

VU Research Portal

Biological risk factors and sleep-related risk factors of type 2 diabetes mellitus

Jansen-Koopman, A.D.M.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Jansen-Koopman, A. D. M. (2019). *Biological risk factors and sleep-related risk factors of type 2 diabetes mellitus: To refine characterization of high risk subjects and to identify novel risk factors*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

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

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Deel 1: Niet-modificeerbare biologische factoren

Momenteel kunnen we op basis van risicomodellen voor type 2 diabetes mellitus (T2DM), mensen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van T2DM redelijk nauwkeurig identificeren. Deze risicogroep is echter nog steeds heel groot, slechts een klein percentage ontwikkelt daadwerkelijk T2DM en degene die T2DM ontwikkelen hebben weer verschillende fenotypes. Informatie over de verschillende mechanismen die een rol spelen bij T2DM is essentieel voor het ontwikkelen van gepersonaliseerde preventiestrategieën en dit benadrukt dat de karakterisering van T2DM verder moet worden aangescherpt. De eerste doelstelling van dit proefschrift was daarom om niet-modificeerbare biologische factoren te onderzoeken die een rol zouden kunnen spelen in de ontwikkeling van T2DM en zouden kunnen bijdragen aan een verbeterde karakterisering van mensen die een verhoogd risico hebben op T2DM.

In het eerste deel van dit proefschrift, werden de incretine hormonen, glucagon en GAD65 antilichamen onderzocht als niet-modificeerbare biologische factoren. De deelnemers in hoofdstuk 2 en 3 maken deel uit van de Hoorn Maaltijd Studie, een prospectief cohort dat bestaat uit mensen uit de algemene bevolking. In **hoofdstuk 2** hebben we in 121 mensen zonder T2DM bij de start van het onderzoek, de associatie onderzocht tussen de respons van de incretine hormonen na een suikerwatertest en een maaltijdtest en de veranderingen in nuchtere glucose waarden 7 jaar later. Een lage GLP-1 respons na een suikerwatertest was geassocieerd met een steilere toename in nuchtere glucose waarden. Correcties voor versturende of verklarende variabelen, zoals indicatoren van insulinegevoeligheid, de functie van de bètacel of overgewicht, veranderden de associatie niet. We vonden geen associaties voor GIP en evenmin voor GLP-1 na de maaltijdtest. Hoewel dit de eerste prospectieve studie is, wijzen deze resultaten erop dat een verminderde GLP-1 respons voorafgaat aan een verslechterde glucose regulatie en dat dit een rol zou kunnen spelen in de ontwikkeling van T2DM.

Naast de rol van de incretine hormonen, hebben we in **hoofdstuk 3**, in dezelfde 121 personen uit de Hoorn Maaltijd Studie, de associatie onderzocht tussen de glucagon respons en nuchtere glucose waarden 7 jaar later. De respons van glucagon de eerste 30 minuten na de maaltijdtest was geassocieerd met een toename van nuchtere glucose waarden van 0.18 mmol/l (95%CI: 0.04-0.31, $p=0.01$), per eenheid stijging in de 'incremental area under the curve' van glucagon. Dit was gecorrigeerd voor mogelijke versturende variabelen zoals nuchtere glucagon waarden, nuchtere glucose waarden, nuchtere waarden van de incretine hormonen, indicatoren van insulinegevoeligheid en bètacel functie en BMI op baseline en 7 jaar later. Er was geen significante associatie tussen de glucagon respons na de eerste 30 minuten van de maaltijdtest en veranderingen in nuchtere glucose waarden en ook niet voor de glucagon respons na de suikerwatertest. Deze resultaten wijzen erop

dat een relatief verminderde glucagon suppressie gelijk na een maaltijd, voorafgaat aan een verslechterde glucose regulatie en dat dit een rol zou kunnen spelen in de ontwikkeling van T2DM.

Ten slotte hebben we in **hoofdstuk 4** een systematische review met meta-analyse uitgevoerd om de associatie te onderzoeken tussen de aanwezigheid van GAD65 antilichamen en de ontwikkeling van T2DM, in volwassenen zonder T2DM. Uit onze meta-analyse van 7 studies bleek dat diabetes auto-immuniteit, ofwel de aanwezigheid GAD65 antilichamen, geassocieerd was met een 3.36 (95% CI: 1.9-5.9) keer zo hoog risico op het krijgen van T2DM. In de verschillende sensitiviteitsanalyses die zijn uitgevoerd veranderde het resultaat niet. Echter, de geïncludeerde studies waren erg heterogeen door het gebruik van verschillende risicomaten, populaties en studie designs. Desalniettemin wijst onze meta-analyse erop dat in het algemeen de aanwezigheid van GAD65 antilichamen het risico op het ontwikkelen van T2DM verhoogt.

