen met de daadwerkelijk toegediende insulinedosering. Hierbij is tijdens de berekening de aanname gemaakt dat deze patiënten de KIR gebruiken om de insulinedosering te bepalen. Op deze manier kan een vergelijking gemaakt worden tussen de insulinedosering bepaald door de KIR en de insulinedosering bepaald door de formules behorende bij de trendlijnen in het spreidingsdiagram (figuur 4.6).

Allereerst zijn het aantal eenheden insuline berekend voor 100 gram koolhydraten. Dit is gedaan aan de hand van de gegeven formules bij de trendlijnen en de berekening voor de KIR. De patiënten hebben echter niet precies 100 gram koolhydraten gegeten op een maaltijdmoment, waardoor de toegediende eenheden insuline niet bekend zijn. Daarom is gebruik gemaakt van de gemiddelde KIR. Deze is echter niet betrouwbaar, want het is niet bekend hoe strikt de patiënten zich houden aan de berekening van de KIR. De vraag is daarom of de gemiddelde KIR representatief is voor de patiënt.

Vervolgens is voor patiënt 9 de insulineberekening aan de hand van de gegeven formules van de trendlijn voor 23,52 gram koolhydraten bepaald. Hierbij kwam de formule van de grijze lijn overeen met de daadwerkelijk toegediende eenheden insuline. De groene lijn kwam te hoog uit. Uit de resultaten is gebleken dat de patiënt tussen de 6 en 8 eenheden insuline toedient als hij 23,52 gram koolhydraten eet. Als dit vervolgens vergeleken wordt met het preprandiale glucoseniveau valt op dat de patiënt meer eenheden insuline toedient zodra het preprandiale glucoseniveau hoog is. Dit geeft dus aan dat de patiënt, bij bepaling van de insulinedosering,

niet alleen rekening houdt met het aantal genuttigde koolhydraten, maar ook met het preprandiale glucoseniveau. Het blijkt dat de aanpassing van de insulinedosering op basis van het glucoseniveau gecombineerd met het genuttigde aantal koolhydraten gebaseerd is op schattingen, aangezien patiënt 9 niet het aantal eenheden insuline consequent aanpast.

Deze berekening is voor meerdere patiënten en voor verschillende hoeveelheden koolhydraten uitgevoerd. In de ene situatie lijkt het alsof een patiënt geen rekening houdt met het preprandiale glucoseniveau, terwijl in een andere situatie de bevinding dat patiënten rekening houden met het preprandiale glucoseniveau wel weer lijkt te kloppen. Tijdens de analyse is deze berekening ook toegepast op patiënt 18. Als de patiënt 27,61 gram koolhydraten heeft gegeten dient de patiënt tussen de 0 en 16 eenheden insuline toe. Naarmate het glucoseniveau stijgt, stijgt ook de insulinedosering. Uit de berekening van zowel de groene als de grijze lijn blijkt dat de patiënt 9 eenheden insuline zou moeten toedienen. Hier wijkt de patiënt dus van af als het glucoseniveau te laag of te hoog zit. Hier lijkt de bevinding dat patiënten rekening houden met het preprandiale glucoseniveau dus te kloppen.

Aan de hand van deze analyse is vervolgens een *outside-of-the-box* idee uitgeprobeerd. Voor patiënt 18 zijn de formules van de grijze en groene trendlijn gecombineerd, in het geval dat de patiënt 81,56 gram koolhydraten eet. Hier is besloten om het aantal genuttigde koolhydraten en het preprandiale glucoseniveau even zwaar mee te laten tellen in de formule. Om tot de berekening te komen zijn daarom voor de grijze lijn en de groene lijn de helft van de waarden genomen en van beide spreidingsdiagrammen bij elkaar opgeteld. Daar komt de volgende formule uit:

$$Y = 0,5 * 0,0195 * x_{koolhydraten} + 0,5 * 1,0125 * x_{glucosewaarden} + 5,1794$$

Als deze formule ingevuld wordt voor xkoolhydraten = 81.59 gram en xglucosewaarden =10,7 mmol/L komt daar een waarde voor Y uit van 11 eenheden insuline. Deze waarde zit dichter bij de daadwerkelijk toegediende eenheden insuline dan de eenheden insuline berekend met alleen de spreidingsdiagrammen met daarin de genuttigde koolhydraten. Deze berekening is echter een ruwe schatting en de bewijskracht valt buiten dit onderzoek. Om daadwerkelijk te weten of dit een mogelijke oplossing is voor de individuele benadering en wat dan de optimale verhouding tussen de twee formules is voor de bepaling van de insulinedosering is een uitgebreid onderzoek nodig. De aanbeveling is daarom, ter beantwoording van deelvraag 4, om deze formule met een nieuw onderzoek nader te bestuderen. Bij dit onderzoek zal de nadruk moeten liggen op het meenemen van zowel het aantal genuttigde koolhydraten als het preprandiale glucoseniveau bij de berekening van de insulinedosering.

6 CONCLUSIE

Uit dit onderzoek blijkt dat insuline-afhankelijke T2DM-patiënten het bloedglucoseniveau niet goed kunnen reguleren. Dit wordt bevestigd door de CV, TBR, TIR, TAR, richtingscoëfficiënten van de glucoserespons en de insuline afstemming. Maar liefst 67% van de patiënten valt niet binnen de TIR-streefwaarde. Daarbovenop dienen deze patiënten hun insuline niet op een consequent tijdstip toe. Opvallend aan de resultaten is dat het ontbijt een slechtere bloedglucoseregulatie tot gevolg heeft dan de andere hoofdmaaltijden. De optimale PPGR is stabiel, waarbij de fluctuaties kleiner zijn dan 3 mmol/L. Vanuit dit onderzoek kan geen compleet antwoord gegeven worden op de factoren die van invloed zijn op de PPGR. Enkele factoren die wel bevestigd zijn door dit onderzoek zijn het aantal genuttigde koolhydraten, het preprandiale glucoseniveau, de insulinetoediening en het Dawn-effect. De literatuur beschrijft nog meer factoren die met deze dataset niet bevestigd kunnen worden. Het aantal genuttigde koolhydraten en het preprandiale glucoseniveau kunnen meegenomen worden in een individuele berekening voor de insulinedosering, ter vervanging van de huidige bepaling van het aantal eenheden insuline. Wij denken dat met behulp van dit individuele model insuline-afhankelijke T2DM-patiënten hun glucoseniveau beter kunnen reguleren dan in de huidige situatie. Op deze manier lopen zij in de toekomst minder risico op cardiovasculaire complicaties.

7 AANBEVELINGEN

Om dit onderzoek voort te zetten, zijn aanbevelingen voor vervolgonderzoek opgesteld. Deze worden hieronder besproken.

Ten eerste moet in het onderzoek meer gefocust worden op de individuele patiënt. De PPGR verschilt per patiënt en meerdere factoren hebben hier invloed op. Daarnaast verschilt de invloed van de factoren ook per patiënt. Tijdens dit onderzoek hebben wij veelal de gemiddelde waarden van patiënten als uitkomstmaat genomen. Hierdoor staat de individuele patiënt niet meer centraal.

Ook moet vervolgonderzoek zich richten op één enkele PPGR in plaats van de gehele glucoserespons. In dit onderzoek is een analyse uitgevoerd op de volledige glucoserespons van een patiënt, over een tijdsperiode van meerdere dagen. Hierdoor liepen verschillende responsen door elkaar heen, wat ruis veroorzaakte. Door een enkele PPGR te analyseren, wordt minder met gemiddelden gewerkt. Hierdoor kan een uitspraak gedaan worden over de individuele patiënt.

Daarnaast moet vervolgonderzoek een grotere onderzoeksgroep bestuderen. In dit onderzoek was de onderzoeksgroep erg klein waardoor resultaten niet volledig betrouwbaar waren. Bovendien is een grotere onderzoeksgroep meer divers, waardoor de invloed van verschillende factoren beter onderzocht kan worden. De aanbeveling is wel om gebruik te blijven maken van real-life data. Op deze manier worden patiënten niet beïnvloedt door een andere omgeving en kunnen de factoren in een natuurlijke situatie geanalyseerd worden.

Aansluitend op dit onderzoek moet in vervolgonderzoek een individuele berekening voor de insulinedosering opgesteld worden aan de hand van de genuttigde koolhydraten en het preprandiale glucoseniveau. Dit onderzoek heeft dit gedaan aan de hand van een ruwe benadering, aangezien dit een outside-of-the-box idee is. Dit leek echter wel de werkelijkheid te benaderen, waardoor het advies is om dit idee voort te zetten in vervolgonderzoek.

Kortom, dit onderzoek kan vervolgd worden met de bovengenoemde aanbevelingen. Dit zal van grote meerwaarde zijn om het risico op de lange termijn complicaties bij T2DM-patiënten te verminderen. Ook worden, door meer onderzoek te doen op real-life data, steeds meer inzichten verkregen die kunnen bijdragen aan de behandeling van T2DM.

BIBLIOGRAFIE

[1] M. Nielen, M. Poos, and C. Baan, "Diabetes mellitus — Cijfers & Context — Huidige situatie," 2020. [Online]. Available: https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#!node-aandeel-diabetes-type-i-totaal-naar-leeftijd-en-geslacht

[2] J. Hall and M. Hall, "Insulin, glucagon and diabetes mellitus," in *Textbook of Medical Physiology*, 14th ed. Philadelphia: Elsevier, 2021, ch. 79, pp. 973–989.

