

# De interactie tussen de glucoseregulatie en slaap kenmerken in patienten met een type 1 Diabetes Mellitus

Gepubliceerd: 06-01-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

- Het bestuderen van het effect van een hyperglycemische ontregeling op de slaap karakteristieken (duur en/kwaliteit) in patienten met DM1 ' Wat zijn de effecten van een gecontroleerde hyperglycemie op de slaap karakteristieken (duur en/or...

|                             |                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                         |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                                |
| <b>Type aandoening</b>      | Glucosemetabolistestoornissen (incl. diabetes mellitus) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                   |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON34292

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Interactie tussen glucoseregulatie en slaap in patienten met DM1

## Aandoening

- Glucosemetabolistestoornissen (incl. diabetes mellitus)

### Synoniemen aandoening

glucosemetabolisme stoornissen, suikerziekte

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Leids Universitair Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W, Beurs Diabetes Fonds

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Glucoseregulatie, Slaap kenmerken, Type 1 Diabetes Mellitus

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

1. Glucoseregulatie dmv een onderhuidse subcutane glucose sensor
2. Het basale glucose metabolisme: plasma glucose and insuline levels, endogene glucose productie (EGP), rate of appearance of glucose (Ra), rate of disappearance of glucose (Rd ) of glucose gemeten dmv infusie van [6,6-2H<sub>2</sub>] glucose
3. Insuline-medieerde glucose metabolisme dmv de hyperinsulinemische euglycemische clamp technique: endogene glucose production (EGP), rate of appearance of glucose (Ra), rate of disappearance of glucose (Rd ) of glucose gemeten dmv infusie of [6,6-2H<sub>2</sub>] glucose, glucose infusie snelheid (GIR)
4. Indirecte calorimetrie: basale energie verbruik, respiratie coefficient (RQ), glucose and vet oxidatie snelheden
5. Objectieve slaap kenmerken dmv polysomnografie (PSG) : totale slaap tijd (TST), % REM slaap, % stage 1 slaap, % stage 2 sleep, % stage 3 (SWS) sleep, % wakker, apneu-hypopneu index (AHI), hartslag
6. Sympathische zenuw activiteit : variabiliteit in de hartslag

7. Subjectieve slaap en vermoeidheid dmv gevalideerde slaap vragenlijsten.

9. Plasma concentraties: totale cholesterol (TC), HDL-C, LDL-C, triglycerides (TG), glucose, insuline, glucagon, free fatty acid (FFA), totale glycerol, leptine, cortisol, groei hormoon (GH), lactaat, isotoop verrijking van [6,6-2H<sub>2</sub>] glucose

10. Dieet, lichamelijke activiteit, actigrafie dmv dagboeken

### **Secundaire uitkomstmaten**

- Slaap-waak cyclus dmv Actigrafie

- Diaries: Dieet, lichamelijke activiteit, Actigrafie

- Plasma concentraties: totale cholesterol (TC), HDL-C, LDL-C, Triglyceriden (TG), glucose, insuline, glucagon, vrije vetzuren (FFA), glycerol, leptine, cortisol, groei hormoon (GH), lactaat, isotoop verrijking van 6.6-2H<sub>2</sub> glucose

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Intensieve behandeling met insuline in combinatie met regelmatige zelfcontrole van de bloedsuikerspiegels kunnen de glucosetofwisseling bij patiënten

aanzienlijk verbeteren, maar geheel normaal wordt deze helaas niet. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de verhoogde HbA1c waarden bij patienten met DM1, die zelfs bij de goed ingestelde patienten verhoogd zijn, in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Slaap en glucoseregulatie:

Slaap speelt een belangrijke rol in het diurnaal ritme van de glucose tolerantie. Er is een sterke relatie tussen slaap duur en glucoseregulatie. Partiele slaap restrictie gedurende 1 of meerdere nachten induceert glucose intolerantie en een reductie in de acute insuline reponse als reactie op glucose in gezonde vrijwilligers. Ook heeft onze onderzoeksgroep recent aangetoond dat 1 enkele nacht slaap korter slapen de insulinegevoeligheid al met ~20% verlaagd in zowel gezonde vrijwilligers als patienten met een type 1 Diabetes Mellitus.

