

Hoge pieken, diepe dalen

Citation for published version (APA):

de Galan, B. (2021). *Hoge pieken, diepe dalen*. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/spe.20211126bg>

Document status and date:

Published: 26/11/2021

DOI:

[10.26481/spe.20211126bg](https://doi.org/10.26481/spe.20211126bg)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



dr. Bastiaan E. de Galan

Faculty of Health, Medicine, and Life
Sciences

Hoge pieken, diepe dalen

Hoge pieken, diepe dalen

Oratie, 26 november 2021

Geachte mevrouw de rector, waarde collega's, lieve familie en vrienden,

Ik weet niet of u het weet, maar het is vandaag black Friday, en ik was even bang dat dit een slecht voorteken zou zijn. En dan bedoel ik natuurlijk niet dat ik dacht dat u liever op koopjesjacht zou gaan (hoewel, sommigen misschien wel?), maar dat we recht op een harde lock-down afstevenen. Want het gaat natuurlijk niet goed met de crisis en veel mensen kunnen er om die reden dan ook niet bij zijn. Wat had ik u allen graag vandaag in de zaal gezien, maar het gevoel dat u op afstand meeleeft vergoedt toch veel. Als u deze figuur ziet denkt u wellicht aan de golven van de ziekenhuis- en IC-opnames vanwege Covid-19. Maar ik ga het natuurlijk niet over Covid hebben. Wat u hier ziet is een weergave van de schommelingen in glucose, ook wel bloedsuiker genoemd, in de normale situatie in groen en bij mensen met diabetes in geel. U ziet dat normaalgesproken de glucose binnen zeer nauwe grenzen wordt gehouden; er zijn nauwelijks pieken en geheel geen dalen. Maar bij diabetes is de glucose over de hele linie verhoogd en treden er na de maaltijden forse pieken op.

Overigens is dit een wat kunstmatige weergave, gebaseerd op alleen 3 maaltijden. De werkelijke situatie ziet er vaak heel anders uit. Hier ziet u een uitdraai van een glucosesensor gedurende een week van iemand met type 1 diabetes. Elke dag van de week is weergegeven met een andere kleur. Het is een wirwar van lijnen met zeer forse pieken van hoge glucose en ook diepe dalen onder de rode lijn die de ondergrens van het normale bereik weerspiegelt. Die diepe dalen kunnen zowel overdag als 's nachts optreden en noemen we hypoglykemieën of kortweg hypo's. Zij vormen het voornaamste onderwerp van mijn rede.

Momenteel hebben meer dan 1,2 miljoen mensen in Nederland diabetes en elke dag komen daar 140 mensen bij. Per jaar zijn dat er meer dan 50.000 en over 20 jaar zullen bijna anderhalf miljoen Nederlanders diabetes hebben. Hoewel er meer vormen zijn, maken we in de praktijk onderscheid tussen type 1 en type 2 diabetes. Het gaat daarbij in een kleine 10% om type 1 diabetes en bij 90% om type 2 diabetes. Type 1 diabetes treft vooral kinderen en

jongvolwassenen, al kan het zich op elke leeftijd manifesteren, en kenmerkt zich door het uitvallen van de eigen insulineproductie; mensen met deze vorm van diabetes zijn afhankelijk van het spuiten van insuline. Mensen met type 2 diabetes zijn gemiddeld ouder en vaak is er sprake van overgewicht. Hoewel mensen met type 2 diabetes aanvankelijk kunnen worden behandeld met leefstijlaanpassingen en pillen, heeft momenteel ongeveer 20% van hen aanvullende behandeling met insuline nodig. In totaal zijn er in Nederland dus meer dan 300.000 mensen met diabetes die met insuline worden behandeld.

Overigens was ik er niet zo rouwig om dat ik mijn oratie een jaar moest uitstellen, want dit jaar is voor het diabetesveld heel bijzonder. Het is namelijk precies 100 jaar geleden dat Frederick Banting en zijn student-assistent Charles Best in Toronto in Canada insuline uit slachtvee wisten te vervaardigen en geschikt te maken als behandeling voor diabetes. Voor die tijd was er geen behandeling en leidde diabetes onherroepelijk tot de dood, soms al binnen dagen tot enkele weken. Alleen met een werkelijk koolhydraatloos dieet kon het leven nog wat worden gered, maar dat ging ten koste van extreme vermagering en uitputting. Met de ontdekking van insuline als behandeling voor diabetes redden Banting en Best niet alleen het leven van enkele kinderen met diabetes, maar wereldwijd dat van miljoenen kinderen en volwassenen met diabetes na hen. Twee jaar later, in 1923, kreeg Banting voor deze ontdekking de Nobelprijs voor geneeskunde.

Men dacht even dat met insuline diabetes was genezen, maar we weten natuurlijk dat dit niet het geval is. Wel nam de levensverwachting van mensen met type 1 diabetes met sprongen toe. Vóór de ontdekking van insuline bedroeg die maximaal een jaar, misschien 2, maar daarna schiet de levensverwachting met decennia omhoog. Omdat Banting vond dat insuline voor iedereen beschikbaar moest zijn, verkocht hij het patent op insuline voor een bedrag van 1 dollar, zodat het ook in andere delen van de wereld kon worden gemaakt. Helaas is zijn wens niet helemaal uitgekomen. Honderd jaar na zijn uitvinding zijn er nog steeds landen in de wereld waar insuline weinig tot niet verkrijgbaar is. In een recent redactioneel commentaar in de Lancet werd insuline daarom een technisch succes maar een logistieke mislukking genoemd. Maar ook hier zijn we er nog niet. Data uit onder andere Australië laten zien dat de levensverwachting van mensen met type 1 diabetes rond de

70 jaar is. Dat is mooi in vergelijking met 100 jaar geleden, maar het is nog lang niet op hetzelfde niveau als van mensen zonder diabetes.