[3] E. Barret, "The Endocrine Pancreas," in *Medical Physiology*, 3rd ed., W. Boron and E. Boulpaep, Eds. Elsevier, 2017, ch. 51, pp. 1035–1053.

[4] E. Brutsaert, "Diabetes Mellitus (DM)," 2020. [Online]. Available: https://www.merckmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/diabetes-mellitus-and-disorders-of-carbohydrate-metabolism/diabetes-mellitus-dm?query=diabetes%20mellitus

[5] J. Lu, C. Wang, Y. Shen, L. Chen, L. Zhang, J. Cai, W. Lu, W. Zhu, G. Hu, T. Xia, J. Zhou, Jingyi Lu, Chunfang Wang, Lei Chen, Lei Zhang, Jinghao Cai, Wei Lu, Wei Zhu, Gang Hu, Tian Xia, and Jian Zhou, "Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study," *Diabetes Care*, vol. 44, no. 2, pp. 549–555, 2 2021. [Online]. Available: doi:10.2337/dc20-1862

[6] K. Dovc and T. Battelino, "Time in range centered diabetes care," *Clinical Pediatric Endocrinology*, vol. 30, no. 1, pp. 1–10, 1 2021. [Online]. Available: doi:10.1297/cpe.30.1

[7] "Slingeland Ziekenhuis - patiëntfolder: Koolhydraat Insuline Ratio (KIR)," 2020. [Online]. Available: https://folders.slingeland.nl/folders/jul-20-koolhydraat-insuline-ratio-(kir).html

[8] J. Brand-Miller and A. E. Buyken, "The glycemic index issue," *Current Opinion in Lipidology*, vol. 23, no. 1, pp. 62–67, 2 2012. [Online]. Available: doi:10.1097/MOL.0b013e32834ec705

[9] A. B. King, A. Kuroda, M. Matsuhisa, and T. Hobbs, "A Review of Insulin-Dosing Formulas for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) for Adults with Type 1 Diabetes," *Current Diabetes Reports*, p. 8, 2016. [Online]. Available: doi:10.1007/s11892-016-0772-0

[10] F. Cavalot, A. Petrelli, M. Traversa, K. Bonomo, E. Fiora, M. Conti, G. Anfossi, G. Costa, and M. Trovati, "Postprandial Blood Glucose Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events Than Fasting Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus, Particularly in Women: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 91, no. 3, pp. 813–819, 3 2006. [Online]. Available: doi:10.1210/jc.2005-1005

[11] R. Holtrop, *Dichter bij diabetes.* Houten: Springer Uitgeverij, 2010. [Online]. Available: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-90-313-7238-6_11

[12] F. J. Suchy, "Hepatobiliary function," in *Medical Physiology*, 3rd ed., W. Boron and E. Boulpaep, Eds. Elsevier, 2017, ch. 46, pp. 964,965.

[13] E. A. Gale and J. V. Anderson, "Diabetes Mellitus," in *Clinical medicine*, 9th ed., P. Kumar and M. Clark, Eds. The Netherlands: Elsevier Ltd, 2017, ch. 27, pp. 1241–1276.

[14] G. Wilcox, "Insulin and Insulin Resistance," *The Clinical biochemist. Reviews*, vol. 26, no. May, pp. 19–39, 2005. [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278749http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1204764http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278749%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1204764

[15] M. C. Petersen and G. I. Shulman, "Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance," *Physiol Rev*, vol. 98, pp. 2133–2223, 2018. [Online]. Available: doi:10.1152/physrev

[16] B. M. V. d. B.-M. A. D. M. V. d. D. M. H. H. H. S. I. R. J. P. K. A. P. J. V.-O. A. W. T. Barents ESE, Bilo HJG, "Diabetes mellitus type 2," p. 179, 2018. [Online]. Available: https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#volledige-tekst

[17] E. Kuipers, "Diabetes mellitus bij volwassenen," in *Informatorium voor Voeding en Diëtetiek*, M. Former, G. van Asseldonk, J. Drenth, and J. van Duinen, Eds. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2016, ch. 2, p. 148. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/978-90-368-1259-7

[18] T. Nakamura, Y. Hirota, N. Hashimoto, T. Matsuda, M. Takabe, K. Sakaguchi, W. Ogawa, and S. Seino, "Diurnal variation of carbohydrate insulin ratio in adult type 1 diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion," *Journal of Diabetes Investigation*, vol. 5, no. 1, pp. 48–50, 1 2014. [Online]. Available: doi:10.1111/jdi.12132

[19] J. M. Miles, "A role for the glycemic index in preventing or treating diabetes?" *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 87, no. 1, pp. 1–2, 1 2008. [Online]. Available: doi:10.1093/ajcn/87.1.1

[20] G. Thomas, M. Weir, and J. Hass, "Integration," in *Thomas' calculus: Early transcendentals*, 12th ed. London: Pearson Education, Inc., 2009, ch. 5, p. 319.

[21] C. Christin Maresch, S. Friedrich Petry, S. Theis, A. Bosy-Westphal, and T. Linn, "Low Glycemic Index Prototype Isomaltulose - Update of Clinical Trials," *Nutrients*, vol. 9, no. 381, 4 2017. [Online]. Available: doi:10.3390/nu9040381

[22] S. Sieri, C. Agnoli, V. Pala, S. Grioni, F. Brighenti, N. Pellegrini, G. Masala, D. Palli, A. Mattiello, S. Panico, F. Ricceri, F. Fasanelli, G. Frasca, R. Tumino, and V. Krogh, "Dietary glycemic index, glycemic load, and cancer risk: results from the EPIC-Italy study OPEN." [Online]. Available: doi:10.1038/s41598-017-09498-2

[23] J. Bao, F. Atkinson, P. Petocz, W. C. Willett, and J. C. Brand-Miller, "Prediction of postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults: glycemic load compared with carbohydrate content alone," *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 93, no. 5, pp. 984–996, 5 2011. [Online]. Available: doi:10.3945/ajcn.110.005033

[24] R. Khan, "Postprandial blood glucose," pp. 775–778, 4 2001. [Online]. Available: doi:10.2337/diacare.24.4.775

[25] J. L. Leahy, G. Aleppo, V. A. Fonseca, S. K. Garg, I. B. Hirsch, A. L. McCall, J. B. McGill, and W. H. Polonsky, "Optimizing postprandial glucose management in adults with insulin-requiring diabetes: Report and recommendations," *Journal of the Endocrine Society*, vol. 3, no. 10, pp. 1942–1957, 10 2019. [Online]. Available: doi:10.1210/js.2019-00222

[26] S. Franc, D. Dardari, C. Peschard, J. P. Riveline, M. Biedzinski, B. Boucherie, C. Petit, E. Requeda, F. Mistretta, M. Varroud-Vial, and G. Charpentier, "Can postprandial blood glucose excursion be predicted in type 2 diabetes?" *Diabetes Care*, vol. 33, no. 9, pp. 1913–1918, 9 2010. [Online]. Available: doi:10.2337/dc10-0115

[27] M. A. Abdul-Ghani, V. Lyssenko, T. Tuomi, R. A. DeFronzo, and L. Groop, "The shape of plasma glucose concentration curve during OGTT predicts future risk of type 2 diabetes," *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 26, no. 4, pp. 280–286, 5 2010. [Online]. Available: doi:10.1002/dmrr.1084

[28] M. P. e. R. V. R.E. Wachters-Hagedoorn, "Voeding en gezondheid - koolhydraten, het gezondheidsrisico van de postprandiale glykemische respons en de mogelijkheden voor beïnvloeding — Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde," 2004. [Online]. Available: https://www.ntvg.nl/artikelen/voeding-en-gezondheid-koolhydraten-het-gezondheidsrisico-van-de-postprandiale-glykemische/volledighttps://www-ntvg-nl.ezproxy2.utwente.nl/artikelen/voeding-en-gezondheid-koolhydraten-het-gezo

[29] H. E. Chehregosha Mohammad Khamseh Mojtaba Malek Farhad Hosseinpanah Faramarz Ismail-Beigi, H. M. Chehregosha Á E Khamseh, and M. Malek, "A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring," *Diabetes Therapy*, vol. 10. [Online]. Available: doi:10.6084/m9.figshare.7977311

[30] A. Ceriello, S. Colagiuri, J. Gerich, and J. Tuomilehto, "Guideline for management of postmeal glucose," pp. S17–S33, 5 2008. [Online]. Available: doi:10.1016/j.numecd.2008.01.012

[31] A. Ceriello, K. Esposito, L. Piconi, M. A. Ihnat, J. E. Thorpe, R. Testa, M. Boemi, and D. Giugliano, "Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients," *Diabetes*, vol. 57, pp. 1349–1354, 2008. [Online]. Available: doi:10.2337/db08-0063

[32] I.-C. Huang, P.-W. Wang, R.-T. Liu, S.-C. Tung, J.-F. Chen, M.-C. Kuo, and C.-J. Hsieh, "The Influence of Self-monitoring Blood Glucose Frequency on the Oscillation of Hemoglobin A1c and Chronic Complications," Tech. Rep., 2012.