Naast de slaapduur, blijkt ook de slaapkwaliteit invloed te hebben op de glucoseregulatie. Selectieve onderdrukking van de slow wave sleep (SWS) bij gezonde vrijwilligers, zonder verandering in slaap duur, veroorzaakt een duidelijke glucose intolerantie gemeten met de i.v. glucose tolerantie test (ivGTT), wat aangeeft dat interferentie met de slaap kwaliteit de glucoseregulatie verstoort, welke waarschijnlijk veroorzaakt door een toename van de sympathische zenuw activiteit. De effecten van manipulatie van slaap kwaliteit op de insuline gevoeligheid, gemeten met een hyperinsulinemische euglycemische clamp methode, is nog niet uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers en patienten met DM1.

De metabole regulatie heeft invloed op de slaap kwaliteit:

Patienten met diabetes mellitus hebben een ander slaap patroon. Lamond et al. hebben aangetoond dat ongeveer 1/3 van de patienten met diabetes mellitus rapporteerd moeilijkheden met slapen. andere studies hebben aangetoond dat patienten met DM2 meer moeilijkheden hebben om in slaap te komen, in slaap te blijven, en vermoeider overdag zijn dan gezonde vrijwilligers.

Er is weinig bekend over het slaappatroon in patienten met een DM1. Onderzoek heeft laten zien dat patienten een andere slaap architectuur hebben dan gezonde vrijwilligers. Ze slapen lichter, en hebben minder slow wave slaap (SWS) gedurende de eerste helft van de nacht.

Wij denken dat hyperglycemie in patienten met DM1 de slaapduur en/of kwaliteit beïnvloed. Als het blijkt dat dit waar is, krijg je een vicieuze cirkel: hyperglycemische ontregeling verstoort de slaapduur en-kwaliteit, en een verstoorde slaapduur/ kwaliteit leidt weer tot insuline resistentie en een gestoorde glucose tolerantie.

Het doel van deze studie is om de volgende hypothesen te onderzoeken:

- Hyperglycemie verandert de slaap (o.a.. slaapduur en -kwaliteit) bij patiënten met DM1
- Verminderde slaap kwaliteit vermindert de insuline-gemedieerde glucoseregulatie in gezonde vrijwilligers en patiënten met DM1

## **Doel van het onderzoek**

- Het bestuderen van het effect van een hyperglycemische ontregeling op de slaap karakteristieken (duur en/kwaliteit) in patiënten met DM1
- ' Wat zijn de effecten van een gecontroleerde hyperglycemie op de slaap karakteristieken (duur en/or kwaliteit) in patiënten met DM1"?
- Aan de andere kant, bestuderen wat het effect is van een verminderde slaap kwaliteit op de basale en insuline-gemedieerde glucoseregulatie in gezonde vrijwilligers en patiënten met DM1.
- 'Wat is het effect van selectieve suppressie van de slow-wave slaap (SWS) op de basale en insuline-gemedieerde glucoseregulatie bij gezonde vrijwilligers en in patiënten met DM1'

## **Onderzoeksopzet**

Deze studie is een prospectieve interventie studie.

Patiënten met type 1 slapen 4 nachten in ons onderzoekscentrum:

Studiedag 1: nacht met normale slaap en slaapregistratie om te wennen aan het slapen in het ziekenhuis en om patiënten met een slaapstoornis uit te sluiten.

Studiedag 2: normoglycemische nacht met normale slaap en slaapregistratie. De volgende ochtend wordt een hyperinsulinemische euglycemische clamp procedure gedaan om de basale en insulin-gemedieerde glucoseregulatie te meten.

Studiedag 3: hyperglycemische nacht (dmv 50% reductie in de basale en bolus insuline infusies) met slaapregistratie om te kijken wat het effect van een hyperglycemie is op de slaapkarakteristieken. Deze onderzoeksdag vindt alleen plaats bij patiënten met een type 1 DM

Studiedag 4: nacht met een verstoring van de slaapkwaliteit.

Selectieve onderdrukking van de slow-wave slaap, zodat de proefpersoon in een lichtere slaapstadia terechtkomt.

De volgende ochtend wordt een hyperinsulinemische euglycemische clamp procedure gedaan om de basale en insulin-gemedieerde glucoseregulatie te meten.

De volgorde van de nachten 2, 3 en 4 zal willekeurig worden bepaald.

