

De relatie tussen de Time In Range en het gebruik van een FreeStyle Libre sensor bij Diabetes Mellitus Type 1-patiënten

Bachelor Gezondheidswetenschappen

M. Spuijbroek

Onder begeleiding van:

Eerste begeleider: dr. A.A.J. Konijnendijk

Tweede begeleider: dr. K. Kappert, Prof. dr. M.M. Vollenbroek

Externe begeleider: Prof. Dr. G.D. Laverman

Datum: 30 juni 2022

De relatie tussen de Time In Range en het gebruik van een FreeStyle Libre sensor bij Diabetes Mellitus Type 1-patiënten

M. Spuijbroek

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), FreeStyle Libre sensor, glucose sensor, Time In Range

SAMENVATTING

Doel: Het gebruik van een glucosesensor zorgt op de korte termijn voor een positief effect op de glucoseregulatie bij Diabetes Mellitus-patiënten (DM-patiënten). De verwachting is dat dit ook op de langere termijn geldt voor Type 1 Diabetes Mellitus-patiënten (T1DM-patiënten). Echter is dit momenteel nog niet bekend. Deze one-group pretest-posttest studie onderzocht of de Time In Range (TIR) bij dezelfde groep T1DM-patiënten (n = 42) na drie maanden en na zes maanden toeneemt door het gebruik van glucosesensoren. Als het gebruik van een glucosesensor zorgt voor een verbetering van de TIR op de langere termijn, zou de behandeling van T1DM-patiënten kunnen worden bevorderd en complicaties worden gereduceerd.

Methode: Glucosegegevens en patiëntgegevens van T1DM-patiënten afkomstig uit de Diabetes database (DIABASE) zijn gebruikt om na twee weken, na drie maanden en na zes maanden de primaire uitkomstmaat: TIR en de secundaire uitkomstmaten: geschatte Hemoglobine A_{1c} (Glucose Indicator Management: GMI), Time Below Range (TBR) level 1 en 2, Time Above Range (TAR) level 1 en 2 en de glucosevariabiliteit (GV) te berekenen.

Resultaten: In dit onderzoek zijn geen verschillen gevonden tussen TIR op de drie tijdstippen. Daarnaast zijn er geringe verschillen gevonden tussen de secundaire uitkomstmaten (GMI, TBR level 1 en 2, TAR level 1 en 2 en GV) op de drie tijdstippen.

Conclusie: In tegenstelling tot de verwachting is geen verschil in TIR tussen de drie tijdstippen gevonden. Geringe verschillen zijn gevonden voor het HbA_{1c}, TAR level 1 en 2, TBR level 1 en 2 en GV gedurende het gebruik van een FreeStyle Libre (2) sensor. Vervolgonderzoek is nodig om de glucoseregulatie van T1DM-patiënten te bevorderen waardoor zij meer controle hebben over hun diabetes en complicaties kunnen worden gereduceerd. In vervolgonderzoek is het noodzaak nogmaals te onderzoeken of het gebruik van glucosesensoren zorgt voor het verbeteren van de glucoseregulatie bij T1DM-patiënten, maar dan bij een grotere populatie. Hierbij is het van belang dat een experimenteel studiedesign wordt gebruikt, zodat ook voor confounding factoren en mogelijke effectmodificatoren gecorrigeerd kan worden. Daarnaast is het aan te raden op meer dan drie tijdstippen de TIR te bepalen om een overzicht te krijgen van de TIR door de tijd heen. Op deze manier kan worden gekeken wat de redenen zijn voor een toename of afname van de TIR.

INLEIDING

In Nederland hebben ongeveer 109.000 mensen Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) [1]. T1DM is een auto-immuunziekte waarbij de bètacellen, die zich bevinden in de alvelesklier, door het lichaam worden afgebroken. Deze cellen maken het hormoon insuline aan. Doordat het lichaam deze cellen afbreekt, maakt het lichaam weinig tot geen insuline meer aan. Hierdoor kan het lichaam de glucosewaarde zelf niet meer goed reguleren en wordt deze waarde te hoog [2]. Symptomen hiervoor kunnen zijn meer water drinken en plassen, transpiratie, vermoeidheid en gewichtsafname [3]. T1DM kan leiden tot verschillende complicaties zoals hart- en vaatziekten, problemen met de bloedsomloop, verslechtering van zicht, zenuwbeschadiging en nierproblemen [4]. Om te voorkomen dat de glucosewaarde te veel gaat stijgen, moet insuline worden toegediend om de glucosewaarde op peil te houden [2]. Er zijn verschillende manieren om de glucosewaarde te reguleren. Dit kan door de glucosewaarde te meten via een vingerprik en aan de hand van die uitslag een hoeveelheid insuline toe te dienen. Ook zijn er verschillende glucosesensoren die de glucosewaarde bijhouden en die aangeven hoeveel insuline er toegediend moet worden. Het toedienen van insuline kan via een insulinepen en via een insulinepomp [5].

Tijdens een controle kijkt een zorgprofessional naar de Hemoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) van de T1DM-patiënt [5]. HbA_{1c} geeft aan wat de gemiddelde glucosewaarde de afgelopen twee tot drie maanden was en is een indicatie voor het risico op complicaties. Wanneer deze waarde <53,0 mmol/mol (7%) is, is er geen verhoogd risico op complicaties en zijn extra maatregelen niet nodig [6]. Het nadeel van de HbA_{1c} is dat het geen informatie geeft over de glucosevariabiliteit (GV) [5]. Verschillende factoren zoals voeding, beweging, stress en zwangerschap kunnen invloed hebben op de glucosewaarden en daardoor zorgen voor fluctuaties [7]. Deze fluctuaties zijn minstens net zo belangrijk als te lage en hoge glucosewaarden [8]. Deze fluctuaties zijn namelijk van belang voor het voorspellen van het ziekteverloop [9]. Door te kijken naar de GV kan 40-50% van ernstige hypoglykemieën (hypo's) worden voorspeld [10]. HbA_{1c} kan dit slechts voor 8% van de hypoglykemische episodes voorspellen. Door de voorspelling van hypoglykemieën kan een patiënt tijdig reageren door voeding tot zich te nemen en kunnen hypoglykemieën voorkomen worden. Hypoglykemieën zijn verantwoordelijk voor het optreden van complicaties bij T1DM-patiënten, waardoor een goede glucosecontrole en een zo goed mogelijke voorspelling nodig is [10,11].

Door de toename van het gebruik van glucosesensoren wordt het steeds meer mogelijk om niet alleen naar de gemiddelde glucosewaarden van de afgelopen twee tot drie maanden te kijken, maar ook naar de fluctuaties. Dit is mogelijk door de parameter: Time In Range (TIR) [6,12]. De TIR is een parameter die continu de glucosewaarden meet. Het HbA_{1c} en de TIR staan in verband met elkaar [13,14]. Er zijn drie verschillende Time In Ranges: 1. TIR. Dit is de tijd waarin de glucosewaarde tussen de 3,9 en 10,0 mmol/l ligt (de streefwaarde hiervoor is: >70% van de tijd per dag). 2. Time Above Range (TAR). Dit is de tijd waarin de glucosewaarde te hoog is. Deze is verdeeld in 2 levels. Level 1: > 10,0 mmol/l (de streefwaarde is: <25% van de tijd per dag). Level 2: > 13,9 mmol/l (de streefwaarde is: <5% van de tijd per dag). 3. Time Below Range (TBR). Dit is de tijd waarin de glucosewaarde te laag is. Deze is verdeeld in 2 levels. Level 1: < 3,9 mmol/l (de streefwaarde is: <4% van de tijd per dag). Level 2: < 3,0 mmol/l (de streefwaarde is: <1% van de tijd per dag) [11,13,15].