[33] J. A. Canchola, S. Tang, P. Hemyari, E. Paxinos, and E. Marins, "Correct use of percent coefficient of variation (%CV) formula for log-transformed data," 2017. [Online]. Available: doi:10.15406/mojpb.2017.06.00200

[34] A. M. Gómez, D. C. Henao-Carillo, L. Taboada, O. Fuentes, O. Lucero, A. Sanko, M. A. Robledo, O. Muñoz, M. Rondón, M. García-Jaramillo, and F. León-Vargas, "Clinical factors associated with high glycemic variability defined by coefficient of variation in patients with type 2 diabetes," *Medical Devices: Evidence and Research*, vol. 14, pp. 97–103, 2021. [Online]. Available: doi:10.2147/MDER.S288526

[35] D. Rodbard, "Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments," *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 20, pp. S25–S216, 6 2018. [Online]. Available: doi:10.1089/dia.2018.0092

[36] J.-W. van Dijk, R. J. Manders, F. Hartgens, C. D. Stehouwer, S. F. Praet, and L. J. van Loon, "Postprandial hyperglycemia is highly prevalent throughout the day in type 2 diabetes patients," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 93, no. 1, pp. 31–37, 7 2011. [Online]. Available: doi:10.1016/j.diabres.2011.03.021

[37] K. Sakaguchi, K. Takeda, M. Maeda, W. Ogawa, T. Sato, S. Okada, Y. Ohnishi, H. Nakajima, and A. Kashiwagi, "Glucose area under the curve during oral glucose tolerance test as an index of glucose intolerance," *Diabetology International*, vol. 7, no. 1, pp. 53–58, 3 2016. [Online]. Available: doi:10.1007/s13340-015-0212-4

[38] J. C. Brand-Miller, K. Stockmann, F. Atkinson, P. Petocz, and G. Denyer, "Glycemic index, postprandial glycemia, and the shape of the curve in healthy subjects: analysis of a database of more than 1000 foods," *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 89, no. 1, pp. 97–105, 1 2009. [Online]. Available: doi:10.3945/ajcn.2008.26354

[39] F. C. Cardoso, W. Sears, S. J. LeBlanc, and J. K. Drackley, "Technical note: Comparison of 3 methods for analyzing areas under the curve for glucose and nonesterified fatty acids concentrations following epinephrine challenge in dairy cows," *Journal of Dairy Science*, vol. 94, no. 12, pp. 6111–6115, 12 2011. [Online]. Available: doi:10.3168/jds.2011-4627

[40] Y. J. Rozendaal, A. H. Maas, C. Van Pul, E. J. Cottaar, H. R. Haak, P. A. Hilbers, and N. A. Van Riel, "Model-based analysis of postprandial glycemic response dynamics for different types of food," *Clinical Nutrition Experimental*, vol. 19, pp. 32–45, 6 2018. [Online]. Available: doi:10.1016/j.yclnex.2018.01.003

[41] P. d. L. Bouter, D. i. M. v. Dongen, P. d. i. G. Zielhuis, and P. d. M. Zeegers, *Leerboek epidemiologie*, 7th ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2016.

[42] N. V. Emanuele, T. F. Swade, and M. A. Emanuele, "Consequences of alcohol use in diabetics," *Alcohol Research and Health*, vol. 22, no. 3, pp. 211–219, 1998. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC6761899//pmc/articles/PMC6761899/?report=abstracthttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6761899/

[43] T. Ohkuma, M. Iwase, H. Fujii, S. Kaizu, H. Ide, T. Jodai, Y. Kikuchi, Y. Idewaki, Y. Hirakawa, U. Nakamura, and T. Kitazono, "Dose- and time-dependent association of smoking and its cessation with glycemic control and insulin resistance in male patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka diabetes registry," *PLoS ONE*, vol. 10, no. 3, p. 122023, 3 2015. [Online]. Available: doi:10.1371/journal.pone.0122023

[44] T. Akasaka, D. Sueta, N. Tabata, S. Takashio, E. Yamamoto, Y. Izumiya, K. Tsujita, S. Kojima, K. Kaikita, K. Matsui, and S. Hokimoto, "Effects of the mean amplitude of glycemic excursions and vascular endothelial dysfunction on cardiovascular events in nondiabetic patients with coronary artery disease," *Journal of the American Heart Association*, vol. 6, no. 5, 5 2017. [Online]. Available: doi:10.1161/JAHA.116.004841

[45] H. M. Ismail, P. Xu, I. M. Libman, D. J. Becker, J. B. Marks, J. S. Skyler, J. P. Palmer, and J. M. Sosenko, "The shape of the glucose concentration curve during an oral glucose tolerance test predicts risk for type 1 diabetes," vol. 2018, no. 61, pp. 84–92, 2017. [Online]. Available: doi:10.1007/s00125-017-4453-6

[46] D. Wild, R. von Maltzahn, E. Brohan, T. Christensen, P. Clauson, and L. Gonder-Frederick, "A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education," *Patient Education and Counseling*, vol. 68, no. 1, pp. 10–15, 9 2007. [Online]. Available: doi:10.1016/j.pec.2007.05.003

[47] M. C. Rossi, A. Nicolucci, A. Ozzello, S. Gentile, A. Aglialoro, A. Chiambretti, F. Baccetti, F. M. Gentile, F. Romeo, G. Lucisano, C. B. Giorda, R. Fornengo, E. Nada, A. Ozzello, L. Sciangula, N. Musacchio, G. Marelli, A. Corsi, F. Baccetti, V. Paciotti, R. Iannarelli, D. Antenucci, F. Chiaramonte, S. Leotta, S. Gentile, V. Armentano, F. M. Gentile, F. Mastinu, and D. Cucinotta, "Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on

quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study," *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 29, no. 7, pp. 736–743, 7 2019. [Online]. Available: doi:10.1016/j.numecd.2019.04.009

[48] T. B. O'Neal and E. E. Luther, *Dawn Phenomenon*, 6 2021. [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613643

[49] A. C. Paing, K. A. McMillan, A. F. Kirk, A. Collier, A. Hewitt, and S. F. M Chastin, "Research: Treatment Dose-response between frequency of interruption of sedentary time and fasting glucose, the dawn phenomenon and night-time glucose in Type 2 diabetes," *Diabet. Med*, vol. 36, pp. 376–382, 2019. [Online]. Available: doi:10.1111/dme.13829

[50] "insuline aspart." [Online]. Available: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/insuline_aspart#advies

[51] "insuline lispro." [Online]. Available: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/insuline_lispro#eigenschappen

[52] "insuline glulisine." [Online]. Available: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/insuline_glulisine#eigenschappen

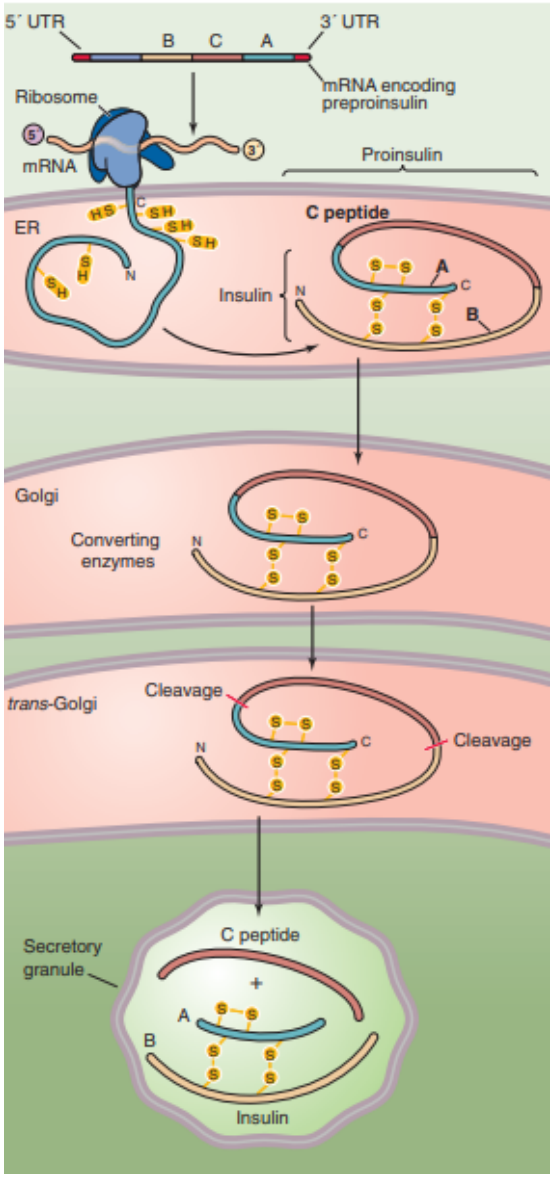
[53] W. V. Tamborlane, K. M. Pfeiffer, M. Brod, A. Nikolajsen, A. Sandberg, A. L. Peters, and M. Van Name, "Understanding bolus insulin dose timing: the characteristics and experiences of people with diabetes who take bolus insulin," *Current Medical Research and Opinion*, vol. 33, no. 4, pp. 639–645, 4 2017. [Online]. Available: doi:10.1080/03007995.2016.1275937

[54] D. Slattery, S. A. Amiel, and P. Choudhary, "Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review," *Diabet. Med*, vol. 35, pp. 306–316, 2018. [Online]. Available: doi:10.1111/dme.13525