Een maand geleden bracht het Diabetesfonds het bericht naar buiten dat de levensverwachting van mensen met diabetes, ook in Nederland, nog altijd fors lager is dan die van mensen zonder diabetes. Voor iemand van 45 jaar met type 1 diabetes gaat het om 13 jaar kortere levensverwachting en voor mensen met type 2 diabetes om gemiddeld 4 jaar. Hoe is dat mogelijk? Ik ga u uitleggen dat hypoglykemieën, te lage bloedglucose, hier een belangrijke rol bij spelen.

Hier ziet u een aantal van de voornaamste complicaties van diabetes. Zoals u ziet gaat het om schade aan verschillende orgaansystemen. Zo is diabetes nog altijd een van de meest voorkomende oorzaken van blindheid, van ernstige nierproblemen met noodzaak voor nierfunctie-vervangende therapie en van amputaties van tenen, voeten of (onder-) benen door diabetische voetproblematiek. Mensen met diabetes hebben daarnaast een 2-3 maal verhoogde kans op het krijgen *van* en overlijden *aan* hart- en vaatziekten, zoals een beroerte of hartinfarct, cognitieve schade en dementie, hartfalen en aderverkalking.

Veel onderzoek richt zich op het in kaart brengen van de complicaties van diabetes en het ontrafelen van de onderliggende mechanismen. Daarin mag de inmiddels bijna 10 jaar lopende Maastricht studie niet onvermeld blijven. In dit populatieonderzoek, waaraan 9000 Maastrichtenaren met en zonder type 2 diabetes deelnemen, is op dit gebied al veel baanbrekend werk verricht. Hoewel het onderzoek zich vooral richt op type 2 diabetes hebben veel uitkomsten ook relevantie voor type 1 diabetes.

Bij type 1 diabetes speelt de chronisch verhoogde bloedsuikerspiegel, hyperglykemie, de grootste rol bij het ontstaan van deze complicaties. Intensieve behandeling met insuline kan het risico op schade aan de ogen, nieren en zenuwen met meer dan 50% verlagen. Het gaat dan om meermaaldaagse toediening van insuline in afgemete hoeveelheden, die dagelijks kunnen variëren op basis van maaltijden, inspanning en zelfgemeten bloedglucose. Deze behandeling, die sinds de jaren 90 van de vorige eeuw de norm is geworden, heeft echter wel een keerzijde en dat is dat de kans op

hypoglykemieën, vooral die waar medische hulp voor nodig is, met meer dan een factor 3 toeneemt.

Hypoglykemieën komen bij mensen met type 1 diabetes heel vaak voor. Bij mensen met type 1 diabetes gaat het gemiddeld om 70 tot 100 hypo's per jaar. Dat zijn er ongeveer 2 per week, maar duizenden in het leven van iemand met diabetes. Het is opvallend dat wereldwijd de schattingen nauwelijks uiteenlopen. Gelukkig kunnen verreweg de meeste patiënten in verreweg de meeste gevallen hypo's zelf oplossen. Bij hypo's die 's nachts optreden is dat minder vanzelfsprekend; die verstoren dan niet alleen de nachtrust van degene met diabetes, maar ook vaak die van een partner of ander familielid.

Hypoglykemieën zijn acuut ontregelend en hebben grote impact op tal van aspecten die belangrijk zijn voor de kwaliteit van leven van mensen met diabetes. Die impact betreft verstoring van de dagelijkse balans, uitvoering van werk en studie, relaties en gezinsleven, uitoefening van vrijetijdsbesteding en sport, mentale en lichamelijke gezondheid, slaapkwaliteit, seksleven, bewegingsvrijheid en de vrijheid te eten wat je wil. Het gaat dan niet alleen om onprettige gevoelens of angst, maar er spelen ook gedrags- en cognitieve componenten die nodig zijn voor een adequate reactie en het heeft invloed op de omgeving, bijvoorbeeld in de omgang met anderen.

Hoe komt het dat hypoglykemieën zo vaak voorkomen? U realiseert het zich misschien niet, maar er zijn vele factoren die de bloedglucosespiegel beïnvloeden. De Amerikaanse organisatie Diatribe onderscheidt maar liefst 42 verschillende factoren. Sommige van die factoren veroorzaken vooral een stijging van de glucose, andere een daling, maar er zijn ook factoren die de ene keer een stijging veroorzaken en de andere keer een daling. Als je geen diabetes hebt hoef je daar niet over na te denken; in het lichaam wordt de afgifte van insuline automatisch en heel precies afgestemd op de behoefte. Maar u begrijpt dat het praktisch ondoenlijk is om met al die factoren rekening te houden als je zelf de juiste dosis moet bepalen.

Het is voor mensen met type 1 diabetes dus letterlijk schipperen tussen te hoge of te lage glucose, net zoals Odysseus, die tijdens zijn tocht moest laveren tussen de veelkoppige Scylla op land en het zeemonster Charybdis. En net als Odysseus die om niet ten prooi te vallen aan Charybdis te dicht langs de kust

voer en een aantal van zijn mannen aan Scylla verloor, lopen mensen met diabetes het risico levensjaren aan de complicaties van chronisch verhoogde glucose te verliezen door het vermijden van hypoglykemieën. Het is kiezen tussen twee kwaden, een weg terug is er niet. Zonder het zeemonster zou Odysseus ver van Scylla kunnen blijven en zonder het risico op hypoglykemieën zou het heel eenvoudig zijn om diabetes te behandelen en de complicaties van hyperglykemieën te voorkomen. De vasculaire complicaties van diabetes zijn dus indirect het gevolg van hypoglykemieën. Maar er is waarschijnlijk ook een directe betrokkenheid.