Sinds december 2019 wordt de FreeStyle Libre sensor in Nederland vergoed voor T1DM-patiënten [16]. Deze beslissing is gemaakt naar aanleiding van de resultaten uit een Nederlands prospectief interventieonderzoek zonder controlegroep naar de effecten van Flash Glucose Monitoring (FGM). Uit dit onderzoek bleek dat er een daling in HbA_{1c} was na één jaar gebruik van FGM bij Diabetes Mellitus type 1 en type 2-patiënten [17]. Ook uit ander onderzoek is gebleken dat het gebruik van glucosesensoren en daarmee het meenemen van nieuwe informatie, zoals de TIR, een positief effect heeft op de regulatie van de glucosewaarden op de korte termijn (drie maanden) [8,11,18]. Door het gebruik maken van een glucosesensor en de daarbij behorende handeling van het scannen kunnen de DM-patiënten beter op hun glucosewaarde anticiperen en accuraat handelen (insuline toedienen of glucose innemen). Hiermee

wordt een hogere TIR nagestreefd [19]. Daarnaast is de zorg steeds meer op het individu gericht doordat tegenwoordig het gebruik van glucosesensoren in de behandeling wordt meegenomen, hierdoor kunnen zorgprofessionals hun patiënten beter begeleiden bij het reguleren van de glucosewaarden. Dit is van belang, want T1DM-patiënten reageren verschillend op voeding en insulinetoediening door factoren zoals hormonen, gewicht en bloeddruk [20]. Naast de FreeStyle Libre sensor is er een opvolger: de FreeStyle Libre 2 sensor. Deze vernieuwde sensor bevat een alarmfunctie voor een te hoge of lage glucosewaarde waardoor patiënten tijdig worden gealarmeerd en hierdoor nog eerder kunnen anticiperen op hun glucosewaarden dan met de FreeStyle Libre sensor [21].

Op de korte termijn blijkt dus dat glucosesensoren een positief effect hebben op de glucoseregulatie. Echter is het momenteel niet bekend of T1DM-patiënten door het in gebruik nemen van een glucosesensor daadwerkelijk in staat zijn hun glucosewaarden over een langere periode beter te reguleren en in welke mate. De verwachting is dat door het gebruik van glucosesensoren de TIR gedurende zes maanden verbetert. Deze verwachting is gemaakt naar aanleiding van eerder onderzoek naar glucosesensoren waarbij gekeken is naar het HbA_{1c} [17,18]. Hierbij is de verwachting dat de verbetering het grootste is na drie maanden en dat deze verbetering na zes maanden afzwakt, maar wel verbeterd blijft ten opzichte van de start van het gebruik van een glucosesensor. Deze verwachting is gemaakt op basis van eerdere onderzoeken naar therapietrouw en de korte termijneffecten van de glucosesensoren. Uit onderzoek blijkt dat het lastig is om therapietrouw te blijven over de tijd [22]. In dit onderzoek is gekozen om de TIR na drie maanden en na zes maanden te meten om daardoor een overzicht te krijgen van de TIR door de tijd heen. Door de TIR na drie maanden te vergelijken met de TIR na zes maanden kan worden onderzocht of het gebruik van een glucosesensor op de lange termijn de TIR verhoogd. Momenteel is er geen literatuur beschikbaar over de relatie tussen het gebruik van een glucosesensor en de TIR gedurende een langere periode. De resultaten uit dit onderzoek leveren daardoor een aanzienlijke bijdrage aan de bestaande literatuur.

Het doel van dit onderzoek is om na te gaan of de TIR na drie en na zes maanden toeneemt door het gebruik van glucosesensoren. In dit onderzoek is er gekeken naar het gebruik van de FreeStyle libre sensor en de FreeStyle libre 2 sensor. Als het gebruik van een glucosesensor en daarmee het gebruik van de TIR de voordelen blijft houden op de lange termijn, kunnen T1DM-patiënten hun diabetes beter onder controle krijgen door de inzichten in hun glucosewaarden. Bovendien krijgen zorgprofessionals meer inzicht in de effecten van de glucosesensoren op de langere termijn. Door deze inzichten kunnen zorgprofessionals T1DM-patiënten beter adviseren en begeleiden. Waardoor in de toekomst complicaties bij T1DM-patiënten kunnen worden gereduceerd.

METHODE

Studiedesign

Inclusie van Diabetes Mellitus-patiënten

Voor deze one-group pretest-posttest studie (pre-experimenteel onderzoek) is gebruik gemaakt van gegevens van T1DM-patiënten uit het DIABASE cohort, welke worden verzameld sinds 2020 door Ziekenhuisgroep Twente (ZGT) te Almelo en Hengelo [23]. Het DIABASE cohort heeft als eerste doel om gegevens van medische apparaten en klinische uitkomsten van DM-patiënten in een register te onderzoeken om de nodige inzichten te verkrijgen zodat de individuele patiëntenzorg kan worden verbeterd. Het tweede doel is om algoritmen te ontwikkelen voor automatische behandelbeslissingen en het op afstand monitoren van DM-patiënten. Het onderzoek is uitgevoerd volgens de principes van de Verklaring van Helsinki en in overeenstemming met de toepasselijke wet- en regelgeving, onder meer op het gebied van patiëntenrechten en informatiebeveiliging: Wet op de geneeskundige

behandelingsovereenkomst (WGBO), Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP) en daarvoor in de plaats tredende regelgeving (AVG c.a.), Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (BIG), Code Goed Gebruik en Code Goed Gedrag (METC-registratienummer W20.197) [24].

Populatie

De basisdata voor dit onderzoek bestond uit patiëntgegevens en glucosegegevens van volwassen T1DM-patiënten die door het ZGT zijn verzameld in de DIABASE. Inclusiecriteria voor DIABASE waren: patiënten met Diabetes Mellitus type 1 of type 2, leeftijd van 18 jaar of ouder, patiënten die de polikliniek interne geneeskunde in het ZGT bezoeken en een getekende informed consent. Exlusiecriteria waren: afhankelijk van hemodialyse en/of fysiek of psychisch niet in staat deel te nemen aan het onderzoek. De verzamelde informatie omvatte medicijngebruik, routinematig uitgevoerde laboratoriummetingen, leeftijd, gewicht en bloeddruk. Daarnaast werden elke twee maanden glucosegegevens van de glucosesensoren verzameld via het online platform (bijv. Diasend, CareLink, LibreView of Clarity), die al werden gedeeld als onderdeel van de standaard klinische praktijk [24].

Variabelen

De primaire uitkomstmaat in dit onderzoek was het verschil in TIR (%) tussen de drie tijdstipmomenten: na twee weken, na drie maanden en na zes maanden gebruik van de FreeStyle Libre (2) sensor. De secundaire uitkomstmaten waren de verschillen in HbA_{1c} (mmol/mol), TAR level 1 en level 2 (%), TBR level 1 en level 2 (%) en GV (%) tussen de drie tijdstipmomenten. In dit onderzoek is voor het HbA_{1c} een schatting gemaakt aan de hand van de glucosewaarden gemeten door een glucosesensor en wordt Glucose Management Indicator (GMI) genoemd [25]. De manier waarop deze is berekend, wordt toegelicht in de data-analyse. Daarnaast is er in dit onderzoek vanuit gegaan dat de uitkomstmaten van de eerste twee weken gebruik maken van de FreeStyle Libre (2) sensor gelijk waren aan de uitkomstmaten zonder gebruik van de FreeStyle Libre (2) sensor.

Missende waarden

Per tijdstipmoment waren twee weken lang elk kwartier de glucosewaarden gemeten via de FreeStyle Libre (2) sensor. Dit resulteerde in een maximumaantal van 1344 glucosewaarden per patiënt. Per patiënt werd voor elk tijdstipmoment het percentage gemeten glucosewaarden berekend. Bij een percentage van minder dan 50% bij één of meerdere tijdstipmomenten werden de patiënten uit de onderzoekspopulatie verwijderd. Dit werd gedaan om de uitkomstmaten zo goed mogelijk te berekenen en therapieontrouw in dit onderzoek mee te nemen. Echter is in eerder onderzoek een percentage van minder dan 70% gehanteerd om te spreken van therapieontrouw [26]. Deze data was in dit onderzoek wel meegenomen om een zo groot mogelijke steekproefgrootte te behouden.