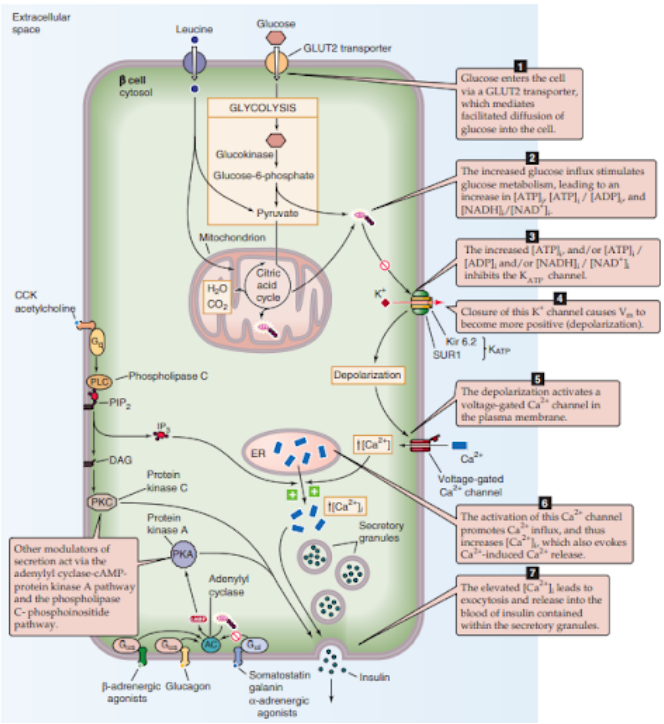
[55] J. P. Kirwan, T. P. Solomon, D. M. Wojta, M. A. Staten, and J. O. Holloszy, "Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus," *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 297, no. 1, pp. 151–156, 7 2009. [Online]. Available: doi:10.1152/ajpendo.00210.2009

[56] R. M. Bergenstal, M. Johnson, M. A. Powers, A. Wynne, A. Vlajnic, P. Hollander, and M. Rendell, "Adjust to Target in Type 2 Diabetes - Comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine," *Diabetes Care*, vol. 31, no. 7, pp. 1305–1310, 7 2008. [Online]. Available: doi:10.2337/dc07-2137

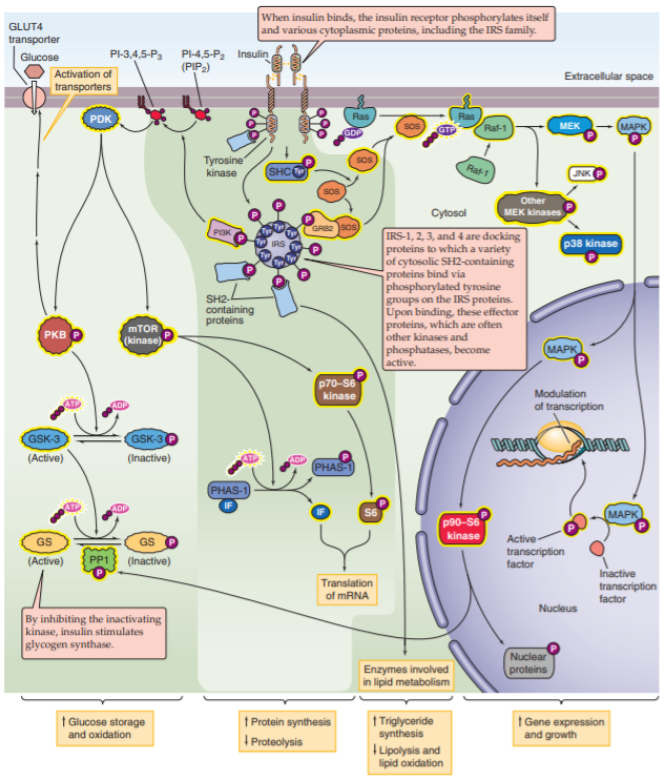
A FIGUREN ACHTERGROND



Figuur A.1: *Synthese en verwerking van insuline [3]*



Figuur A.2: *Secretie van insuline door de β-cel [3]*



Figuur A.3: *Het insuline signaaltransductiesysteem [3]*

B DATA MANAGEMENT PLAN

TGO-groep 3, Bachelor Technische Geneeskunde, Universiteit Twente, ZGT Almelo
Groepsleden: Joris Harbers (s1932640), Marije Huberts (s2098636), Eline van Rooy (s2097338) & Anita Ruiter (s2109409)
Begeleiders: Goos Laverman (internist/nefroloog, hoogleraar), Thomas Urgert (Technisch Geneeskundige), Bert-Jan van Beijnum (Associate Professor), Niala den Braber (Technisch Geneeskundige)
Titel onderzoek: Post-prandiale glucoserespons bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus type 2
Onderzoeksvraag: In hoeverre zijn insuline-afhankelijke diabetes mellitus type 2 patiënten in staat om post-prandiale glucosepieken te voorkomen en hoe kan dit geoptimaliseerd worden met een individuele benadering op basis van factoren die van invloed zijn op de post-prandiale glucoserespons?
Duur project: 19/04/2021 - 01/07/2021
Datum van schrijven: 29/04/2021

B.1 Data verzameling

Het type data wat we gaan verzamelen zijn metingen, secundaire data vanuit de database van het ZGT en literatuuronderzoek. Deze meetdata worden aangeleverd in de vorm van M-files, tekstdocumenten en Excel bestanden. De literatuur wordt uit boeken, wetenschappelijke artikelen, patiëntenfolders en richtlijnen gehaald.
Vanuit het ZGT krijgen wij een database met patiëntengegevens aangeleverd. Deze data is eigendom van het ZGT en wordt in het ZGT gepseudonimiseerd. Wij hebben niet de sleutel van deze data en kunnen dus niet de data naar een patiënt herleiden. Deze data mag buiten het ziekenhuis worden gebruikt voor analyses mits de data aan het eind weer wordt verwijderd.

B.2 Data opslag en beveiliging

De data slaan wij op in onze gezamenlijke Google Drive. Deze Drive is gekoppeld aan ons Utwente-account en dus GDPR-compliant. Ook zal ieder groepslid de data opslaan op de harde schijf van zijn eigen laptop. Deze data mogen wij in overleg met onze begeleiders hier opslaan mits de computer goed beveiligd is in het geval van verlies of diefstal. In de Google Drive kunnen wij na elke verandering ook een back-up maken.
We zullen een Readme document in Matlab aanmaken om bij te houden onder welke naam elk document opgeslagen wordt en welke naam wij aan variabelen gegeven hebben. De vertrouwelijke data is goed beschermd doordat de data die wij krijgen pseudo-anoniem is. Je hebt dan een sleutel nodig om de data aan een persoon te kunnen koppelen. Wij krijgen niet de sleutel van deze data en hebben ook geen toegang tot de map waar de sleutel wordt bewaard, deze bevindt zich op de server van het ZGT.

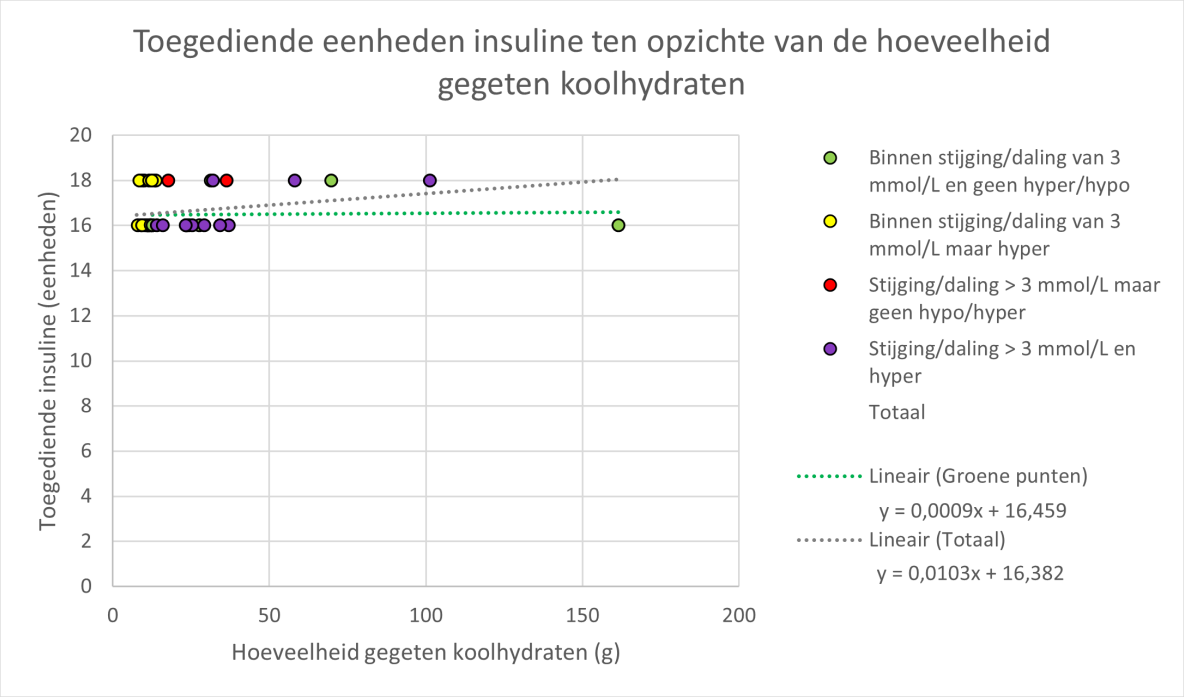
B.3 Data overdracht

Nadat de TGO afgerond is, worden de matlab scripts gedeeld met de begeleiders. Dit kan vertrouwelijk via de mail verstuurd worden. De gemaakte Matlab scripts mogen wij op onze computer bewaren, maar de gekregen data moeten wij van Drive en onze computers verwijderen. De gemaakte Matlab scripts en resultaten zullen lokaal op een ZGT server opgeslagen worden.