Voordat ik dat uitleg, eerst iets over de classificatie van hypoglykemieën. U heeft al begrepen dat hypo's in ernst kunnen verschillen. De International Hypoglycaemia Study Group houdt zich sinds 2013 bezig met het verspreiden van kennis op het gebied van hypoglykemieën bij diabetes. In 2017 verscheen deze publicatie over een nieuwe classificatie, die nadien wereldwijd is overgenomen.

Het gaat bij deze classificatie om een indeling in drie niveaus. Bij niveau 1 is de glucose net onder de normaalwaarde gedaald. Het moet worden gezien als het eerste signaal van een hypoglykemie. Er ontstaan normaliter lichamelijke reacties, waaronder het vrijkomen van het stresshormoon adrenaline uit de bijnieren en glucagon uit het eilandje van Langerhans, die beide de lever tot glucoseproductie aanzetten. Daarnaast ontstaan er bepaalde lichamelijke verschijnselen, zoals zweten, honger en beven, die de patiënt ertoe moeten zetten iets te eten.

Bij het tweede niveau is de glucose verder gedaald. We spreken dan over een klinisch serieuze hypoglykemie. Hierbij treedt cognitieve dysfunctie op met vertraging in reactiesnelheid en vermindering van het denkvermogen. Die effecten zijn sterker dan het drinken van een paar glazen alcohol en vergelijkbaar met een nacht doorhalen. Zo snel mogelijk ingrijpen is nu echt aangewezen.

Bij het 3^e niveau is er sprake van dusdanig gestoorde cognitieve functie of bewustzijnsverlies dat zelf ingrijpen niet meer lukt en hulp van buitenaf nodig is voor het herstel. Meestal gebeurt dit door een partner, ouder of ander familielid, soms zijn medische hulpdiensten nodig. U kunt zich voorstellen dat

dergelijke hypo's tot ongelukken kunnen leiden en dat ze ook niet altijd goed worden herkend, zoals hier gebeurde bij een man die onder invloed van een hypoglykemie het plein voor het centraal station van Amsterdam opreed en voor een terrorist werd aangezien. In dit geval liep de zaak met een sisser af, maar ongelukken, soms met dodelijke afloop, komen voor en zijn een schrikbeeld voor iedereen met diabetes. Er wordt geschat dat 5-10% van de overlijdens bij mensen met type 1 diabetes onder de 50 jaar samenhangt met hypoglykemieën.

Van het verzwakkende effect van hypoglykemieën wordt in de natuur overigens dankbaar gebruik gemaakt. Een aantal jaar geleden werd ontdekt dat deze kegelslakken, die in tropische oceanen leven, insuline inzetten als chemisch wapen in de jacht op voedsel. Zodra een geschikte prooi langs zwemt spuiten zij insuline in het water. Dit verdooft de prooivis zo sterk, dat de slak hem in zijn kegel kan vangen om vervolgens op te eten.

Hoewel hypoglykemieën indirect verantwoordelijk kunnen worden gehouden voor de schade als gevolg van chronische hyperglykemie, is er ook een directe relatie tussen hypoglykemieën en het optreden van hart- en vaatziekten. Binnen het Europese Hypo-RESOLVE project proberen we die relatie precies vast te leggen en te verklaren. Een recente analyse onder 22.000 mensen met type 1 of type 2 diabetes, met bijna 1 miljoen hypo's, liet zien dat milde hypo's bij type 1 diabetes niet geassocieerd zijn met hart- en vaatziekten, maar ernstige hypo's waarschijnlijk wel met een 32% hogere kans. Bij type 2 diabetes zijn zowel niveau 2 hypoglykemieën als ernstige hypoglykemieën geassocieerd met een respectievelijk 36% tot een bijna 2 maal hogere kans op hart- en vaatziekten. Het lijkt er dus op dat oudere, minder fitte mensen met diabetes kwetsbaarder zijn voor schade als gevolg van hypoglykemieën dan jongere mensen. Het is voor het eerst dat dit effect van hypoglykemieën, uitgesplitst naar ernst en diabetestype, zo duidelijk is gemaakt. Maar hoe die relatie verklaard moet worden is veel minder duidelijk. Eén van de factoren die waarschijnlijk een rol spelen is vaatwandontsteking als gevolg van geactiveerde afweercellen.

Afweer- of immuun cellen worden in het beenmerg gevormd en rijpen daarna verder uit in de bloedbaan om ons te beschermen tegen infecties door bacteriën, virussen en andere micro-organismen. Er zijn al langer aanwijzingen

dat verhoogde ontstekingsactiviteit ook betrokken is bij atherosclerose of aderverkalking, het onderliggende proces bij hart- en vaatziekten. Daarbij is de laatste jaren steeds meer aandacht voor getrainde immuniteit van de aangeboren afweer. Hierbij kan kortdurende blootstelling aan een stimulus aanleiding geven tot een langdurig verhoogde ontstekingsactiviteit. Bij de *verworven* afweer is dergelijke activiteit specifiek gericht tegen de stimulus; denk maar aan de covidvaccinaties, waar het vaccin alleen de afweer tegen covid versterkt. Maar in het geval van de *aangeboren* afweer is deze activiteit aspecifiek, dus niet gericht tegen de stimulus alleen. Dat biedt weliswaar bescherming tegen verschillende infecties, maar werkt nadelig in de context van hart- en vaatziekten, omdat de ontsteking van de vaatwand atherosclerose (aderverkalking) kan verergeren. De vraag is of hypoglykemie een dergelijke stimulus is die het immuunsysteem activeert.

Om dat te onderzoeken voerden wij een uitgebreid onderzoek uit in Denemarken en Nederland, waarbij in totaal meer dan 100 mensen gedurende een uur aan een hypoglykemie werden blootgesteld. Tijdens het onderzoek werd op gezette tijden bloed afgenomen om immuuncellen te isoleren en verder te onderzoeken. Bovendien lieten we mensen na een dag, na 3 dagen en na een week nog eens terugkomen voor bloedafname. Ook maakten we echo's van het hart om de hartfunctie te meten.