Data-analyse

De glucosegegevens van de T1DM-patiënten zijn in Microsoft Excel (Versie 2016) gesorteerd op datum [27]. Per patiënt zijn de glucosewaarden van de eerste twee weken, na drie maanden (twee weken) en na zes maanden (twee weken) gebruik van een glucosesensor gesorteerd. Vervolgens zijn de glucosewaarden gecategoriseerd in TIR (tussen de 3,9 en 10,0 mmol/l), TAR level 1 (>10,0 mmol/l) en level 2 (>13,9 mmol/l) en TBR level 1 (<3,9 mmol/l) en level 2 (<3,0 mmol/l) in RStudio (Versie 2022.02.0+443) [28]. Voor de drie verschillende tijdstipmomenten zijn per patiënt de TIR, TAR level 1 en level 2, TBR level 1 en level 2, HbA_{1c} en GV berekend in Microsoft Excel (Versie 2016) [27]. De TIR

is berekend door het aantal glucosewaarden die in de categorie TIR vielen te delen door het totale aantal glucosewaarden per tijdstip $\times 100\%$. Op dezelfde manier is dit berekend voor de TAR level 1 en level 2 en de TBR level 1 en level 2 berekend, maar dan door het aantal glucosewaarden die in de bijbehorende categorieën vielen te delen door het totale aantal glucosewaarden per tijdstip $\times 100\%$. De geschatte HbA_{1c} (GMI) is berekend door de formule $2,71 + 4,70587 \times \text{de gemiddelde glucosewaarde per tijdstip}$ [25]. De GV is berekend door de standaarddeviatie van de glucosewaarden per tijdstip te delen door de gemiddelde glucosewaarde per tijdstip $\times 100\%$. De resultaten van de drie tijdstippen zijn met elkaar vergeleken per patiënt.

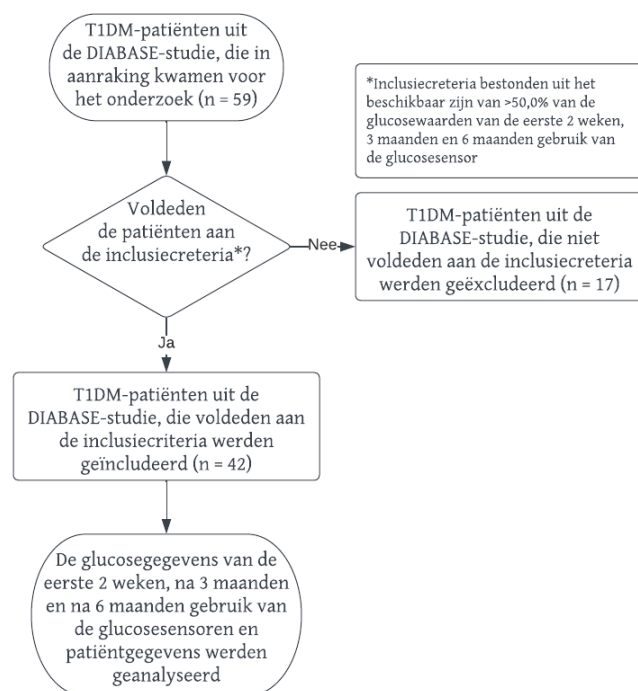
Statistische analyses zijn uitgevoerd in RStudio (Versie 2022.02.0+443) [28]. Gepaarde t-testen zijn uitgevoerd om te berekenen voor elke uitkomstmaat per patiënt of de verschillen tussen de tijdstippen significant waren. In dit onderzoek werden verschillen als significant beschouwd wanneer de P-waarde < 0.05 was. Om therapieontrouw in dit onderzoek mee te nemen, waren de T1DM-patiënten van wie 70% of meer van de glucosewaarden beschikbaar waren vergeleken met de T1DM-patiënten van wie 70% of meer van de glucosewaarden beschikbaar waren. Ongepaarde t-testen zijn uitgevoerd voor elk tijdstip tussen deze twee groepen. Deze testen zijn uitgevoerd om te analyseren of er (significante) verschillen waren tussen deze twee groepen op de verschillende tijdstippen per uitkomstmaat. Ook bij de ongepaarde t-testen werd een verschil als significant beschouwd wanneer een P-waarde < 0.05 was. Boxplots zijn per uitkomstmaat gemaakt in Microsoft Excel (Versie 2016) [27]. Per uitkomstmaat zijn de ranges: minimum- en maximumwaarde berekend, de mediaan [Q1 – Q3] en het gemiddelde per uitkomstmaat (SD). De gemiddelden en standaarddeviaties zijn voor de verschillende uitkomstmaten berekend. Tot slot is er een grafiek gemaakt in Microsoft Excel (Versie 2016), die per patiënt toont wat de TIR per tijdstip was [27].

RESULTATEN

Patiëntkarakteristieken

Voor dit onderzoek waren in eerste instantie 59 T1DM-patiënten geselecteerd. Van 17 T1DM-patiënten ontbraken meer dan 50% van de glucosewaarden van één of meerdere tijdstippen. Deze patiënten waren daarom geëxcludeerd uit het onderzoek (zie Figuur 1). Na toepassing van de in- en exclusiecriteria bleven 42 geschikte T1DM-patiënten over. Van de patiënten waren 8 T1DM-patiënten (19%) van wie minder dan 70% van de glucosewaarden beschikbaar waren. De resultaten tussen deze groep en de groep patiënten van wie 70% of meer van de glucosewaarden beschikbaar waren, zijn weergegeven in Tabellen 3 t/m 5.

Van de geïncludeerde T1DM-patiënten was 45% vrouw en was de gemiddelde leeftijd 52 jaar (SD = 17).



Figuur 1 In- en exclusie T1DM-patiënten

Van de patiënten was 12% 25 jaar of jonger, 31% viel in de leeftijdscategorie 26-50 jaar, het grootste gedeelte (52%) was 51-75 jaar en 5% was 75 jaar of ouder. Het grootste gedeelte van de onderzoekspopulatie gebruikte de FreeStyle Libre sensor (95%) en de overige deelnemers gebruikten de FreeStyle Libre 2 sensor (5%). Het gemiddelde percentage gemeten glucosewaarden was in de eerste twee weken 92% (SD = 8), na drie maanden 89% (SD = 12) en na zes maanden 89% (SD = 12). Tabel 1 geeft deze kenmerken van de T1DM-patiënten weer.