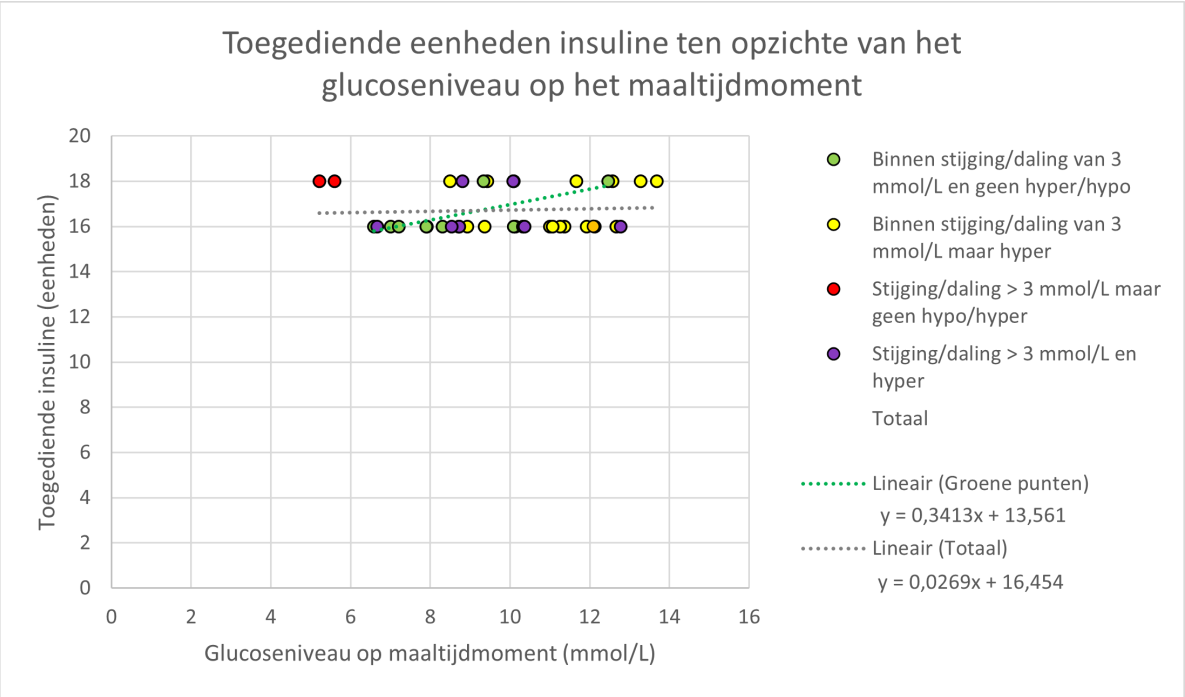
C FIGUREN

Per patiënt zijn het aantal gegeten koolhydraten uitgezet ten opzichte van het aantal eenheden insuline dat is toegediend. Daarnaast is het glucoseniveau op het moment van eten uitgezet tegen het aantal insuline eenheden dat is toegediend.
Dit is gedaan voor twee patiënten met een vast schema voor het toedienen van de bolus insuline en voor alle patiënten die zelf hun insulinedosering bij elke hoofdmaaltijd bepalen. Deze keus is gemaakt, omdat bij de patiënten die volgens een vast schema hun insuline toedienen nauwelijks een verband wordt verwacht aangezien zij hun insuline niet afstemmen op de situatie. Na het verkrijgen van twee sets spreidingsdiagrammen werd deze verwachting bevestigd en is besloten om het niet voor alle patiënten uit te voeren. De punten zijn in kleur gemarkeerd aan de hand van de piek die na de maaltijd ontstaat, zie hiervoor de kleurcodes:
Binnen stijging/daling van 3 mmol/L en geen hyper/hypo
Binnen stijging/daling van 3 mmol/L maar hyper
Binnen stijging/daling van 3 mmol/L maar hypo
Stijging/daling $>$ 3 mmol/L maar geen hypo/hyper
Stijging/daling $>$ 3 mmol/L en hyper
Daling $>$ 3 mmol/L en hypo

C.1 Vast insulineschema

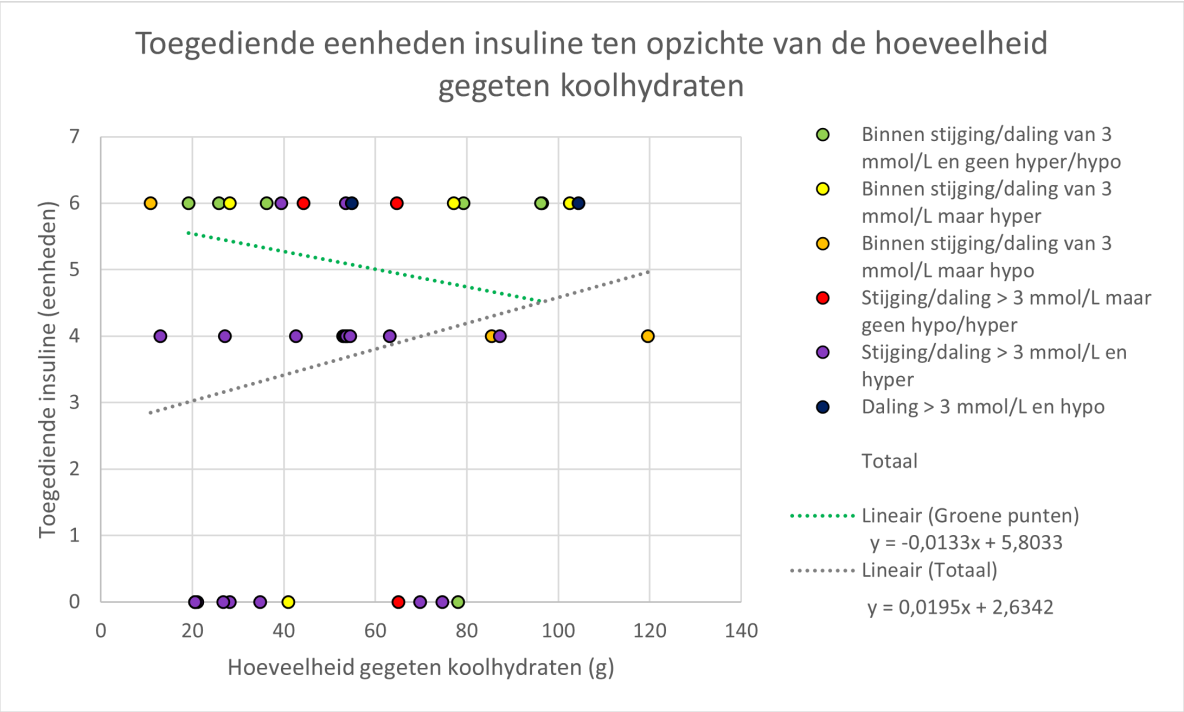


Figuur C.1: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van de gegeten koolhydraten van patiënt 8*

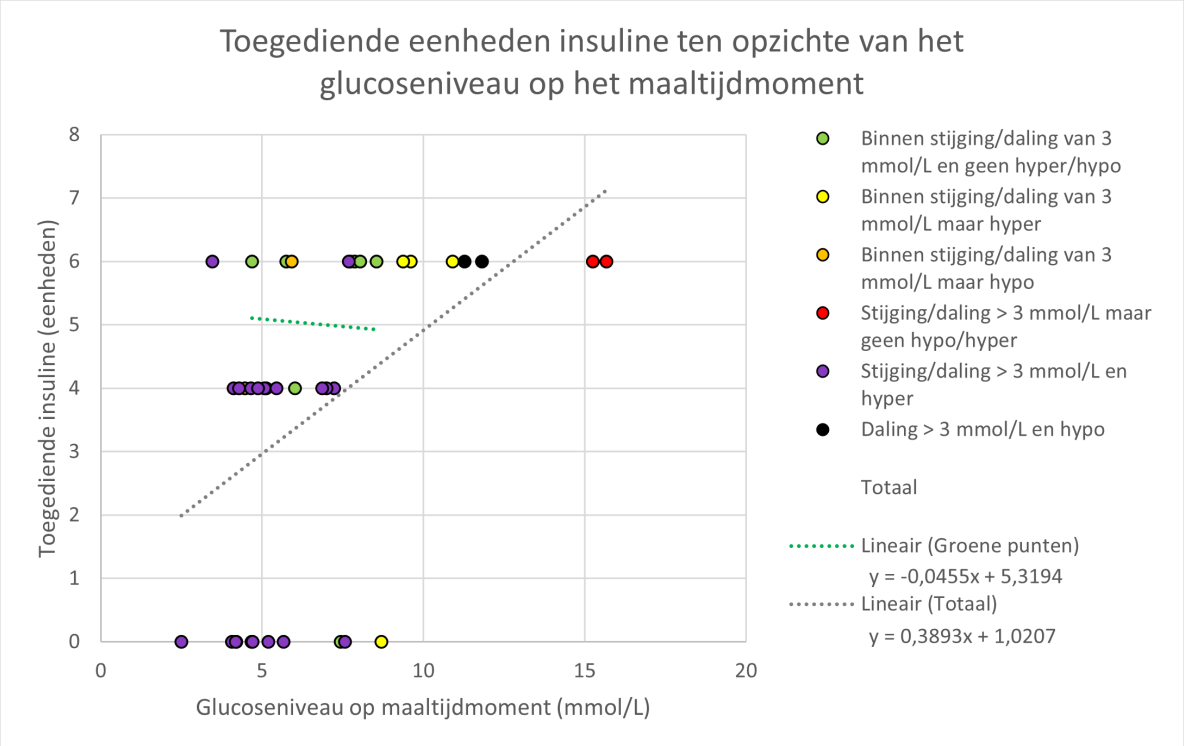


Figuur C.2: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van het glucoseniveau op maaltijdmoment van patiënt 8*

