

# Effect van rillen op verschillende intensiteiten (door acute blootstelling aan kou) op de 24-uurs glucose profielen van personen met pre-diabetes en personen met type 2 diabetes

Gepubliceerd: 10-08-2022 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Hoofddoel: Om te bepalen of acuut rillen resulteert in een verlaging van de 24-uurs oppervlakte onder de curve (AUC) voor interstitiële glucose bij pre-diabeten en patiënten met type 2 diabetes mellitus. (In de praktijk lopen deze 24-uurs interval...

|                             |                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                         |
| <b>Status</b>               | Beëindigd                                               |
| <b>Type aandoening</b>      | Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                   |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53644

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Rillen en glucose profielen

### Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

### Synoniemen aandoening

Diabetes Type 2, insulineresistentie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universiteit Maastricht

**Overige ondersteuning:** ZonMW

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Glucose homeostase, Overgewicht/obesitas, Pre-diabetes/Type 2 diabetes, Ril thermogenese

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksparameter is het 24-uurs bloedglucoseprofiel, uitgedrukt als de 24-uurs oppervlakte onder de curve (AUC) van interstitiële glucosespiegels, bepaald door continue glucosemonitoring, waarbij de 24-uurs AUC vóór rillen wordt vergeleken met 24-uurs AUC na het rillen.

(In de praktijk lopen deze 24-uurs interval van  $\pm 14:00$  (3 uur na beëindiging van het rilprotocol) tot  $\pm 14:00$  de dag erop. Voor de dag waarop gerild wordt betreft dit dag 5-6, voor de controle dag zonder rillen is dat dag 1-2.

### Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksparameter is de 24-uurs AUC voor interstitiële glucose, waarbij mild rillen worden vergeleken met matig rillen.

(De 24-uurs periode na zowel mild als matig rillen loopt dan van  $\pm 14:00$  op dag 5 tot dezelfde tijd op dag 6).

## Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) en de bijbehorende comorbiditeiten vormen wereldwijd een groot gezondheidsprobleem. Hoewel leefstijlstrategieën, zoals lichaamsbeweging en door voeding geïnduceerd gewichtsverlies effectieve interventies zijn om de ontwikkeling en progressie van de ziekte tegen te gaan, blijft de prevalentie ervan toch toenemen. Daarom zijn alternatieve therapeutische strategieën noodzakelijk. Een dergelijke methode die steeds meer aandacht krijgt, is blootstelling aan kou. Eerder hebben we aangetoond dat het blootstellen van T2DM-patiënten aan milde verkoudheid (14-16 °C) gedurende 6 uur per dag gedurende 10 opeenvolgende dagen hun insulinegevoeligheid met ~43% verhoogde. Deze opmerkelijke verbetering in insulinegevoeligheid ging gepaard met GLUT-4-translocatie in de skeletspier van deelnemers, wat waarschijnlijk de verbeteringen in insulinegevoeligheid veroorzaakt. Vervolgonderzoek suggereerde dat een zekere mate van spieractivering/rillen een voorwaarde lijkt te zijn voor de door kou geïnduceerde verhoging van de insulinegevoeligheid van de skeletspieren. Bij mensen is er echter zeer weinig informatie beschikbaar over de effecten van rillen op het glucosemetabolisme, vooral bij metabool verstoorde personen. Daarom willen we in deze studie voor het eerst de acute effecten onderzoeken van verschillende intensiteiten van rillen op de glucosehomeostase bij personen met overgewicht/obesitas met een lichte verstoring van de bloedglucosewaarden (pre-diabete), evenals bij T2DM-patiënten. Daartoe willen we ons richten op klinisch relevante glycemische parameters door middel van continue glucosemonitoring, die in toenemende mate wordt gebruikt bij T2DM-behandeling en preventie.

## Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

Om te bepalen of acuut rillen resulteert in een verlaging van de 24-uurs oppervlakte onder de curve (AUC) voor interstitiële glucose bij pre-diabeten en patiënten met type 2 diabetes mellitus. (In de praktijk lopen deze 24-uurs interval van  $\pm 14:00$  (3 uur na beëindiging van het rilprotocol) tot  $\pm 14:00$  de dag erop. Voor de dag waarop gerild wordt betreft dit dag 5-6, voor de controle dag zonder rillen is dat dag 1-2. Dit is verduidelijkt in het ABR-formulier en protocol (paragraaf 8.1).

Secundaire doelstelling:

Om te bepalen of het effect van acuut rillen het 24-uurs interstitiële glucoseprofiel (AUC) anders is bij verschillende intensiteiten van rillen (d.w.z. licht (1,5x ruststofwisseling [RMR]) versus matig (2,5x RMR) rillen) bij pre-diabeten en T2DM-patiënten. (De 24-uurs periode na zowel mild als matig rillen loopt dan van  $\pm 14:00$  op dag 5 tot dezelfde tijd op dag 6).

## Onderzoeksopzet

De huidige studie heeft tot doel de effecten te onderzoeken van rillen op verschillende intensiteiten (geïnduceerd door acute blootstelling aan koude) op de 24-uurs bloedglucoseprofielen (AUC) bij pre-diabeten en patiënten met T2DM. In deze gerandomiseerde cross-over studie ondergaan alle deelnemers twee perioden van beide acht dagen. Tijdens elke periode wordt in willekeurige volgorde een andere ril-intensiteit onderzocht. De eerste intensiteit van rillingen omvat mild (energieverbruik in rust tijdens blootstelling aan kou verhoogd met ten minste 1,5 maal) rillen, terwijl de tweede intensiteit van rillingen matig is (energieverbruik in rust verhoogd met ten minste 2,5 maal). Het rillen wordt veroorzaakt door acute blootstelling aan kou. Er zal een wash-out zijn van ten minste 2 weken tussen de twee periodes van het onderzoek

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

In een gerandomiseerde volgorde ondergaan de deelnemers twee ril sessies met verschillende intensiteiten veroorzaakt door acute blootstelling aan kou. De eerste intensiteit is 1,5 maal de ruststofwisseling (RMR) bepaald tijdens een thermoneutrale toestand. De tweede rillingintensiteit is 2,5 keer de RMR.

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

Tijdens deze studie zullen we het effect onderzoeken van verschillende ril-intensiteiten (geïnduceerd door blootstelling aan koude) op 24-uurs bloedglucoseprofielen bij deelnemers met een verschillende metabole gezondheidsstatus (pre-diabeten en T2DM-patiënten). Dit onderzoek zou mogelijk kunnen leiden tot de ontwikkeling van nieuwe strategieën om T2DM te voorkomen en te behandelen. Deze studie zal geen voordelen opleveren voor de deelnemers en de grootste last zal de tijdsinvestering, blootstelling aan kou/rillen, bloedafname en aanvullende levensstijlvereisten zijn. Zo zullen deelnemers de onderzoeksfaciliteit op 7 verschillende gelegenheden bezoeken, wat een geschatte tijdsinvestering van in totaal 15 uur zal vergen. Bovendien zullen de proefpersonen worden gevraagd om gedurende elke interventieperiode op dag 1, 2 (alleen ontbijt), 4, 5, en 6 een gestandaardiseerd dieet te eten en een bepaald niveau van fysieke activiteit aan te houden gedurende 1 week, wat hun keuze aan dagelijkse activiteiten kan beperken. Tevens wordt aan de proefpersonen gevraagd om op dag 2, 3, 7 en 8 een voedingsdagboek bij te houden wat de proefpersoon wat tijd zal kosten. De blootstelling aan kou zelf kan ongemak veroorzaken. Uit eerdere onderzoeken weten we echter dat het over het algemeen goed wordt verdragen door deelnemers aan het onderzoek. Er wordt niet verwacht dat de blootstelling aan kou de kerntemperatuur van het lichaam substantieel zal verlagen. De gebruikte technieken zijn veilig, maar bloedafname kan een plaatselijk hematoom veroorzaken. Door gebruik te maken van state-of-the-art technieken en de nodige steriliteitsmaatregelen te nemen, worden de risico's geminimaliseerd. Metingen uitgevoerd tijdens het tijdsverloop van het onderzoek kunnen mogelijk leiden tot onverwachte medische bevindingen. Deelnemers worden over dergelijke bevindingen geïnformeerd en eventueel geadviseerd contact op te