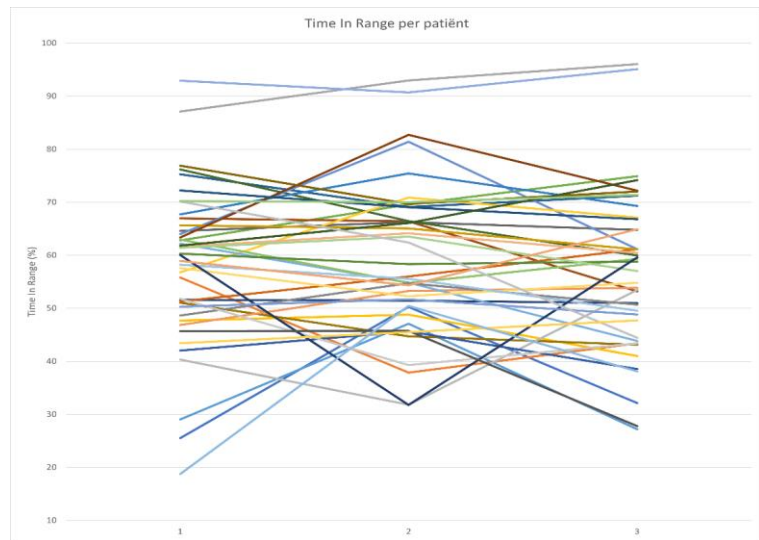
Tabel 1 Kenmerken van de T1DM-patiënten die gebruik maken van een glucosesensor (n=42)

Kenmerken	
Geslacht (vrouw) (n, %)	19 (45%)
Leeftijd (gemiddelde, SD)	52 jaar (SD = 17)
Type glucosesensor (n, %)	
FreeStyle Libre sensor	40 (95%)
FreeStyle Libre 2 sensor	2 (5%)
Percentage gemeten glucosewaarden per twee weken (gemiddelde, SD)	
Eerste twee weken	92 (SD = 8)
Na drie maanden	89 (SD = 12)
Na zes maanden	89 (SD = 12)

Primaire uitkomstmaat

Time In Range

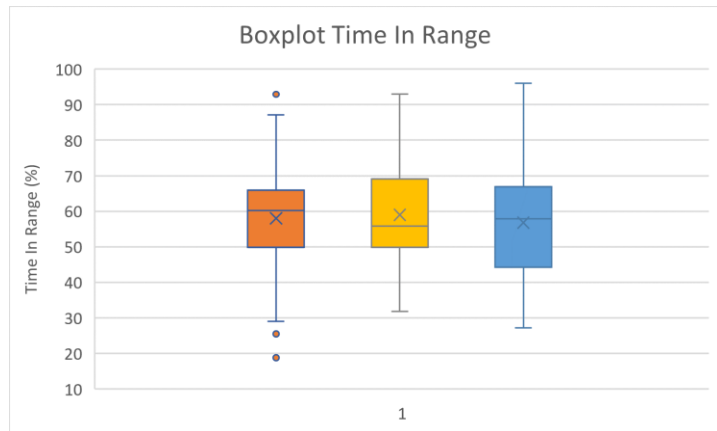
Figuur 2 toont een kolomgrafiek met de TIR per patiënt voor de verschillende tijdstippen. Voor de meeste T1DM-patiënten gold dat er een gering verschil was te zien tussen de tijdstippen. Voor de helft van de patiënten was de TIR verbeterd tussen de eerste twee weken en na drie maanden. Voor 43% van de patiënten was er een verbetering in TIR tussen de drie en zes maanden. Bij 40% van de patiënten was de TIR verbeterd tussen de eerste twee weken en zes maanden. Tot slot was er slechts bij 14% van de patiënten een stijgende lijn in TIR vanaf de start van het gebruik van een glucosesensor tot het eind van de onderzoeksperiode te zien.



Figuur 2 Time In Range per patiënt weergegeven gedurende zes maanden gebruik van een glucosesensor. De 1 op de horizontale lijn staat voor de TIR na twee weken gebruik. De 2 voor de TIR na drie maanden gebruik. De 3 voor de TIR na zes maanden gebruik van een glucosesensor.

Figuur 3 toont per tijdstip een boxplot voor de TIR (%) van de T1DM-patiënten. De gemiddelde TIR in de eerste twee weken was 58,0 (SD = 14,6, range 18,8-92,9). De mediaan was hier 60,2 [49,9 – 66,0]. De gemiddelde TIR was na drie maanden 59,0 (SD = 14,0, range 31,8-93,0). De mediaan was hier 55,8 [49,9 – 69,1]. Na zes maanden was de gemiddelde TIR was 56,8 (SD = 15,1, range 27,2-96,1). De mediaan was hier 57,9 [44,3 – 67,0].

Als de boxplots overlappen en de medianen binnen de andere boxplots vallen, is er een gering verschil [29]. Voor de TIR was dit het geval. Tussen de tijdstippen en de TIR waren dus ook geen significante verschillen. De spreidingsbreedte van de resultaten was het grootste na zes maanden en het kleinste na drie maanden gebruik van de glucosesensor. Het gemiddelde was na drie maanden gebruik het hoogste en het laagste na zes maanden. Echter als er gekeken wordt naar de mediaan was deze het hoogste in de eerste twee weken en het laagste na drie maanden gebruik van de glucosesensor.



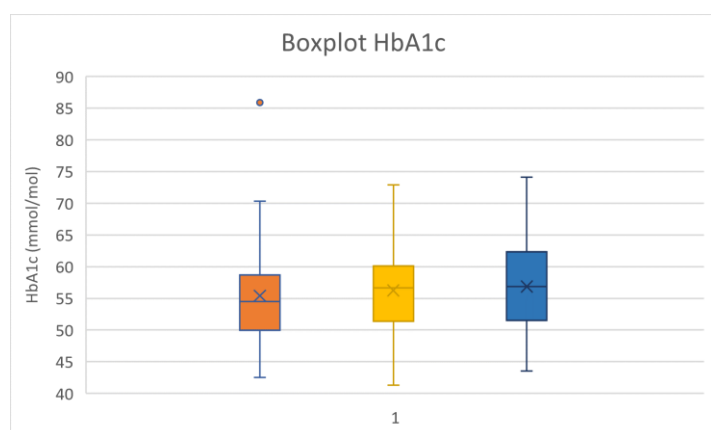
Figuur 3 Time In Range (n = 42 T1DM-patiënten). De oranje boxplot geeft de resultaten van de eerste twee weken weer. De gele boxplot de resultaten na drie maanden. De blauwe boxplot geeft de resultaten na zes maanden gebruik weer.

Secundaire uitkomstmaten

HbA_{1c}

In Figuur 4 zijn de boxplots van de resultaten van het HbA_{1c} (mmol/mol) voor de verschillende tijdstippen weergegeven. De gemiddelde HbA_{1c} was 55,4 (SD = 8,1, range 42,5-85,9) in de eerste twee weken. De mediaan was hier 54,5 [50,0 – 58,7]. Het gemiddelde HbA_{1c} na drie maanden gebruik van de glucosesensor was 56,3 (SD = 6,5, range 41,3-72,9). De mediaan was hier 56,7 [51,4 – 60,1]. Na zes maanden was de gemiddelde HbA_{1c} 56,9 (SD = 7,2, range 43,5-74,1). De mediaan was hier 56,9 [51,5 – 62,3].

Tussen alle drie de tijdstippen waren er geringe verschillen voor het HbA_{1c}. De spreidingsbreedte van de resultaten was het grootste in de eerste twee weken gebruik en het kleinste na zes maanden gebruik van de glucosesensor. Het gemiddelde was in de eerste twee weken gebruik het laagste en het hoogste na zes maanden. Dit is hetzelfde als er gekeken wordt naar de mediaan per tijdstip.



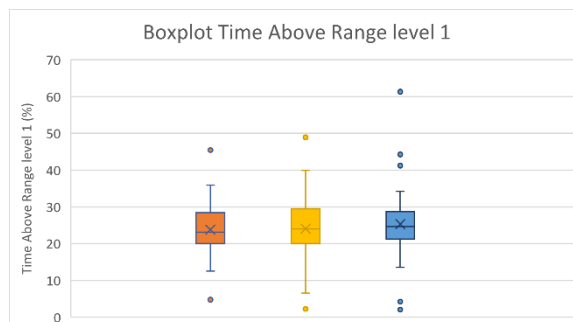
Figuur 4 HbA_{1c} (n = 42 T1DM-patiënten). De oranje boxplot geeft de resultaten van de eerste twee weken weer. De gele boxplot de resultaten na drie maanden. De blauwe boxplot geeft de resultaten na zes maanden gebruik weer.