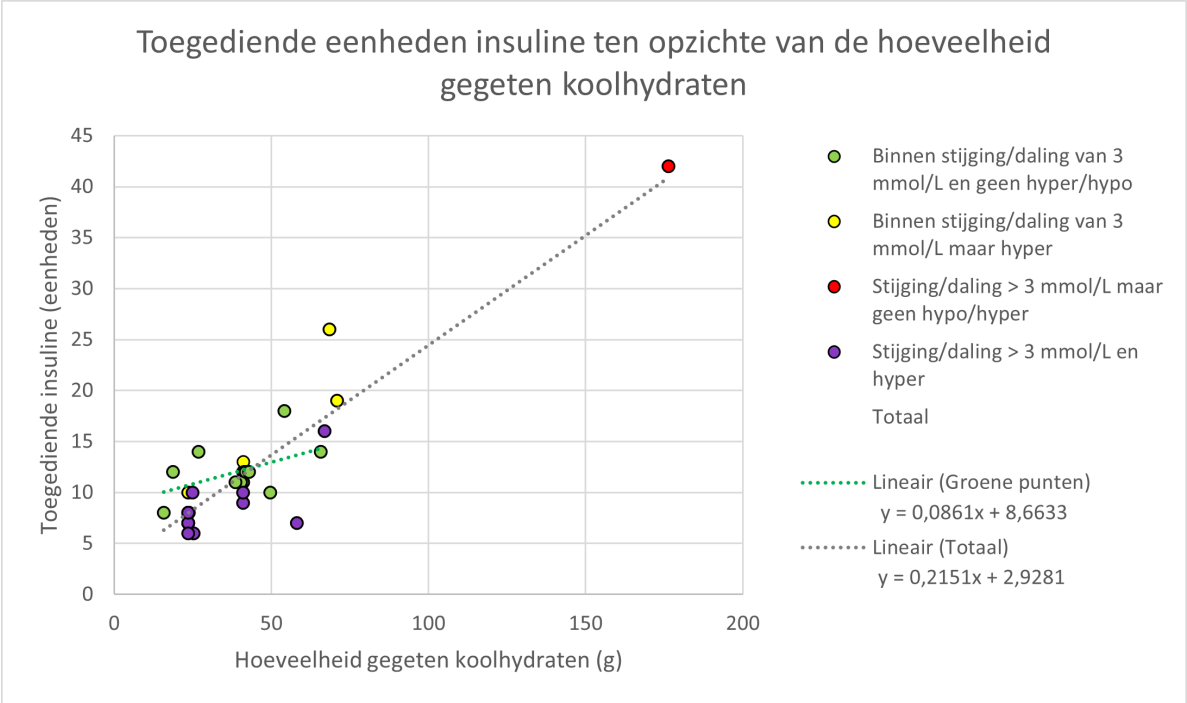
C.2 Variabel insulineschema



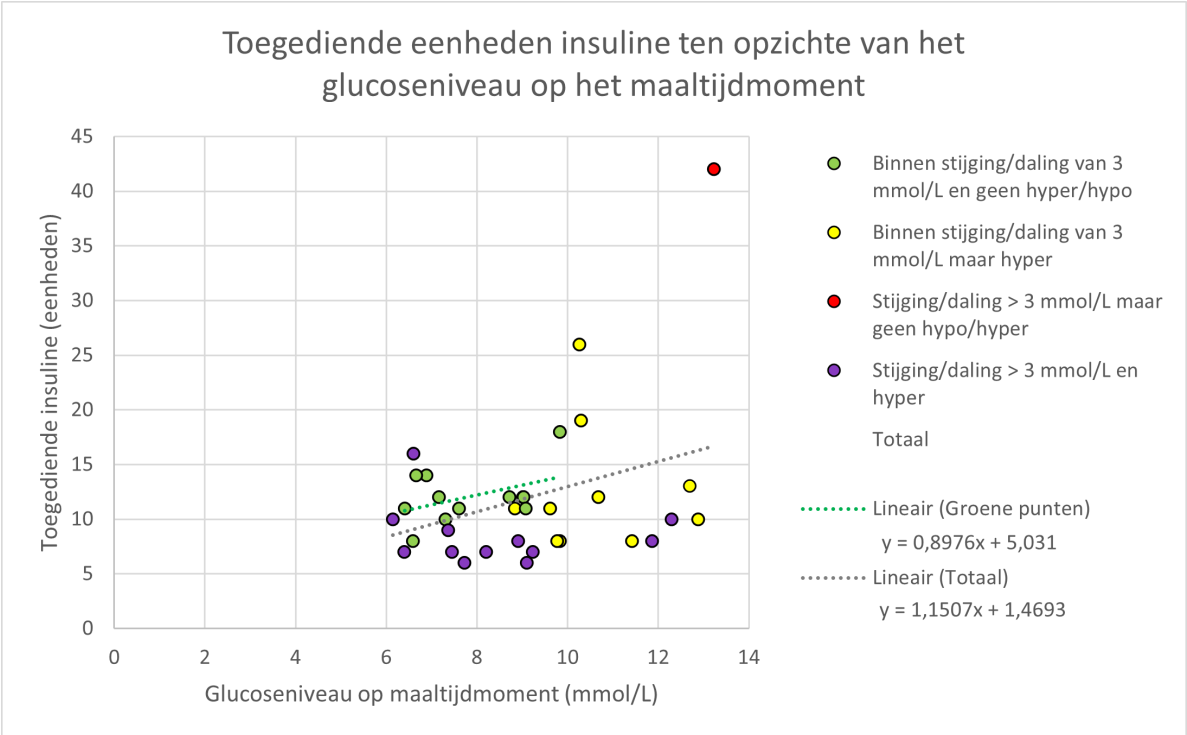
Figuur C.3: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van de gegeten koolhydraten van patiënt 7*



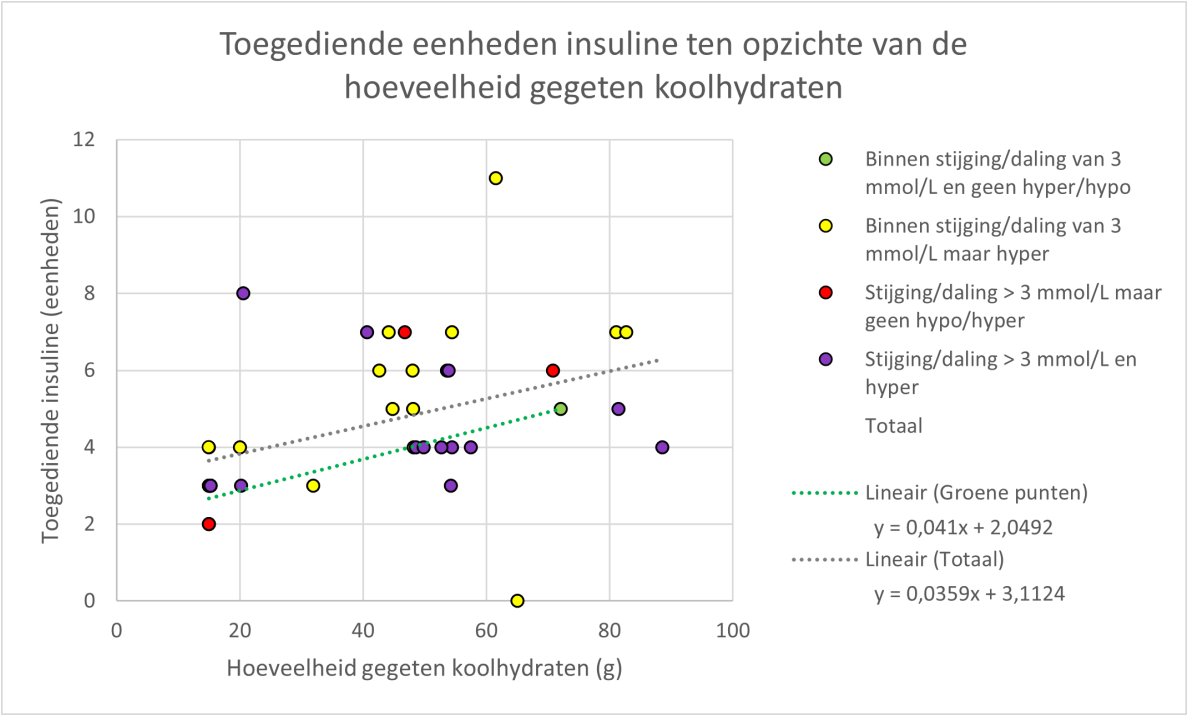
Figuur C.4: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van het glucoseniveau op maaltijdmoment van patiënt 7*