De eerste resultaten van dat onderzoek laat ik hier zien. Op de horizontale as zijn de tijdstippen van de bloedafnames weergegeven. In rood, groen en blauw zijn de 3 de soorten afweercellen (granulocyten, lymfocyten en monocytten) weergegeven. In reactie op de hypoglykemie nemen deze allen in aantal toe. Hierna treedt een daling op, maar met name de aantallen lymfocyten en monocytten blijven gedurende een week verhoogd. Bij de zogenaamde monocytten treedt bovendien een interessant fenomeen op en dat is dat deze van karakter veranderen van klassieke naar de niet-klassieke vorm en juist die laatste is sterk pro-inflammatoir en derhalve pro-atherogeen van karakter. Dat is vervolgens ook terug te zien in de productie van ontstekingseiwitten, die vooral na 3 dagen sterk toeneemt en een week na de hypoglykemie nog steeds verhoogd is. Dit onderzoek laat dus zien dat één enkele hypoglykemie in staat is tot een week lang van verhoogde ontstekingsactiviteit. Nader onderzoek

binnen het project, onder meer in proefdieren, zal moeten laten zien of dit inderdaad bijdraagt aan aderverkalking.

Welke mensen lopen nu het grootste risico op hypoglykemieën? Ik vertelde al dat hypoglykemieën normaliter aanleiding geven tot herkenbare symptomen, zodat tijdig kan worden ingegrepen. Mensen die vaak hypo's hebben lopen kans hieraan te wennen. Dat klinkt positief, maar het leidt ertoe dat deze verschijnselen niet of veel minder optreden of niet of te laat als zodanig worden herkend of geïnterpreteerd. Dit wordt in het Engels 'Impaired Awareness of Hypoglycaemia' genoemd, in het Nederlands te vertalen met verminderde hypo-awareness of met hypo-unawareness. Bij type 1 diabetes gaat het naar schatting om 25-40% van de populatie, bij mensen met type 2 diabetes die insuline gebruiken komt het minder vaak voor, maar betreft het nog altijd één op de 10 patiënten. Hun risico op ernstige hypoglykemieën is bij deze mensen 6 tot 17 keer verhoogd.

Hoe ontstaat dit gewenningsproces dat leidt tot verminderde hypo-awareness? Daarvoor is het goed te kijken naar een klassieke stress-responscurve; met op de x-as de bloedglucose en op de y-as de stressrespons. Zodra de bloedglucose onder een bepaald niveau komt, in dit geval 4 mmol/l, zal er een respons optreden die sterker wordt naarmate de glucose verder daalt, totdat een maximale respons wordt bereikt. Indien er bij herhaling hypo's optreden treedt er echter gewenning op; de respons is minder en de curve verschuift naar links. De bloedglucose moet nu dieper dalen om eenzelfde respons op te wekken. Hypoglykemieën zorgen dus zelf voor een onderdrukte respons op een volgende hypoglykemie. Dit uit zich in verminderde awareness voor hypo's en dat leidt op zich weer tot een verhoogd risico op hypoglykemieën, waarmee de vicieuze cirkel rond is. Overigens is de awareness tijdens slapen ook verminderd en dat verklaart waarom ernstige hypo's vaker 's nachts optreden en waarom mensen vooral 's nachts bang zijn een hypo te krijgen.

De oorzaak (of onderliggend mechanisme) van dit gewenningsproces moet in de hersenen worden gezocht. De hersenen hebben immers het meest en meest direct te lijden van een hypo, omdat glucose de primaire bron van energie is, het verbruik hoog is en er een constante toevoer nodig is omdat de hersenen altijd 'aan' staan. De hersenen zijn ook het enige orgaan waar glucose min of meer vrijelijk in en uit kan stromen. Hier ziet u dat weerspiegeld in een PET-

scan waarin de gelabelde glucose, die na opname niet kan worden verbruikt, zich ophoopt in de hersenen. Omdat de hersenen zo afhankelijk zijn van een constante toevoer van brandstof, initiëren zij zelf de stressrespons in het lichaam in reactie op een hypoglykemie.

Dat is goed te zien aan functionele MRI-scans van de hersenen gemaakt tijdens een hypoglykemie. Links ziet u de normale reactie met een toename van activiteit in het gebied van de thalamus met ook normaal optreden van hypoglykemieverschijnselen. Rechts is de situatie te zien van mensen met diabetes en sterk verminderde awareness voor hypo's: tijdens hypoglykemie treden geen symptomen op en op de scan is nu geen toegenomen activiteit waarneembaar.

Een al wat ouder experiment uit mijn promotietijd illustreert dit nog wat meer. In dit onderzoek onderzochten we het effect van het inmiddels in onbruik geraakte geneesmiddel theofylline tijdens een hypoglykemie bij mensen met type 1 diabetes. Theofylline lijkt erg op cafeïne en werkt net als cafeïne stimulerend. Dat stimulerende effect wordt, althans deels, verklaard doordat theofylline en ook cafeïne de bloeddoorstroming in de hersenen vermindert. In de linker figuur kunt u dat zien aan de oranje lijn. Bovendien is te zien dat theofylline de stijging tijdens hypoglykemie remt. Er stroomt minder bloed en dus komt er minder glucose als brandstof in de hersenen terecht. In de rechter figuur is te zien dat de verschijnselen die de proefpersonen rapporteerden tijdens hypoglykemie waren toegenomen onder invloed van theofylline. Dat effect is het sterkst zichtbaar aan de middelste balk tijdens milde hypoglykemie. Door theofylline schuift de curve dus weer wat op naar rechts, al komt dat vooral doordat we in de hersenen hoger in de dosis-responscurve terecht komen.