Time Above Range

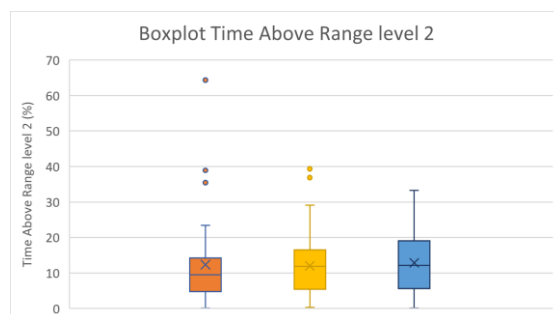
In Figuren 5 en 6 zijn de boxplots van de resultaten van TAR level 1 en 2 (%) voor de verschillende tijdstipmomenten weergegeven. De gemiddelde TAR1 was 23,8 (SD = 7,6, range 4,8-45,5) in de eerste twee weken. De mediaan was hier 23,1 [20,0 – 28,4]. De gemiddelde TAR2 was op dit tijdstipmoment 12,3 (SD = 12,2, range 0,2-64,5). De mediaan van TAR2 was 9,5 [4,7 – 14,2]. De gemiddelde TAR1 na drie maanden gebruik van de glucosesensor was 24,1 (SD = 8,8, range 2,3-48,9). De mediaan was hier 24,0 [20,0 – 29,5]. De gemiddelde TAR2 was op dit tijdstipmoment 12,0 (SD = 9,0, range 0,3-39,3). De mediaan was 11,9 [5,4 – 16,5]. De IQR was 11,1. De gemiddelde TAR1 was 25,3 (SD = 9,7, range 2,1-61,3) na zes maanden gebruik van de glucosesensor. De mediaan was op dit tijdstipmoment 24,6 [21,3 – 28,8]. Na zes maanden gebruik was de gemiddelde TAR2 12,8 (SD = 8,2, range 0,2-33,3). De mediaan was 12,1 [5,6– 19,1]. De IQR was 13,5. Voor de TAR waren tussen alle drie de tijdstipmomenten voor beide levels geringe verschillen. Voor TAR1 was de spreidingsbreedte van de resultaten het grootste na zes maanden gebruik van de glucosesensor en het laagste bij de start van het gebruik van de glucosesensor. Het gemiddelde was in de eerste twee weken gebruik het laagste en het hoogste na zes maanden. Dit gold ook voor de mediaan. Voor TAR2 was in de eerste twee weken de grootste spreidingsbreedte van de resultaten te zien. Na drie maanden gebruik was het gemiddelde het laagste en het hoogste na zes maanden gebruik van de glucosesensor. Dit komt overeen met de mediaan.

Time Below Range

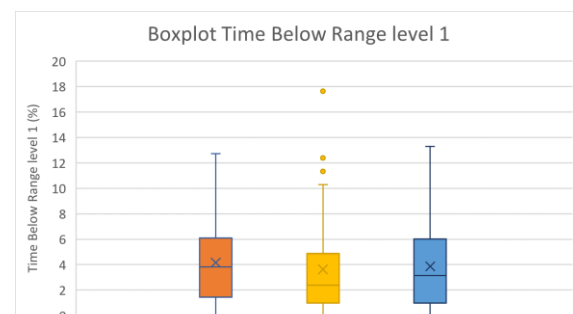
In Figuren 7 en 8 zijn de boxplots van de resultaten van TBR level 1 en 2 (%) voor de verschillende tijdstipmomenten weergegeven. De gemiddelde TBR1 was 4,2 (SD = 3,2, range 0,0-12,7) in de eerste twee weken. De mediaan was hier 3,8 [1,5 – 6,1]. De gemiddelde TBR2 was op dit tijdstipmoment 1,7 (SD = 2,2, range 0,0-9,0). De mediaan van TBR2 was 0,9 [0,1 – 2,4]. De gemiddelde TBR1 na drie maanden gebruik van de glucosesensor was 3,6 (SD = 3,6, range 0,0-17,6). De mediaan was hier 2,4 [1,0 – 4,9]. De gemiddelde TBR2 was op dit tijdstipmoment 1,3 (SD = 2,4, range 0,0-11,7). De mediaan was 0,2 [0,0 – 1,4]. De IQR was 1,4. De gemiddelde TBR1 was



Figuur 5 Time Above Range level 1 (n = 42 T1DM-patiënten). De oranje boxplot geeft de resultaten van de eerste twee weken weer. De gele boxplot de resultaten na drie maanden. De blauwe boxplot geeft de resultaten na zes maanden gebruik weer.



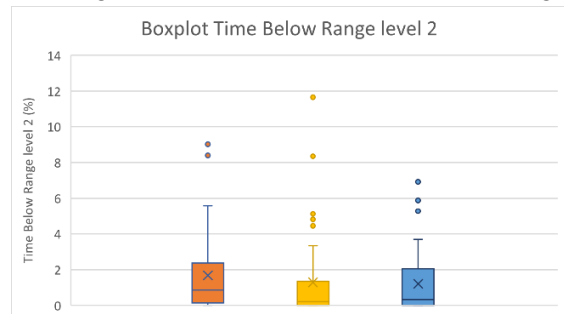
Figuur 6 Time Above Range level 2 (n= 42 T1DM-patiënten). De oranje boxplot geeft de resultaten van de eerste twee weken weer. De gele boxplot de resultaten na drie maanden. De blauwe boxplot geeft de resultaten na zes maanden gebruik weer.



Figuur 7 Time Below Range level 1 (n = 42 T1DM-patiënten). De oranje boxplot geeft de resultaten van de eerste twee weken weer. De gele boxplot de resultaten na drie maanden. De blauwe boxplot geeft de resultaten na zes maanden gebruik weer.

3,9 (SD = 3,5, range 0,0-13,3) na zes maanden gebruik van de glucosesensor. De mediaan was op dit tijdstip 3,1 [1,0 – 6,0]. Na zes maanden gebruik was de gemiddelde TBR2 1,2 (SD = 1,7, range 0,0-6,9). De mediaan was 0,3 [0,0– 2,1].

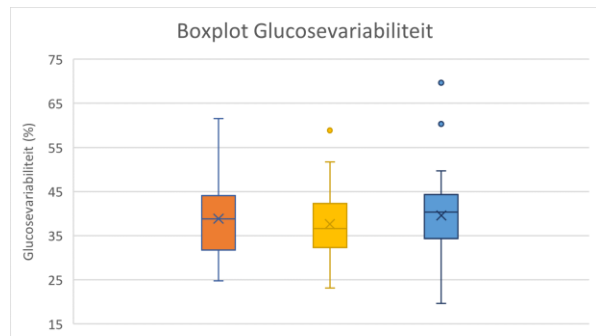
Voor de TBR waren er geringe verschillen tussen alle drie de tijdstippen voor beide levels. Voor TBR1 was de spreidingsbreedte van de resultaten het grootste na drie maanden gebruik van de glucosesensor en het laagste bij de start van het gebruik van de glucosesensor. Het gemiddelde was na drie maanden gebruik het laagste en het hoogste in de eerste twee weken. Dit gold ook voor de mediaan. Voor TBR2 was net als voor TBR1 het grootste na drie maanden. De spreidingsbreedte was het laagste na zes maanden gebruik van de glucosesensor. Na zes maanden gebruik was het gemiddelde het laagste en het hoogste in de eerste twee weken gebruik van de glucosesensor. Dit verschilt met de mediaan, deze was het laagste na drie maanden.



Figuur 8 Time Below Range level 2 (n = 42 T1DM-patiënten). De oranje boxplot geeft de resultaten van de eerste twee weken weer. De gele boxplot de resultaten na drie maanden. De blauwe boxplot geeft de resultaten na zes maanden gebruik weer.