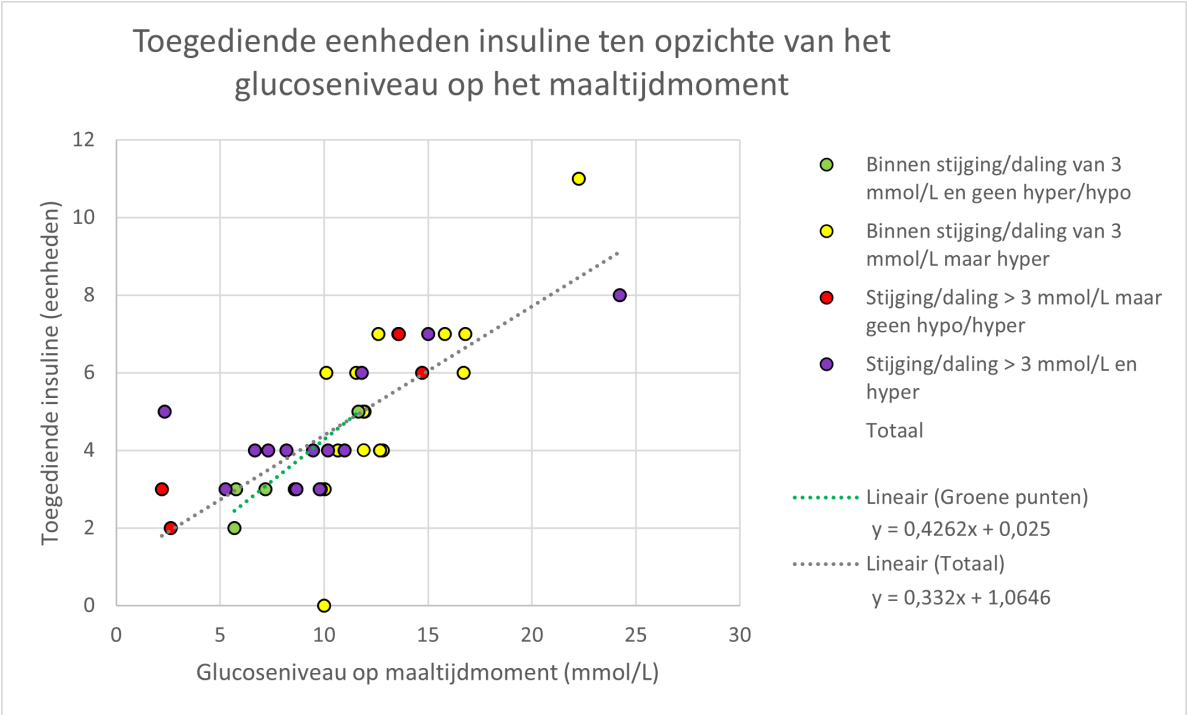
Figuur C.5: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van de gegeten koolhydraten van patiënt 9*



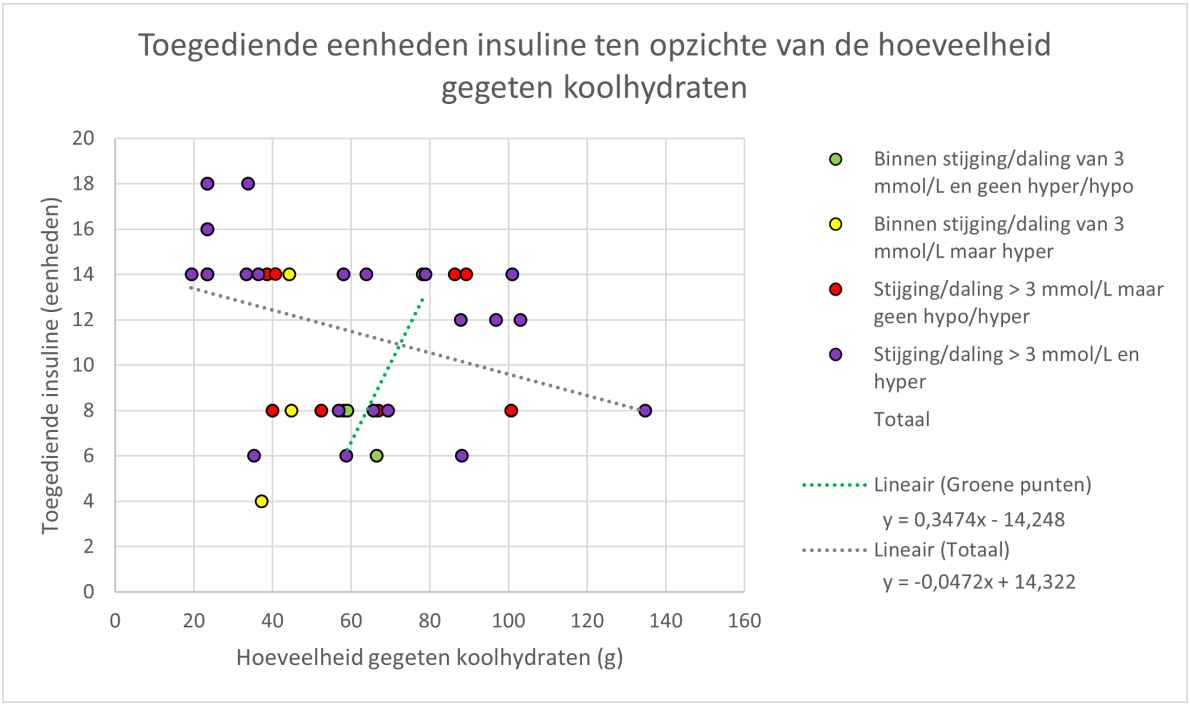
Figuur C.6: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van het glucoseniveau op maaltijdmoment van patiënt 9*



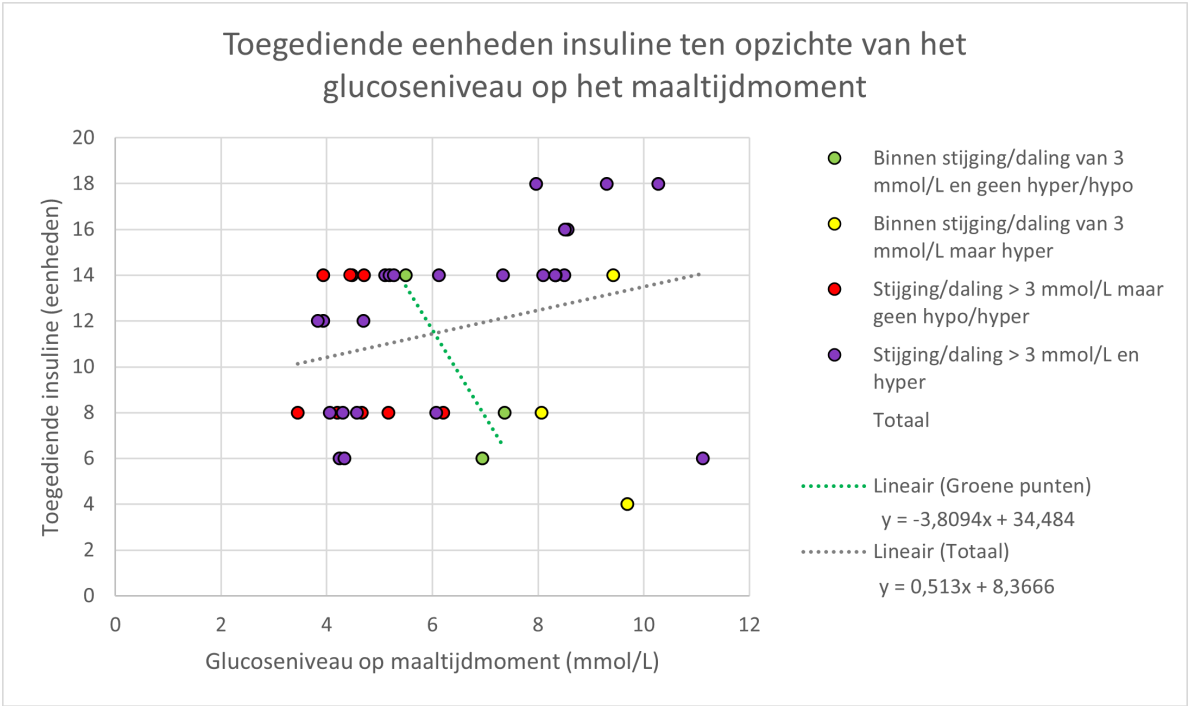
Figuur C.7: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van de gegeten koolhydraten van patiënt 14*



Figuur C.8: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van het glucoseniveau op maaltijdmoment van patiënt 14*



Figuur C.9: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van de gegeten koolhydraten van patiënt 16*



Figuur C.10: *Aantal toegediende eenheden insuline ten opzichte van het glucoseniveau op maaltijdmoment van patiënt 16*

D TABELLEN

Tabel D.1: *Gemiddelde en standaarddeviatie van de richtingscoëfficiënt per patiënt per hoofdmaaltijd*

Patiënt	Maaltijd	Gemiddelde (mmol/L uur)	Standaarddeviatie (mmol/L uur)
2	Ontbijt	3.8	2.2
	Lunch	1.8	1.7
	Diner	4.3	2.1
3	Ontbijt	5.0	2.5
	Lunch	2.7	1.8
	Diner	2.6	2.6
4	Ontbijt	4.8	3.6
	Lunch	2.0	1.4
	Diner	1.0	0.9
5	Ontbijt	1.2	0.9
	Lunch	1.0	0.7
	Diner	1.1	0.4
6	Ontbijt	4.1	2.1
	Lunch	1.7	1.2
	Diner	1.3	1.2
7	Ontbijt	3.7	1.0
	Lunch	2.7	2.0
	Diner	3.6	2.8
8	Ontbijt	1.7	0.9
	Lunch	2.2	1.2
	Diner	1.8	1.1
9	Ontbijt	3.1	1.1
	Lunch	1.2	0.8
	Diner	1.4	0.9
11	Ontbijt	1.9	0.9
	Lunch	1.7	1.0
	Diner	1.8	1.1
12	Ontbijt	1.5	1.0
	Lunch	1.5	1.5
	Diner	1.4	1.0
14	Ontbijt	1.9	1.2
	Lunch	2.6	1.3
	Diner	2.3	1.2
17	Ontbijt	5.1	1.7
	Lunch	3.8	2.0
	Diner	4.1	1.7
18	Ontbijt	1.5	0.9
	Lunch	2.0	1.2
	Diner	1.3	1.2