Gezonde vrijwilligers slapen 3 nachten in ons onderzoekscentrum:

Studiedag 1: nacht met normale slaap en slaapregistratie om te wennen aan het slapen in het ziekenhuis en om patienten met een slaapstoornis uit te sluiten.

Studiedag 2: normoglycemische nacht met normale slaap en slaapregistratie. De volgende ochtend wordt een hyperinsulinemische euglycemische clamp procedure gedaan om de basale en insulin-gemedieerde glucoseregulatie te meten.

Studiedag 3: nacht met een verstoring van de slaapkwaliteit.

Tijdens deze nacht wordt selectief de slow-wave slaap onderdrukt, zodat de proefpersoon in een lichtere slaapstadia terechtkomt.

De volgende ochtend wordt een hyperinsulinemische euglycemische clamp procedure gedaan om de basale en insulin-gemedieerde glucoseregulatie te meten.

De volgorde van de nachten 2, 3 en 4 zal willekeurig worden bepaald.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

euglycemische nacht vs. hyperglycemische nacht normale slaap vs. selectieve suppressie van de slow-wave sleep.

### **Inschatting van belasting en risico**

Belasting van het onderzoek:

De gezonde controles zullen 3 nachten en de patienten met DM1 zullen 4 nachten in ons onderzoekscentrum slapen met slaapregistratie: 2 nachten normale slaap, 1 hyperglycemische nacht, 1 nacht met selectieve suppressie van de slow wave sleep (SWS). De proefpersonen zullen hiervan geen gezondheidsrisico ondervinden. Aaneensluitend op studiedag 2 (normoglycemische nacht) en op de nacht met selectieve onderdrukking van de slow-wave sleep zullen de proefpersonen de gehele dag in het ziekenhuis zijn voor de hyperinsulinemische euglycemische clamp procedure. Tijdens deze onderzoeksdagen, ligt de proefpersoon op bed en wordt er bloed afgenomen via een infuus.

- basaal experiment: infusie van gelabeld glucose (6.6-2H2 glucose) .

Gelabeld betekent dat de kern van een waterstofdeeltje is verzwaard met een extra neutron. Dit gelabeld product is niet radio-actief, van het toedienen van het gelabeld glucose verwachten we geen bijwerkingen.

- hyperinsulinemische euglycemische clamp procedure: naast gelabeld glucose starten we met de intraveneuze infusie van insuline en glucose. Vanwege het frequent controleren van de bloedglucosegehalte (elke 5 min) is het optreden van een hypoglycemie zeer onwaarschijnlijk. De dosering van glucose wordt aangepast afhankelijk van het gemeten bloedglucose.

Hyperglycemische nacht: Halvering van de basale en bolus bolussen van de

onderhuidse insuline pomp, waardoor er een hyperglycemie wordt bereikt. Aangezien we de patient goed instrueren om klachten van een hyperglycemie te herkennen, verwachten we geen bijwerkingen. Ook houden we de patient gedurende de gehele nacht goed in de gaten.

## Contactpersonen

### Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
2333 ZA Leiden  
NL

### Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
2333 ZA Leiden  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Informed consent

Insuline therapie middels een subcutane insuline pomp  
HbA1c <8.0 in het jaar voorafgaand aan de studie  
Niet-rokend  
Leeftijd tussen 18-65 jaar  
<4 koppen koffie per dag  
<2 glazen alcohol per dag

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Slaapstoornissen  
Psychiatrische ziektes en/of gebruik van antidepressiva of antipsychotica  
Nachtdiensten in de afgelopen 3 maanden  
Zwangerschap  
Chronisch gebruik van slaap medicatie en/of melatonine  
Gebruik van medicatie die het glucosemetabolisme kan beïnvloeden (o.a. prednison ,  
betablokkers)  
Gebruik van aspirine/prokinetica  
Nier, lever of andere endocriene ziekte  
Jetlag (= gereisd door tijdzones) gedurende 1 maand voor start studie  
Bekend met hart afwijkingen  
moeilijkheden met inbrengen i.v. infuus

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                           |
|------------------|---------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek     |
| Onderzoeksmodel: | Anders                    |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd       |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd   |
| Controle:        | Actieve controle groep    |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk |

### **Deelnemers**

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 01-08-2010               |



Aantal proefpersonen: 20  
Type: Verwachte startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

### In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL32246.058.10 |