Glucosevariabiliteit

In Figuur 9 zijn de boxplots van de resultaten van de GV (%) voor de verschillende tijdstippen weergegeven. De gemiddelde GV was 38,8 (SD = 7,8, range 24,7-61,5) in de eerste twee weken. De mediaan was op dit tijdstip hetzelfde als het gemiddelde, namelijk 38,8 [31,8 – 44,1]. De gemiddelde GV na drie maanden gebruik van de glucosesensor was 37,6 (SD = 7,7, range 23,1-58,8). De mediaan was hier 36,7 [32,3 – 42,3]. Na zes maanden was de gemiddelde GV 39,6 (SD = 9,3, range 19,7-69,7). De mediaan was hier 40,4 [34,3 – 44,3].



Figuur 9 Glucosevariabiliteit (n =42 T1DM-patiënten). De oranje boxplot geeft de resultaten van de eerste twee weken weer. De gele boxplot de resultaten na drie maanden. De blauwe boxplot geeft de resultaten na zes maanden gebruik weer.

De spreidingsbreedte van de resultaten van de GV was het grootste na zes maanden gebruik en het kleinste na drie maanden gebruik van de glucosesensor. Het gemiddelde was na drie maanden gebruik het laagste en het hoogste na zes maanden. Dit is hetzelfde als er gekeken wordt naar de mediaan per tijdstip. Net als voor de andere uitkomstmaten waren er geen significante verschillen tussen de duur van het gebruik van de glucosesensor en de GV. In Tabel 2 zijn de gemiddelde uitkomstmaten per tijdstip weergegeven.

Tabel 2 Gemiddelde uitkomstmaten (n = 42 T1DM-patiënten)

(Gemiddelde, %)	Na eerste 2 weken gebruik glucosesensor (gemiddelde, SD)	Na 3 maanden gebruik glucosesensor (gemiddelde, SD)	Na 6 maanden gebruik glucosesensor (gemiddelde, SD)
TIR	58,0 (14,6)	59,0 (14,0)	56,8 (15,1)
HbA _{1c} (mmol/mol)	55,4 (8,1)	56,3 (6,5)	56,9 (7,2)
TAR1	23,8 (7,6)	24,1 (8,8)	25,3 (9,7)
TAR2	12,3 (12,2)	12,0 (9,0)	12,8 (8,2)
TBR1	4,2 (3,2)	3,6 (3,6)	3,9 (3,5)
TBR2	1,7 (2,2)	1,3 (2,4)	1,2 (1,7)
GV	38,8 (7,8)	37,6 (7,7)	39,6 (9,3)

TD1M-patiënten met minder dan 70% beschikbare glucosewaarden

Voor de TIR waren voor alle drie de tijdstippen significante verschillen tussen de groep T1DM-patiënten met minder dan 70% beschikbare glucosewaarden en de groep T1DM-patiënten met 70% of meer beschikbare glucosewaarden. Tabellen 3 t/m 5 tonen deze resultaten. Ook voor het HbA_{1c} en TAR level 1 waren er significante verschillen bij alle tijdstippen. Voor deze drie uitkomstmaten waren er verbanden te zien tussen het percentage beschikbare data per twee weken en de verschillen in uitkomstmaten. De resultaten tussen deze twee groepen verschilden aanzienlijk. Voor TBR level 1, TBR level 2 en GV waren er geen significante verschillen gevonden tussen de twee groepen. Het percentage beschikbare data stond niet in verband met de verschillen in uitkomstmaten. Voor TAR level 2 waren de verschillen in de eerste twee weken en na zes maanden gebruik van de glucosesensor significant tussen de twee groepen. Na drie maanden gebruik was er geen significant verschil.

Tabel 3 Resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten na 2 weken gebruik glucosesensor van de groep T1DM-patiënten met <70% en de groep T1DM-patiënten met ≥70% van de data beschikbaar

2 weken gebruik glucosesensor (gemiddelde, %)	<70% van de data van de glucosewaarden beschikbaar (n = 8) (gemiddelde, SD)	≥70% van de data van de glucosewaarden beschikbaar (n = 34) (gemiddelde, SD)	P-waarde
TIR	38,5 (11,5)	62,5 (11,0)	< .01
HbA _{1c} (mmol/mol)	66,1 (8,8)	52,9 (5,4)	.01
TAR1	30,2 (8,6)	22,3 (6,5)	.01
TAR2	26,7 (17,6)	9,0 (7,1)	< .05
TBR1	2,7 (2,6)	4,5 (3,2)	.16
TBR2	1,9 (2,9)	1,6 (2,0)	.80
GV	38,1 (7,9)	39,0 (7,8)	.78

Tabel 4 Resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten na 3 maanden gebruik glucosesensor van de groep T1DM-patiënten met <70% en de groep T1DM-patiënten met ≥70% van de data beschikbaar

3 maanden gebruik glucosesensor (gemiddelde, %)	<70% van de data van de glucosewaarden beschikbaar (n = 8) (gemiddelde, SD)	≥70% van de data van de glucosewaarden beschikbaar (n = 34) (gemiddelde, SD)	P-waarde
TIR	48,3 (4,6)	61,5 (14,3)	< .01
HbA _{1c} (mmol/mol)	61,0 (3,2)	55,1 (6,6)	< .01
TAR1	33,1 (7,8)	21,9 (7,6)	< .01
TAR2	15,0 (5,0)	11,3 (9,6)	.15
TBR1	2,7 (3,6)	3,9 (3,6)	.42
TBR2	0,8 (1,7)	1,4 (2,5)	.55
GV	36,2 (7,8)	38,0 (7,6)	.57

Tabel 5 Resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten na 6 maanden gebruik glucosesensor van de groep T1DM-patiënten met <70% en de groep T1DM-patiënten met ≥70% van de data beschikbaar

6 maanden gebruik glucosesensor (gemiddelde, %)	<70% van de data van de glucosewaarden beschikbaar (n = 8) (gemiddelde, SD)	≥70% van de data van de glucosewaarden beschikbaar (n = 34) (gemiddelde, SD)	P-waarde
TIR	39,0 (9,3)	61,0 (13,0)	< .01
HbA _{1c} (mmol/mol)	63,8 (7,1)	55,3 (6,3)	< .01
TAR1	35,5 (12,3)	22,9 (7,1)	< .05
TAR2	20,4 (7,0)	11,1 (7,4)	< .01
TBR1	3,5 (4,1)	4,0 (3,4)	.77
TBR2	1,7 (2,7)	1,1 (1,4)	.37
GV	37,3 (15,2)	40,1 (7,1)	.64

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

Deze one-group pretest-posttest onderzocht voor de eerste keer veranderingen in TIR bij T1DM-patiënten na het in gebruik nemen van een glucosesensor. Het doel van dit onderzoek was om te exploreren of T1DM-patiënten die een glucosesensor gebruiken na drie en na zes maanden een hogere TIR behalen. De belangrijkste bevinding uit dit onderzoek is dat er geen verschil tussen de TIR te zien is tussen de drie tijdstipmomenten. Dit resultaat komt niet overeen met de verwachting op basis van de literatuur over korte termijn uitkomsten. Uit eerdere onderzoeken bleek dat het gebruik van glucosesensoren op de korte termijn een positief effect had op de glucoseparameters [8,11,13]. Echter was in het Nederlandse onderzoek naar de FreeStyle Libre sensor alleen gekeken naar het HbA_{1c} en niet naar de TIR. Dit kan zorgen voor een verschil in uitkomst, omdat een daling in het HbA_{1c} ook kan duiden op een daling in TAR of juist een stijging in TBR. Dit hoeft niet per direct te zeggen dat er een stijging in TIR was. Daarnaast was er in dat onderzoek naar T1DM- en T2DM-patiënten gekeken in tegenstelling tot dit onderzoek waarin alleen T1DM-patiënten waren geïncludeerd [17]. Dit kan zorgen voor een verschil, omdat de pathofysiologie voor T1DM anders is dan voor T2DM. Bij T2DM-patiënten heeft een gezonde leefstijl een groot effect op de glucoseregulatie, omdat hun lichamen in de meeste gevallen wel insuline aanmaken. Bij T1DM-patiënten maken hun lichamen geen insuline aan en zijn er andere factoren in het lichaam (bijvoorbeeld stress en zwangerschap), naast een gezonde leefstijl, die invloed hebben op de glucoseregulatie. Hierdoor is dit voor T1DM-patiënten moeilijker te reguleren dan T2DM-patiënten [7]. Dit wordt bevestigd als er gekeken wordt naar grafiek waarin de TIR per patiënt is