Als een afname in bloeddoorstroming de reacties op een hypoglykemie stimuleren, kan je je afvragen of verminderde awareness voor hypo's bij mensen met diabetes het gevolg is van een toename in hersendoorbloeding. Om dat te onderzoeken maakten we gebruik van geavanceerde MR-technieken in samenwerking met Arend Heerschap en Marinette van der Graaf van de afdeling experimentele radiologie in het Radboudumc. Hier ziet u wat die experimenten precies inhielden. Proefpersonen kwamen om 8 uur 's morgens naar de MR-afdeling en kregen dan twee infusen ingebracht: één in een

slagader om elke 5 minuten bloed te kunnen afnemen en een andere voor de toediening van insuline en glucose. Daarna namen ze plaats op de MR-tafel, ja zo heet dat, en werden ze de scanner ingeschoven. Er werden MR metingen aan het hoofd verricht terwijl gelijktijdig met behulp van insuline een hypoglykemie werd veroorzaakt gedurende 45 minuten. We voerden die onderzoeken steeds bij 3 groepen proefpersonen uit: mensen zonder diabetes, mensen met type 1 diabetes en normale awareness voor hypoglykemieën en mensen met type 1 diabetes en verminderde awareness voor hypo's.

Het resultaat van dit onderzoek ziet u hier. U ziet hier 2 hersenscans van een deelnemer met type 1 diabetes en verminderde hypo-awareness die de hersendoorbloeding weergeven. Hoe roder en geler de scan, hoe sterker de doorbloeding is. Aan de scans is duidelijk te zien dat de hersenen tijdens hypoglykemie beter zijn doorbloed dan als de bloedglucose normaal is. Als we dat bij alle proefpersonen bepaalden, bleek deze toename tijdens hypoglykemie vooral op te treden bij mensen met type 1 diabetes en dan vooral bij degenen met verminderde hypo-awareness, hier weergegeven in rood, terwijl dit niet gebeurde bij mensen zonder diabetes.

Je kan je afvragen of die toegenomen hersendoorbloeding tijdens hypoglykemie ook betekent dat de hersenen meer glucose kunnen opnemen en verwerken. Om dat te onderzoeken maakten we gebruik van een andere MR techniek, zogenaamde ^{13}C spectroscopie. Met deze techniek kan je bepaalde magnetisch gevoelige isotopen meten. In dit geval ging dat om koolstof-13. In het lichaam bestaat ongeveer 1% van alle koolstof uit C-13 , de rest is het niet-magnetisch gevoelige C12 . Om de hoeveelheid C13 te verhogen, zodat we het in de hersenen konden meten, labelden we glucose dat we tijdens het hypoglykemie-experiment toedienden, hiermee. Dat wil zeggen dat één van de 6 koolstofatomen van het glucosemolecuul gelabeld werd met ^{13}C , zoals te zien aan het paarse bolletje op positie 1 van het molecuul. Met MR spectroscopie kan je dit label zichtbaar maken en volgen als het door de hersenen wordt opgenomen en tijdens de verwerking in verschillende metabolieten terecht komt. Je krijgt dan een zogenaamd spectrum, waarin de pieken verschillende van die metabolieten vertegenwoordigen. Via een rekenmodel kan je op die manier een indruk krijgen van de snelheid van glucoseverwerking, het glucosemetabolisme.

De linker figuur laat het glucosemetabolisme tijdens een hypoglykemie zien bij proefpersonen met type 1 diabetes in rood en bij degenen zonder diabetes in blauw. Zoals te zien is, ligt de verwerking van glucose bij mensen met type 1 diabetes tijdens een hypoglykemie op een hoger niveau dan bij mensen zonder diabetes. Je zou verwachten dat ook het transport van glucose over de bloed-hersenbarrière op een hoger niveau zou liggen bij de proefpersonen met diabetes. Maar tot onze verbazing bleek dat niet zo te zijn. Zowel bij normale bloedglucose als tijdens een hypoglykemie waren er geen verschillen tussen mensen met en zonder type 1 diabetes. Tijdens hypoglykemie nam de glucoseopname in beide groepen in gelijke mate af. Het hogere metabolisme wordt dus niet verklaard door meer glucosetransport over de bloed-hersenbarrière.

Wat is dan wel de verklaring? Daarvoor is het goed om nog eens terug te gaan naar het model van het glucosemetabolisme. Wat ik u net niet liet zien is dat lactaat vanuit het bloed in de hersenen kan worden opgenomen, vervolgens kan worden omgezet in pyruvaat en dan op dezelfde manier wordt verwerkt als glucose. En daarom onderzochten we met een andere MR spectroscopietechniek wat er met lactaat in de hersenen gebeurt tijdens hypoglykemie. Bij mensen met diabetes en een normale awareness voor hypo's en vrijwilligers zonder diabetes veranderde lactaat in de hersenen niet, maar bij mensen met verminderde hypo-awareness vonden we een daling van maar liefst 20%. Onze conclusie was dat lactaat hier gebruikt wordt als alternatieve brandstof om het tekort aan glucose te compenseren. Maar er waren ook critici die vroegen of er niet gewoon minder lactaat in de hersenen werd opgenomen bij deze mensen.

Daarvoor bedachten we een nieuw experiment. U kent lactaat waarschijnlijk wel als melkzuur uit de sportwereld. Bij te intensieve inspanning is er in de spieren te weinig zuurstof om glucose te verbranden. De verbranding vindt dan zonder zuurstof plaats en daarbij komt lactaat vrij. In de volksmond heet dat verzuring en inderdaad neemt de zuurgraad in het bloed toe. Een van de sportvormen waar veel lactaat bij vrijkomt is *High-Intensity-Interval-Training* of HIIT. Het is een vorm van sporten die de laatste tijd erg populair is geworden en die bestaat uit sessies met korte explosieve inspanningsoefeningen. We onderwierpen onze proefpersonen aan een HIIT-sessie die bestond uit 3

periodes van 30 seconden zo hard mogelijk fietsen op een fietsergometer, een soort hometrainer. U kunt aan de figuur zien dat dit bij alle drie groepen deelnemers leidde tot een meer dan 15-voudige stijging van de melkzuurspiegel. Hierna brachten we de bloedglucose omlaag en legden we hen in de MR-scanner om lactaat in de hersenen te meten.