nemen met een arts. Indien een deelnemer niet geïnformeerd wil worden over nevenbevindingen, is deelname aan dit onderzoek niet mogelijk. Indien succesvol afgerond, zal de huidige studie het potentieel van rillen verduidelijken en kan het een aanvullende methode voor preventie en behandeling van T2DM. Bovendien zal het essentiële informatie verschaffen over de optimale toepassing van deze interventie.

## Contactpersonen

### Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50  
Maastricht 6200MD  
NL

### Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50  
Maastricht 6200MD  
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)**

Inclusie criteria voor alle deelnemers:

- 1) in staat zijn om schriftelijk informed consent te geven voor deelname aan de studie
- 2) Geschikte aderen voor het plaatsen van een infuus en het verrichten van een bloedafname
- 3) man of (postmenopausale) vrouw (minimaal een jaar na laatste menstruatie)
- 4) leeftijd tussen 40-75 jaar bij start van de studie
- 5) BMI  $\geq 27$  and  $\leq 38$  kg/m<sup>2</sup>
- 6) Stabiele eetgewoonten (geen toe- of afname in lichaamsgewicht  $> 5$ kg in de laatste drie maanden)
- 7) geen tekenen van actieve hart- en vaatziekten of nierziekten

Additionele include criteria voor pre-diabeten:

pre-diabets op basis van een van onderstaande criteria:

- beperkt glucose tolerant: plasma glucose waarden  $\geq 7.8$  mmol/l en  $\leq 11.1$  mmol/l 120 minuten na het drinken van een glucose drankje tijdens de OGTT bij screening
- verstoord nuchter glucose: nuchter glucose  $\geq 6.1$  mmol/l en  $\leq 6.9$  mmol/l
- insuline resistentie: glucose klaring  $\leq 360$  mL/kg/min, bepaald via de OGIS 120 waarde
- HbA1c tussen 5-7-6.4%

Additionele inclusie criteria voor type 2 diabetes patiënten:

- 1) gediagnosticeerd met type 2 diabetes voor minimaal 1.5 jaar voor de start van de studie
- 2) goed gereguleerde diabetes, gedefinieerd als HbA1c waarden  $< 8.5\%$
- 3) geen tekenen van actieve diabetes gerelateerde co-morbiditeiten zoals hart- en vaatziekten, diabetische voet, polyneuropathie en retinopathie.
- 4) houden zich aan een dieet of gebruiken orale glucose medicatie: metformine alleen of in combinatie met sulfonyleurea en/of DPP4 remmers voor minimaal 3 maanden.

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

Voor alle proefpersonen:

- 1) niet voldoen aan de inclusie criteria
- 2) deelname in een klinisch onderzoek met een investigational product gedurende de laatste drie maanden naar beoordeling van de onderzoeker.
- 3) oncontroleerbare hoge bloeddruk
- 4) Hb  $< 8$  mmol/L (mannen) of Hb  $< 7$  mmol/L (vrouwen)
- 5) alcoholconsumptie  $> 2$  eenheden per dag (mannen) en  $> 1$  eenheid per dag

(vrouwen)

6) niet geïnformeerd willen worden over toevalsbevindingen

7) meer dan > 2 uur per week aan sport doen

8) roken

9) Geacclimatiseerd zijn aan kou. Bijv. dagelijks een koude douche nemen, werken in een gekoelde omgeving, koud-water zwemmen, koud douchen binnen een maand voor de start van de studie

Voor pre-diabeten:

1) gediagnostiseerd met Type 2 diabetes

Voor type 2 diabeten:

1) insuline afhankelijk

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

### Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 21-11-2022

Aantal proefpersonen: 80

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 21-03-2023                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 01-05-2023                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |

## 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     | NL81053.068.22 |