weergegeven. Hierin is te zien dat het per patiënt verschilt hoe de trend van de TIR verloopt over de tijd. De tweede bevinding is dat er geringe verschillen voor de secundaire uitkomstmaten: HbA_{1c}, TAR level 1 en 2, TBR level 1 en 2 en GV te vinden zijn tussen de tijdsmomenten. Het HbA_{1c} is gedurende zes maanden iets verhoogd. De stijging van de HbA_{1c} gedurende zes maanden niet overeen met het Nederlandse onderzoek naar de FreeStyle Libre sensor. Daaruit bleek dat het HbA_{1c} daalde door het gebruik van de FreeStyle Libre sensor. Echter werd in dat onderzoek benoemd dat de daling van het HbA_{1c} het effect kon zijn van regressie naar het gemiddelde, omdat de grootste daling te zien was bij de groep patiënten die de hoogste HbA_{1c}'s hadden bij de start het onderzoek [17]. Voor deze patiënten was een daling van HbA_{1c} te verwachten ook zonder het gebruik van een glucosesensor. In dit onderzoek kan hier ook sprake van zijn, waardoor bij patiënten, die bij de start van het gebruik van een glucosesensor een lage TIR hadden een stijging te verwachten was. Het grootste verschil in dit onderzoek is te zien tussen de tijdsmomenten bij de TBR levels. Deze verbetering is het grootste na drie maanden, maar ook na zes maanden is deze verbeterd ten opzichte van de eerste twee weken gebruik van de glucosesensor. Dit verschil geeft aan dat het gebruik van een glucosesensor zorgt voor minder hypoglykemieën. Hypoglykemieën zijn verantwoordelijk voor het optreden van complicaties bij T1DM-patiënten [10,11]. Wanneer er minder hypoglykemieën voorkomen, zorgt dit voor een verbetering van de diabetes. Echter is het verschil gering en is vervolgonderzoek nodig om dit resultaat te bevestigen. De resultaten bevestigen de eerdere onderzoeken dat er een verschil is tussen T1DM-patiënten van wie 70% of meer van de glucosewaarden beschikbaar zijn en T1DM-patiënten van wie minder dan 70% van de glucosewaarden beschikbaar zijn [30]. Voor de TIR, HbA_{1c}, TAR level 1 en level 2 waren significante verschillen gevonden tussen de twee groepen. Dit kan verklaard worden doordat patiënten die meer bezig zijn met hun diabetes, meer therapietrouw zijn en daardoor zo min mogelijk glucosewaarden missen. Hetgeen resulteert in een hogere TIR gedurende de hele onderzoeksperiode. Echter kan het ook zijn doordat patiënten therapietrouw zijn, ze zich meer bewust zijn van hun glucosewaarden en hierop anticiperen. Daardoor vindt er een verbetering in TIR plaats [31]. Opmerkelijk is dat bij de eerste twee weken gebruik de verschillen tussen deze twee groepen al aanwezig waren. Dat zou aangeven dat de patiënten al voordat ze gebruik maakten van de glucosesensor in meerdere of mindere mate hun glucoseregulatie onder controle hadden. Echter als er gekeken wordt naar het verschil tussen de tijdsmomenten per groep is ervoor de groep van wie minder dan <70% van de glucosewaarden beschikbaar waren een verbetering in TIR te zien na drie maanden gebruik van een glucosesensor. Ondanks de tegensprekende resultaten, is het verschil tussen de twee groepen duidelijk zichtbaar.

Dit onderzoek heeft een aantal sterke punten. In dit onderzoek is gebruik gemaakt van data van T1DM-patiënten die verzameld zijn door glucosesensoren. Dit zorgt voor een continu overzicht van de glucosewaarden van de patiënten waardoor een betrouwbaar beeld van de glucosevariabiliteit wordt geschetst per tijdsmoment in plaats van alleen naar het HbA_{1c} te kijken. Daarnaast waren de percentages gemeten glucosewaarden op alle drie de tijdstippen 89% of hoger, waardoor de berekende uitkomstmaten betrouwbaar zijn. Dit wordt bevestigd door de resultaten van het HbA_{1c} en de TIR in dit onderzoek. Er kan worden geconcludeerd dat deze juist bepaald zijn, omdat dit overeenkomt met de resultaten uit de literatuur waaruit blijkt dat de TIR en het HbA_{1c} correleren [13,14]. Een ander sterk punt van dit onderzoek is dat de glucosegegevens gemeten zijn in de natuurlijke setting van de patiënten in plaats van in een laboratorium setting. Hierdoor zijn er geen factoren van buitenaf die invloed konden hebben op de glucosewaarden.

Dit onderzoek kent meerdere beperkingen. Allereerst had dit onderzoek een pretest-posttest design met alleen een interventiegroep. Aan de hand van de beschikbare data is voor dit design gekozen. Door gebruik te maken van dit design kon, ondanks de beperkte data, worden geëxploreerd of de TIR toenam door gebruik van een FreeStyle Libre (2) sensor. Tijdens het uitvoeren van dit onderzoek is er gebruik gemaakt van één groep T1DM-patiënten bij wie meerdere metingen gedurende zes maanden zijn gedaan. Dit zorgt ervoor dat niet met zekerheid geconcludeerd kan worden dat de verschillen in uitkomstmaten tussen de tijdsmomenten het gevolg zijn van het gebruik van een glucosesensor of dat andere

determinanten hier ook invloed op hebben [23,32]. In dit onderzoek werden confounding factoren of mogelijke effectmodificatoren niet meegenomen, omdat per variabele te weinig patiënten waren om conclusies te trekken. Het niet meenemen van deze factoren zorgt voor een vermindering van de interne validiteit van dit onderzoek [32]. Daarnaast zorgt de kleine steekproefgrootte ($n = 42$) ervoor dat uitkomsten uit dit onderzoek niet goed te generaliseren zijn naar de onderzoekspopulatie. Tot slot is er in dit onderzoek vanuit gegaan dat de uitkomstmaten van de eerste twee weken gebruik maken van een glucosesensor gelijk waren aan de uitkomstmaten zonder gebruik van een glucosesensor. Deze aanname zorgt voor een beperking van de interne validiteit, omdat niet zeker is of de resultaten van de uitkomstmaten hetzelfde zouden zijn wanneer er gekeken zou zijn naar T1DM-patiënten die geen glucosesensor gebruikten. De patiënten waren de eerste twee weken niet geblindeerd gemeten, waardoor de patiënten al hebben kunnen anticiperen op de glucosewaarden gemeten door de glucosesensor. Dit kan effect hebben gehad op hun glucoseregulatie.