Tabel D.2: *Lineaire regressie positieve en negatieve piekhoogten tegenover verschillende voedingswaarden per hoofdmaaltijd, voor alle patiënten*

Maaltijd-moment	Piek-hoogte	Voedingswaarden	Regressie-coëfficiënt	Determinatie-coëfficiënt (%)	Vrijheids-graden	t-waarde	p-waarde
Ontbijt	Positief	Kilocalorieën	0.32	10	15	0.321	0.209
		Koolhydraten	0.47	22	15	2.066	0.057
		Eiwitten	0.18	3	15	0.710	0.489
		Vetten	0.18	3	15	0.721	0.482
		Suikers	0.27	7	15	1.088	0.294
		Polysachariden	0.46	21	15	1.990	0.065
	Negatief	Kilocalorieën	0.26	7	11	-0.260	0.391
		Koolhydraten	0.43	18	11	0.071	0.145
		Eiwitten	0.13	2	11	-0.436	0.671
		Vetten	0.12	1	11	-0.397	0.699
		Suikers	0.20	4	11	-0.696	0.501
		Polysachariden	0.49	24	11	-1.880	0.087
Lunch	Positief	Kilocalorieën	0.22	5	15	-0.855	0.406
		Koolhydraten	0.09	1	15	0.367	0.719
		Eiwitten	0.05	0	15	-0.213	0.834
		Vetten	0.44	20	15	-1.913	0.075
		Suikers	0.39	16	15	1.666	0.117
		Polysachariden	0.10	1	15	-0.410	0.688
	Negatief	Kilocalorieën	0.05	0	13	-0.205	0.841
		Koolhydraten	0.25	6	13	-0.916	0.376
		Eiwitten	0.40	16	13	1.587	0.137
		Vetten	0.00	0	13	-0.039	0.969
		Suikers	0.19	4	13	-0.708	0.491
		Polysachariden	0.29	8	13	-1.088	0.296
Diner	Positief	Kilocalorieën	0.09	1	15	0.357	0.726
		Koolhydraten	0.40	16	15	1.671	0.115
		Eiwitten	0.19	4	15	-0.745	0.468
		Vetten	0.15	2	15	-0.611	0.55
		Suikers	0.38	15	15	1.612	0.128
		Polysachariden	0.35	12	15	1.438	0.171
	Negatief	Kilocalorieën	0.00	0	12	0.019	0.985
		Koolhydraten	0.18	3	12	-0.654	0.526
		Eiwitten	0.10	1	12	0.363	0.723
		Vetten	0.12	2	12	0.424	0.679
		Suikers	0.13	2	12	-0.456	0.657
		Polysachariden	0.12	1	12	-0.410	0.689

E TABELLEN LINEAIRE REGRESSIE

E.1 Patiënt 10

Tabel E.1: *Lineaire regressie patiënt 10*

	Piek-hoogte	Voedings-waarden	Richtings-coëfficiënt	Determinatie-coëfficiënt (%)	Vrijheids-graden	t-waarde	p-waarde
Alle hoofdmaaltijden	positief	kilocalorieën	0.49	24	21	2.555	0.018
	positief	koolhydraten	0.63	40	21	3.728	0.001
	positief	eiwitten	0.14	2	21	0.629	0.536
	positief	vetten	0.32	11	21	1.572	0.131
	positief	suikers	0.34	12	21	1.677	0.108
	positief	polysacharide	0.66	44	21	4.023	0.001
	negatief	kilocalorieën	0.04	0	17	-0.174	0.864
	negatief	koolhydraten	0.09	1	17	0.362	0.722
	negatief	eiwitten	0.04	0	17	-0.153	0.88
	negatief	vetten	0.19	4	17	-0.799	0.436
	negatief	suikers	0.23	5	17	0.985	0.338
	negatief	polysacharide	0.01	0	17	0.044	0.966
Ontbijt	positief	kilocalorieën	0.91	82	3	3.749	0.033
	positief	koolhydraten	0.91	82	3	3.749	0.033
	positief	eiwitten	0.91	82	3	3.749	0.033
	positief	vetten	0.91	82	3	3.749	0.033
	positief	suikers	0.91	82	3	3.749	0.033
	positief	polysacharide	0.91	82	3	3.749	0.033
Lunch	positief	kilocalorieën	0.13	2	10	0.42	0.684
	positief	koolhydraten	0.69	47	10	2.973	0.014
	positief	eiwitten	0.28	8	10	-0.933	0.373
	positief	vetten	0.11	1	10	-0.086	0.727
	positief	suikers	0.70	49	10	3.115	0.011
	positief	polysacharide	0.33	11	10	1.096	0.299
Diner	positief	kilocalorieën	0.57	32	4	1.382	0.239
	positief	koolhydraten	0.85	72	4	3.213	0.033
	positief	eiwitten	0.01	0	4	0.025	0.982
	positief	vetten	0.56	31	4	1.344	0.25
	positief	suikers	0.22	5	4	0.499	0.676
	positief	polysacharide	0.97	94	4	8.239	0.001
	negatief	kilocalorieën	0.79	62	6	-3.099	0.021
	negatief	koolhydraten	0.16	3	6	-0.398	0.704
	negatief	eiwitten	0.43	19	6	-1.171	0.286
	negatief	vetten	0.78	61	6	-3.056	0.022
	negatief	suikers	0.30	9	6	0.77	0.471
	negatief	polysacharide	0.28	8	6	-0.722	0.497

E.2 Patiënt 12

Tabel E.2: *Lineaire regressie patiënt 12*

	Piek-hoogte	Voedings-waarden	Richtings-coëfficiënt	Determinatie-coëfficiënt (%)	Vrijheids-graden	t-waarde	p-waarde
Alle hoofdmaaltijden	positief	kilocalorieën	0.272	7	18	-1.198	0.247
	positief	koolhydraten	0.205	4	18	-0.889	0.386
	positief	eiwitten	0.306	9	18	-1.366	0.189
	positief	vetten	0.264	7	18	-1.162	0.261
	positief	suikers	0.233	5	18	-1.016	0.323
	positief	polysacharide	0.127	2	18	-0.545	0.592
	negatief	kilocalorieën	0.002	0	16	0.01	0.992
	negatief	koolhydraten	0.062	0	16	0.249	0.807
	negatief	eiwitten	0.012	0	16	-0.049	0.962
	negatief	vetten	0.025	0	16	-0.1	0.922
	negatief	suikers	0.132	2	16	0.531	0.603
	negatief	polysacharide	0.032	0	16	-0.127	0.9
Ontbijt	positief	kilocalorieën	0.161	3	7	0.431	0.679
	positief	koolhydraten	0.252	6	7	0.688	0.514
	positief	eiwitten	0.018	0	7	-0.047	0.964
	positief	vetten	0.161	3	7	0.431	0.679
	positief	suikers	0.4	16	7	1.155	0.288
	positief	polysacharide	0.071	1	7	0.19	0.855
	negatief	kilocalorieën	0.923	85	1	2.404	0.251
	negatief	koolhydraten	0.923	85	1	2.404	0.251
	negatief	eiwitten	0.923	85	1	2.404	0.251
	negatief	vetten	0.923	85	1	2.404	0.251
	negatief	suikers	0.923	85	1	2.404	0.251
	negatief	polysacharide	0.923	85	1	2.404	0.251
Lunch	positief	kilocalorieën	0.577	33	4	-1.414	0.23
	positief	koolhydraten	0.528	28	4	-1.242	0.282
	positief	eiwitten	0.449	20	4	-1.005	0.372
	positief	vetten	0.206	4	4	0.421	0.695
	positief	suikers	0.115	1	4	-0.231	0.829
	positief	polysacharide	0.723	52	4	-2.093	0.104
	negatief	kilocalorieën	0.055	0	5	-0.123	0.907
	negatief	koolhydraten	0.095	1	5	0.214	0.839
	negatief	eiwitten	0.047	0	5	0.105	0.92
	negatief	vetten	0.299	9	5	-0.701	0.514
	negatief	suikers	0.223	5	5	-0.512	0.63
	negatief	polysacharide	0.341	12	5	0.81	0.455
Diner	positief	kilocalorieën	0.209	4	3	0.37	0.736
	positief	koolhydraten	0.4	16	3	0.755	0.505
	positief	eiwitten	0.426	18	3	0.815	0.475
	positief	vetten	0.044	0	3	-0.076	0.944
	positief	suikers	0.164	3	3	0.289	0.792
	positief	polysacharide	0.317	14	3	0.692	0.539
	negatief	kilocalorieën	0.305	9	6	0.784	0.463
	negatief	koolhydraten	0.4	16	6	1.07	0.326
	negatief	eiwitten	0.165	3	6	0.41	0.696
	negatief	vetten	0.282	8	6	0.721	0.498
	negatief	suikers	0.519	27	6	1.487	0.187
	negatief	polysacharide	0.04	0	6	0.099	0.924