Deel 2: Slaap als een nieuwe en modificeerbare leefstijlfactor

Fysieke inactiviteit en een ongezond voedingspatroon zijn erkende leefstijl gerelateerde risicofactoren voor T2DM. Slechte slaap is een relatief nieuwe leefstijlfactor waarvan wordt gesuggereerd dat deze ook met T2DM is geassocieerd. In het tweede deel van dit proefschrift hadden we tot doel slechte slaap te onderzoeken als een mogelijk nieuwe modificeerbare leefstijlfactor die geassocieerd is met het ontwikkelen en de progressie van T2DM.

Om slechte slaap als risicofactor voor T2DM te onderzoeken, hebben we in **hoofdstuk 5** de associatie tussen sociale jetlag en het metabool syndroom en pre(T2DM) onderzocht. De term sociale jetlag staat voor een discrepantie tussen de biologische klok en de sociale klok. Deze term werd gedefinieerd als het verschil in het mediane tijdstip van de slaap tussen wekdagen en weekenddagen, waarbij het mediane tijdstip van de slaap wil zeggen: het midden tussen het moment van naar bed gaan en het moment van opstaan. We gebruikten cross-sectionele data van 1585 deelnemers van de Nieuwe Hoorn Studie. Er was sprake van effectmodificatie door leeftijd op zo'n manier dat sociale jetlag alleen in mensen jonger dan 61 jaar geassocieerd was met een hogere prevalentie van het metabool syndroom en (pre)T2DM, vergeleken met geen sociale jetlag en niet voor hen ouder dan 61 jaar. Voor pre(T2DM) vonden we prevalentie ratio's van 1.39 (95% CI: 1.1-1.9) voor mensen met 1-2h sociale jetlag en 1.75 (95% CI: 1.2-2.5) voor deelnemers met >2h sociale jetlag, in vergelijking met mensen met <1h sociale jetlag. Deze resultaten bevestigen dat zelf kleine veranderingen in circadiaan ritme geassocieerd zijn met negatieve gezondheidsuitkomsten, zoals pre(T2DM).

Naast deze minder bekende vorm van een verstoord circadiaan ritme onderzochten we in **hoofdstuk 6** het individuele en het gecombineerde effect van slaapduur, het doen van dutjes, slapeloosheid en het gebruik van slaapmedicatie in associatie met het metabool syndroom. Uit de cross-sectionele data van 1679 deelnemers

van de Nieuwe Hoorn Studie bleek dat het regelmatig doen van dutjes langer dan 30 minuten in vergelijking met het doen van geen dutjes geassocieerd was met een 1.7 (95% CI: 1.4-2.2) hogere prevalentie ratio voor het metabool syndroom. Daarnaast vonden we een 40% hoger risico op het hebben van het metabool syndroom bij het hebben van ≥ 2 slaapindicatoren vergeleken met geen van deze slaapindicatoren. Zowel in hoofdstuk 5 als 6 waren de middelomvang en nuchtere glucose aanzienlijk verhoogd in de mensen die meer sociale jetlag hadden en langer dutjes deden. Om een causaal verband aan te tonen zijn prospectieve studies nodig, maar de resultaten van hoofdstuk 5 en 6 suggereren dat de associatie tussen sociale jetlag en dutjes doen en het metabool syndroom en pre(T2DM) gedreven werd door viscerale obesitas en glucose metabolisme.

Wat betreft de progressie van T2DM, is het nog onduidelijk of insomnia vaker voorkomt in mensen met T2DM. Daarom hebben we in **hoofdstuk 7** een systematische review met meta-analyse uitgevoerd om de prevalentie van insomnia te bepalen en om de associatie tussen insomnia en metabole en glycemische parameters te onderzoeken in mensen met T2DM. Onze meta-analyse van 78 studies resulteerde in een prevalentie van (symptomen van) insomnia van 39% (95% CI: 34-45%) en daarnaast bleek insomnia schadelijke effecten te hebben op glycemische parameters in mensen met T2DM. De resultaten van deze meta-analyse werden echter beperkt door de hoge heterogeniteit tussen de studies en de lage methodologische kwaliteit van de studies die de associatie tussen insomnia en metabole en glycemische parameters onderzochten. Samengevat wijzen onze resultaten uit het tweede deel van dit proefschrift erop dat slechte slaap een belangrijke en modificeerbare risicofactor kan zijn voor het ontwikkelen en de progressie van T2DM.