Vervolgonderzoek is nodig om de glucoseregulatie van T1DM-patiënten te bevorderen waardoor zij meer controle hebben over hun diabetes en complicaties kunnen worden voorkomen. In vervolgonderzoek is het noodzaak nogmaals te onderzoeken of het gebruik van glucosesensoren zorgt voor het verbeteren van de glucoseregulatie bij T1DM-patiënten, maar dan bij een grotere populatie. Een populatie van ongeveer 400 T1DM-patiënten (95% betrouwbaarheidsinterval en een foutenmarge van 5%) is nodig om de betrouwbaarheid van de resultaten te vergroten [32]. Hierbij is het van belang dat er een studiedesign wordt gebruikt waarbij ook een controlegroep aanwezig is, zodat ook voor confounding factoren of mogelijke effectmodificatoren gecorrigeerd kan worden tijdens vervolgonderzoek. Daarnaast is het aan te raden op meer dan drie tijdstipmomenten de TIR te bepalen om meer inzicht te krijgen van de TIR door de tijd heen. Op deze manier kan worden gekeken of de TIR op bepaalde momenten toeneemt of afneemt en wat de redenen daarvoor zijn. Veranderingen in TIR kunnen bijvoorbeeld seizoensgebonden zijn door ander aanbod van voeding door het jaar heen. Een maandelijks meting van de TIR kan om deze reden zinvolle informatie geven. Daarbij is het verstandig per individu te kijken, zodat verschillen tussen individuen worden opgemerkt en eventuele verbanden kunnen worden gelegd. In vervolgonderzoek is het ook van belang dat het HbA_{1c} gemeten in het laboratorium wordt meegenomen en niet alleen gekeken wordt naar de geschatte HbA_{1c} (GMI). Op deze manier kunnen de resultaten van glucosesensor worden vergeleken met de klinische resultaten. Als ook uit vervolgonderzoek blijkt dat het gebruik van glucosesensoren geen verschil maakt voor de glucoseregulatie van T1DM-patiënten, is het noodzakelijk dat onderzoek wordt gedaan naar andere manieren om de glucoseregulatie te bevorderen, zoals naar het adviseren en voorlichting geven over diabetes aan T1DM-patiënten door zorgprofessionals. Dit is nodig om T1DM-patiënten zo goed als mogelijk te begeleiden bij hun diabetes en daardoor complicaties te reduceren.

Concluderend blijkt uit dit onderzoek dat er geen verschil in TIR is na drie en na zes maanden gebruik van een FreeStyle Libre (2) sensor. Ook blijkt dat er geen verschillen bij de secundaire uitkomstmaten na drie en na zes maanden zijn. Vervolgonderzoek met een experimenteel design is nodig om te concluderen of en in welke mate het gebruik van een glucosesensor effect heeft op de lange termijn glucoseregulatie bij T1DM-patiënten.

REFERENTIELIJST

- [1] Nielen M, Poos R, Korevaar J. Diabetes mellitus in Nederland. NIVEL/RIVM 2020.
- [2] Paschou S.A, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos G.P, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections* 2018;7:R38–46. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0347>.
- [3] MAYO Clinic. Type 1 diabetes - Symptoms and causes z.d. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-1-diabetes/symptoms-causes/syc-20353011> (geraadpleegd 6 maart 2022).
- [4] NHS. Type 1 diabetes - Avoiding complications 2021. <https://www.nhs.uk/conditions/type-1-diabetes/avoiding-complications/> (geraadpleegd 21 maart 2022).
- [5] NIV. Diabetes mellitus. z.d.
- [6] Beck R.W, Bergenstal R.M, Riddlesworth T.D, Kollman C, Li Z, Brown A.S, e.a. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* 2019;42:400–5. <https://doi.org/10.2337/DC18-1444>.
- [7] Diabetes.co.uk. What Affects Blood Sugar Levels 2019. <https://www.diabetes.co.uk/blood-glucose/what-affects-blood-glucose-levels.html> (geraadpleegd 8 juni 2022).
- [8] Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia* 2020;63:242–52. <https://doi.org/10.1007/S00125-019-05027-0/FIGURES/4>.
- [9] Healthline. Time in Range (TIR) Measure for Diabetes Control z.d. <https://www.healthline.com/diabetesmine/time-in-range-tir-new-gold-standard-for-diabetes-blood-sugar-control> (geraadpleegd 8 juni 2022).
- [10] Suh S, Kim J.H. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metabolism Journal* 2015;39:273–82. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.4.273>.
- [11] Feng Z qin, Guo Q yu, Wang W, Yuan Y yu, Jin X guang, Zhou H, e.a. Time in range, especially overnight time in range, is associated with sudomotor dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetology Metabolic Syndrome* 2021;13:1–9. <https://doi.org/10.1186/S13098-021-00739-Z/TABLES/5>.
- [12] Healthline. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008;359:1464–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0805017>.
- [13] El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, Dirinck E, Ledeganck K, Keymeulen B, e.a. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2022;107:570–81. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAB688>.
- [14] Vigersky R.A, McMahan C. The Relationship of Hemoglobin A1c to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *DIABETES Technology & Therapeutics* 2019;21. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310>.
- [15] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range 2019. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>.
- [16] diabetestype1.nl. FreeStyle Libre (FSL) voortaan breed vergoed bij diabetes type 1 2019. <https://www.diabetestype1.nl/nieuwsberichten/behandeling/650-freestyle-libre-fsl-voortaan-breed-vergoed-bij-diabetes-type-1> (geraadpleegd 19 juni 2022).

- [17] Fokkert M, Van Dijk P, Edens M, Barents E, Mollema J, Slingerland R, e.a. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2019;7:1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000809>.
- [18] Anderson J, Attvall S, Sternemalm L, Pivodic A, Fahlén M, Hanås R, e.a. Effect on Glycemic Control by Short- and Long-Term Use of Continuous Glucose Monitoring in Clinical Practice. *Journal Diabetes Science Technology* 2011;5:1472. <https://doi.org/10.1177/193229681100500622>.
- [19] Yeoh E, Png D, Pei |, Koh L, Chee |, Sum F, e.a. Glucose Awareness to Motivate and Enable Solutions (GAMES) in diabetes mellitus using flash glucose monitoring: A clinical programme. *Diabet Med* 2022;39. <https://doi.org/10.1111/dme.14733>.
- [20] Smith A, Harris C. Type 1 diabetes: Management strategies. *American Family Physician* 2018;98:154–62.
- [21] FreeStyle Libre Abbott. FreeStyle Libre 2 z.d. <https://www.freestyle.abbott/nl-nl/producten/FreeStyle-Libre2.html> (geraadpleegd 28 juni 2022).
- [22] Keers J, Ubink-Veltmaat L. Therapietrouw is abnormaal gedrag Empowerment als basis voor adequate zelfzorg bij mensen met diabetes. *Huisarts Wet* 2005;48:666–70.
- [23] Quasi-Experimental Designs That Either Lack a Control Group or Lack Pretest Observations on the Outcome, 1997, p. 108–10.
- [24] Urgert T, Laverman G. Diabase-ZGT ; Diabetes Mellitus registry in second care. 2020.
- [25] Bergenstal R.M, Beck R.W, Close K.L, Grunberger G, Sacks D.B, Kowalski A, e.a. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2018;41:2275–80. <https://doi.org/10.2337/dc18-1581>.
- [26] Yu S, Varughese B, Li Z, Kushner P.R. Healthcare Resource Waste Associated with Patient Nonadherence and Early Discontinuation of Traditional Continuous Glucose Monitoring in Real-World Settings: A Multicountry Analysis. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2018;20:420. <https://doi.org/10.1089/DIA.2017.0435>.
- [27] Microsoft 365. Microsoft Excel z.d. <https://www.microsoft.com/nl-nl/microsoft-365/excel> (geraadpleegd 7 juni 2022).
- [28] RStudio. RStudio | Open source & professional software for data science teams - RStudio z.d. <https://www.rstudio.com/> (geraadpleegd 7 juni 2022).
- [29] H. Vogels. Statistiek: Boxplots vergelijken 2017. <https://www.youtube.com/watch?v=PZG3QPw4wzE> (geraadpleegd 17 juni 2022).
- [30] Reach G. Decisions in the Psychology of Glucose Monitoring. *Journal Diabetes Science Technology* 2019;13:1174. <https://doi.org/10.1177/1932296819854109>.
- [31] Seibold A. sensor rapport 2022:1–8.
- [32] Bouter L.M, van Dongen M.C.J.M, Zielhuis G.A, Zeegers M.P.A. *Leerboek epidemiologie*. 7de ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2016. <https://doi.org/10.1007/978-90-368-0562-9>.