Lactaat werd gemeten in de temporaalkwab van de hersenen, in een gebied met zo weinig mogelijk bloedvaten. Aan het spectrum kunt u aan de stijging van de 2-koppige piek duidelijk zien dat de hoeveelheid lactaat in de hersenen na de HIIT-sessie duidelijk toeneemt. Maar hoewel er geen verschil was tussen de drie groepen in lactaatconcentraties in het bloed, bleek de concentratie in de hersenen hoger te zijn bij mensen met diabetes dan die zonder diabetes, en met name bij degenen met een verminderde awareness voor hypoglykemieën. Als we vervolgens doorgingen met meten, sloeg de concentratie in de hersenen bij deze mensen opnieuw om naar een daling onder de uitgangswaarde, terwijl dat bij de andere 2 groepen niet of nauwelijks gebeurde. Het is nu duidelijk dat dit niet wordt veroorzaakt door geringer transport; integendeel, het transport van lactaat naar de hersenen is juist toegenomen. Bij mensen met diabetes die hun hypo's niet goed voelen wordt tijdens een hypoglykemie dus zowel meer lactaat in de hersenen opgenomen als in verhoogde mate gebruikt als alternatieve brandstof. En de hersenen worden dus ook beter doorbloedt.

In het laatste experiment dat we uitvoerden, onderzochten we vervolgens het verband tussen lactaat en hersendoorbloeding. Deelnemers met type 1 diabetes ondergingen opnieuw een hypoglykemie-experiment in de MR-scanner. Een maal kregen ze daarbij lactaat via een infuus toegediend; een andere keer kregen ze een placebomiddel. De gehele tijd werd de hersendoorbloeding gemeten. En wat je aan rodere kleur van de scans kan zien is dat de doorbloeding tijdens toediening van lactaat duidelijk is toegenomen. Aan de figuur rechts is te zien dat dit direct gebeurt en daarna ook niet meer verandert. Dit duidt erop dat lactaat in de hersenen dus een hele prominente rol speelt bij het ontstaan van verminderde awareness voor hypoglykemieën bij mensen met diabetes. Het wordt in verhoogde mate opgenomen in de hersenen, het verbruik ervan is toegenomen en het zorgt ook voor meer hersendoorbloeding.

Je kan je afvragen waarom dit eigenlijk gebeurt, wat het doel hiervan is. Deze aanpassingen zijn er waarschijnlijk op gericht de hersenen te beschermen tegen schade als gevolg van een tekort aan brandstof (lees: glucose) tijdens hypoglykemieën. Het verklaart mogelijk waarom hersenschade, ook bij mensen met zeer frequente hypoglykemieën, toch maar weinig voor komt. Dat is het goede nieuws. Het slechte nieuws is dat dit geen of niet voldoende bescherming biedt tegen ernstige hypoglykemieën, die juist vaker optreden. Daarom onderzochten wij onlangs bij een grote groep mensen met type 1 en type 2 diabetes het cognitief functioneren tijdens een zogenaamde level-2 hypoglykemie met een rekentest. Niet verbazingwekkend kunnen mensen tijdens een hypo minder goed rekenen, maar opvallend genoeg deed iedereen het even slecht; mensen met verminderde awareness voor hypo's deden het dus niet beter. En dit verklaart dan ook hun verhoogde risico op ernstige hypo's, waarbij hulp van derden nodig is.

Hoe is de stand van zaken nu? Sinds 2006 hebben we een aantal maal bij de type 1 diabetespopulatie van het Radboudumc de prevalentie van verminderde hypo-awareness gepeild. Toen we dat voor het eerst deden in 2006, bleek bijna 35% van de mensen te voldoen aan de criteria voor verminderde awareness. Dat is 5 jaar later niet veel veranderd, maar in 2016 lijkt zich een voorzichtige kentering aan te kondigen en bij de laatste peiling vorig jaar blijkt het percentage met verminderde awareness meer dan gehalveerd te zijn. De belangrijkste oorzaak van deze verbetering is waarschijnlijk het sterk toegenomen gebruik van zogenaamde glucosesensoren bij de behandeling van met name type 1 diabetes. Met deze apparaten kan de glucose continu, real-time, worden gevolgd, zodat te sterke stijgingen en dalingen van de glucose in een vroegtijdig stadium kunnen worden voorkomen. In 2016 werden glucosesensoren voor een klein deel van de diabetespopulatie vergoed, maar vanaf december 2019 is vergoeding van één van deze sensoren voor iedereen met type 1 diabetes beschikbaar gekomen. In de peiling van vorig jaar gebruikte maar liefst 85% zo'n glucosesensor. Desondanks kampt nog altijd ongeveer één op de zes personen met type 1 diabetes met dit probleem

En als we kijken naar de consequenties hiervan kunnen we constateren dat deze mensen nog steeds een 3 maal zo hoog risico hebben op een ernstige

hypoglykemie in vergelijking met mensen met intacte awareness die hypo's wel tijdig voelen. We zijn er dus nog niet.

Wat kunnen we doen om de hypoglykemieproblematiek onder controle te krijgen? Er wordt veel gesproken over de kunstmatige alvleesklier en daar wordt ook in Nederland onderzoek naar gedaan. Met een kunstmatige alvleesklier wordt een systeem bedoeld waarbij de glucosesensor wordt verbonden met een insulinepomp. Via een controle-algoritme wordt de afgifte van insuline door de insulinepomp gestuurd door de glucosedata uit de sensor. We spreken dan ook wel over een closed-loopsysteem. Bij een volledig gesloten systeem hoeft de patiënt niets meer zelf te doen, maar een dergelijk systeem is nog niet officieel op de markt. Een systeem dat al wel kan worden toegepast is het semi- of hybrid-closed loopsysteem, waarbij patiënten bijvoorbeeld nog zelf insuline moeten toedienen bij maaltijden. Een recent onderzoek heeft laten zien dat behandeling met een semi-closed loopsysteem gedurende een half jaar het aantal hypoglykemieën bij mensen met type 1 diabetes en verminderde awareness voor hypo's met bijna 75% kon reduceren.

Kan die technologie ook de mate van awareness verbeteren bij deze mensen? In deze studie daalde met closed-loopsystemen het aantal ernstige hypoglykemieën eveneens met zo'n 75%. In de figuur daarnaast is het effect op mate van awareness te zien, waarbij een lagere score betere awareness betekent. Met closed-loopbehandeling neemt de score inderdaad af, hetgeen dus past bij verbeterde awareness. Maar het effect is mild en een score boven de 4 past nog steeds bij verminderde hypo-awareness. De meeste mensen bleven dus verminderd aware voor hypo's. De reden daarvoor is dat bepaalde verschillen in de hersenen tussen mensen met en zonder verminderde awareness, en die verband houden met hoe stressvol en onbehaaglijk hypo's worden ervaren, door de behandeling niet veranderden. Deze mensen behouden een bepaalde mate van onverschilligheid ten aanzien van hypoglykemieën en zijn dan minder geneigd deze te voorkomen of tijdig te behandelen.

Er zou ons dus alles aan gelegen moeten zijn om deze problematiek te voorkomen. De recent verschenen richtlijn voor glucose zelfmanagement van de Nederlandse internistenvereniging speelt daarop in door de keuze voor een glucosesensor en insulinebehandeling nadrukkelijk te laten plaatsvinden in

samenspraak tussen mensen met diabetes en hun behandelaars. Een stappenplan voorziet erin om voorkeuren, behandeldoelen en capaciteiten mee te laten wegen. Een gesloten systeem kan dan sneller worden ingezet als behandeldoelen niet worden gehaald en er voldoende motivatie voor is, zonder dat er hoeft te worden gewacht op verslechterde awareness of ernstige hypo's. Veel meer behandeling op maat om deze problematiek te voorkomen, maar wel degelijk gestoeld op wetenschappelijk bewijs dat laat zien dat met closed loopsystemen de beste glucoseregulatie is te bereiken. Overigens is ook de Engelse richtlijn in de richting aangepast.

Helaas blijkt de richtlijn daarmee te veel voor de troepen uit te lopen en dan met name de troepen die het geld beheren en gaan over de vergoedingscriteria. In een email van vorige maand oordeelt het zorginstituut dat zij de wetenschappelijke onderbouwing voor een breder indicatiegebied van glucosesensoren te beperkt vindt. Dat is op zijn zachtst gezegd teleurstellend en getuigt van weinig inzicht in de problematiek rondom glucoseregulatie en hypoglykemieën. Maar het betekent ook dat we nog beter moeten laten zien wat de impact is van hypoglykemieën op het leven van mensen met diabetes. Tegelijk moeten we niet vergeten dat niet iedereen met glucosesensoren en insulinepompen kan of wil behandeld worden en dat dergelijke apparaten in grote delen van de wereld eenvoudigweg niet beschikbaar zijn, zeker niet in landen waar de beschikbaarheid van insuline al een probleem is. Ook voor hen zullen oplossingen moeten worden gevonden om het risico op hypoglykemieën zoveel mogelijk te beperken.

Dames en heren, ik ben aan het einde gekomen van mijn rede. Ik heb u laten zien dat 100 jaar na de ontdekking van insuline als behandeling voor diabetes hypoglykemieën nog steeds heel veel voorkomen, dat deze direct of indirect de oorzaak zijn van chronische hyperglykemie en de achtbaan aan glucoseschommelingen, en op lange termijn schade kunnen veroorzaken aan hart- en bloedvaten. We zullen alles op alles moeten zetten om hypoglykemieën uit de levens van mensen met diabetes te bannen, naar een leven dus zonder pieken of dalen; daarmee zal niet alleen de kwaliteit van leven stijgen, maar gezien de kortere levensverwachting, juist ook de levensduur zelf.

Ik wil graag afsluiten met het bedanken van een aantal mensen, die me gebracht hebben waar ik nu ben. De lijst is te lang om iedereen apart te noemen, maar een aantal kan en wil ik niet onbesproken laten.

Ik dank het bestuur van de universiteit van Maastricht en het Maastricht universitair medisch centrum voor het in mij gestelde vertrouwen.

Mijn dank gaat daarnaast nadrukkelijk uit naar al die mensen met diabetes die ik heb mogen begeleiden of die bereid waren om deel te nemen aan onze onderzoeken en die me hebben laten zien wat het hebben van diabetes in het dagelijks leven betekent. Als het mij is gelukt daar iets van over te brengen, dan is de dag wat mij betreft al geslaagd.

Hooggeleerde Stehouwer, beste Coen, hooggeleerde Schaper, beste Nicolaas, ik dank jullie voor het aanbod om naar Maastricht te komen en voor de kans die jullie mij hebben geboden mijn onderzoek op diabetesgebied verder vorm te geven en uit te breiden. Ook dank aan de leden van het management team van de Maastricht Studie voor het warme welkom en het mij wegwijs maken in de complexiteit van de Maastricht studie.

Hooggeleerde Brouwers, beste Martijn, ons kennismakingsgesprek vond plaats in een vrijwel verlaten wegrestaurant langs de A73. Veel troostelozer kon het niet zijn. We bleken en blijken over veel zaken hetzelfde te denken en als zo'n omgeving je een goed gevoel kan geven dan zit het wel goed dacht ik toen we op de parkeerplaats afscheid namen. Dat is ook uitgekomen. Ik waardeer onze samenwerking en de manier waarop je leidinggeeft aan de onderafdeling endocrinologie en ik kijk uit naar jouw oratie volgend jaar.

Ik bedank ook graag mijn nieuwe endo-collega's Marleen, Bas, Stijn en Sabine, voor het hartelijke welkom in Maastricht en met name voor hun onvermoeibare geduld als ik weer eens aanklopte met een domme endovraag. Ik bedank hierbij ook de fellows voor hun collegialiteit, de prettige sfeer en de hulp die ik meer dan eens nodig had als ik weer eens vastliep met SAP. Ook dank ik de diabetesverpleegkundigen, verpleegkundig specialisten en diëtisten van het diabetesteam voor de warme ontvangst. Ik kijk er naar uit met jullie verder te werken aan nog betere diabeteszorg, zowel in als buiten het ziekenhuis.

Dan Nijmegen. Hooggeleerde Tack, beste Cees, we werken inmiddels meer dan 20 jaar samen. Het is onmogelijk om mijn waardering en dankbaarheid in een paar zinnen te vatten. Ik bewonder je scherpzinnigheid, je doelgerichtheid en je gave om direct tot essentie door te dringen. Daarnaast ben je oprecht en eerlijk en altijd bereid om je meningen te delen. Het was aan jou te danken dat wij de coördinatie van het Europese project, Hypo-RESOLVE, naar ons toe konden trekken en dat ik daar een leidende rol in kon spelen. Ik ben blij dat je me mijn overstap naar Maastricht gunde en dat dit onze samenwerking niet in de weg heeft gestaan. De alliantie tussen Nijmegen en Maastricht werkt wat dat betreft in ons voordeel.

Ik dank ook mijn collega-internist-diabetologen, diabetesverpleegkundigen en psychologen van de sectie diabetes van het Radboudumc in Nijmegen voor de jarenlange steun, collegialiteit en geweldige samenwerking, waar ik nu nog de vruchten van pluk. Mede door het overlijden van Bernadette hebben jullie een zware tijd achter de rug, maar met het aantrekken van een nieuwe collega hoop ik dat er weer betere tijden aanbreken.

Mijn dank gaat ook nadrukkelijk uit naar de promovendi die ik de afgelopen jaren heb mogen begeleiden. Jullie zijn de kurk waar de wetenschap op drijft en veel van wat ik heb laten zien is, vaak letterlijk, onder jullie handen ontstaan. Het geeft elke keer weer ongelooflijk veel voldoening om te zien hoe jullie je in korte (of soms iets langere) tijd weten te bekwamen op het gebied van de wetenschap. Heel fijn ook dat jullie bereid waren om onze besprekingen te plannen op mijn 'Nijmegen-dag'. Ik dank ook Evertine Abbink; geweldig dat we na onze promotietijd weer samenwerken.

Lieve pappa, hoe graag had ik gezien dat jij vandaag op de eerste rij had gezeten, maar helaas kan je dit niet meer meemaken. Meer dan 30 jaar geleden nam je zelf afscheid als hoogleraar, en hoewel je zonder veel moeite je baret aan de wilgen hing, omdat je genoeg had van de steeds stroperige bureaucratie (helaas pap, het is alleen maar erger geworden), weet ik dat je enorm trots zou zijn geweest en me 's avonds met tal van kwinkslagen zou hebben toegesproken. De gedachte daaraan maakt gelukkig veel goed.

Lieve mamma, wat moet ik zeggen; je zorg, liefde en steun zijn onnavolgbaar en onvolprezen, niet alleen voor mij maar voor iedereen die je lief is. Je bent

betrokken en geïnteresseerd in wat wij allemaal doen. Je houdt je op de hoogte, staat midden in de maatschappij, al sta je niet graag in het middelpunt van de aandacht en al helemaal niet op foto's. Tenzij het tussen de kleinkinderen is; dan straal je en dat kan en mag iedereen zien.

Lieve Karin, na mamma ken jij met het langst van allemaal. En misschien ook wel het best. We kunnen altijd van elkaar op aan, in goede maar ook minder goede tijden; dan hebben we aan een half woord genoeg. Ik ben geweldig trots op wat jij en Peter samen hebben bereikt, met elkaar, met jullie gezin met Tamar en Yente en met het bedrijf dat jij hebt opgezet en dat jullie daarna samen hebben uitgebouwd tot het instituut wat het nu is. Maar je blijft natuurlijk wel mijn kleine zusje he.

Lieve Ruben en Evi, het is fantastisch om jullie vader te zijn en te zien hoe jullie zijn opgegroeid tot de twee mooie mensen die jullie nu zijn. In veel opzichten verschillend en een eigen weg bewandelend, maar tegelijk ook echt broer en zus. Ik geniet van jullie verhalen, de discussies en voor de spiegel die jullie me soms voorhouden, maar bovenal ben ik enorm trots op jullie.

Lieve Ginette, ik laaf me aan je enthousiasme, warmte en spontaniteit. Overal vol voor gaan betekent poli's afwerken in het weekend, maar ook vooraan staan bij muziekoftredens, sporten en een groot hart voor de mensen om je heen. Lieve Ginette, jij kreeg mij op de dansvloer, ik kreeg jou op de mountainbike, al is die verhouding door corona wel een beetje scheef gegroeid. Maar of het nou op de dansvloer is of op een modderige singletrack, als we samen zijn is het leven mooi.

Ik heb gezegd.